

## Genética das Cardiopatias Congênitas

### *Genetics of Congenital Heart Disease*

Huri Brito Pogue<sup>1</sup>, Marcelo Artiaga<sup>1</sup>, Wrrsula Britto Perdigão<sup>1</sup>, Talyta de Matos Canó<sup>2</sup>, Elysio Moraes Garcia<sup>3</sup>, Vivian Uebe<sup>4</sup>, Maria Teresinha O. Cardoso<sup>2,5</sup>, Robert Pogue<sup>5,6</sup>

#### **Resumo**

As cardiopatias congênitas são uma frequente causa de malformações presentes ao nascimento e responsável pela taxa de mortalidade elevada no primeiro ano de vida. Como a etiologia destas não é completamente compreendida, houve o desenvolvimento de estudos genéticos focados em sua etiologia e tratamento e levaram a identificação de reguladores transcricionais, moléculas sinalizadoras e genes estruturais que são críticos para a morfogênese cardíaca fisiológica. Com base nestes estudos e descobertas, este artigo visa fazer uma revisão dos grandes grupos de cardiopatias congênitas de etiologia genética, procurando informar a comunidade científica sobre a importância da genética no manejo e estudo destas condições.

**Palavras chave:** Cardiopatias congênitas, genética, cardiovascular

#### **Abstract**

Congenital cardiopathies are a frequent cause of malformations present at birth, and are partly responsible for the elevated mortality rate in the first year of life. The etiology of these malformations is not completely understood, and genetic tests have focused on understanding their molecular bases as well as development of therapies. These studies have led to the identification of transcriptional regulators, molecular signaling pathways, and structural genes that are critical for physiological cardiac morphogenesis. With a base in these studies and discoveries, this paper aims to summarize the principal groups of congenital cardiopathies with a genetic basis, so as to inform the scientific community about the importance of genetics in the management and study of these disorders.

**Keywords:** Congenital heart disease, genetics, cardiovascular

---

1. Universidade Católica de Brasília

2. Médica Geneticista do Núcleo de Genética do Distrito Federal

3. Médico Cardiologista do Hospital Materno-Infantil de Brasília

4. Médica Cardiologista do Hospital de Base de Brasília

5. Docente da Universidade Católica de Brasília

6. Programa de Pós Graduação em Ciências Genômicas da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: huripogue@gmail.com

Recebido em 08/10/2015

Aceito, após revisão, em 26/11/2015

## **Introdução**

As cardiopatias congênitas são uma importante causa de mortalidade e morbidade mundial.<sup>1</sup> Estão presentes em 19 a 75 por um mil nascidos vivos nos Estados Unidos, sendo uma freqüente causa de malformações presentes ao nascimento, e responsável pela taxa de mortalidade elevada no primeiro ano de vida, quando causas infecciosas são excluídas.<sup>2</sup>

Apesar dos avanços no manejo clínico e cirúrgico das cardiopatias congênitas, a etiologia destas não é completamente compreendida, fator que elucida a razão imprescindível para o desenvolvimento de estudos genéticos focados em sua etiologia e tratamento. Nas últimas duas décadas, com a ajuda de modelos de camundongos portadores de cardiopatias congênitas, houve um maior entendimento sobre os eventos moleculares que regulam o desenvolvimento cardíaco. Foram então, desenvolvidos estudos que levaram a identificação de reguladores transcricionais, moléculas sinalizadoras e genes estruturais que são críticos para a morfogênese cardíaca fisiológica.<sup>3</sup> Esta linha de pesquisa tem ajudado na identificação da etiologia genética das cardiopatias congênitas, muitas das quais tem um papel principal nos defeitos cardíacos humanos.

Com base nestes estudos e descobertas, este artigo visa fazer uma revisão dos grandes

grupos de cardiopatias congênitas de etiologia genética, procurando informar a comunidade científica sobre a importância da genética no manejo e estudo destas condições.

## **Desenvolvimento e embriologia cardiovascular**

### *Embriologia Cardiovascular*

Na terceira semana de gestação o coração e o sistema vascular começam a se desenvolver. É o primeiro sistema importante que começa a funcionar, com os primeiros batimentos cardíacos no 22º e 23º dia.<sup>4</sup> O embrião cresce rápido, e a difusão não consegue suprir toda a sua necessidade de nutrição e de oxigênio, necessitando assim, de um desenvolvimento cardíaco precoce,<sup>4</sup> como visto na Figura 1A.

