

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**CURSO DE MEDICINA**

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de  
Curso**

Declaro que o trabalho intitulado Cardiopatias fetais associadas a síndromes genéticas e suas consequências pediátricas realizado pelo(s) aluno(s) Laura Müller von Adamek, Luize Aron e Tatiana Ravache de Oliveira está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dra. Ana Paula Vieira Dias Alves

Assinatura do Orientador do Trabalho

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**CURSO DE MEDICINA**

**Laura Müller von Adamek**

**Luize Aron**

**Tatiana Ravache de Oliveira**

**CARDIOPATIAS FETAIS ASSOCIADAS À SÍNDROMES GENÉTICAS  
E SUAS CONSEQUÊNCIAS PEDIÁTRICAS**

**São Paulo**

**2025**

**Laura Müller von Adamek**

**Luize Aron**

**Tatiana Ravache de Oliveira**

**CARDIOPATIAS FETAIS ASSOCIADAS À SÍNDROMES GENÉTICAS  
E SUAS CONSEQUÊNCIAS PEDIÁTRICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Santo Amaro – UNISA,  
como requisito parcial para obtenção  
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Ana Paula Vieira  
Dias Alves

**São Paulo**

**2025**

## Ficha Catalográfica

A173c

Adamek, Laura Müller von

Cardiopatias fetais associadas à síndromes genéticas e suas consequências pediátricas / Laura Müller von Adamek, Luize Aron, Tatiana Ravache de Oliveira. - São Paulo, 2025.

20 p

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Ma. Ana Paula Vieira Dias Alves.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2025.

Bibliografia incluída

1. Cardiopatias fetais. 2. Síndromes genéticas. 3. Prognóstico pediátrico. I. Aron, Luize. II. Oliveira, Tatiana Ravache de. III. Alves, Ana Paula Vieira Dias. IV. Universidade Santo Amaro. V. Título.

CDD 616.12

**Laura Müller von Adamek**  
**Luize Aron**  
**Tatiana Ravache de Oliveira**

**CARDIOPATIAS FETAIS ASSOCIADAS À SÍNDROMES GENÉTICAS  
E SUAS CONSEQUÊNCIAS PEDIÁTRICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Ana Paula Vieira Dias Alves

São Paulo, 12 de dezembro de 2025

**Banca Examinadora**

Profa. Dra. Ana Paula Vieira Dias Alves  
Orientador

Prof. Dr. Herakles Antonio Garcia Perez  
Avaliador

Profa. Ma. Ana Cristina Zollner  
Avaliador

**Conceito Final**

---

Laura Müller von Adamek, Luize Aron, Tatiana Ravache de Oliveira, Ana Paula Vieira Dias Alves. *Cardiopatias fetais associadas a síndromes genéticas e suas consequências pediátricas*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2025.

**INTRODUÇÃO:** Cardiopatia fetal é a malformação congênita mais frequente e grave. Este estudo visa determinar e identificar os processos genéticos associados às malformações cardíacas, suas consequências pediátricas e os benefícios do rastreamento.**METODOLOGIA:** Este artigo apresenta uma revisão narrativa da literatura baseada no SciELO e Pubmed, disponível como texto completo e gratuito, publicado entre 2006 e 2025 em português, inglês e espanhol.**RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foi notado que as malformações cardíacas congênitas são uma das principais causas de mortalidade infantil e existem cerca de 400 genes associados às cardiopatias congênitas. Além disso, as principais repercussões clínicas das cardiopatias envolvem risco de morte súbita, insuficiência cardíaca grave e arritmias.**CONCLUSÃO:** Portanto, a alta incidência e relevância clínica das cardiopatias fetais no escopo das doenças congênitas exige e justifica a necessidade de rastreamento. Além disso, a correlação com fatores genéticos contribui para o diagnóstico precoce e leva a uma possível melhoria do prognóstico.

