

Claudina Mendes Horevicht
Jessica Rosa de Oliveira
Priscila Pimentel Berno
Ricardo Bonato de Camargo

Resumo As doenças cardíacas congênitas (DCC) são anomalias congênitas comuns, com uma prevalência estimada de 8 em cada 1.000 bebês nascidos vivos. Ocorrem como resultado de embriogênese anormal do coração, sendo associadas a mortalidade e morbidade significativas. O dano do coração é irreversível devido à falta de potencial de regeneração e, geralmente, os pacientes podem necessitar de intervenção cirúrgica. Com etiologia ainda indefinida, as DCCs têm sua patogênese associada a fatores genéticos e ambientais. Com isso, fatores de transcrição, genes específicos e vias de sinalização, responsáveis pela morfogênese cardíaca precoce, têm sido continuamente estudados em experimentos humanos e animais, assim como fatores de risco não hereditários, incluindo infecção por rubéola, teratógenos, idade materna e diabetes mellitus. O empenho na descoberta das causas das DCCs permite não apenas consolidar o conhecimento sobre suas causas multifatoriais, mas também fornece uma visão mais ampla para o desenvolvimento de novos métodos preventivos e de tratamento.

Palavras-chave: Doenças cardíacas congênitas. Doença cardíaca congênita síndrômica. Doença cardíaca congênita não síndrômica. Fatores genéticos. Fatores ambientais.

1. Introdução

As doenças cardíacas congênitas (DCC) são as anomalias congênitas mais frequentes entre os bebês, se apresentando em cerca de 8 em cada 1.000 nascidos vivos. Os defeitos cardíacos congênitos mais comuns são comunicação interventricular (CIV), comunicação interatrial (CIA), transposição de grandes vasos (TGV), persistência do canal arterial (PCA) e tetralogia de Fallot (TOF)^{1,2}. Classificada clinicamente em cianótica e acianótica, a DCC tem uma prevalência mundial variável³. Sua forma mais grave são os defeitos cardíacos congênitos cianóticos, caracterizados clinicamente pela coloração azulada das membranas mucosas (cianose), causada pelo aumento do nível de hemoglobina desoxigenada⁴.

As apresentações clínicas e a gravidade das DCC dependem de seus tipos ou subtipos. Porém, a maioria das crianças acometidas apresenta déficit de crescimento, tosse, infecções pulmonares repetidas, dificuldade

respiratória, intolerância ao exercício e cianose⁵. Os defeitos cardíacos congênitos são associados a complicações graves, como comprometimento cognitivo, afetando o paciente e seus familiares tanto emocional quanto financeiramente^{6,7}. Melhorias nos procedimentos cirúrgicos e diagnósticos melhoraram a sobrevida⁸, porém a mortalidade significativa entre crianças com DCC ainda são registradas⁹. A mortalidade de bebês com baixo peso ao nascer é maior, mesmo após a intervenção cirúrgica¹⁰.

Vários estudos sobre a etiologia das DCC foram realizados, mas sua etiologia molecular e seus mecanismos não foram totalmente esclarecidos. Os avanços nas técnicas moleculares, no entanto, têm permitido avaliar os defeitos de desenvolvimento do coração, possibilitando assim um conhecimento maior sobre morfologia e genética¹¹. Considera-se que os fatores genéticos desempenham um papel significativo na patogênese das DCCs¹².

Mutações pontuais de genes do fator de transcrição cardíaca, polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs), aneuploidia e variantes do número de cópias cromossômicas (CNV) estão diretamente associadas às DCCs^{13,14}. Da mesma forma, mutações em genes que codificam receptores e ligantes, que são responsáveis pelas vias de sinalização da morfogênese cardíaca, como Notch e Jagged, respectivamente, estão envolvidas na sua etiologia das DCC^{15,16}.

Fatores de transcrição cardíaca bem estabelecidos e altamente expressos em placas cardiogênicas, como NKX2.5, GATA4 e TBX5, foram extensivamente estudados em experimentos humanos e animais^{17,18}, sendo suas mutações associadas à maioria das DCC não sindrômicas¹⁹. Estudos funcionais em NKX2.5, GATA4 e TBX5 em pesquisas com animais indicaram alta reprodutibilidade dos resultados, sugerindo o modelo de herança monogênica da patogênese da DCC²⁰. Estudar a etiologia das DCC, portanto, é essencial para prever resultados clínicos, conhecer os riscos reprodutivos genéticos, rastrear fatores de risco genéticos nas famílias e antecipar o prognóstico. Estudos anteriores, por exemplo, indicam que pacientes com DCC podem desenvolver hipertensão pulmonar, o que torna a intervenção precoce necessária^{21,22}.

2. Embriogênese do coração

O coração é o primeiro órgão a se desenvolver, a partir do mesoderma, começando a bater por volta dos 22 dias de gestação²³. Seu desenvolvimento (embriogênese) nos primeiros dias de vida fetal envolve uma série de eventos, que incluem migração de células pré-cardíacas da linha primitiva, formação de 2 tubos cardíacos primitivos, fusão de tubos primitivos, looping cardíaco, septação cardíaca, formação de câmara cardíaca, formação do sistema de condução cardíaca e das artérias coronárias^{24,25}.

O processo de desenvolvimento do coração é um rigidamente regulado e requer uma interação complexa entre fatores de transcrição, vários genes específicos cardíacos e vias de sinalização. Tanto fatores genéticos quanto ambientais^{26,27} desempenham papéis essenciais durante o coração desenvolvimento. Mutações genéticas e alguns teratógenos podem interferir no desenvolvimento normal (embriogênese) do coração, levando a defeitos cardíacos congênitos²⁸.

Sinais endodérmicos, como BMP2, FGF8, crescente e Shh, atuam como indutores do mesoderma cardíaco, enquanto sinais inibitórios, como cordin, noggin, wnt1 e serrato são destinos mesodérmicos²⁹. O loop cardíaco, a formação de câmaras e a assimetria da esquerda para a direita estão sob controle da placa cardiogênica, que expressa os genes NKX2.5, GATA, HANDS e TBX5. No início do desenvolvimento cardíaco inicial, os genes NKX2.5 e MHC2A são essenciais, enquanto que, em estágios posteriores, os genes MEF2, HAND1 e HAND2 são ativamente transcritos³⁰.

O processo de regulação durante o desenvolvimento cardíaco é controlado pelos genes dos fatores de transcrição GATA e TBX5, fatores de crescimento como VEGF, FGF e PDGF e proteínas morfogênicas (BMP2, BMP4, BMP5). Além disso, os genes Foxf, que controlam o segundo campo cardíaco por meio da interação com TBX, estão ativamente envolvidos³¹.

3. Fatores etiológicos da DCC

Multifatorial, a etiologia da DCC envolve fatores genéticos e ambientais. Causas genéticas específicas podem ser detectadas em aproximadamente 40% dos casos e são extremamente heterogêneas, a exemplo de anomalias cromossômicas ou aneuploidias, que correspondem a cerca de 9% a 18% dos casos; variantes de número de cópias (CNVs), que variam entre 3 a 25% na DCC síndrômica e 3 a 10% na DCC não síndrômica; e distúrbios de gene único. A base genética da DCC pode ser dividida em síndrômica e não síndrômica, onde anormalidades congênitas são isoladas no coração^{32,33}.

3.1 Anomalias genéticas na DCC síndrômica

Várias síndromes comumente observadas são causadas por aneuploidias cromossômicas e CNVs, além da variação patogênica de genes únicos. As aneuploidias cromossômicas envolvem as trissomias e monossomias, como a síndrome de Turner, detectáveis por cariotipagem³⁴. As CNVs, por sua vez, são grandes deleções ou duplicações de DNA e patogênicas, que estão associadas à DCC síndrômica e correspondem à síndrome de deleção 22q11.2 (síndrome de DiGeorge), síndrome de deleção 1p36, deleção 7q11.23 (síndrome de Williams-Beuren), deleções terminais de 11q (síndrome de Jacobsen), deleção/duplicação 1q21.1 e síndrome de deleção 8p23.1, que pode ser detectada por hibridização fluorescente in situ e/ou microarranjo cromossômico³⁴⁻³⁹.

Além disso, descobriu-se que síndromes causadas por variantes de um único gene são geneticamente heterogêneas, incluindo mutações em fatores de transcrição e modificadores da cromatina – importantes para o desenvolvimento cardíaco normal. Etiologias de gene único, foram inicialmente detectadas por análises clássicas de ligação e sequenciamento direcionado de genes candidatos em parentes multigeracionais, onde vários membros da família foram afetados com DCC associada a síndromes³³.