O desenvolvimento ocorre a partir de cordões angioblásticos, no mesoderma cardiogênico, que se canalizam, formando os tubos cardíacos. Esses tubos se aproximam e se fundem conforme o embrião dobra lateralmente. Com o dobramento da região cefálica, o coração se alonga e desenvolve dilatações e constrictões (bulbo cardíaco, ventrículo, átrio e seio venoso). O ventrículo e o bulbo cardíaco crescem mais rapidamente que as outras partes, ocasionando um dobramento cardíaco em forma de alça. Isso faz o coração se curvar, conseqüentemente, o átrio e o seio venoso ficam dorsais ao tronco arterial, bulbo e ventrículo (Figura 1A).

Genética das Cardiopatias Congênitas

A circulação acontece por meio da chegada de sangue no seio venoso vindo das veias cardinais, das veias umbilicais (placenta) e das veias vitelínicas. Esse sangue entra no átrio primitivo e passa para o ventrículo

através do canal atrioventricular. Quando o ventrículo se contrai, o sangue é encaminhado para o bulbo cardíaco e do tronco arterial para o saco aórtico. O sangue passa para a aorta dorsal e é distribuído<sup>4</sup> (Figura 1A).

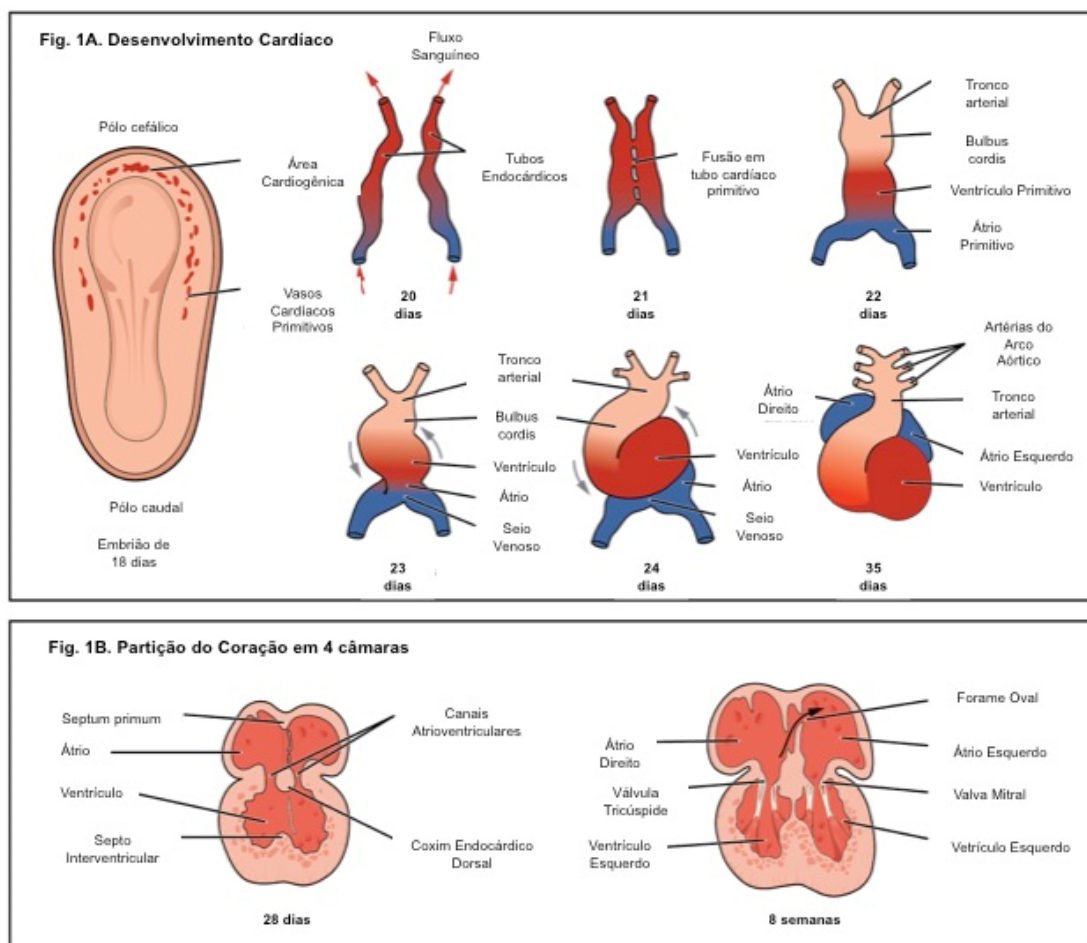


Figura 1. A - Desenvolvimento Cardíaco, B – Partição do Coração em Quatro Câmaras.

