



PAPEL DA GENÉTICA NA PREDISPOSIÇÃO PARA DOENÇAS CARDÍACAS

Eliana Marques Gomes da Silva¹, Erika Fernanda Fernandes da Silva², Isabela Beatriz Oliveira da Costa³, Alaíne Sttefany Martins do Carmo⁴, Leila Jane Brito Assunção⁵, Vitória da Costa Pereira⁶, Amanda Osman Alfaia⁷, Daniela Cavalcante Gomes⁸, Ohana Maria Coelho de Sousa⁹, Liège de Moura Santos Pereira Ferraz Baptista¹⁰, Anne Kaline Marques Portela Leal¹¹, Aguinaldo pereira dias¹²

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: A predisposição genética para doenças cardíacas é uma área de crescente interesse na medicina, pois evidências científicas sugerem que certas variantes genéticas podem aumentar significativamente o risco de desenvolvimento de condições como aterosclerose, hipertensão arterial e doença cardíaca coronária. **Objetivos:** Fornecer uma visão concisa sobre como a genética influencia a predisposição individual para doenças cardíacas. **Materiais e Métodos:** Para a obtenção de dados, foram empregados os recursos dos seguintes repositórios: Base de Dados em Enfermagem (BDENF), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed e Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Uma variedade de fontes, incluindo artigos científicos, monografias e periódicos, foi examinada para extrair informações pertinentes sobre o assunto. **Resultados e Discussões:** Estudos genéticos revelam que certas variantes genéticas estão ligadas ao aumento do risco de doenças cardíacas, como aterosclerose e hipertensão. No entanto, é importante notar que a predisposição genética não é o único fator determinante; influências ambientais e comportamentais também desempenham um papel crucial. Uma abordagem integrada é essencial para entender e abordar adequadamente a predisposição genética às doenças cardíacas. **Conclusão:** Em conclusão, a genética desempenha um papel importante na predisposição para doenças cardíacas, influenciando o risco individual de desenvolver condições cardiovasculares. No entanto, a interação entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais é fundamental para compreender completamente essa predisposição e para desenvolver abordagens eficazes de prevenção e tratamento. Uma compreensão mais aprofundada desses aspectos pode levar a intervenções mais personalizadas e direcionadas, melhorando assim a saúde cardiovascular da população.

Palavras-chave: Defeitos cardíacos; genética à doença; fatores de risco cardiovascular, ancestralidade genética

ROLE OF GENETICS IN PREDISPOSITION TO HEART DISEASE

ABSTRACT

Introduction: Genetic predisposition to heart disease is an area of growing interest in medicine, as scientific evidence suggests that certain genetic variants may significantly increase the risk of developing conditions such as atherosclerosis, high blood pressure and coronary heart disease. **Objectives:** Provide concise insight into how genetics influence individual predisposition to heart disease. **Methodology:** To obtain data, resources from the following repositories were used: Nursing Database (BDENF), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed and Latin American Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). A variety of sources, including scientific articles, monographs and journals, were examined to extract pertinent information on the subject. **Results and Discussions:** Genetic studies reveal that certain genetic variants are linked to increased risk of heart diseases such as atherosclerosis and hypertension. However, it is important to note that genetic predisposition is not the only determining factor; Environmental and behavioral influences also play a crucial role. An integrated approach is essential to understand and adequately address the genetic predisposition to heart disease. **Conclusion:** In conclusion, genetics plays an important role in predisposition to heart disease, influencing an individual's risk of developing cardiovascular conditions. However, the interplay between genetic, environmental, and behavioral factors is critical to fully understanding this predisposition and to developing effective prevention and treatment approaches. A deeper understanding of these aspects can lead to more personalized and targeted interventions, thus improving the cardiovascular health of the population.

Keywords: Heart defects; genetics to the disease; cardiovascular risk factors, genetic ancestry

Instituição afiliada – Universidade Nilton Lins¹, Faculdade Metropolitana de Porto Velho², Centro Universitário Fametro³, Centro Univertário Aparício Carvalho⁴, Universidade Nilton Lins⁵, Universidade do Estado do Amazonas⁶, Universidade Nilton Lins⁷, Centro Universitário Uninovafapi⁸, Centro Universitário Uninovafapi⁹, Centro Universidade Uninovafapi¹⁰, Centro Universitário Uninovafapi¹¹, Universidade Nilton Lins¹²

Dados da publicação: Artigo recebido em 01 de Março e publicado em 21 de Abril de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p1953-1965>