3.2 Causas monogênicas na DCC não síndrômica

As variantes patogênicas relacionadas à DCC não síndrômica são divididas em fatores de transcrição, moléculas de sinalização celular e proteínas estruturais cardíacas. A expressão e a função desses fatores são relevantes para as linhagens progenitoras cardíacas, regulação espaço-temporal e formação da complexa estrutura tridimensional do coração⁴⁰. Fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento cardíaco foram identificados em estudos genéticos com múltiplos sistemas de modelos animais. Os membros da família Nkx, GATA e T-box constituem a rede reguladora central responsável pela cardiogênese normal e são genes causadores de DCC⁴¹.

3.2.1 Mutações no fator de transcrição Nkx2. 5

Foram relatadas pela primeira vez como causa de DCC não síndrômica, a partir da análise de 4 familiares com doença autossômica dominante⁴². O fenótipo comum associado às mutações Nkx2. 5 é o defeito do septo atrial, juntamente com anormalidades da condução atrioventricular. Desde então, mutações Nkx2. 5 foram observadas em um amplo espectro de DCC, incluindo defeito do septo atrial, tetralogia de Fallot (TOF), estenose aórtica subvalvar, atresia pulmonar e síndrome do coração esquerdo hipoplásico, assim como anormalidade na condução atrioventricular, levando a bloqueio cardíaco completo e morte cardíaca súbita⁴³.

Estudos demonstraram que mutações no homeodomínio de Nkx2. 5 são uma das causas de defeito do septo ventricular, enquanto mutações fora do homeodomínio podem resultar em TOF⁴⁴. Também foi relatado que camundongos portadores de mutações Nkx2. 5 recapitulam fenótipos cardíacos encontrados em humanos. A identificação de mutações Nkx2. 5 é benéfica para detecção de pacientes com risco aumentado de doença progressiva do sistema de condução, morte súbita cardíaca ou defeito do septo atrial assintomático⁴⁵.

3.2.2 Mutações nos membros da família GATA

Caracterizadas por domínios de dedo de zinco e de ativação transcricional, foram identificadas em pacientes com diferentes tipos de DCC. Mutações heterozigóticas em GATA4, por exemplo, foram encontradas pela primeira vez em defeitos septais cardíacos familiares⁴⁶, sendo associadas

com defeito do septo atrial, defeito do septo ventricular, defeito do septo atrioventricular, estenose pulmonar e TOF⁴⁷. Esses achados foram apoiados por relatos de fenótipos cardíacos semelhantes em camundongos haploinsuficientes para GATA4 ou portadores de mutações em GATA4⁴⁸.

Raras variantes de sequência em GATA5 foram relatadas em indivíduos afetados com DCC, incluindo válvula aórtica bicúspide (VAB), defeito do septo ventricular, TOF e dupla via de saída do ventrículo direito. A deleção genética de GATA5 e específica de células endoteliais de GATA5 usando Tie2-Cre em camundongos ocasionaram VAB⁴⁹. Mutações em GATA6 foram verificadas pela primeira vez em pacientes com tronco arterioso persistente⁵⁰, sendo envolvidas em uma variedade de DCC, incluindo TOF, dupla via de saída do ventrículo direito, transposição das grandes artérias, defeito do septo atrial e defeito do septo ventricular⁵¹. Modelos murinos, no entanto, apresentaram VAB, incluindo camundongos haploinsuficientes para GATA6 e os com deleção específica de segundo campo cardíaco de GATA6 usando Isl1-Cre⁵².

Recentemente, foi demonstrado que o GATA6 funciona como um fator pioneiro no desenvolvimento cardíaco, regulando a ativação transcricional de genes críticos associados ao desenvolvimento do coração, assim como linhagens endodérmicas, pâncreas e diafragma. Essas descobertas contribuem para a descoberta de mecanismos moleculares em diversos defeitos de desenvolvimento, como defeitos do trato de saída cardíaco, pâncreas e disgenesia do diafragma em pacientes com variantes distintas desse gene⁵³.

3.2.3 Família T-box

Consiste em importantes fatores de transcrição no desenvolvimento cardíaco. TBX5 e TBX1 estão respectivamente envolvidos na etiologia da síndrome de Holt-Oram e da síndrome de deleção 22q11.2^{54,55}. Além da relação com a DCC síndrômica, mutações em TBX5 e TBX1 foram identificadas em DCC não síndrômica, como TOF e defeitos do septo cardíaco^{56,57}. Outro membro da família, o TBX20, foi posteriormente implicado em DCC não síndrômica, incluindo defeitos do septo cardíaco, estenose da válvula mitral, cardiomiopatia dilatada e TOF⁵⁸.

3.2.4 Sinalização celular e moléculas de adesão

A sinalização Notch é importante para a diferenciação celular que regula o desenvolvimento de válvulas e câmaras cardíacas e está associada a DCC síndrômica e não síndrômica. Variantes em Notch1 foram a primeira causa genética relatada de doença da válvula aórtica, posteriormente descritas não apenas em DCC do lado esquerdo, como VAB e dupla via de saída do ventrículo direito, mas também TOF e outras DCC do lado direito^{59,60}.

Outra via de sinalização celular importante para o desenvolvimento cardiovascular é a sinalização nodal que regula o padrão esquerdo-direito. Mutações nodal foram relatadas em pacientes com heterotaxia, além de DCC não síndrômica, como defeitos cardíacos conotruncais e defeito do septo ventricular. Mutações em vários alvos downstream do nodal (GDF1, CFC1 e FOXH1) também foram identificadas em coortes DCC^{61,62}.

3.2.5 Proteínas estruturais

O sarcômero cardíaco e as proteínas da matriz extracelular são essenciais para a estrutura e função do músculo cardíaco. Mutações em proteínas cardíacas estruturais são causas comuns de cardiomiopatia. Porém, alguns desses genes também foram associados à DCC não síndrômica. Mutações de MYH6 (α -miosina 6 de cadeia pesada) foram descritas no defeito do septo atrial familiar, juntamente com formas hipertróficas ou dilatadas de cardiomiopatia⁶³, enquanto mutações no MYH7 (β -miosina de cadeia pesada) têm sido associadas à anomalia de Ebstein e à não compactação do ventrículo esquerdo⁶⁴.

Mutações em ACTC1 (α -actina cardíaca), outro gene da proteína do sarcômero, foram identificados no defeito do septo atrial familiar e na cardiomiopatia⁶³ e mutações de MYH11 (miosina 11 de cadeia pesada) foram relacionadas à aneurisma familiar da aorta torácica com persistência do canal arterial⁶⁵. A haploinsuficiência de elastina, por sua vez, causa DCC síndrômica na síndrome de Williams-Beuren³⁶, e mutações em elastina foram relatadas em estenose aórtica supraavalar e estenose pulmonar^{66,67}.

Fatores ambientais na DCC

As causas ambientais estão envolvidas em 2 a 10% dos casos de DCC e correspondem a doenças maternas, como diabetes mellitus; obesidade e fenilcetonúria; infecção, como rubéola e influenza; deficiências nutricionais, como ácido fólico, vitamina A e vitamina D; e teratógenos, como como talidomida, álcool, tabagismo e drogas⁶⁸. Embora seja provável que uma parcela significativa de casos de DCC tenha alguma contribuição etiológica ambiental, tem sido difícil quantificar o papel específico desses fatores no desenvolvimento da doença. Os mecanismos subjacentes pelos quais os fatores ambientais interrompem as vias moleculares durante o desenvolvimento cardíaco para causar DCC permanecem desconhecidos. Também foi demonstrado que a DCC é causada por interações gene-ambiente em camundongos, onde a haploinsuficiência de Notch1 em embriões em desenvolvimento, juntamente com a exposição materna hiperglicêmica ou hipóxica, resultou em aumento da incidência de casos^{69,70}.

4. Tratamento medicamentoso

A intervenção precoce para DCC é considerada essencial para pacientes pediátricos, uma vez que essa condição deve ser abordada com

uma combinação de tratamento por cateter, farmacológico e cirúrgico. Com isso, muitos medicamentos têm contribuído com a redução da mortalidade, comprovando a importância de sua aplicação. Atualmente, a terapia medicamentosa na DCC é amplamente empírica, devido à necessidade de prolongar e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Também é evidente a inovação nessa área, bem como para recomendações sobre manejo racional e uso de medicamentos de última geração^{71,72}. Até o momento, o tratamento farmacológico da DC pediátrica se apoia nos pilares do tratamento cardiovascular em adultos. Estudos recentes mostraram que pacientes com DCC exibem ativação neuro-hormonal patológica e remodelação cardíaca semelhante à doença cardíaca adquirida, sendo a ação desses medicamentos na DCC descritos a seguir⁷³.