Ilustração adaptada de Anatomy & Physiology, Connexions Web

site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>

### Septação

A septação do canal atrioventricular ocorre pela aproximação e fusão dos coxins endocárdicos. Já a septação do átrio primitivo acontece pela formação e fusão de dois septos, *primum* e *secundum*, com seus forâmens, que possibilitam a passagem de sangue oxigenado do átrio direito para o esquerdo durante a gestação. A septação do ventrículo primitivo ocorre devido a formação da crista muscular mediana e da fusão de tecidos das cristas bulbares e do coxim endocárdico<sup>5</sup> (Figura 1B).

O coração é formado por duas partes: uma que impele sangue pelos pulmões, para

que se façam as trocas gasosas e a outra que impele sangue para o resto do corpo.<sup>5,6</sup> O sangue passa, em casos normais, por apenas uma direção do coração. O fluido unidirecional ocorre por causa do posicionamento de suas válvulas. Não obstante o coração trabalhe de forma descontínua, o fluxo contínuo que vai para os tecidos do corpo ocorre por causa da distensão da aorta e de seus ramos. Para que o coração leve esse sangue é preciso que haja uma contração ventricular (sístole) e pelo relaxamento elástico das grandes artérias, que promove impulso ao sangue, durante o seu relaxamento ventricular (diástole)<sup>6</sup> (Figura 2).

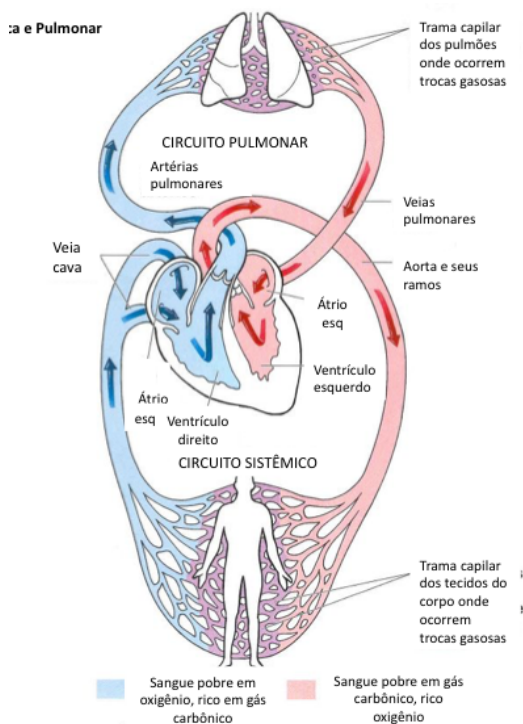


Figura 2. Circuito circulatório sistêmico e pulmonar

Ilustração adaptada de Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/>

## Genética das Cardiopatias Congênitas

Normalmente, na circulação, o volume de sangue não muda e o aumento da proporção desse volume em algum órgão do corpo é acompanhado pela sua redução em outro órgão.<sup>6</sup> Contudo, a distribuição de sangue que circula no corpo é determinada pela sístole ventricular esquerda e pela contração de seus vasos. O sangue passa do átrio direito para o ventrículo direito e é bombeado para os pulmões sob uma média pressão. Em seguida, acontece a hematose, que são as trocas gasosas (Onde CO<sub>2</sub> é eliminado e O<sub>2</sub> é absorvido).<sup>6</sup> Com muito O<sub>2</sub> o sangue volta via veias pulmonares, para o átrio esquerdo, onde é bombeado pelo ventrículo para o resto dos tecidos, completando seu ciclo.<sup>5</sup> O sangue passa, rapidamente, por seus ramos arteriais. Esses ramos vão ficando cada vez menores, quando mais próximos da periferia. Histologicamente, também, há mudanças. A aorta é muito elástica, porém as artérias da periferia vão ficando mais musculares, até que, nas arteríolas, há predominância da camada muscular.

### **Fisiopatologia das Cardiopatias Congênitas**

No nível fisiopatológico, os defeitos cardíacos congênitos podem ser classificados devido às características anatômicas da malformação propriamente dita, ou devido as repercussões secundárias funcionais que resultam dessas malformações. Ambas classificações tem suas características clínicas

e laboratoriais específicas, podendo se enquadrar em um ou mais tipos de malformações baseadas em defeitos obstrutivos, insuficiência valvar, comunicação ao nível ventricular ou de grandes vasos e comunicação atrial. Quanto à clínica, é frequente a classificação dos defeitos em cinco grupos funcionais, que são: (1) defeitos acianóticos com aumento de fluxo pulmonar, (2) defeitos acianóticos com fluxo pulmonar normal, (3) defeitos cianóticos com aumento de fluxo pulmonar, (4) defeitos cianóticos com diminuição de fluxo pulmonar, e por fim, (5) defeitos com aumento de marcadores da circulação venosa. Cada grupo descrito acima tem grande variedade de características anatômicas.

