

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS**

**MURILO GERMANO DA SILVA**

**APLICAÇÃO DOS PRINCIPAIS BIOMARCADORES EM DOENÇAS  
CARDÍACAS CONGÊNITAS PEDIÁTRICAS NO DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO  
E TRATAMENTO**

**CAMPINAS**

**2024**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA**

**CURSO DE BIOMEDICINA**

**MURILO GERMANO DA SILVA**

**APLICAÇÃO DOS PRINCIPAIS BIOMARCADORES EM DOENÇAS  
CARDÍACAS CONGÊNITAS PEDIÁTRICAS NO DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO  
E TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Biológicas – Curso de Biomedicina da Escola de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, como exigência para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof(a). Dr(a). Lediane Lagalo Miguel Teles

Coorientadora: Prof(a). Dr(a). Vanessa Helena de Souza Zago

**CAMPINAS**

**2024**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS**  
**ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – CURSO DE BIOMEDICINA**  
**MURILO GERMANO DA SILVA**

**APLICAÇÃO DOS PRINCIPAIS BIOMARCADORES EM DOENÇAS**  
**CARDÍACAS CONGÊNITAS PEDIÁTRICAS NO DIAGNÓSTICO,**  
**PROGNÓSTICO**  
**E TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
defendido e aprovado em 29 de novembro  
de 2024 pela comissão examinadora:

---

Profa. Dra. Lediane Lagalo Miguel  
Teles

Orientadora e presidente da  
comissão examinadora.

Pontifícia Universidade Católica de  
Campinas.

---

Profa. Dra. Ana Beatriz Rossetti  
Santos

Pontifícia Universidade Católica de  
Campinas.

**CAMPINAS**  
**2024**

Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI  
Gerador de fichas catalográficas da Universidade PUC-Campinas  
Dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Germano da Silva, Murilo

APLICAÇÃO DOS PRINCIPAIS BIOMARCADORES EM  
DOENÇAS CARDÍACAS CONGÊNITAS PEDIÁTRICAS NO  
DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E TRATAMENTO /  
Murilo Germano da Silva. - Campinas: PUC-Campinas, 2024.

1 v.

Orientador: Lediana Iagalo Miguel Teles. Coorientador:  
Vanessa Helena de Souza Zago

TCC (Bacharelado em Biomedicina) - Faculdade de  
Biomedicina, Escola de Ciências da Vida, Pontifícia  
Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2024.  
Inclui bibliografia.

1. Doenças Cardíacas Congênitas. 2. Biomarcadores. 3.  
Cardiologia Pediátrica. I. Iagalo Miguel Teles, Ledian. II.  
Helena de Souza Zago, Vanessa III. Pontifícia Universidade  
Católica de Campinas. Escola de Ciências da Vida. Faculdade  
de Biomedicina. IV. Título.

A todas as pessoas com quem convivi ao longo dos anos,  
que, de diversas formas, me incentivaram, apoiaram e  
contribuíram para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

À Prof(a). Dr(a). Lediana Iagalo Miguel Teles,

Pela orientação, paciência e valiosas contribuições ao longo deste trabalho. Seu compromisso incansável e dedicação foram fundamentais para o desenvolvimento e conclusão desta pesquisa.

À Prof(a). Dr(a). Vanessa Helena de Souza Zago,

Por todo o apoio, pelas sugestões e contribuições essenciais, sempre acreditando no meu potencial. Sua disponibilidade e dedicação ao longo de todo o processo foram de extrema importância para a qualidade deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Edmilson Ricardo Gonçalves,

Pelos conselhos valiosos, pelas conversas inspiradoras e pela constante disposição em guiar meus passos acadêmicos. Sua orientação foi crucial para o meu crescimento durante esta trajetória.

Aos meus colegas e amigos de curso,

Que estiveram ao meu lado nas dificuldades e nas alegrias desta jornada. Agradeço pelo apoio, pela colaboração e pela amizade que tornaram essa experiência mais leve e significativa.

“É mais importante conhecer a pessoa que tem a doença do que a doença que a pessoa tem.”