Autor correspondente: Eliana Marques Gomes da Silva, elianamg@uea.edu.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a industrialização trouxe mudanças nos padrões de saúde, com doenças transmissíveis sendo substituídas por doenças crônicas não transmissíveis, como as cardiovasculares. Isso ocorreu em paralelo às transformações sociais, econômicas e demográficas, resultando em um aumento da morbidade e da mortalidade em idosos em vez de jovens. A doença cardiovascular se destacou como uma das principais causas de morte e de incapacidade prematura em todo o mundo, especialmente, em países de renda mais baixa e média. Fatores de risco como hipertensão arterial, obesidade e dislipidemias têm contribuído, significativamente, para esse cenário, juntamente com biomarcadores emergentes, como a adipocina quemerina, que está associada a vários componentes da síndrome metabólica e é considerada um indicador de risco cardiovascular, inclusive em jovens no Brasil (Batista, 2019).

As doenças cardíacas congênitas (DCCs) são irregularidades estruturais do coração e dos grandes vasos intratorácicos presentes desde o nascimento. Elas ocorrem em cerca de 0,8-1 a cada 100 nascidos vivos e representam aproximadamente um terço de todas as principais anomalias congênitas. As DCCs são classificadas clinicamente em diferentes subtipos com base em suas características anatômicas e hemodinâmicas, abrangendo defeitos conotrunciais, problemas na via de saída do coração, anomalias nas relações esquerda-direita, defeitos no influxo cardíaco e cardiomiopatias (Zaidi & Brueckner, 2017).

Cerca de um terço dos pacientes com DCCs apresenta anomalias consideradas graves e potencialmente fatais, exigindo intervenção clínica ou cirúrgica durante o primeiro ano de vida, muitas vezes com múltiplos procedimentos. Apesar dos avanços nos tratamentos e cuidados intensivos, as DCCs continuam sendo uma das principais causas de mortalidade infantil nos países desenvolvidos. Em locais onde os cuidados de saúde estão melhorando, as mortes decorrentes de doenças infecciosas estão diminuindo, enquanto as mortes por DCCs estão se tornando mais relevantes. No Brasil, em 2007, as DCCs foram responsáveis por 6% das mortes em crianças com menos de um ano (Zaidi & Brueckner, 2017).

Os aprimoramentos nas técnicas cirúrgicas e nos cuidados perioperatórios mudaram consideravelmente o prognóstico das DCCs, permitindo a sobrevivência de até 95% dos pacientes. Isso resultou em um número crescente de adultos com DCCs que

alcançam a idade reprodutiva e vivem com essas condições e suas consequências, o que no passado costumava resultar em morte precoce (Saliba *et. al.*, 2020).

O acompanhamento dos pacientes sobreviventes representa um novo desafio, já que cerca de 13,6% deles apresentam malformações estruturais extracardíacas associadas ao reparo ou tratamento paliativo das DCCs. Além disso, há um aumento do risco de arritmias, disfunção cardíaca e deficiências no desenvolvimento neurológico, que são as principais comorbidades que afetam a qualidade de vida desses pacientes, variando de 10% a 50% de acordo com a gravidade da doença cardíaca (Saliba *et. al.*, 2020).

Dessa forma, esse artigo visa fornecer uma visão concisa sobre como a genética influencia a predisposição individual para doenças cardíacas.

METODOLOGIA

O texto adota uma abordagem investigativa e analítica para apresentar e avaliar o tópico, utilizando a metodologia da Revisão Integrativa da Literatura (RIL). Essa abordagem busca compilar, condensar e analisar os resultados de pesquisas anteriores sobre um tema particular, combinando as informações disponíveis para criar uma síntese crítica e organizada do conhecimento existente.

Para a obtenção de dados, foram empregados os recursos dos seguintes repositórios: Base de Dados em Enfermagem (BDENF), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed e Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Uma variedade de fontes, incluindo artigos científicos, monografias e periódicos, foi examinada para extrair informações pertinentes sobre o assunto.

Os critérios de inclusão abarcaram artigos originais, revisões sistemáticas, revisões integrativas e relatos de casos, desde que estivessem acessíveis gratuitamente e fossem publicados entre 2015 e 2023, foram selecionados artigos em inglês e português. Excluíram-se publicações não científicas, textos incompletos, resumos, dissertações e teses.