### *Defeitos Cardíacos Obstrutivos*

Uma obstrução na circulação pode resultar primeiramente na passagem de fluxo sanguíneo turbulento pela obstrução, causando um sopro. Conseqüentemente, há a necessidade de aumento de pressão ao lado proximal da obstrução, para manter o débito cardíaco normal. Este aumento de pressão irá, por sua vez, causar aumento da câmara cardíaca e músculo cardíaco hipertrofiado.

Um exemplo deste grupo de condições é a estenose aórtica. A velocidade de fluxo sanguíneo pelo orifício valvar está aumentada nesta condição, resultando em turbulência que pode ser percebida através de um sopro

Genética das Cardiopatias Congênitas

audível<sup>3</sup> (Figura 3). Para manter o débito cardíaco normal, a pressão do ventrículo esquerdo tem que subir, causando uma conseqüente hipertrofia do músculo do ventrículo esquerdo. Se mesmo assim a pressão diastólica não conseguir ser mantida, o volume diastólico e a pressão no ventrículo esquerdo também aumentam. Com isso, a pressão e volume no átrio esquerdo aumentam, de forma a tentar aumentar a entrega de sangue para o ventrículo.<sup>3</sup> Nesta fase da doença, há aumento de ambos ventrículo e átrio esquerdos. A pressão diastólica aumentada é refletida no aumento das pressões pulmonares

venosa e capilar. Quando a pressão nos capilares ultrapassa a pressão oncótica do sangue, há exsudato de fluido para os alvéolos, dando o padrão de edema pulmonar que pode ser visto por exames de imagem. Por sua vez, como consequência, a pressão aumenta nas artérias pulmonares e no ventrículo direito, manifestando um tronco pulmonar alargado e hipertrofia ventricular direita.<sup>3</sup> Se o ventrículo direito não conseguir manter este nível de pressão, há aumento em seu volume e pressão diastólicos; até que o átrio direito dilate e ocorra edema periférico.

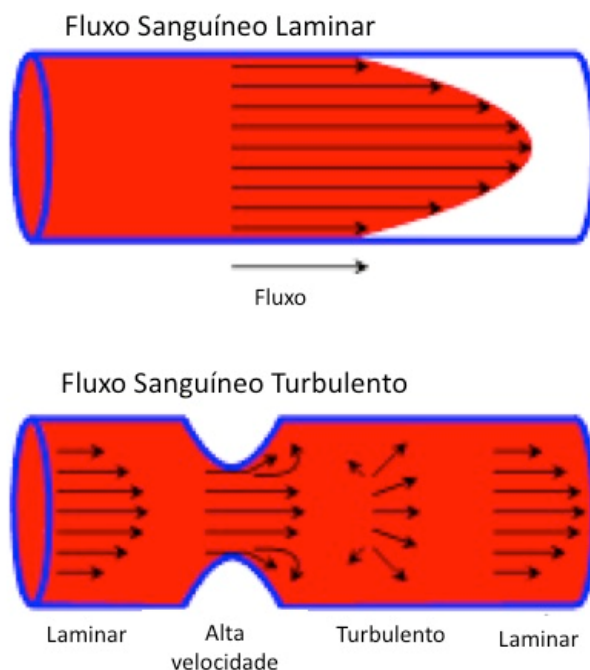


Figura 3. Fluxo Sanguíneo Turbulento vs. Laminar

Ilustração adaptada de Physiology Web. [www.physiologyweb.com](http://www.physiologyweb.com).

### *Insuficiência Valvular*

Quando uma válvula cardíaca está insuficiente e leva ao retorno de sangue pela válvula, ocorre um sopro audível.<sup>3</sup> Quando o débito cardíaco está mantido e a regurgitação compensada por um aumento de volume de sangue no coração, há aumento também das câmaras cardíacas em ambos lados da válvula insuficiente. Conseqüentemente, a pressão diastólica também sobe, e se inicia uma cascata de eventos característicos de condições obstrutivas.<sup>3</sup>

### *Comunicação Ventricular ou de Grandes Vasos*

A característica mais comum deste tipo de defeito é a facilidade com que o sangue passa pela comunicação anômala. Os defeitos de comunicação ventricular são a condição que representa essa categoria, e nesse defeito há uma comunicação anômala no septo entre os dois ventrículos. Cada ventrículo fica com duas saídas, e a direção e magnitude do fluxo pelo defeito depende na resistência exercida por cada uma destas saídas.<sup>6</sup>