Hipócrates

(460 a.C – 370 a.C)

## RESUMO

A aplicação clínica de biomarcadores em doenças cardíacas congênitas (DCC) pediátricas visa aprimorar o diagnóstico, prognóstico e monitoramento terapêutico dessas condições. São descritos os eventos fundamentais da cardiogênese e as anomalias que levam ao desenvolvimento de DCC. A revisão de literatura destaca biomarcadores como troponina I, D-dímero e NT-proBNP, essenciais para identificar lesões miocárdicas e estados hipercoaguláveis, facilitando intervenções mais precisas e personalizadas. A análise qualitativa de artigos científicos selecionados nas bases ScienceDirect, PubMed, Periódicos CAPES, MDPI e SciELO evidencia a importância desses biomarcadores no manejo eficaz das DCC em crianças, contribuindo para a melhoria dos desfechos clínicos e a redução da morbimortalidade. Assim, a utilização de biomarcadores se estabelece como uma estratégia crucial para o tratamento eficaz de DCC em pacientes pediátricos.

**Palavras-chave:** doenças cardíacas congênitas; biomarcadores; cardiologia pediátrica; diagnóstico; prognóstico; monitoramento terapêutico.

## ABSTRACT

The clinical application of biomarkers in pediatric congenital heart diseases (CHD) aims to enhance the diagnosis, prognosis, and therapeutic monitoring of these conditions. The fundamental events of cardiogenesis and the anomalies leading to the development of CHD are described. The literature review highlights biomarkers such as troponin I, D-dimer, and NT-proBNP, which are essential for identifying myocardial injuries and hypercoagulable states, facilitating more precise and personalized interventions. The qualitative analysis of selected scientific articles from the databases ScienceDirect, PubMed, Periódicos CAPES, MDPI, and SciELO underscores the importance of these biomarkers in the effective management of CHD in children, contributing to the improvement of clinical outcomes and the reduction of morbidity and mortality. Thus, the use of biomarkers is established as a crucial strategy for the effective treatment of CHD in pediatric patients.

**Keywords:** congenital heart diseases; biomarkers; pediatric cardiology; diagnosis; prognosis; therapeutic monitoring.

## LISTA DE GRAFICOS

Gráfico 1 – Prevalência Global de Defeitos Cardiovasculares Congênitos (1990-2019) .....	17
--	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais Defeitos Cardíacos Congênitos: Cianóticos e Acianóticos.....	6
---	---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASIC: Circuito Integrado Específico para Leitura

cTn: Troponina Cardíaca

cTnC troponina C

cTnI: Troponina I

cTnT: troponina T

CK: Creatina Quinase

CK-MB: Creatina Quinase MB

CLISA: Ensaio Imunoenzimático com Amplificação de Sinal CRISPR/Cas13a

CMR: Ressonância Magnética Cardíaca

CIA: Comunicação Interatrial

DCC: Doença Cardíaca Congênita

DORV: Dupla Via de Saída do Ventrículo Direito

DSA: Defeito do Septo Atrial

DSV: Defeito do Septo Ventricular

ELISA: Ensaio Imunoenzimático

FA: Fibrilação Atrial

FT: Fator Tecidual

FV: Fator V

FVII: Fator VII

FVIII: Fator VIII

FIX: Fator IX

FX: Fator X

FXII: Fator XII

FXIII: Fator XIII

GDF-15: Fator de Diferenciação de Crescimento 15

HLHS: Síndrome do Coração Esquerdo Hipoplásico

hs-cTnl: Troponina I Cardíaca de Alta Sensibilidade

IC: Insuficiência Cardíaca

IL-6: Interleucina-6

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

LGE: Realce Tardio por Gadolínio

miRNA: MicroRNA

miR-1: MicroRNA-1

miR-19b: MicroRNA-19b

miR-22: MicroRNA-22

miR-29c: MicroRNA-29c

miR-375: MicroRNA-375

MMP-9: Metaloproteinase de Matriz 9

NT-proBNP: Peptídeo Natriurético Tipo B N-terminal

PAI-1: Inibidor do Ativador do Plasminogênio Tipo 1

PCA: Persistência do Canal Arterial

PCR: Proteína C-reativa

PTA: Tronco Arterioso Persistente

qRT-PCR: Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em Tempo Real

SiNW: Nanofios de Silício

TAPVD: Drenagem Venosa Pulmonar Anômala Total

TEV: Tromboembolismo Venoso

TGA: Transposição das Grandes Artérias

TOF: Tetralogia de Fallot

TAT: Complexo Trombina-Antitrombina

TP: Tempo de Protrombina

TTPA: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado

uPA: Uroquinase

UPLC-MS/MS: Cromatografia Líquida de Ultra Performance acoplada à Espectrometria de Massa em Tandem