4.1 Betabloqueadores

O bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos no coração reduz o débito cardíaco, a tensão miocárdica, a demanda de oxigênio, a frequência cardíaca, a contratilidade e a pressão arterial e promove a vasodilatação coronariana. Estudos demonstraram que as DCC também afetam a divisão celular miocárdica e a citocinese, ou seja, fenômenos que podem ser prevenidos com betabloqueadores⁷⁴. Entre eles, um estudo de farmacocinética populacional verificou que os pacientes pediátricos tiveram que receber até 4 vezes a dosagem recomendada para adultos para atingir uma biodisponibilidade comparável no sangue⁷⁵.

Altamente cardioseletivo e de ação prolongada, o bisoprolol foi proposto para insuficiência cardíaca pediátrica, pois possui um mecanismo duplo de bloqueio do receptor β_1 e produção endotelial de óxido nítrico, sendo capaz de diminuir a fibrose miocárdica e a resistência vascular sistêmica⁷⁶. Além disso, o propranolol é atualmente o tratamento de escolha na insuficiência cardíaca causada por cardiomiopatia hipertrófica pediátrica⁷⁷.

4.2 Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

A inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) apresentou características cardioprotetoras e nefroprotetoras. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) provaram ser eficazes na hipertensão e na insuficiência cardíaca de qualquer causa. O SRAA mantém uma relação entre os hormônios que, entre outros fatores, resulta na retenção de sódio e água nos néfrons, controlando fisiologicamente a pressão arterial sistêmica. Nesse sentido, a ativação crônica do SRAA induz hipertensão e alterações fibróticas no rim⁷⁸. Especificamente no tratamento das DCC, os IECA e BRA agem da seguinte forma:

4.2.1 Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Os IECA reduzem a atividade adrenérgica e a ativação do SRAA, diminuindo os sintomas relacionados ao aumento da pressão arterial e do tônus simpático, a progressão da insuficiência cardíaca e as hospitalizações, melhorando a sobrevida. Previnem o remodelamento cardíaco por inibir a produção de matriz extracelular e reduzir o efeito pró-inflamatório das citocinas sobre o endotélio vascular, uma ação benéfica para pacientes com insuficiência cardíaca e baixa fração de ejeção⁷⁹. O captopril, um dos IECA mais utilizados, foi lançado em 1981 como um medicamento seguro e eficaz para hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva, com sua eficácia pediátrica demonstrada com redução da sobrecarga e hipertrofia ventricular esquerda em crianças. Atualmente, é recomendado para recém-nascidos e lactentes, enquanto o lisinopril e o enalapril são indicados para crianças maiores⁸⁰.

Em 2013, o uso de IECA foi aprovado para o tratamento da insuficiência cardíaca pediátrica, independentemente da etiologia, mas seus efeitos não foram amplamente estudados. Até o momento, existe uma recomendação de classe I para pacientes com disfunção ventricular esquerda e de classe IIa para assintomáticos. Alguns estudos mostraram que adultos com insuficiência cardíaca e crianças com cardiomiopatia dilatada ou função ventricular sistólica tratados com IECA tiveram melhor sobrevida em 1 e 2 anos de seguimento, em comparação aos tratados com digoxina e diuréticos potássicos, como a espironolactona^{72,80}. Estudos também observaram melhora clínica em pacientes pediátricos com shunts esquerda-direita com insuficiência cardíaca, mas não nos casos de insuficiência cardíaca causada por lesões por sobrecarga de pressão⁸¹.

4.2.2 Bloqueadores de Receptores de Angiotensina

Os receptores de angiotensina foram inicialmente descobertos nos vasos sanguíneos e na glomerulosa adrenal. Medicamentos, como valsartana e losartana, inibem diretamente os receptores de angiotensina II. Além disso, a inibição da fase final do sistema SRAA pelos BRA oferece um bloqueio mais eficiente dos efeitos cardiovasculares da angiotensina II, com menos efeitos colaterais do que os IECA⁸². Sendo assim, sua principal indicação é para crianças intolerantes aos IECAs⁷². Dados de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego em crianças de 1 a 16 anos, mostraram que o tratamento com valsartana melhorou as características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas de pacientes com insuficiência cardíaca decorrente de DCC com shunt esquerda-direita⁸³.

Outra vantagem dos BRA é a possibilidade de serem administrados uma vez ao dia, o que melhora a adesão ao medicamento. Porém, estudos não encontraram alterações significativas na fração de ejeção média, pico equivalente de oxigênio ventilatório ou dimensões ventriculares em crianças e pacientes adultos com TOF corrigida, ventrículo direito sistêmico e

síndrome da hipoplasia do coração esquerdo tratados com esses medicamentos⁸⁴.

4.3 Diuréticos

Têm sido uma terapia preferencial para doenças cardiovasculares, sendo usados como primeira linha de tratamento para crianças com insuficiência cardíaca congestiva, independentemente da causa⁸⁵.

4.3.1 Diuréticos de alça

Foram inicialmente propostos junto com digitálicos para insuficiência cardíaca aguda pediátrica, sendo considerados terapia de primeira linha para insuficiência cardíaca congestiva. Sua aplicação bem-sucedida foi alcançada até 1971, quando a furosemida, o diurético de alça mais comum, provou ser uma alternativa rápida e segura para sobrecarga hídrica em crianças. Essas drogas visam a reabsorção de cloreto e sódio por meio da inibição do cotransportador $\text{Na} + \text{K} + \text{2Cl}^-$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle⁸⁶.

Estudos observaram que, em crianças hospitalizadas com insuficiência cardíaca aguda descompensada, uma diminuição da resposta diurética foi associada ao aumento da mortalidade, internação mais longa e pior prognóstico⁸⁰. Evidências recentes, no entanto, mostraram que o uso de diuréticos contínuos pode ser benéfico para neonatos, especialmente após circulação extracorpórea, uma vez que uma infusão contínua de furosemida (0,1 mg/kg/h) teve uma resposta diurética mais alta e uma maior probabilidade de obter um resultado negativo equilíbrio do que um bolus intermitente de 1 mg/kg IV a cada 4 horas⁷².

4.3.2 Diuréticos tiazídicos

Causam um efeito natriurético e uma diminuição no volume extracelular, retorno venoso, débito cardíaco e resistência vascular periférica em altas doses, visando a reabsorção de sódio nos túbulos renais distais. Tanto o volume extracelular quanto o débito cardíaco voltam ao normal quando administrados cronicamente, mas a resistência vascular periférica continua diminuindo⁸⁷.

Clinicamente, os diuréticos tiazídicos podem ser usados com a furosemida em crianças com sobrecarga de volume refratária no cenário de insuficiência cardíaca congestiva⁷². O primeiro diurético tiazídico, a clorotiazida, entrou no mercado em 1957, como um diurético oral seguro e eficaz, seguido pela hidroclorotiazida, uma molécula 10 a 15 vezes mais potente, um ano depois. Ambas as moléculas atuam no túbulo contorcido distal inibindo o cotransportador de cloreto de sódio⁸⁷.

4.3.3 Diuréticos poupadores de potássio/antagonistas de mineralocorticoides

Esses diuréticos se ligam ao receptor mineralocorticoide e antagonizam a aldosterona, resultando na inibição tanto da reabsorção de sódio quanto da excreção de potássio. Até o momento, o diurético poupador de potássio mais potente e com melhor absorção intestinal é a espironolactona, uma droga que reduz a mortalidade em 30% em adultos com DCC⁸⁸.

Tanto a espironolactona quanto a eplerenona, outro diurético poupador de potássio, previnem a fibrose miocárdica e a secreção excessiva de catecolaminas, porém a eplerenona tem menos efeitos adversos. A espironolactona melhora a função das células cardíacas e endoteliais e reduz a inflamação na presença desta condição⁸⁸. Em um estudo experimental de 4 semanas com 12 pacientes pediátricos com fisiologia do tipo Fontan e insuficiência cardíaca, a administração de espironolactona foi associada a uma redução significativa na interleucina-1b, mas nenhuma outra alteração significativa foi observada⁸⁹.

4.4 Vasodilatadores

Em 1980, Furchgott & Zawadzki descobriram que a acetilcolina e a bradicinina estimulavam o endotélio a produzir uma substância vasodilatadora denominada fator relaxante derivado do endotélio que, posteriormente, foi identificada como óxido nítrico (NO). Produzido no miocárdio, o NO é responsável pela indução da vasodilatação, além de causar efeitos inotrópicos e lusitrópicos positivos no coração, com a produção de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) mediada pela enzima guanilato ciclase solúvel (sGC)⁹⁰. No tratamento da DCC, diferentes drogas vasodilatadoras foram avaliadas.