**Palavras-chave:** Cardiopatias Fetais. Síndromes Genéticas. Prognóstico pediátrico.

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Fetal cardiopathy is the most frequent and severe congenital malformation. This study aims to determine and identify genetic processes associated with cardiac malformations, its pediatric consequences, and the benefits of screening.**METHODOLOGY:** This article presents a narrative literature review based on SciELO and Pubmed available as a full free text published between 2006 and 2025 in Portuguese, English, and Spanish.**RESULTS AND DISCUSSION:** It was noticed that congenital cardiac malformations are one of the main causes of infant mortality and there are about 400 genes associated with congenital cardiopathies. Furthermore the main clinical repercussions of cardiopathies involve risk of sudden death, severe heart failure, and arrhythmias.**CONCLUSION:** Therefore, the high incidence and clinical relevance of fetal cardiopathies within the scope of congenital diseases demands and justifies the need for screening. Moreover the correlation with genetic factors contributes to early diagnosis and leads to a possible improvement of prognosis.

**Keywords:** Fetal cardiopathies. Genetic syndromes. Pediatric prognosis.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 METODOLOGIA .....</b>	<b>4</b>
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>6</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>7</b>

# **CARDIOPATIAS FETAIS ASSOCIADAS À SÍNDROMES GENÉTICAS E SUAS CONSEQUÊNCIAS PEDIÁTRICAS**

## **FETAL CARDIOPATHIES ASSOCIATED WITH GENETIC SYNDROMES AND ITS PEDIATRICS CONSEQUENCES: A LITERATURE REVIEW**

ADAMEK, Laura Müller von<sup>1</sup>

ARON, Luize<sup>2</sup>

OLIVEIRA, Tatiana Ravache de<sup>3</sup>

ALVES, Ana Paula Vieira Dias<sup>4</sup>

### **RESUMO**

Cardiopatía fetal é a malformação congênita mais frequente e grave. Este estudo visa determinar e identificar os processos genéticos associados às malformações cardíacas, suas consequências pediátricas e os benefícios do rastreamento. Este artigo apresenta uma revisão narrativa da literatura baseada no SciELO e Pubmed, disponível como texto completo e gratuito, publicado entre 2006 e 2025 em português, inglês e espanhol. Foi notado que as malformações cardíacas congênitas são uma das principais causas de mortalidade infantil e existem cerca de 400 genes associados às cardiopatias congênitas. Além disso, as principais repercussões clínicas das cardiopatias envolvem risco de morte súbita, insuficiência cardíaca grave e arritmias. Portanto, a alta incidência e relevância clínica das cardiopatias fetais no escopo das doenças congênitas exige e justifica a necessidade de rastreamento. Além disso, a correlação com fatores genéticos contribui para o diagnóstico precoce e leva a uma possível melhoria do prognóstico.

**Palavras-chave:** Cardiopatias Fetais. Síndromes Genéticas. Prognóstico pediátrico.

---

<sup>1</sup> Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. vonadamek.l@gmail.com

<sup>2</sup> Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. luizeeaaron@gmail.com

<sup>3</sup> Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. tatiravache123@gmail.com

<sup>4</sup> Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – apvdias@gmail.com

## **ABSTRACT**

Fetal cardiopathy is the most frequent and severe congenital malformation. This study aims to determine and identify genetic processes associated with cardiac malformations, its pediatric consequences, and the benefits of screening. This article presents a narrative literature review based on SciELO and Pubmed available as a full free test published between 2006 and 2025 in Portuguese, English, and Spanish. It was noticed that congenital cardiac malformations are one of the main causes of infant mortality and there are about 400 genes associated with congenital cardiopathies. Furthermore the main clinical repercussions of cardiopathies involve risk of sudden death, severe heart failure, and arrhythmias. Therefore, the high incidence and clinical relevance of fetal cardiopathies within the scope of congenital diseases demands and justifies the need for screening. Moreover the correlation with genetic factors contributes to early diagnosis and leads to a possible improvement of prognosis.