Um defeito ventricular pequeno oferece alta resistência, com somente pouca quantidade de sangue passando pelo shunt, que toma a direção da esquerda para a direita, já que a pressão ventricular esquerda excede a pressão ventricular direita.<sup>6</sup> Em contraste, defeitos com grande comunicação ventricular, com calibre que aproxima o diâmetro da aorta,

tem baixa resistência, as pressões ventriculares se igualam e nestes pacientes, os dois ventrículos agem como uma câmara única. O fluxo sanguíneo para a artéria pulmonar e aorta dependem da resistência oferecida por cada uma destas. Com o desenvolvimento da circulação adulta, a resistência vascular pulmonar cai, e o volume sanguíneo pelo defeito e pelos pulmões aumenta.<sup>5,6</sup>

### *Defeitos do Septo Atrial*

Estas comunicações são maiores e permitem que a pressão em ambos átrios se igualem. A direção e magnitude do fluxo sanguíneo nestes pacientes depende de qual direção essa corrente se faz mais facilmente, com a complacência dos ventrículos sendo o fator que mais influencia o fluxo sanguíneo para dentro destes.

O ventrículo esquerdo tem a parede mais grossa e formato em cone, enquanto o ventrículo direito tem a parede mais fina e maior área de superfície, o que facilita o fluxo para este último, caracterizando um shunt esquerda-direita.

Num paciente com defeito do septo atrial isolado, o fluxo ocorre do átrio esquerdo para o átrio direito. Há aumento das câmaras direitas do coração, devido ao excesso de fluxo sanguíneos que passa por estas câmaras.<sup>6</sup> Devido ao excesso de fluxo pulmonar, a pressão arterial pulmonar pode subir, mas não

sobe tanto quanto em pacientes que tem defeitos de septo ventricular.

*Outros defeitos (cianóticos / combinação de anomalias)*

A cianose é o desenvolvimento da coloração azulada na pele, um importante marcador clínico de que ocorre em pacientes portadores de cardiopatias congênitas.<sup>3,6</sup> A cianose ocorre quando a hemoglobina na circulação periférica está reduzida em mais de 5 gm%, o que reflete diminuição da oxigenação sanguínea.

Comumente, a cianose ocorre nas malformações cardíacas que cursam com malformações com obstrução de fluxo pulmonar e defeito intracardíaco; malformações em que há mistura de sangue do retorno venoso pulmonar e sistêmico em uma câmara comum, antes deste fluxo sanguíneo ser ejetado à circulação; malformações que cursam com a aorta surgindo do ventrículo direito; e, malformações resultando em edema pulmonar, nas quais o sangue não tem oxigenação completa nos capilares pulmonares e sangue dessaturado retorna a aorta.

### **Cardiopatias Congênitas - Condições mais comuns**

*Malformações associadas com aneuploidias e microdeleções cromossômicas*

As cardiopatias congênitas ocorrem em associação com outras anomalias genéticas ou como parte de uma síndrome genética já identificada em 25 a 40% dos casos.<sup>3</sup> No entanto, vale a pena ressaltar, que mesmo sendo comum em associação com outras síndromes genéticas, a maioria das crianças nascidas com cardiopatias congênitas não apresentam nenhum outro tipo de malformação ao nascimento.<sup>3</sup> Em contraste, 30% das crianças com anormalidades cromossômicas são portadores de alguma cardiopatia congênita.<sup>3</sup>

A tabela 1 exemplifica as síndromes mais comuns que resultam de microdeleções e aneuploidias, junto com a porcentagem dos portadores destas síndromes que tem cardiopatias congênitas concomitantes, os defeitos cardíacos mais comuns presentes em cada síndrome e outras características clínicas que acompanham estas síndromes. Estas anormalidades cromossômicas e outros defeitos cromossômicos menos comuns podem ser detectados pelo cariótipo convencional, porém este tem resolução delimitada de a 10 megabases, não podendo detectar rearranjos cromossômicos menores. Estes últimos podem ser detectadas utilizando tecnologias moleculares tais como análise cromossômica por microarranjo (CMA, do inglês *chromosome microarray analysis*).<sup>3</sup> A técnica de FISH (hibridização *in-situ* com fluorescência), na qual cromossomos



## Genética das Cardiopatias Congênitas

metafásicos são marcados com um *probe* fluorescente, tem a habilidade de detectar deleções submicroscópicas, e desde o desenvolvimento desta técnica, síndromes causadas por anormalidades cromossômicas, como a síndrome de deleção 22q11 e a síndrome de Williams-Beuren, tem sido melhor estudadas. Porém, a técnica de FISH somente deve ser usada quando há uma forte suspeita clínica em prol de uma síndrome de microdeleção específica, o FISH não pode ser aplicado ao genoma inteiro para procurar alterações desconhecidas.<sup>3</sup>

Por sua alta frequência e importância clínica, vale a pena ressaltar, dentro desta categoria de cardiopatias congênitas, a síndrome de deleção 22q11, também conhecida como síndrome de DiGeorge, velo-cardio-facial ou conotruncal, que é causada por uma deleção microscópica no cromossomo 22q11.2, que leva a malformações cardíacas como arco aórtico interrompido, tronco arterioso, tetralogia de Fallot, e também é acompanhada de outras malformações como hipoplasia do timo e paratireóide e fâscies dismórfica devido ao desenvolvimento anormal do arco faríngeo.<sup>3</sup> Testes genéticos de rotina devem ser solicitados para pacientes com estas e outras lesões cardiovasculares congênitas, de forma a fechar o diagnóstico de uma possível síndrome genética associada.