Na etapa de seleção, foram estabelecidos critérios para incluir ou excluir estudos, seguida pela busca de publicações em bancos de dados usando termos específicos e operadores booleanos. Esse processo levou à identificação dos estudos a serem utilizados nesta investigação.

Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em português: “*Defeitos cardíacos*” “*genética à doença*”

“*fatores de risco cardiovascular*”, “*Ancestralidade genética*”. Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2015 a 2023, em português.

Assim, foram encontrados 62 artigos, entretanto com os critérios de ilegitimidade foram excluídos 48 artigos, dessa forma totalizaram-se 14 artigos científicos para a revisão narrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3.Resultado e Discussão

3.1 Fisiologia Cardíaca

Durante o desenvolvimento embrionário dos vertebrados, o coração é o primeiro órgão a se formar, e, esse processo é, cuidadosamente, coordenado por uma rede de regulação genética, incluindo fatores de transcrição, vias de sinalização, microRNAs e fatores epigenéticos. Em mamíferos, três tipos de células colaboram para a morfogênese cardíaca: as células do mesoderma cardiogênico, o proepicárdio e as células cardiogênicas da crista neural. Essas células formam os campos cardíacos primário e secundário, que dão origem a diferentes partes do coração, incluindo o ventrículo esquerdo inicial (Saliba *et. al.*, 2020).

A interação entre essas células é controlada por uma complexa rede de sinais bioquímicos, como proteínas morfogenéticas ósseas, fatores de crescimento de fibroblastos, vias de sinalização Sonic Hedgehog, WNT e NOTCH. As células progenitoras derivadas do proepicárdio se diferenciam em várias células cardíacas, enquanto as células cardiogênicas da crista neural contribuem para a formação de estruturas importantes, como o septo e as válvulas cardíacas (Chaix MA; Andelfinger G; Khairy P, 2016).

Durante o desenvolvimento embrionário, o coração também passa por processos de assimetria, envolvendo uma série de sinais bioquímicos que resultam na formação das quatro câmaras cardíacas e das principais vias arteriais e venosas. Esse processo é crucial para a correta formação e função do coração no organismo em desenvolvimento (Calgani *et. al.*, 2017).

O processo circulatório ocorre por meio a chegada de sangue no seio venoso, decorrente das veias cardinais e das veias umbilicais através da placenta da mãe. Dessa forma, esse sangue entra no átrio primitivo e segue para o ventrículo através do canal

atrioventricular, durante esse processo ocorre a contração do ventrículo, o sangue é encaminhado para o bulbo cardíaco e do tronco arterial para o saco aórtico, o sangue segue para a aorta dorsal sendo distribuído pelo sistema (Pogue *et. al.*, 2015).

A septação dos canais atrioventriculares acontece quando os coxins endocárdicos se aproximam e fundem. Enquanto isso, a septação do átrio primitivo ocorre pela formação e fusão dos septos primum e secundum, permitindo a passagem de sangue oxigenado do átrio direito para o esquerdo durante a gestação. A septação do ventrículo primitivo é resultado da formação da crista muscular mediana e da fusão de tecidos das cristas bulbares e do coxim endocárdico. O coração é composto por duas partes: uma que envia sangue aos pulmões para as trocas gasosas e outra que envia sangue ao corpo. As válvulas cardíacas garantem um fluxo unidirecional de sangue. Embora o coração funcione de forma intermitente, o fluxo contínuo para os tecidos ocorre devido à distensão da aorta e de seus ramos durante a sístole ventricular e ao relaxamento elástico das grandes artérias durante a diástole ventricular (Pogue *et. al.*, 2015).

Na circulação normal, o volume sanguíneo permanece constante e qualquer aumento do volume em um órgão é compensado pela redução em outro. No entanto, a distribuição do sangue pelo corpo é controlada pela contração do ventrículo esquerdo e dos vasos sanguíneos. O sangue é bombeado do átrio direito para o ventrículo direito e depois para os pulmões, onde ocorre a hematose, as trocas gasosas. Com alto teor de oxigênio, o sangue retorna através das veias pulmonares para o átrio esquerdo, sendo bombeado para os tecidos pelo ventrículo, completando o ciclo. O sangue viaja rapidamente pelos ramos arteriais, que se tornam progressivamente menores em direção à periferia. Do ponto de vista histológico, as artérias periféricas tornam-se mais musculosas, culminando na predominância da camada muscular nas arteríolas (Moore *et. al.*, 2015).