**Keywords:** Fetal cardiopathies. Genetic syndromes. Pediatric prognosis.

## 1 INTRODUÇÃO

As cardiopatias fetais são as mais frequentes quando discutimos má formação congênita, além de estarem entre as mais graves. A incidência de cardiopatias congênitas, na população geral brasileira, é de 8 em cada 1.000 nascimentos, dentre os quais metade apresenta bom prognóstico de tratamento da doença. Por conta do processo lento e complexo que se inicia com a formação tecidual do coração fetal, desde a junção dos tecidos para as câmaras cardíacas até a formação completa do coração, ao mesmo tempo em que ocorre circulação fetal, existem diversos fatores que podem influenciar na realização desses processos. De modo que, tal contexto pode causar alterações na morfologia do coração e em sua funcionalidade.<sup>1</sup>

O coração é o primeiro órgão funcional a se desenvolver no embrião, com papel inicial de realizar a circulação de nutrientes e a extração de resíduos, até que o número celular alcance um ponto em que a difusão não é mais eficiente. Em mamíferos, três linhagens celulares precursoras corroboram na morfogênese cardíaca: células do mesoderma cardiogênico, o pró epicárdio e células cardiogênicas da crista neural. Durante a gastrulação, os precursores cardíacos situam-se na região anterior da linha primitiva, ocorrendo uma migração ântero lateral e formando o mesoderma da placa lateral que se divide em mesoderma somático e esplâncnico.<sup>2-4</sup>

O primeiro campo cardíaco e o segundo campo cardíaco formam a maior extensão de miocárdio ventricular, atrial e da via de saída, além do endocárdio, sistema de condução e coxins pulmonares e aórticos, acomodando-se no mesoderma cardiogênico. A princípio, o primeiro campo cardíaco forma o coração crescente, que se desenvolve para o coração tubular, sendo o principal contribuinte para o desenvolvimento do ventrículo esquerdo primitivo que está localizado no mesoderma faríngeo. Nesta estrutura, ocorre a expressão do gene NKX2-5, o qual é um fator de transcrição homeobox atuando fortemente na embriogênese cardíaca. A diferenciação do segundo campo cardíaco, entretanto, é retardada pela sinalização inibitória da via Wnt que provém da linha média, porém em seguida esse campo cresce, compondo grande parte da via de saída, o ventrículo direito primário e os átrios.<sup>2-6</sup>

As primeiras células miocárdicas diferenciadas são identificadas no crescente cardíaco, no mesoderma esplâncnico subjacente às dobras cefálicas. Por volta da 3 semana de embriogênese, essas células unem-se na linha média ventral do mesoderma para formar um tubo cardíaco primitivo. O pró epicárdio é componente mesenquimal transitório que é configurado na extremidade posterior do tubo cardíaco. As células progenitoras do pró epicárdio abrangem o epicárdio e se diferenciam em fibroblastos, músculo liso dos vasos e células endoteliais das coronárias e alguns miócitos, formando o septo atrioventricular. Além do mais, a comunicação do epicárdio com o miocárdio subjacente é essencial para a maturação das câmaras e o crescimento ventricular. Essa comunicação ocorre devido a presença de uma matriz extracelular denominada geleia cardíaca, que proporciona a sinalização mútua entre o miocárdio externo e o endocárdio interno.<sup>2,3</sup>

A crista neural cardíaca segue o curso dos arcos faríngeos posteriores, alcançando as células musculares lisas da via de saída distal e da crista aorticopulmonar, tal como a inervação autonômica do coração. A funcionalidade da sede arterial madura do coração depende das células da crista neural, as quais migram do tubo neural dorsal, possuindo origem neuroectodérmica. Essas células são determinantes para a maturação e septação das artérias do coração, contribuindo na estruturação do septo e da válvula, separando a base miocárdica do tronco pulmonar e da aorta.<sup>2,3</sup>