### *Mutações de Gene Único (Síndrômicos e Não Síndrômicos)*

As cardiopatias congênitas também podem ocorrer como consequência de mutações de gene único, sendo ou não associadas a síndromes conhecidas. Essas manifestações associadas a síndromes comuns estão listadas na tabela 2, juntamente com os defeitos cardíacos mais comuns associados a cada síndrome, as características clínicas e os genes causativos associados a cada síndrome específica. Estas síndromes foram descobertas e sua associação com as cardiopatias congênitas puderam ser determinadas após os avanços na tecnologia genética e no término do Projeto do Genoma Humano.<sup>3</sup>

Mais recentemente, foram descobertas associações de mutações de gene único com cardiopatias congênitas isoladas, ou seja, não associadas a uma síndrome genética já conhecida. Genes importantes, como o *NKX2*, *GATA4*, *NOTCH1*, *BMPR2*, entre outros, já com associação determinada a uma ou mais cardiopatias diversas, estão listados na tabela 3. Esta associação, além de alertar para a possibilidade da existência de cardiopatias congênitas específicas em pacientes portadores destas mutações, também tem provido esclarecimento sobre as viasmoleculares importantes na morfologia cardiovascular.<sup>3</sup>

## Genética das Cardiopatias Congênitas

Os genes envolvidos nestas condições em geral têm papel na formação cardíaca durante embriogênese, na diferenciação de células tronco em cardiomiócitos, e na comunicação entre cardiomiócitos.

### *Copy Number Variations e Cardiopatias Congênitas*

A maioria dos portadores das cardiopatias congênitas com defeito genético identificado não tem defeitos de gene único, e sim uma variação genética chamada de *copy number variation* (CNV; variação de número de cópias). As CNVs são amplificações (duplicações, triplicações etc) de pequeno ou médio tamanho e deleções que levam a mudanças gênicas. Essas atingem por volta de 12% do genoma,<sup>8</sup> Os CNV são considerados polimorfismos quando estão presentes em mais de 1% da população, e são mais provavelmente associados a patologias quando ocorrem em menos de 1% da população.<sup>3</sup> A técnica de análise CMA (chromosome microarray analysis) é atualmente o método mais usado para detectar a presença de CNV sub-microscópicas, analisando todo o genoma de uma vez.

CNV únicas têm sido amplamente estudadas em associação com malformações cardíacas e outras anomalias. Thienpont e colaboradores detectaram CNV raras em 30% dos seus 60 pacientes com cardiopatias congênitas, usando CMA. A maioria destas CNV ocorreram em regiões onde genes cardíacos conhecidos não estavam localizados.<sup>9</sup> Estes pesquisadores conseguiram, por meio de seu estudo, demonstrar a associação das CNV com cardiopatias congênitas que ocorrem em associação com outras anomalias ou atraso no desenvolvimento.<sup>9</sup> Outros estudos, como o feito por Erdogan e colaboradores, demonstram que CNV raras também podem contribuir geneticamente para a ocorrência de cardiopatias congênitas isoladas,<sup>10</sup> porém estudos adicionais ainda são necessários para melhor elucidar esta relação causal. Essas CNV podem manifestar com penetrância reduzida e expressividade variável, o que significa que nem toda pessoa com a CNV exibe o mesmo nível de fenótipo.<sup>11</sup>