3.2 Mecanismos Genéticos Subjacentes às Doenças Cardíacas

A maioria das Doenças Cardíacas Congênitas (DCCs) ocorre como malformações isoladas, enquanto cerca de 25 a 30% delas estão relacionadas a outras anomalias além do coração, e certos defeitos específicos são frequentemente encontrados em conjunto com síndromes genéticas conhecidas. Embora os padrões clássicos de herança

mendeliana não sejam comuns, evidências indicam que a genética desempenha um papel significativo na maioria das DCCs (Kodo K; Yamagishi H; Amagishi H, 2017).

As principais anomalias cromossômicas, como trissomias e monossomias, têm sido associadas às DCCs há décadas, com fenótipos pleiotrópicos e graves frequentemente observados. Ferramentas de investigação genética mais avançadas, como o array-CGH, têm sido cruciais para identificar anomalias estruturais submicroscópicas associadas a síndromes genéticas, incluindo fenótipos de DCCs. Embora mutações somáticas não sejam uma causa comum de DCC, é possível que desempenhem um papel no desenvolvimento da doença em um ambiente poligênico ou multifatorial. As anomalias cromossômicas clássicas, como trissomia do 21 e monossomia do X, estão associadas a tipos específicos de DCCs, e as técnicas de detecção submicroscópica, como FISH e CMA, têm fornecido insights sobre variações genômicas e CNVs, que podem estar relacionadas a DCCs síndrômicas e não síndrômicas (Kodo K; Yamagishi H; Amagishi H, 2017).

Anomalias cromossômicas clássicas detectáveis pelo cariótipo convencional incluem a trissomia do 21 (síndrome de Down), trissomia do 13 (síndrome de Patau), trissomia do 18 (síndrome de Edwards) e monossomia do X (síndrome de Turner). Defeitos cardíacos congênitos são comuns em indivíduos com essas anomalias cromossômicas, como a associação entre defeitos atrioventriculares e síndrome de Down, ou defeitos obstrutivos do ventrículo esquerdo e síndrome de Turner. As anomalias cromossômicas submicroscópicas podem ser detectadas por técnicas como FISH, MLPA e CMA, permitindo uma melhor compreensão das variações no número de cópias genômicas. Essas variações genômicas, conhecidas como CNVs, podem surgir de rearranjos genômicos em pontos de quebra cromossômica comuns e podem estar associadas a problemas de desenvolvimento e patologias, tanto síndrômicas quanto não síndrômicas (Costain G; Silversides C ;Basset , 2016).

A microduplicação de 22q11.2 apresenta fenótipo semelhante à microdeleção correspondente, mas a correlação genótipo-fenótipo é desafiadora de estabelecer devido à diversidade de defeitos associados. Os defeitos septais e as obstruções no ventrículo esquerdo estão frequentemente presentes, juntamente com distúrbios neurológicos e retardo de crescimento. Embora a prevalência de defeitos cardíacos congênitos seja menor na duplicação de 22q11.2 em comparação com a deleção, o gene *TBX1* é considerado um candidato importante devido à sua superexpressão e interação com outros genes na região afetada. A patogenicidade da microduplicação ainda é incerta, embora

haja uma associação notável com deficiências do desenvolvimento neurológico (Pinchfsky E & Laneuville L, 2017).

A síndrome de deleção do 1q21.1 apresenta um fenótipo variado, incluindo deficiência intelectual, microcefalia e defeitos cardíacos congênitos, como obstruções no lado esquerdo e defeitos septais. Não foram observadas diferenças fenotípicas significativas entre portadores de deleções com pontos de quebra diferentes. A síndrome de duplicação do 1q21.1 é menos comum e está associada ao gene GJA5, que codifica a conexina Cx40, uma proteína importante na condução do potencial de ação celular no coração. O desequilíbrio na expressão dessa conexina está relacionado a uma maior propensão a arritmias, além de atraso no desenvolvimento e características dismórficas (Pinchfsky E & Laneuville L, 2017).