Dentro do útero, a circulação é estruturada para suprir as necessidades de um organismo que tem formação tecidual muito rápida e que está inserido em um ambiente no qual o recebimento de oxigênio depende completamente da mãe, o que aumenta as chances de hipóxia. O sangue oxigenado da placenta chega ao feto por meio da veia umbilical, atingindo primeiramente o fígado e passando para o ducto venoso, no qual há mistura de sangues, ou seja, o sangue oxigenado se encontra com o sangue venoso derivado da veia cava, ainda assim, a oxigenação permanece em 40%. Posteriormente, esse sangue vai pela veia cava inferior até atingir o átrio direito, onde parte do sangue passa para o átrio esquerdo por meio do forame oval, estrutura que permite fluxo sanguíneo entre os átrios. No feto, os ventrículos trabalham em paralelo, tanto o sangue que sai do ventrículo esquerdo, quanto o que sai do

ventrículo direito, passará, em grande parte, para a aorta, isso, pois há uma comunicação entre a artéria pulmonar e a aorta fetal, que recebe o nome de ducto arterioso. Dessa forma, o sangue irriga o corpo todo do feto e sai para a placenta, por meio das artérias umbilicais, onde será oxigenado novamente.<sup>7</sup>

As estruturas do ducto arterioso e do forame oval devem se fechar no momento do nascimento do bebê, para que não haja a mistura de sangue rico em oxigênio com o sangue rico em dióxido de carbono. Caso isso não aconteça ou caso aconteça deslocação dos grandes vasos ou má formação de uma das paredes cardíacas, está caracterizada uma cardiopatia congênita. Assim, tendo em vista toda a complexidade do processo, há grande variedade de cardiopatias congênitas.<sup>8</sup>

Como consequência do grande avanço na área de cardiologia pediátrica, por conta do advento da ecocardiografia, do cateterismo intervencionista e do avanço de técnicas cirúrgicas (Zielinsky,1997), atualmente, há uma chance maior de diagnóstico precoce de malformações cardíacas e de cura por meio do tratamento cirúrgico. Posto que 90% das cardiopatias fetais ocorrem em fetos sem qualquer fator de risco, a identificação delas durante o pré-natal, com exames constantes a cada semestre, é muito importante. A fim de exemplificação, no cenário mundial, um estudo feito pela European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT) na Bélgica, expressa que cerca de 29,3% das cardiopatias congênitas gerais e 40,2% das cardiopatias severas, são identificadas no Pré-natal.<sup>9</sup>

Ao analisar as possíveis cardiopatias fetais que podem ser identificadas precocemente no pré-natal, é importante ressaltar que a chance de detecção varia dependendo da complexidade da cardiopatia. Comparando a doença com a porcentagem de detecção no pré-natal encontra-se: as mais facilmente detectáveis, que são as doenças com comprometimento de apenas um ventrículo, 1- a Hipoplasia do Ventrículo Esquerdo (90.7%), 2- Hipoplasia do Ventrículo Direito (63.7%), 3- Anomalia de Ebstein (80.1%) e 4- Anomalias no Canal Átrio Ventricular (60%); as identificáveis com menos de 50% de identificação durante o Pré-natal, como 1- Tetralogia de Fallot, 2- Transposição de Grandes Artérias (42%) e 3- Atresia Pulmonar (41,3%); e as

de mais difícil detecção que seriam 1- Coarctação de aorta (26%) e 2 - Anomalia de Retorno Venoso (10%).<sup>8</sup>