4.4.1 Antagonistas de receptores de endotelina-1

Envolvido na hipertensão, na doença renal crônica e no comprometimento da função pulmonar, a endotelina-1 é um peptídeo que induz o remodelamento cardíaco, aumento do diâmetro atrial e massa ventricular esquerda. Antagonistas de receptores de endotelina-1 (ET-As), como bosentana e ambrisentana, mostraram resultados favoráveis na redução dos efeitos deletérios da endotelina-1. Conseqüentemente, eles melhoram a sobrevida de pacientes adultos, especialmente os com hipertensão arterial pulmonar sintomática associada a DCC. Antagonista dos receptores de endotelina A e B, o bosentan tem sido usado para reduzir a resistência vascular pulmonar desde 2004. A farmacocinética da bosentana na hipertensão arterial pulmonar pediátrica e em adultos saudáveis é semelhante⁹¹. O tratamento com bosentan juntamente com sildenafil melhorou a resistência vascular pulmonar e sistêmica em um estudo com pacientes variando de 12 a 53 anos com doença coronariana e hipertensão arterial pulmonar⁹².

4.4.2 Inibidores da fosfodiesterase

A fosfodiesterase-5 (PDE-5) é a enzima que cataboliza o cGMP em seu metabólito inativo. Sua inibição causa acúmulo intracelular de cGMP, indução do relaxamento da musculatura lisa e diminuição do consumo de oxigênio e inotropia. Estudos observaram que inibidores da PDE-5 são benéficos contra hospitalização e morte de pacientes com mais de 18 anos com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo⁹³. Sildenafil e tadalafila são considerados a base do tratamento da hipertensão arterial pulmonar, devido aos seus efeitos vasodilatadores, juntamente com diuréticos para controlar a sobrecarga ventricular direita, sendo também o tratamento de escolha para a hipertensão arterial pulmonar resistente ao NO e associados ao aumento da sobrevida em pacientes adolescentes e adultos com síndrome de Eisenmenger⁹⁴.

4.4.3 Prostaglandinas

As DCC ducto dependentes requerem permeabilidade ductal para evitar o comprometimento da perfusão dos órgãos-alvo e hipóxia devido ao fluxo pulmonar inadequado. Derivadas do ácido araquidônico, as prostaglandinas são lipídios autacoides endógenos envolvidos na resposta inflamatória do organismo. Em 1973, Coceany & Olley demonstraram sua eficácia no relaxamento do canal arterial e, em 1975, ela foi usada pela primeira vez em crianças, obtendo, em 1981, aprovação da Food and Drug Administration (FDA)⁹⁵. O tratamento com prostaglandinas se apoia no diagnóstico pré-natal de DCC ducto dependente ou achados clínicos, como cianose ou ausência de pulsos femorais, com ou sem acidose, podendo ser administrada por infusão contínua para estabilizar a condição do bebê antes da cirurgia. A terapia precoce com prostaglandinas está associada a menores taxas de morbidade e mortalidade⁹⁶.

4.4.4 Estimuladores de guanilato ciclase solúvel

Após a descoberta da enzima guanilato ciclase solúvel (sGC), em 1998, foi possível verificar que estimuladores de sGC estimulam a produção de NO em vários tecidos. O aumento resultante em cGMP derivado da estimulação de NO também inibe a remodelação vascular. Os benefícios adicionais do sGC incluem resistência vascular pulmonar melhorada e níveis reduzidos de peptídeo natriurético cerebral N-terminal pró-encefálico⁹⁷. Entre os estimuladores de sGC, o riociguato foi aprovado pela FDA para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar em 2013, sendo originalmente desenvolvido para a terapia de pacientes adultos com essa condição associada à DCC⁹⁸. Recentemente, o riociguato demonstrou reduzir significativamente a resistência vascular pulmonar e aumentar o índice cardíaco em pacientes com DCC e hipertensão arterial pulmonar⁹⁹.

4.5 Opções medicamentosas

Inibidores do receptor da angiotensina/neprilisina (ARNis), antiarrítmicos, digoxina e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são medicamentos adjuvantes com benefícios conhecidos no tratamento de DCC.

4.5.1 Inibidores do receptor da angiotensina/neprilisina

Descoberta em 1973, a neprilisina é uma endopeptidase envolvida na remoção da angiotensina II encontrada nos vasos sanguíneos, no coração e no túbulo renal proximal. Sua inibição resulta em vasodilatação, natriurese, diurese e inibição da fibrose, mas também pode causar vasoconstrição, retenção de água e hipertrofia¹⁰⁰. A valsartana, por sua vez, é um BRA aprovado a princípio para o tratamento da hipertensão e posteriormente da insuficiência cardíaca, com redução comprovada da morte cardiovascular¹⁰¹.

Há alguns anos, a combinação sacubitril (ARNi) e valsartana (BRA) foi aprovada para insuficiência cardíaca sintomática com disfunção sistólica. Essa combinação foi proposta devido aos substratos mistos de neprilisina, que demonstraram reduzir a pressão e o volume sanguíneo, além de aumentar o sódio, a excreção de água e a vasodilatação¹⁰¹. Porém, poucos estudos abordaram a população pediátrica, e alguns autores não encontraram benefício da combinação sacubitril-valsartana em pacientes com DCC complexa¹⁰².

4.5.2 Antiarrítmicos

Os antiarrítmicos desempenham um papel importante no tratamento de arritmias atriais e ventriculares, causando alívio sintomático e profilaxia dessas condições. São divididos de acordo com seu mecanismo de ação, com base na classificação de Vaughan Williams, que se mantém válida até hoje. Porém, sua classificação atual incluiu a classe 0, correspondente a drogas que atuam sobre automaticidades sinoatriais, como a ivabradina, usada para reduzir a frequência cardíaca na taquicardia sinusal, com ou sem insuficiência cardíaca concomitante¹⁰³. Nesse caso, principais classes que compõem a classificação dos antiarrítmicos são as seguintes:

Classe I – representada pelos bloqueadores dos canais de sódio, como a procainamida, divididos em 3 subgrupos com base na velocidade de dissociação de seu receptor. Esses antiarrítmicos são contraindicados para pacientes com DCC, pois podem deprimir a função ventricular, especialmente em pacientes com fração de ejeção sistólica diminuída. Também podem causar eventos pró-arrítmicos e aumentar o risco de arritmias ventriculares em pacientes com TOF¹⁰⁴.

Classe II – formada por betabloqueadores, como o propranolol, que reduzem a frequência cardíaca e a velocidade de condução e aumenta a duração do

período refratário efetivo. Devido aos seus efeitos anti-adrenérgicos no nodo sinoatrial e atrioventricular, podem ser usados para taquicardias supraventriculares e ventriculares, taquicardias reentrantes nodais e taquicardias reentrantes atrioventriculares¹⁰⁴. No entanto, existe uma recomendação de classe IIa para o uso de betabloqueadores, como bisoprolol ou metoprolol, para o manejo agudo e de longo prazo de arritmias supraventriculares em pacientes adultos com DCC¹⁰⁵. Por isso, a escolha de um betabloqueador específico é importante. Pacientes com asma, portanto, devem ser administrados com um bloqueador β 1 seletivo (atenolol, esmolol ou metoprolol), pacientes com hipertensão coexistente devem usar um alfa e um betabloqueador (labetalol ou carvedilol), e pacientes com disfunção hepática devem usar bloqueadores excretados por via renal (atenolol ou nadolol)¹⁰⁴.

Classe III – representada pelos bloqueadores dos canais de potássio, incluindo sotalol, ibutilida, dofetilide e amiodarona, uma das drogas mais eficazes na prevenção e controle de taquicardias supraventriculares e taquiarritmias ventriculares na DCC¹⁰³. A amiodarona é eficaz no controle de arritmias atriais pós-operatórias e arritmias associadas a defeitos estruturais, mas apresenta alto risco de toxicidade a longo prazo, como fibrose pulmonar, disfunção hepática e alterações da tireoide. Comparativamente, o sotalol mostrou propriedades seguras e eficazes para a terminação aguda e terapia de manutenção de taquicardias supraventriculares resistentes à adenosina e taquicardias ventriculares em crianças com ou sem DCC. Porém, outros estudos mostraram altas taxas de eventos pró-arrítmicos e aumento da mortalidade por todas as causas¹⁰⁴. Dados de estudo retrospectivo multicêntrico verificaram que a dofetilida demonstrou supressão inicial eficaz da fibrilação atrial em 85% dos pacientes com DCC¹⁰⁶, enquanto outros estudos constataram que antiarrítmicos de classe III podem ser associados a um menor risco de recorrência de arritmia atrial em comparação a outras classes em pacientes com DCC¹⁰⁷.