**Tabela 1. Síndromes comuns que resultam de aneuploidia e microdeleções***(Adaptada de Richards & Garg, 2010)*

<b>Síndrome</b>	<b>Defeito Cardíaco</b>	<b>% com CC</b>	<b>Outras características clínicas</b>
Trissomia 13	DSA, DSV, DAP, SHCE	80%	microcefalia, holoprosencefalia, defeitos do couro cabeludo, retardo mental severo, polidactilia, fenda labial ou palatina, anormalidades genitourinárias, onfalocele, microftalmia
Trissomia 18	DSA, DSV, DAP, TF, VDDC, CoA, VAB	90 – 100%	polidrâmnio, rocker-bottom feet, hipertonia, atresia biliar, retardo mental severo, hérnia diafragmática, onfalocele
Trissomia 21 (Síndrome de Down)	DSA, DSV, DSAV, TF	40 – 50%	hipotonia, atraso no desenvolvimento global, alteração em prega palmar, epicanto
Monossomia do X (Síndrome de Turner)	CoA, VAB, EA, SHCE	25 – 35%	baixa estatura, tórax amplo, espaço intermamilar aumentado, pescoço alado, linfedema, amenorréia primária
47, XXY (Síndrome de Klinefelter)	DAP, DSA, prolapso de válvula mitral	50%	alta estatura, testículos hipoplásicos, atraso puberal, atraso variado no desenvolvimento global
Deleção 22q11.2 (Síndrome de DiGeorge)	AAI tipo B, anomalias no arco aórtico, tronco arterioso, TF	75%	timo e paratireóide hipoplásicos, imunodeficiência, baixa implantação de orelhas, hipocalcemia, problemas na

Genética das Cardiopatias Congênitas

Deleção 7q11.23 (Síndrome de Williams- Beuren)	EA EPP	supravalvar, 50 – 85 %	fala e aprendizado, anomalias renais hipercalcemia infantil, fácies de duende, personalidade social, atraso no desenvolvimento global, contraturas nas articulações, perda auditiva
--	-----------	------------------------	--

**Legenda:** DSA – defeito do septo atrial; DSV – defeito do septo ventricular, DAP – ducto arterioso patente, SHCE – síndrome hipoplásica do coração esquerdo; TF – tetralogia de Fallot; VDDC – ventrículo direito de dupla câmara; CoA – coarctação da aorta; VAB – válvula aórtica bicúspide; DSAV – defeito do septo atrio-ventricular; AAI – arco aórtico interrompido; EA – estenose aórtica; EPP – estenose pulmonar periférica.

**Tabela 2. Síndromes comuns associadas a cardiopatias congênitas que resultam de mutações de um único gene**

(Adaptada de Richards & Garg, 2010)

Síndrome	Defeito Cardíaco	Outras características clínicas	Gene(s) Causativo(s)
Síndrome de Noonan	EVP com válvula displásica, DSAV, CMH, CoA	baixa estatura, pescoço alado, tórax amplo, atraso no desenvolvimento, criptorquidismo, fácies anormal	<i>PTPN11</i> , <i>KRAS</i> , <i>RAF1</i> , <i>SOS1</i>
Síndrome de Costello	EVP, CMH, anormalidades de condução cardíaca	baixa estatura, atraso no desenvolvimento, fácies grosseira, pillomata nasolabial, risco aumentado para carcinoma de órgãos sólidos	<i>HRAS</i>

Genética das Cardiopatias Congênitas

Síndrome LEOPARD	EVP e lesões lentiginosas, anormalidades de condução cardíaca	genitália anormal, retardo no crescimento, surdez neurosensorial	hipertelorismo,	<i>PTPN11, RAF1</i>
Síndrome de Alagille	EVP, TF, DSA, estenose pulmonar periférica	alteração do ducto biliar, colestase, fáscias típica, vértebras em borboleta, anomalias oculares, atraso no crescimento, perda auditiva, rim em ferradura	<i>JAG1, NOTCH2</i>	
Síndrome de Marfan	dilatação da raiz da aorta, dissecção da aorta, prolapso de válvula mitral	alta estatura, aracnodactilia, escavaturno/carinatum, escoliose, ectopia lentis, pneumotórax espontâneo, estrias, ectasia dural	pectus	<i>FBLN, TGFBR1, TGFBR2</i>
Síndrome de Holt-Oram	DSA, DSV, DSAV, doença progressiva do sistema de condução AV	malformações pré-axiais radiais (anormalidades de polegar, displasia do radial)		<i>TBX5</i>
Síndrome de Heterotaxia	VEDC, VDDC, TGA, DSAV	má-rotação intestinal		<i>ZIC3, CFC1</i>
Síndrome Char	DAP	fáscias dismórficas e anomalias digitais		<i>TFAP2b</i>
Síndrome CHARGE	DSA, DSV, defeitos valvulares	coloboma, atresia coanal, atraso no desenvolvimento, anomalias genitais e/ou urinárias		<i>CHD7, SEMA3E</i>

**Legenda:** EVP – estenose de válvula pulmonar; DSAV – defeito do septo atrio-ventricular; CMH – cardiomiopatia hipertrófica; CoA – coarctação da aorta; TF – tetralogia de Fallot; DSA – defeito do septo atrial; DSV – defeito do septo ventricular; AV – atrio-ventricular; VEDC – ventrículo esquerdo de dupla câmara; VDDC – ventrículo direito de dupla câmara; TGV – transposição e grandes vasos; DAP – ducto arterioso patente.