Mesmo com a falta de casos de malformação congênita relacionados a fatores de risco como causa definida, é importante ressaltar que há fatores agravantes que aumentam as chances desta má formação como, por exemplo: gestantes com mais de 35 anos; com histórico de filhos cardiopatas; portadoras de diabetes, lúpus ou hipertireoidismo; com toxoplasmose ou rubéola; ou que façam uso de anticonvulsivantes e anti-inflamatórios em excesso. Além destes, há fatores genéticos envolvidos na má formação, cerca de 400 genes estão relacionados à cardiopatia congênita, seja à fatores de transcrição, à células sinalizadoras ou a defeitos de produção de proteínas importantes para o desenvolvimento do coração.<sup>10</sup>

Esse artigo tem como objetivo avaliar como as condições genéticas influenciam na formação do coração fetal, no impedimento de processos e no funcionamento cardíaco, além de identificar os processos genéticos atrelados às más formações e as consequências pediátricas encontradas.

## **2 METODOLOGIA**

O presente estudo é uma revisão narrativa da literatura, com base em artigos extraídos das plataformas SciELO e Pubmed com os descritores “Cardiopatia Congênita”, “Genética” e “Cardiogênese”. Os estudos foram coletados com base no tema discutido de acordo com os objetivos deste estudo e disponíveis como texto completo e gratuito, publicados entre 2006 e 2025 em português, inglês e espanhol.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Considerando que durante todo o processo de gestação ocorre o desenvolvimento rápido de tecidos, é inegável o fator genético associado a essas malformações. Estudos comprovam que há cerca de 400 genes ligados

às cardiopatias congênitas referentes a fatores de transcrição, sinalização celular e proteínas estruturais durante o desenvolvimento cardíaco, estes que podem interferir na especificação, diferenciação e padrão celular provocando perturbações na função e estrutura cardíaca.<sup>10</sup>

A título de exemplificação, há o problema na expressão do gene NKX2-5, responsável por regular a proliferação e diferenciação dos cardiomiócitos. Associado ao bloqueio atrioventricular e ao defeito do septo atrial, a não expressão NKX2-5 causa diminuição da importação nuclear, downregulation das proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) e da via de sinalização Notch, que atua no desenvolvimento de células embrionárias.<sup>11</sup>

Além disso, também é possível ter cardiopatias congênitas associadas a um defeito nos genes GATA4, 5 e 6. A família de genes GATA é associada à transcrição de fatores formadores dos Dedos de Zinco. Os dedos de Zinco são proteínas ligadas ao DNA que regulam a expressão gênica e são indispensáveis para a homeostase celular. Esses genes estão associados a manifestação de bloqueio atrioventricular e defeitos isolados do septo ventricular, como as hipoplasias.<sup>12</sup>

O gene TBX é expressado durante todo o processo de desenvolvimento cardíaco fetal e é o principal gene na definição de identidade dos cardiomiócitos. Mutações do gene TBX1 são associadas a defeitos cardíacos, como a hipoplasia de estruturas dependentes da proteína decodificadora SHF, e constantemente encontrados em pacientes com síndrome de DiGeorge, síndrome cromossômica que causa defeitos na formação do septo ventricular.<sup>13</sup>

Ademais é importante ressaltar a importância de outros genes da família TBX: TBX5 e 20 estão diretamente ligadas com a ativação da expressão genética nas câmaras cardíacas; TBX 2 e reprimem a expressão gênica nas áreas que futuramente se tornarão o tracto de entrada e o tracto de saída sanguínea; e o TBX 8 é expresso no polo venoso. A mutação destes genes pode resultar em diversas malformações cardíacas, em especial, a mutação do gene TBX5 é conhecido por ser um dos genes responsáveis pela síndrome de Holt-Oram, uma síndrome genética associada a defeitos do septo atrial, defeitos de septo ventricular e problemas de condução de impulso cardíaco.<sup>13</sup>

Um gene importante conhecido por estar associado à tetralogia de Fallot, à síndrome de Alagille e à persistência do forame oval é o gene JAG1. Este gene está diretamente relacionado ao receptor Notch e é frequentemente encontrado em pacientes com displasia cardíaca e esquelética.<sup>14,15</sup>