Classe IV – inclui bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, que podem ser usados na taquicardia atrial e fibrilação e no bloqueio atrioventricular de pacientes com DCC¹⁰⁸. Existe, porém, uma recomendação de classe IIa para o uso de verapamil ou diltiazem no tratamento agudo, gerenciamento de longo prazo e controle de frequência de arritmias supraventriculares de pacientes adultos com DCC¹⁰⁷.

4.5.3 Digoxina

Descoberta em 1930, a digoxina era, a princípio, indicada para a insuficiência cardíaca pediátrica, sendo hoje recomendada para o manejo sintomático de pacientes com fibrilação, flutter atrial, e insuficiência cardíaca congestiva. Inibe a bomba de $\text{Na} + / \text{K} + \text{-ATPase}$ do coração, aumentando o tônus parassimpático que bloqueia os nódulos sinoatrial e atrioventricular. A digoxina é excretada por via renal e está disponível nas formas oral e

intravenosa¹⁰⁴. Também eleva o inotropismo cardíaco e o cálcio intracelular, considerando-se, com isso, que o tratamento gera melhor sobrevida em pacientes sem arritmia prévia. Sobre seu papel antiarrítmico, a digoxina pode potencialmente tratar arritmias dependentes do nodo sinoatrial e atrioventricular e retardar as taquicardias supraventriculares. Avanços no diagnóstico pré-natal aumentaram as possibilidades de aplicação de tratamentos transplacentários, com estudos mostrando melhoras na insuficiência cardíaca em pacientes com DCC¹⁰⁹.

4.5.5 Anti-inflamatórios não esteroides

Desde que o salicilato foi isolado pela primeira vez na década de 1830, os AINEs têm sido um dos medicamentos mais prescritos em todo o mundo. Entre eles, a indometacina tem sido usada para tratar a persistência do canal arterial desde a década de 1970, enquanto o ibuprofeno também foi aprovado para o fechamento da persistência do canal arterial em 2006. Atualmente, o ibuprofeno e a indometacina permanecem aprovados para o tratamento da persistência do canal arterial na população pediátrica¹¹⁰. Além disso, o tratamento precoce tem sido associado a uma redução da hemorragia pulmonar e periventricular ou intraventricular. Como esses medicamentos têm efeitos adversos potenciais na perfusão vascular e orgânica, a administração oral ou intravenosa de acetaminofeno foi proposta devido a sua alta taxa de fechamento do canal arterial patente com efeitos adversos mínimos. É recomendada para pacientes com contraindicações ao tratamento com ibuprofeno, falha no tratamento ou tratamento inicial¹¹¹.

5. Tratamento cirúrgico

Um a cada 120 bebês nasce com doença cardíaca, que geralmente ocorre durante o início da gestação, quando o coração do bebê está se formando. Porém, nem todos os casos são graves, com 1 em cada 4 bebês desenvolvendo DCC crítica. O estudo de Thakkar et al¹¹² constatou que cerca de 1 milhão de crianças e cerca de 1,4 milhão de adultos vivem com DCC. Nesse caso, um cardioversor/desfibrilador (CDI) pode ser usado para acompanhar o ritmo cardíaco e detectar batimentos cardíacos irregulares. O desfibrilador é capaz de aplicar um choque elétrico para estimular o coração assim que perceber um ritmo anormal. Ao contrário do marcapasso, o equipamento nem sempre está ativo, a menos que detecte uma irregularidade em relação ao marcapasso, que está sempre guiando o coração para manter um batimento cardíaco constante. Desfibriladores agem como ressuscitação do coração¹¹³. Procedimentos invasivos, por sua vez, podem ser indicados em casos complexos de DCC, sempre que considerado necessário.

5.1 Cateterismo cardíaco

Por meio de raios-X ou ultrassom, um cateter é inserido em um vaso sanguíneo perceptível nos braços, pescoço ou virilha e o guia até o coração. Pequenas ferramentas são então inseridas para corrigir o defeito cardíaco, a

exemplo dos dispositivos implantáveis de fechamento cardíaco –feitos de poliéster, malha de arame ou ambos – que selam os orifícios em um septo. Com o tempo, os tecidos crescem sobre os implantes colocados nas paredes que separam as câmaras do coração. Com o avanço da tecnologia, os cateteres mais recentes são relativamente curtos e não requerem nenhuma modificação¹¹⁴. Segundo Qureshi et al¹¹⁵, trata-se de um método eficaz e seguro para restauração da perviedade do vaso sanguíneo.

5.2 Terapia transcaterter da válvula pulmonar

Pode ser realizada em pacientes com válvulas pulmonares estreitas ou com vazamento sem recorrer à cirurgia de coração aberto. Nesse procedimento, um cateter contendo uma válvula artificial é inserido em uma veia, sendo, na sequência, adaptado à artéria pulmonar do paciente. Logo depois, um balão é inflado, expandindo e colocando a válvula artificial no lugar. Este tratamento permite que o sangue flua bem entre os pulmões e o ventrículo direito. Em casos de estenose valvar pulmonar ou aórtica, a valvoplastia por balão é usada para separar os folhetos de parede fina, regulando assim o fluxo sanguíneo^{116,117}.

Nos últimos anos, a implante transcaterter da valva pulmonar tem permitido tratar várias formas de DCC, a exemplo do tronco arterial (truncus arteriosus), antes considerado intratável. Após exames físico e de imagem minuciosos, o procedimento é realizado no laboratório de cateterismo, com o uso de anestesia endotraqueal. O acesso pode ser via veia jugular interna e, em alguns casos, veia femoral, com aplicação de heparina intravenosa para atingir o tempo de coagulação ativado entre 200s e 250s. O cateterismo cardíaco padrão é conduzido para acessar a pressão e o gradiente no conduto disfuncional, seguido por angiografia e coronariografia seletiva simultânea com balão. Para obter um equilíbrio na colocação da válvula, sem comprimir as artérias coronárias, é necessário manter uma distância de 10 mm da extremidade do balão insuflado ao ponto inicial da artéria coronária esquerda. Para garantir que o parto seja possível, é essencial uma avaliação angiográfica da via de saída do ventrículo direito, assim como de sua anatomia e tamanho¹¹⁸.

5.3 Ablação por cateter

É indicada para pacientes com distúrbios do ritmo cardíaco, como fibrilação atrial, com a remoção completa dos tecidos causadores de ritmo anormal nos átrios. Eliminar os caminhos elétricos anormais com o uso de calor extremamente alto, energia de radiofrequência ou temperatura extremamente baixa para a formação de uma cicatriz incapaz de conduzir eletricidade é o objetivo desse procedimento, realizado sob sedação enquanto o cateter é guiado por imagens de raios-X. A corrente elétrica de radiofrequência é fornecida pelo cateter. À medida que a tecnologia avança,

facilita o diagnóstico, a intervenção precoce e o tratamento. Com isso, 90% dos pacientes atingem a idade adulta¹¹⁹.

5.4 Persistência do canal arterial

O canal arterial é um elemento importante na circulação fetal, permitindo a transferência de sinais entre a aorta e a artéria pulmonar, fechando, normalmente, 2 dias após o nascimento. A persistência do canal arterial (PDA) é oficialmente diagnosticada após 72 horas, quando o fechamento necessário não ocorre. Com isso, há uma redistribuição do fluxo sanguíneo sistêmico e um consequente aumentando do fluxo sanguíneo pulmonar, volume ventricular e átrio esquerdo. Cerca de 55-70% dos nascimentos prematuros ou lactentes com peso inferior a 1000g apresentam sintomas hemodinâmicos de PCA, exigindo intervenção médica ou cirúrgica urgente. O procedimento pode ser realizado principalmente sob orientação ecocardiográfica¹²⁰. Vários dispositivos foram desenvolvidos para o fechamento do PDA, incluindo oclusores de ductos de dois discos e tampões vasculares. O diâmetro do ducto e do dispositivo deve ser o mesmo. O dispositivo, nesse caso, é implantado após estar bem posicionado no canal arterial, sem saliências em nenhum dos lados, com shunt residual verificado por ecocardiografia e confirmação de que não há bloqueio da aorta descendente ou ramos das artérias pulmonares. Outro método envolve fazer uma pequena incisão no lado esquerdo do peito. Após localização da PDA, o canal arterial pode ser cortado ou dividido¹²¹.