3.3 Genética e Medicina de Precisão em Doenças Cardíacas

A medicina de precisão em doenças cardíacas tem sido impulsionada pela compreensão crescente do papel da genética nessas condições. A pesquisa genômica revelou uma série de variantes genéticas associadas a diferentes tipos de doenças cardíacas, desde cardiomiopatias hereditárias até doença arterial coronariana. Essas descobertas têm importantes implicações clínicas (Pereira, 2017):

1. Diagnóstico Personalizado: A análise do perfil genético de um paciente pode ajudar os médicos a diagnosticar doenças cardíacas de forma mais precisa e precoce. Por exemplo, certas variantes genéticas estão fortemente associadas a condições como a cardiomiopatia hipertrófica, permitindo o diagnóstico precoce em pacientes assintomáticos com histórico familiar da doença.
2. Previsão de Risco: A identificação de variantes genéticas relacionadas ao risco de doenças cardíacas permite uma avaliação mais precisa do risco individual de um paciente desenvolver certas condições. Isso pode ajudar os médicos a implementar medidas preventivas personalizadas, como mudanças no estilo de vida e monitoramento mais frequente, em pacientes com maior predisposição genética.
3. Seleção de Tratamento: A medicina de precisão permite a personalização do tratamento com base no perfil genético do paciente. Por exemplo, certas variantes genéticas podem influenciar a resposta do paciente a determinados medicamentos para doenças cardíacas, como estatinas ou antiagregantes plaquetários. Conhecendo essas informações, os médicos podem prescrever medicamentos mais eficazes e minimizar os efeitos colaterais.

4. Desenvolvimento de Terapias Direcionadas: A compreensão das bases genéticas das doenças cardíacas está impulsionando o desenvolvimento de terapias direcionadas. Por exemplo, terapias genéticas e terapias baseadas em RNA mensageiro (mRNA) estão sendo exploradas como opções de tratamento para certas formas de cardiomiopatias hereditárias.

A medicina de precisão revolucionou a abordagem das doenças cardíacas, integrando a genética para personalizar diagnósticos, tratamentos e prevenção. A análise do perfil genético dos pacientes permite um diagnóstico mais precoce e preciso, especialmente em casos de cardiomiopatias hereditárias, onde variantes genéticas específicas podem ser identificadas, mesmo em pacientes assintomáticos com histórico familiar (Jardim *et. al.*, 2015).

Além disso, a genética desempenha um papel crucial na previsão de riscos individuais. Identificar variantes genéticas relacionadas ao risco de doenças cardíacas possibilita uma avaliação mais precisa, permitindo a implementação de medidas preventivas personalizadas, como modificações no estilo de vida e monitoramento mais frequente, em pacientes com maior predisposição genética (Jardim *et. al.*, 2015).

3.4 Abordagens Terapêuticas e Preventivas Baseadas na Genética

Abordagens terapêuticas e preventivas baseadas na genética representam uma promissora fronteira na medicina cardiovascular, visando uma abordagem mais personalizada e eficaz para a prevenção e tratamento de doenças cardíacas. Essas abordagens têm como base o entendimento das variantes genéticas que influenciam a predisposição para doenças cardiovasculares e sua interação com fatores ambientais e comportamentais. Sendo elas (Negri & Uziel, 2020): 1. Testes Genéticos: A realização de testes genéticos pode identificar variantes genéticas específicas associadas a um maior risco de doenças cardíacas. Esses testes podem ser usados para avaliar o risco individual e adaptar estratégias de prevenção e tratamento de acordo com o perfil genético do paciente 2. Terapia Gênica: A terapia gênica tem o potencial de corrigir ou modular genes defeituosos que contribuem para doenças cardíacas. Isso pode ser feito através da introdução de genes saudáveis ou da supressão de genes defeituosos usando técnicas como CRISPR-Cas9. 3. Farmacogenômica: A farmacogenômica estuda como as variantes genéticas de um indivíduo influenciam a resposta aos medicamentos. Ao considerar o

perfil genético do paciente, os médicos podem prescrever medicamentos cardiovasculares mais eficazes e personalizados, reduzindo o risco de efeitos colaterais adversos. 4. Medicina de Precisão: A medicina de precisão envolve a personalização do tratamento com base nas características genéticas, ambientais e de estilo de vida de cada paciente. Isso pode incluir a prescrição de medicamentos específicos, a adoção de intervenções no estilo de vida e o monitoramento regular para prevenir ou tratar doenças cardíacas. 5. Intervenções Comportamentais: O conhecimento do perfil genético de um indivíduo pode motivar mudanças no estilo de vida, como dieta e exercício, que podem reduzir o risco de desenvolver doenças cardíacas. 6. Desenvolvimento de Novas Terapias: O entendimento dos mecanismos genéticos subjacentes às doenças cardíacas pode abrir novas vias para o desenvolvimento de terapias direcionadas, incluindo medicamentos e intervenções não farmacológicas.