Há também cardiopatias relacionadas a vias de sinalização, como por exemplo a via de Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), citocina fundamental no processo de angiogênese e linfangiogênese. As vias relacionadas ao VEGF estão ligadas a mutações nos genes FLT4, KDR, VEGFA, FGD5, BCAR1, IQGAP, FOXO1 E PRDM1 que podem causar ausência de valva pulmonar e arco aórtico direito em pacientes com Tetralogia de Fallot. Nesse contexto, considerando as alterações nas vias VEGF-A, causadas por anomalias nos genes COL6A1, COL6A2, CRELD1, FBLN2, FRZB E GATA5, são mais comuns em pacientes com síndrome de down e pacientes com defeitos de septo atrioventricular.<sup>10</sup>

As malformações congênitas cardíacas representam 40% das malformações congênitas, que se enquadram como uma das principais causas de mortalidade na infância. De forma que a repercussão clínica das cardiopatias se enquadra com relevância importante, dentre as principais consequências clínicas estão: risco de morte súbita, bradicardia, arritmias, risco de acidente vascular cerebral, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca grave, choque, imunodeficiência, atraso de desenvolvimento, bloqueio atrioventricular, taquiarritmias, síncope, regurgitação pulmonar, compressão de traqueia e esôfago e disfagia<sup>1-3</sup>

#### **4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Após a análise dos fatores genéticos associados às cardiopatias congênitas e a comprovação de sua presença comum em pacientes com síndromes genéticas, é possível assumir uma tendência de malformações cardíacas em pacientes com as síndromes de Down, Holt-Oram e DiGeorge. Isso comprova uma ligação direta entre mutações cromossômicas e genéticas gerais que alteram a formação das câmaras cardíacas, causando alta mortalidade e sérias alterações no desenvolvimento e crescimento da criança,

devido ao elevado risco de comorbidades causadas pelo mau funcionamento do coração.

Portanto, esses achados apoiam a conclusão de que a alta incidência e relevância clínica das cardiopatias fetais no escopo das doenças congênitas exige e justifica a necessidade de rastreamento para fornecer um cuidado longitudinal ao longo da vida para uma porcentagem maior de pacientes, desde o cuidado fetal até o adulto. Além disso, a correlação com fatores genéticos contribui para o diagnóstico precoce e leva a uma possível melhoria do prognóstico neonatal e infantil.

## REFERÊNCIAS

1. Selig FA. Outlook and perspective in diagnosis and treatment of congenital heart diseases in Brazil. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC); 2020 Dec.
2. Saliba A, Figueiredo AC, Baroneza JE, Afiune JY, Pic-Taylor A, Oliveira SF, et al. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:279-88.
3. Vincent SD, Buckingham ME. How to make a heart: the origin and development of cardiac progenitor cells. *Curr Top Dev Biol*. 2010;90:1-41.
4. Zhang L, Kitabayashi-Nomura A, Sultana N, Cai W, Cai X, Moon AM, et al. Mesodermal nkx2.5 is necessary and sufficient for early second heart field development. *Dev Biol*. 2014;390:68-79.
5. Srivastava D. Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell*. 2006;126:1037-48.
6. Brade T, Pane LS, Moretti A, Chien KR, Laugwitz KL. Embryonic heart progenitors and cardiogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a013847.
7. Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015 Aug;20(4):210-6. doi: 10.1016/j.siny.2015.04.003. Epub 2015 Apr 25. PMID: 25921445
8. *Bragança, J.; Pinto, R.; Silva, B.; Marques, N.; Leitão, H.S.; Fernandes, M.T. Charting the Path: Navigating Embryonic Development to Potentially Safeguard against Congenital Heart Defects. J. Pers. Med. 2023, 13, 1263. <https://doi.org/10.3390/jpm13081263>*
9. Meller C, Grineco S, Aiello H. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr*. 2019 Jul.