5.5 Implante de stent na via de saída do ventrículo direito

A cirurgia reconstrutiva da artéria pulmonar no procedimento cardíaco congênito repetido das artérias pulmonares pode ser desafiadora. Embora existam tratamentos como angioplastia com patch de sobrevivência e implante percutâneo de stent que podem ser suficientes, a opção efetiva com stent intraoperatório híbrido mostra-se útil. Na maioria das vezes, poucos pacientes necessitam de parada circulatória. Porém, todos os procedimentos são realizados sob circulação extracorpórea hipotérmica. Antes da cirurgia, a área, o tamanho e o comprimento da estenose da artéria pulmonar são determinados por angiografia pulmonar por tomografia computadorizada ou angiografia convencional, que também auxiliam na escolha do balão de entrega e do tamanho do stent. Os pontos de referência para este procedimento incluem o óstio e a bifurcação distal da artéria¹²².

5.6 Comunicação interatrial

Na comunicação interatrial, os dois átrios se comunicam, fazendo com que o lado direito do coração receba o sangue já oxigenado do lado esquerdo. Devido à sua complexidade, todos os pacientes acometidos devem passar por precauções padronizadas de cateterismo, anestesia com profilaxia antibiótica e anticoagulação com heparina. O cateterismo cardíaco garante o posicionamento adequado e a eliminação do defeito residual ou obstrução da

válvula, sendo a veia femoral percutânea o ponto de acesso ideal para realização do procedimento. Um ecocardiograma transesofágico avalia todas as anormalidades associadas a defeitos septais e o fio é colocado na veia pulmonar superior esquerda. O dimensionamento regular do balão é necessário, uma vez que os defeitos septais não são simétricos e capazes de se estenderem. O dimensionamento do balão ajuda a determinar as propriedades hemodinâmicas do coração e as chances de o paciente tolerar o fechamento. Uma opção cirúrgica também está disponível para reparar a comunicação interatrial, sendo, nesse caso, o septo fechado com pontos. No entanto, um remendo também pode ser usado para cobrir o buraco¹²³.

5.7 Coarctação da aorta

A coarctação da aorta é definida como um estreitamento na aorta, mais comumente no local de inserção do canal arterial, distal à artéria subclávia esquerda. A abordagem transfemoral retrógrada é preferida na avaliação da veia e artéria femoral, sendo necessária uma atenção especial durante o procedimento de reparo para evitar a divisão da artéria femoral. Essa técnica garante a obtenção de um vaso com diâmetro maior após a colocação do stent. Além da colocação de stent, o retalho subclávio (corte na parte estreita da aorta), é outro método utilizado para solucionar coarctação da aorta, assim como a costura das extremidades após remoção da seção estreita da aorta – uma técnica usada principalmente em crianças mais velhas – e a conexão dos tubos às seções normais da aorta, feita em ambos os lados da seção estreita para permitir que o sangue flua, contornando a área afetada¹²⁴.

5.8 Septostomia atrial por balão (procedimento de Rashkind)

Nesse procedimento, um cateter com um balão na ponta é posicionado dentro do átrio esquerdo, sendo inflado e puxado para o átrio direito. O aumento da abertura no septo atrial permite que sangue rico em oxigênio alcance o corpo. Em casos como a síndrome do coração esquerdo hipoplásico, pode existir um septo atrial espesso. Uma perfuração de fio de radiofrequência ou uma agulha de punção transeptal pode ser usada para entregar o balão. Ao atingir o átrio esquerdo, o fio é inflado e volta para o átrio direito para desinsuflação adicional¹²⁵.

5.9 Reparo da atresia tricúspide

A atresia tricúspide é uma forma acrômica de DCC, que ocorre quando a válvula tricúspide, encontrada entre as câmaras superior e inferior do coração, é estreita, deformada ou ausente. Bebês com essa condição parecem azuis, pois o sangue não consegue captar oxigênio no coração. Imediatamente após o nascimento, o bebê é administrado com prostaglandina, que ajuda a manter o canal arterial aberto, permitindo que o sangue flua continuamente para os pulmões. Esta é uma medida temporária para manter a criança viva e estável, porém, a cirurgia pode ser necessária

para corrigir o defeito. O objetivo é permitir que o sangue circule livremente do corpo para os pulmões, por meio da substituição ou reparo a válvula tricúspide, assim como a inserção de um dispositivo para que o sangue chegue aos pulmões¹²⁴.

5.10 Procedimento híbrido para a hipoplasia do coração esquerdo

A hipoplasia do coração esquerdo é uma DCC com risco de morte, sendo causada pela má formação do lado esquerdo do coração. Se não for controlada ou tratada, resulta na morte da maioria dos bebês. Complexo, o procedimento cirúrgico ocorre a partir da artéria pulmonar ou da aorta, visando fazer que o sangue circule normalmente pelos pulmões e organismo em geral. A operação de Fontan é outro método invasivo de tratamento da hipoplasia do coração, indicada para bebês com 4 a 6 meses de idade. A técnica busca redirecionar o sangue da parte inferior do corpo para os pulmões¹²⁶.

5.11 Estenose aórtica

A estenose aórtica se estabelece por meio do estreitamento da abertura da válvula aórtica, que impede o fluxo de sangue do ventrículo esquerdo para a aorta. Seu procedimento de reparo exige que todas as precauções padrão de cateterismo sejam seguidas. Em alguns casos, após o período neonatal, ele pode ser realizado quando o paciente está consciente. A melhor abordagem é a transfemoral retrógrada, pois o acesso à artéria e veia femoral é mais fácil. O tamanho do balão deve variar de 80 a 90% do tamanho do anel para evitar risco de regurgitação aórtica. Resultados que revelam redução do gradiente pela metade e ausência de aumento da regurgitação aórtica são indicativos de que o procedimento foi bem-sucedido.

Referências

1. Miranovic V. The incidence of congenital heart disease: previous findings and perspectives. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(3–4):243–248.
2. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):50–60.
3. Rohit M, Shrivastava S. Acyanotic and cyanotic congenital heart diseases. *Indian J Pediatr.* 2018;85(6):454–460.
4. Ratti C, Veronesi B, Grassi L, Bompani B. Congenital heart diseases in clinical practice. *Recenti Progressi Med.* 2012;103(5):213–217.
5. Garcia RU, Peddy SB. Heart disease in children. *Primary Care.* 2018;45(1):143–154.

6. Ilardi D, Ono KE, McCartney R, Book W, Stringer AY. Neurocognitive functioning in adults with congenital heart disease. *Congenital Heart Dis.* 2017;12(2):166–173.
7. Almesned S, Al-Akhfash A, Mesned AA. Social impact on families of children with complex congenital heart disease. *Ann Saudi Med.* 2013;33(2):140–143.
8. McLaughlin ES, Schlosser BA, Border WL. Fetal diagnostics and fetal intervention. *Clin Perinatol.* 2016;43(1):23–38.
9. Polito A, Piga S, Cogo PE, Corchia C, Carnielli V, Da Fre M et al. Increased morbidity and mortality in very preterm/VLBW infants with congenital heart disease. *Intensive Care Med.* 2013;39(6):1104–1112.
10. Ades AM, Dominguez TE, Nicolson SC, Gaynor JW, Spray TL, Wernovsky G et al. Morbidity and mortality after surgery for congenital cardiac disease in the infant born with low weight. *Cardiol Young.* 2010;20(1):8–17.
11. Calcagni G, Unolt M, Digilio MC, Baban A, Versacci P, Tartaglia M et al. Congenital heart disease and genetic syndromes: new insights into molecular mechanisms. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(9):861–870.
12. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL et al. Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(21):e653–e711.
13. Chen LT, Yang TB, Wang TT, Zheng Z, Zhao LJ, Ye ZW et al. Association of single nucleotide polymorphisms of transcription factors with congenital heart diseases in the Chinese population: a meta analysis. *The Chinese Journal of Contemporary Pediatrics (CJCP).* 2018;20(6):490–496.
14. Su W, Zhu P, Wang R, Wu Q, Wang M, Zhang X et al. Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes. *Clin Genet.* 2017;91(3):349–354.
15. McBride KL, Riley MF, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, Towbin JA, Belmont JW et al. NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Hum Mol Genet.* 2008;17(18):2886–2893.
16. Safari-Arababadi A, Behjati-Ardakani M, Kalantar SM, Jaafarinia M. Silencing mutations in JAG1 gene may play crucial roles in the pathogenesis of tetralogy of Fallot. *Cell Mol Biol.* 2018;64(4):103–107.