**Tabela 3. Cardiopatias congênicas não sindrômicas que resultam de mutações de um único gene**  
(Adaptada de Richards & Garg, 2010)

<b>Defeitos Cardíacos</b>	<b>Gene</b>
DSA, atraso de condução atrioventricular, TF, anormalidades de válvula tricúspide	<i>NKX2.5</i>
DSA, DSV	<i>GATA4</i>
DSA, cardiomiopatia hipertrófica	<i>MYH6</i>
Defeitos de septação associados com HP	<i>BMPR2</i>
Defeitos de cochim endocárdico	<i>CRELD1</i>
VAB, calcificação valvular precoce	<i>NOTCH1</i>
TGV	<i>PROSIT-240</i>

**Legenda:** DSA– defeito do septo atrial; TF – tetralogia de Fallot; DSV – defeito do septo ventricular; TGV – transposição de grandes vasos; VAB – válvula aórtica bicúspide; HP – hipertensão pulmonar.

#### *Polimorfismos de Nucleotídeo Único*

Os polimorfismos de nucleotídeo único, ou do inglês, SNPs, representam junto com as CNV, duas categorias importantes de diversidade genética. SNPs são mudanças em nucleotídeos únicos encontradas espalhadas pelo genoma.<sup>3</sup> 90% da variação genética humana é proveniente dos SNPs,<sup>3</sup> e estes podem aumentar susceptibilidade para doenças como câncer, diabetes, e doença cardiovascular. Alguns SNPs tem influência determinada no desenvolvimento das cardiopatias congênicas, porém, devido à baixa frequência de portadores de cardiopatias que podem ser estudados, estes estudos ainda devem ser aprofundados para terem resultados mais concretos.<sup>3</sup> Duas vertentes atualmente

estudadas nesta área são relacionadas ao metabolismo do folato e o papel do fator endotelial VEGF (*vascular endothelial growth factor*), ambos modificadores de genes candidatos ao desenvolvimento das cardiopatias congênicas.

#### **Conclusão**

Os avanços genéticos atuais permitiram uma detecção mais sutil de mutações gênicas e anormalidades como as CNV e SNPs, que são comumente associadas com a ocorrência das cardiopatias congênicas, permitindo uma caracterização mais precisa destas anormalidades cardíacas dentro de síndromes e/ou variações genéticas específicas, o que permite assim, um melhor

manejo diagnóstico e instalação de propedêutica mais precisa para estes pacientes. A integração dos estudos genômicos de última geração na prática clínica se faz de suma importância, pois a medida que novas anormalidades genéticas relacionadas com as cardiopatias congênitas são descobertas, será possível o desenvolvimento de bases de dados internacionais com informações fenotípicas que irão influenciar a tomada de decisões prognósticas e manejo clínico dos portadores das cardiopatias congênitas,<sup>3</sup> avanços tais que serão de grande benefício para gerações portadoras das cardiopatias congênitas.

### Referências

1. Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature*. 2008; 451(7181): 943-8.
2. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(12): 1890-900.
3. Richards A, Garg V. Genetics of Congenital Heart Disease. *Cur Cardiol Reviews*. 2010; 6:91-7.
4. Moore, K.L., Persaud, T.V.N. & Torchia, M.G. *The developing human: clinically oriented embryology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2015.
5. Dolbec K, Mick NW. Congenital Heart Disease. *Emerg Med Clin N Am*. 2001, 29:811-27.
6. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Berne and Levy Physiology*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2009.
7. Lalani, SR, Belmont, JW. Genetic basis of congenital cardiovascular malformations. *Eur J Med Genet*. 2014; 57(8):402-13.
8. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, *et al*. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. 2006; 444(7118):444-54.
9. Thienpont B, Mertens L, de Ravel T, *et al*. Submicroscopic chromosomal imbalances detected by array-CGH are a frequent cause of congenital heart defects in selected patients. *Eur Heart J*. 2007; 28(22):2778-84.
10. Erdogan F, Larsen LA, Zhang L, *et al*. High frequency of submicroscopic genomic aberrations detected by tiling path array comparative genome hybridisation in patients with isolated congenital heart disease. *J Med Genet*. 2008; 45(11):704-9.
11. Breckpot JI, Thienpont B, Arens Y, Tranchevent LC, Vermeesch JR, Moreau Y, Gewillig M, Devriendt K. Challenges of interpreting copy number variation in syndromic and non-syndromic congenital heart defects. *Cytogenet Genome Res*. 2011; 135(3-4):251-59.