10. Williams K, Carson J, Lo C. Genetics of congenital heart disease. *Biomolecules*. 2019 Dec 16;9(12):879. doi: 10.3390/biom9120879.
11. Li FF, Deng X, Zhou J, Yan P, Zhao EY, Liu SL. Characterization of human bone morphogenetic protein gene variants for possible roles in congenital heart disease. *Mol Med Rep*. 2016 Aug;14(2):1459-64. doi: 10.3892/mmr.2016.5428. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27357418; PMCID: PMC4940093.
12. Wei, D., Bao, H., Liu, X.Y., Zhou, N., Wang, Q., Li, R.G., Xu, Y.J., Yang, Y.Q. (2013). GATA5 loss-of-Function Mutations Underlie Tetralogy of Fallot. *International Journal of Medical Sciences*, 10(1), 34-42. <https://doi.org/10.7150/ijms.5270>.
13. Cervantes-Salazar, J.L.; Pérez-Hernández, N.; Calderón-Colmenero, J.; Rodríguez-Pérez, J.M.; González-Pacheco, M.G.; Villamil-Castañeda, C.; Rosas-Tlaque, A.A.; Ortega-Zhindón, D.B. Genetic Insights into Congenital Cardiac Septal Defects—A Narrative Review. *Biology* **2024**, *13*, 911. <https://doi.org/10.3390/biology13110911>
14. Hu, P., Qiao, F., Wang, Y., Meng, L., Ji, X., Luo, C., Xu, T., Zhou, R., Zhang, J., Yu, B., Wang, L., Wang, T., Pan, Q., Ma, D., Liang, D. and Xu, Z. (2018), Clinical application of targeted next-generation sequencing in fetuses with congenital heart defect. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 52: 205-211. <https://doi.org/10.1002/uog.19042>
15. Corona Carnero Y, Perez Corona RE, Fiallo Delgado LY. Asociación de defectos cardíacos con síndromes genéticos y su utilidad en el diagnóstico prenatal. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2018;44(1):1-14.
16. Hinton RB, Ware SM. Heart failure in pediatric patients with congenital heart disease. *Circ Res*. 2017 Mar 17;120(6):978-994. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308996.
17. HCor. Cardiopatias fetais no HCor: a importância do diagnóstico pré-natal e possibilidade de tratamento intrauterino [Internet]. São Paulo: HCor; [cited 2025 Apr 8]. Disponível em:

<https://www.hcor.com.br/hcor-explica/cardiologia/cardiopatia-congenita-e-ntenda-como-e-realizado-o-tratamento-ainda-no-utero/>

18. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Conheça mais sobre doenças cardíacas congênitas [Internet]. [Brasil]: SBC; [cited 2025 Apr 8]. Disponível em: <https://www.coracao.org.br/doencas-cardiacas-congenitas>
19. Corona Carnero Y, Perez Corona RE, Fiallo Delgado LY. Asociación de defectos cardíacos con síndromes genéticos y su utilidad en el diagnóstico prenatal. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2018;44(1):1-14.
20. Silka MJ, Valdes-Cruz AM. Pathophysiology, clinical course, and management of congenital atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(1):65-72. PMID: 23276818.
21. Daniels CJ, et al. A Systematic Review (Part 2) for the 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Aortic Isthmic Coarctation, Patent Ductus Arteriosus, and Atrial Septal Defects. *Circulation.* 2018;138(21):e291-e324. PMID: 30121241.
22. Crombleholme TM, et al. Improved Outcomes in Management of Hypoplastic Left Heart Syndrome Associated With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(3):860-866. PMID: 29448010.
23. Morrow BE, et al. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(2):188-195. PMID: 32049433.
24. Benson SL, et al. Holt-Oram Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–. Updated 2021. PMID: 20301290.
25. Rankin JS, et al. Right aortic arch forming a true vascular ring: a clinical review. *Ann Thorac Surg.* 2021;112(3):1021-1027. PMID: 33970211.