17. Behiry EG, Al-Azzouny MA, Sabry D, Behairy OG, Salem NE. Association of NKX2-5, GATA4, and TBX5 polymorphisms with congenital heart disease in Egyptian children. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(5):e612.
18. Andersen TA, Troelsen Kde L, Larsen LA. Of mice and men: molecular genetics of congenital heart disease. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(8):1327–1352.
19. Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, Arai S, Ishihara K, Oda M et al. Genetic analysis of essential cardiac transcription factors in 256 patients with non-syndromic congenital heart defects. *Circ J.* 2012;76(7):1703–1711.
20. Zakariyah AF, Rajgara RF, Veinot JP, Skerjanc IS, Burgon PG. Congenital heart defect causing mutation in Nkx2.5 displays in vivo functional deficit. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;105:89–98.
21. Beghetti M, Tissot C. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30(4):421–428.
22. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, Yen E, Widlitz A, Barst RJ et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J.* 2004;24(3):371–374.
23. Sylva M, van den Hoff MJ, Moorman AF. Development of the human heart. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164a(6):1347–1371.
24. Schleich JM, Abdulla T, Summers R, Houyel L. An overview of cardiac morphogenesis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(11):612–623.
25. Sedmera D, McQuinn T. Embryogenesis of the heart muscle. *Heart Fail Clin.* 2008;4(3):235–245.
26. Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. *Clin Perinatol.* 2015;42(2):373–393.
27. Nicoll R. Environmental contaminants and congenital heart defects: a re-evaluation of the evidence. *Int J Environ Res Pub Health.* 2018;15(10):2096.
28. Liu Q, Van Bortle K, Zhang Y, Zhao MT, Zhang JZ, Geller BS et al. Disruption of mesoderm formation during cardiac differentiation due to developmental exposure to 13-cis-retinoic acid. *Sci Rep.* 2018;8(1):12960.
29. Cohen ED, Tian Y, Morrissey EE. Wnt signaling: an essential regulator of cardiovascular differentiation, morphogenesis and progenitor self-renewal. *Development.* 2008;135(5):789–798.

30. Huang JB, Liu YL, Sun PW, Lv XD, Du M, Fan XM. Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19(5):e183–e193.
31. Hoffmann AD, Yang XH, Burnicka-Turek O, Bosman JD, Ren X, Steimle JD et al. Foxf genes integrate tbx5 and hedgehog pathways in the second heart field for cardiac septation. *PLoS Genet*. 2014;10(10):e1004604.
32. Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. *Clin Perinatol*. 2015;42:373–393.
33. Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol*. 2011;32:1147–1157.
34. de Soysa TY, Ranade SS, Okawa S, et al. Single-cell analysis of cardiogenesis reveals basis for organ-level developmental defects. *Nature*. 2019;572:120–124.
35. Mlynarski EE, Xie M, Taylor D, et al. Rare copy number variants and congenital heart defects in the 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Genet*. 2016;135:273–285.
36. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med*. 2010;362:239–252.
37. Favier R, Akshoomoff N, Mattson S, et al. Jacobsen syndrome: Advances in our knowledge of phenotype and genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169:239–250.
38. Guida V, Ferese R, Rocchetti M, et al. A variant in the carboxyl-terminus of connexin 40 alters GAP junctions and increases risk for tetralogy of Fallot. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:69–75.
39. Wat MJ, Shchelochkov OA, Holder AM, et al. Chromosome 8p23.1 deletions as a cause of complex congenital heart defects and diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet*. 2009;149A:1661-1677.
40. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, et al. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res*. 2013;112:707–720.
41. Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science*. 2006;313:1922–1927.
42. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science*. 1998;281:108–111.

43. Stallmeyer B, Fenge H, Nowak-Göttl U, et al. Mutational spectrum in the cardiac transcription factor gene NKX2.5 (CSX) associated with congenital heart disease. *Clin Genet.* 2010;78:533–540.
44. Srivastava D. Genetic regulation of cardiogenesis and congenital heart disease. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:199–213.
45. Chowdhury R, Ashraf H, Melanson M, et al. Mouse Model of Human Congenital Heart Disease: Progressive Atrioventricular Block Induced by a Heterozygous Nkx2- 5 Homeodomain Missense Mutation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:1255–1264.
46. Garg V, Kathiriya IS, Barnes R, et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature.* 2003;424:443–447.
47. Tomita-Mitchell A, Maslen CL, Morris CD, et al. GATA4 sequence variants in patients with congenital heart disease. *J Med Genet.* 2007;44:779–783.
48. Rajagopal SK, Ma Q, Obler D, et al. Spectrum of heart disease associated with murine and human GATA4 mutation. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;43:677–685.
49. Kassab K, Hariri H, Gharibeh L, et al. GATA5 mutation homozygosity linked to a double outlet right ventricle phenotype in a Lebanese patient. *Mol Genet Genomic Med.* 2015;4:160–171.
50. Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, et al. GATA6 mutations cause human cardiac outflow tract defects by disrupting semaphorin-plexin signaling. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:13933–13938.
51. Maitra M, Koenig SN, Srivastava D, et al. Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects. *Pediatr Res.* 2010;68:281–285.
52. Gharibeh L, Komati H, Bossé Y, et al. GATA6 Regulates Aortic Valve Remodeling, and Its Haploinsufficiency Leads to Right-Left Type Bicuspid Aortic Valve. *Circulation.* 2018;138:1025–1038.
53. Sharma A, Wasson LK, Willcox JA, et al. GATA6 mutations in hiPSCs inform mechanisms for maldevelopment of the heart, pancreas, and diaphragm. *Elife.* 2020;9:53278.
54. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, et al. Mutations in human TBX5 corrected cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet.* 1997;15:30–35.

55. Lindsay EA, Vitelli F, Su H, et al. Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature*. 2001;410:97–101.
56. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet*. 2003;362:1366–1373.
57. Smemo S, Campos LC, Moskowitz IP, et al. Regulatory variation in a TBX5 enhancer leads to isolated congenital heart disease. *Hum Mol Genet*. 2012;21:3255–3263.
58. Huang RT, Wang J, Xue S, et al. TBX20 loss-of-function mutation responsible for familial tetralogy of Fallot or sporadic persistent truncus arteriosus. *Int J Med Sci*. 2017;14:323–332.
59. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437:270–274.
60. Kerstjens-Frederikse WS, van de Laar IM, Vos YJ, et al. Cardiovascular malformations caused by NOTCH1 mutations do not keep left: data on 428 probands with left-sided CHD and their families. *Genet Med*. 2016;18:914–923.
61. Roessler E, Ouspenskaia MV, Karkera JD, et al. Reduced NODAL signaling strength via mutation of several pathway members including FOXP1 is linked to human heart defects and holoprosencephaly. *Am J Hum Genet*. 2008;83:18–29.
62. Karkera JD, Lee JS, Roessler E, et al. Loss-of-function mutations in growth differentiation factor-1 (GDF1) are associated with congenital heart defects in humans. *Am J Hum Genet*. 2007;81:987–994.
63. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J*. 2007;28:1953–1961.
64. Postma AV, van Engelen K, van de Meerakker J, et al. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:43–50.
65. Zhu L, Vranckx R, Khau Van Kien P, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet*. 2006;38:343–349.
66. Metcalfe K, Rucka AK, Smoot L, et al. Elastin: mutational spectrum in supravalvular aortic stenosis. *Eur J Hum Genet*. 2000;8:955–963.

67. Micale L, Turturo MG, Fusco C, et al. Identification and characterization of seven novel mutations of elastin gene in a cohort of patients affected by supravalvular aortic stenosis. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:317–323.
68. Lage K, Greenway SC, Rosenfeld JA, et al. Genetic and environmental risk factors in congenital heart disease functionally converge in protein networks driving heart development. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109:14035–14040.
69. Basu M, Zhu JY, LaHaye S, et al. Epigenetic mechanisms underlying maternal diabetes-associated risk of congenital heart disease. *JCI Insight.* 2017;2:95085.
70. Basu M, Garg V. Maternal hyperglycemia and fetal cardiac development: Clinical impact and underlying mechanisms. *Birth Defects Res.* 2018;110:1504–1516.
71. Bertaud S, Lloyd DFA, Laddie J, Razavi R. The importance of early involvement of paediatric palliative care for patients with severe congenital heart disease. *Arch Dis Child.* 2017;102:984–987.
72. Ahmed H, VanderPluym C. Medical management of pediatric heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11:323–335.
73. Gallego P, Oliver JM. Medical therapy for heart failure in adult congenital heart disease: Does it work? *Heart.* 2020;106:154–162.
74. Yutzey KE. Cytokinesis, beta-blockers, and congenital heart disease. *N Engl J Med.* 2020;382:291–293.
75. Ramakrishnan S, Ghatai N, Ahuja R, Bhatt K, Sati H, Saxena A, Kothari S. Efficacy and safety of propranolol in infants with heart failure due to moderate-to-large ventricular septal defect (VSD-PHF study)—A prospective randomized trial. *Ann Pediatr Cardiol.* 2021;14:331–340.
76. Towbin JA. Preface: heart failure in children. *Heart Fail Clin.* 2010;6:xvii–xviii.
77. Srinivasan A. Propranolol: A 50-year historical perspective. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22: 21.
78. Hyman DA, Siebert VR, Birnbaum GD, Alam M, Birnbaum Y. A Modern history RAAS inhibition and beta blockade for heart failure to underscore the non-equivalency of ACEIs and ARBs. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34:215–221.