Em resumo, abordagens terapêuticas e preventivas baseadas na genética oferecem uma maneira promissora de melhorar a saúde cardiovascular, permitindo uma abordagem mais personalizada e direcionada para a prevenção e tratamento de doenças cardíacas. Essas abordagens têm o potencial de reduzir a incidência de doenças cardiovasculares e melhorar os resultados clínicos dos pacientes (Negri & Uziel, 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A investigação sobre o papel da genética na predisposição para doenças cardíacas tem sido fundamental para entender a complexidade dessas condições de saúde. Ao longo deste artigo, exploramos uma miríade de estudos que demonstram a influência significativa dos fatores genéticos na suscetibilidade individual a doenças cardíacas. No entanto, também reconhecemos a interação dinâmica entre os genes e o ambiente, destacamos a necessidade de uma abordagem integrada para a prevenção, diagnóstico e tratamento.

Os avanços na tecnologia genômica permitiram a identificação de diversos genes e variantes associados às doenças cardíacas, oferecendo insights valiosos para a compreensão da fisiopatologia subjacente. No entanto, é essencial reconhecer que a presença das variantes genéticas não determina necessariamente o desenvolvimento da doença, uma vez que outros fatores, como o estilo de vida, dieta e fatores ambientais, desempenham um papel crucial.



Em suma, a pesquisa sobre o papel da genética na predisposição para doenças cardíacas continua a avançar nosso entendimento sobre essas condições complexas. Ao integrar conhecimentos genéticos com abordagens tradicionais de prevenção e tratamento, podemos trabalhar em direção a uma saúde cardiovascular mais personalizada, eficaz e centrada no paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIGRÁFICAS

BATISTA, ALINE PRISCILA. **Ancestralidade genética e marcadores de risco para a doença cardiovascular em distritos do município de Ouro Preto, Minas Gerais.** 2019. 206 f. Tese de Pós Graduação em Ciências Biológicas (Pós- Graduação) - Universidade Federal de Ouro Preto, [S. l.], 2019.

Calgani G, Unolt M, Digillio MC, Baban A, Versacci P, Tartaglia M, et al. Congenital heart disease and genetics syndromes: new insights into molecular mechanisms. **Expert Rev Mol Diagn** ; v.17 p.861-70, 2017.

Chaix MA, Andelfinger G, Khairy P. Genetic testing in congenital heart disease: a clinical approach. **World J Cardiol** ;v.8, n. 5, p.181-90, 2016.

Costain G, Silversides CK, Basset AS. The importance of copy number variation in congenital heart disease. **NPJ Genom Med**; v.1, p.16031, 2016.

JARDIM, Thiago de Souza Veiga *et al.* Influência da hereditariedade em marcadores de risco para hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, [S. l.], v. 22, n. 6, p. 65-71, 10 jan. 2015.

Kodo K, Yamagishi H, Amagishi H. Current insights into genetics of congenital heart diseases: GATA and T-box cardiac transcription factors as the hotspot pathogenesis. **J Pediatr Cardiol Card Surg**; v.1, n.18, p. 27, 2017.

Moore, K.L., Persaud, T.V.N. & Torchia, M.G *et.,al* . The developing human: clinically oriented embryology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

NEGRI, Fernanda De; UZIEL, Daniela. **O QUE É MEDICINA DE PRECISÃO E COMO ELA PODE IMPACTAR O SETOR DE SAÚDE ?**. [S. l.]: BNDES, p.66, 2020.

PEREIRA, ANDREIA MICAELA DE SOUSA. **COMPONENTE GENÉTICA DA DOENÇA CORONÁRIA E INTERAÇÃO COM OS FATORES DE RISCO TRADICIONAIS.** 2017. 323 f. Tese para obtenção do grau de Doutor (Especialização) - Faculdade de Ciências Médicas, [S. l.], 2017.

Pinchfsky E, Laneuville L, Srour M. Distal 22q11.2 microduplication: case report and review of the literature. **Child Neurol Open**; v.4, n.23, 2017.



POGUE, Huri Brito *et al.* Genética das Cardiopatias Congênitas. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília** , [S. l.], v. 4, n. 3, p. 358-372, 26 nov. 2015.

SALIBA, Aline *et al.* Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. **J Pediatr**, [S. l.], v. 96, n. 3, p. 279-288, 22 jun. 2020.

Zaidi S, Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease. **Circ Res**; v. 40, p.120:923,2017