79. Mittal K. Pediatric heart failure. *J Pediatr Crit Care*. 2020;7:147–151.
80. Price JF. Congestive heart failure in children. *Pediatr Rev*. 2019;40:60–70.
81. Jayaprasad N. Heart failure in children. *Hear Views*. 2016;17:92–99.
82. Siddiq N, Shatat IF. Antihypertensive agents: A long way to safe drug prescribing in children. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:2049–2065.
83. Utamayasa A, Rahman MA, Ontoseno T. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) and angiotensin receptor blocker (ARB) for heart failure treatment in congenital heart diseases with left-to-right shunt. *Indones Biomed J*. 2020;12:62–68.
84. Friedberg MK, Reddy S. Right ventricular failure in congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31:604–610.
85. Price JF, Younan S, Cabrera AG, Denfield SW, Tunuguntla HARI, Choudhry, S, et al. Diuretic responsiveness and its prognostic significance in children with heart failure. *J Card Fail*. 2019;25: 941–947.
86. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children part II: Diagnosis, treatment, and future directions. *Circ Hear Fail*. 2009;2:490–498.
87. Rapoport RM, Soleimani M. Mechanism of thiazide diuretic arterial pressure reduction: the search continues. *Front Pharmacol*. 2019;10:1–23.
88. Algarni A, Almutairi W, Al Qurashi A, Alshehrani E, Almrzouqi W, Alhazmi H. Uses of diuretics in heart failure: A brief review. *Int J Med Dev Ctries*. 2020;4:509–512.
89. Mahle WT, Wang A, Quyyumi AA, McConnell ME, Book WM. Impact of spironolactone on endothelial function in patients with single ventricle heart. *Congenit Heart Dis*. 2009;4:12–16.
90. Wilson C, Lee MD, McCarron JG. Acetylcholine released by endothelial cells facilitates flow-mediated dilatation. *J Physiol*. 2016;594:7267–7307.
91. Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30:1–8.
92. Durongpisitkul K, Chungsomprasong P, Vijarnsorn C, Chanthong P, Kanjanauthai S, Soongswang J. Improved low-risk criteria scores for combination therapy of sildenafil and generic bosentan in patients with congenital heart disease with severe pulmonary hypertension: A prospective open label study. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2021;10.

93. Andersson KE. PDE5 inhibitors – pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. *Br J Pharmacol*. 2018;175:2554–2565.
94. Cohen JL, Nees SN, Valencia GA, Rosenzweig EB, Krishnan US. Sildenafil use in children with pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2019;205:29–34.
95. Vari D, Xiao W, Behere S, Spurrier E, Tsuda T, Baffa JM. Low-dose prostaglandin E1 is safe and effective for critical congenital heart disease: Is it time to revisit the dosing guidelines? *Cardiol Young*. 2021;31:63–70.
96. Shivananda S, Kirsh J, Whyte HE, Muthalally K, McNamara PJ. Accuracy of clinical diagnosis and decision to commence intravenous prostaglandin E1 in neonates presenting with hypoxemia in a transport setting. *J Crit Care*. 2010;25:e1–174..
97. Varela DL, Teleb M, El-Mallah W. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: A systematic review. *Open Heart*. 2018;5:e000744.
98. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Frey R, Fritsch A, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2015;101:1792–1799.
99. Zhao R, Jiang Y. Influence of riociguat treatment on pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz*. 2019;44:637–643.
100. Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A test in context: Nephilysin: function, inhibition, and biomarker. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:639–653.
101. Fala L. Entresto (sacubitril/valsartan): First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor FDA approved for patients with heart failure. *Am Heal Drug Benefits*. 2015;8:330.
102. Maurer SJ, Pujol Salvador C, Schiele S, Hager A, Ewert P, Tutarel O. Sacubitril/valsartan for heart failure in adults with complex congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2020;300:137–140.
103. Jones B, Burnand C. Antiarrhythmic drugs. *Anaesth Intensive Care Med*. 2021;22:319–323.
104. Contractor T, Levin V, Mandapati R. Drug therapy in adult congenital heart disease. *Card Electrophysiol Clin*. 2017;9:295–309.
105. Wasmer K, Eckardt L. Management of supraventricular arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Heart*. 2016;102:1614–1619.

106. Moe TG, Abrich VA, Rhee EK. Atrial fibrillation in patients with congenital heart disease. *J Atr Fibrillation*. 2017;10:1–8.
107. Wasmer K, Eckardt L, Baumgartner H, Köbe J. Therapy of supraventricular and ventricular arrhythmias in adults with congenital heart disease—Narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11:550–562.
108. Hernández-Madrid A, Paul T, Abrams D, Aziz PF, Blom NA, et al. Arrhythmias in congenital heart disease: A position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenit. *Europace*. 2018;20:1719–1720.
109. Patočka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: pharmacology and toxicology—A review. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;79:1–6.
110. Gulack BC, Laughon MM, Clark RH, Sankar MN, Hornik CP, Brian Smith P. Comparative effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus. *Early Hum Dev*. 2015;91:725–729.
111. Vaidya R, Wilson D, Paris Y, Madore L, Singh R. Use of acetaminophen for patent ductus arteriosus treatment: A single center experience. *J Matern Neonatal Med*. 2020;33:2723–2729.
112. Thakkar A, Fuentes-Rojas S, Karanja E, Ebulomo E, Millette A, et al. Building an adult congenital heart program: Critical components and important allies. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20:134.
113. Guerra F, Palmisano P, DellEra G, Ziacchi M, Ammendola E, et al. Implantable cardioverter-defibrillator programming and electrical storm: Results of the OBSERVational registry on long-term outcome of ICD patients (OBSERVO-ICD). *Heart Rhythm*. 2016;13:1987–1992.
114. Latson LA, Qureshi AM. Techniques for transcatheter recanalization of completely occluded vessels and pathways in patients with congenital heart disease. *Ann Pediatr Cardiol*. 2010;3:140–146.
115. Qureshi AM, Hill JA, Prieto LR, Arruda J, Morrison S, et al. Transcatheter recanalization of totally occluded proximal pulmonary arteries and major systemic veins in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2013;111:412–417.
116. Ghawi H, Kenny D, Hijazi ZM. Transcatheter pulmonary valve replacement. *Cardiol Ther*. 2012;1:5.

117. Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital heart disease: causes, diagnosis, symptoms, and treatments. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72:857–860.
118. McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, Jones TK, Cheatham JP, Lock JE, Vincent JA. Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US melody valve trial. *Circulation*. 2010;122(5):507–516.
119. Budts W, Roos-Hesselink J, Rädle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, et al. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(18):1419–427.
120. Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and management of patent ductus arteriosus. *Neoreviews*. 2018;19:e394–e402.
121. Freud LR, Tworetzky W. Fetal interventions for congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28:156–162.
122. Chakraborty B, Hagler D, Burkhart HM, Dearani JA. Intraoperative hybrid left pulmonary artery stenting. *Ann Pediatr Cardiol*. 2013;6(1):43–45.
123. Behjati-Ardakani M, Golshan M, Akhavan-Karbasi S, Hosseini SM, Behjati-Ardakani MA, Sarebanhassanabadi M. The clinical course of patients with atrial septal defects. *Iran J Pediatr*. 2016;26(4):e4649.
124. Faraoni D, Zurakowski D, Vo D, Goobie SM, Yuki K, Brown ML, DiNardo JA. Post-operative outcomes in children with and without congenital heart disease undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(7):793–801.
125. Gopalakrishnan A, Sasidharan B, Krishnamoorthy KM. Balloon atrial septostomy in congenital heart disease. *Circ J*. 2016;80(4):1050.
126. Brun H, Bugge RAB, Suther LKR, Birkeland S, Kumar R, Pelanis E, Elle OJ. Mixed reality holograms for heart surgery planning: first user experience in congenital heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(8):883–888.
127. DiLorenzo MP, Santo A, Rome JJ, Zhang H, Faerber JA, Mercer-Rosa L, Hopper RK. Pulmonary vein stenosis: outcomes in children with congenital heart disease and prematurity. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;31(2):266–273.