vWF: Fator de von Willebrand

$^1\text{H}$  NMR: Ressonância Magnética Nuclear de Prótons

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
2.1 Objetivo geral.....	9
2.2 Objetivos específicos .....	9
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>10</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>11</b>
<b>4.1 Cardiogênese e as Doenças Cardíacas Congênitas na pediatria .....</b>	<b>11</b>
4.1.1 Desenvolvimento Cardiovascular.....	11
4.1.2 Anormalidades no Desenvolvimento Cardiovascular .....	12
4.1.3 Diagnóstico Inicial das DCC.....	15
<b>4.2 Prevalência e Impacto das DCC .....</b>	<b>15</b>
4.2.1 Prevalência Global e Regional .....	15
4.2.2 Fatores Genéticos e Epigenéticos nas DCC.....	17
4.2.3 Fatores Ambientais.....	19
<b>4.3 Hemostasia Cardiovascular e Biomarcadores em DCC: Interações e Implicações Clínicas .....</b>	<b>20</b>
4.3.1 Função do Endotélio e sua Relação com DCC.....	20
4.3.2 Plaquetas em Pacientes com DCC .....	21
4.3.3 Cascata de Coagulação: Alterações em Crianças com DCC.....	22
4.3.4 Fibrinólise em Pacientes com DCC.....	23
<b>4.4 Biomarcadores: Definições e Relações com DCC na Pediatria .....</b>	<b>24</b>
4.4.1 Biomarcadores Diagnósticos.....	25
4.4.2 Biomarcadores Prognósticos .....	30
4.4.3 Biomarcadores Terapêuticos .....	32
<b>4.5 Biomarcadores e Suas Aplicações em DCC pediátricas.....</b>	<b>36</b>
4.5.1 Principais Biomarcadores Utilizados em DCC .....	37
<b>4.6 Diagnóstico, Prognóstico e Monitoramento Terapêutico em DCC .....</b>	<b>40</b>
4.6.1 Diagnostico das DCC .....	40
4.6.2 Prognóstico das DCC .....	41
4.6.3 Monitoramento Terapêutico em DCC .....	42
<b>4.7 Desafios na Extrapolação de Dados Adultos para Pediátricos .....</b>	<b>42</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>44</b>

REFERÊNCIAS.....	45
------------------	----

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardíacas congênitas (DCC) são um dos distúrbios congênitos mais frequentemente diagnosticados, afetando aproximadamente 0,8% a 1,2% dos recém-nascidos em todo o mundo. São definidas como anormalidades estruturais do coração e/ou dos grandes vasos presentes ao nascimento. A incidência e a mortalidade das DCC variam significativamente globalmente, com uma incidência mais alta em países em desenvolvimento, como na África e na Ásia, e mais baixa na maioria dos países desenvolvidos (WU; HE; SHAO, 2020). No Brasil, a incidência de DCC é estimada em 25.757 novos casos por ano, com uma distribuição geográfica significativa entre as diferentes regiões do país. O Sudeste concentra 39,3% dos casos, seguido pelo Nordeste com 29,4%, o Sul com 12,9%, o Norte com 10,7% e o Centro-Oeste com 7,7%. (PINTO JÚNIOR *et al.*, 2015).

A etiologia das DCC é complexa e envolve tanto fatores genéticos quanto ambientais. Cerca de 30% dos casos são atribuídos a causas genéticas, como mutações específicas ou anomalias cromossômicas, frequentemente observadas em síndromes como Down e Turner. No entanto, fatores ambientais também desempenham um papel significativo no desenvolvimento das DCC, incluindo infecções maternas, exposição a substâncias teratogênicas, deficiências nutricionais, como a de ácido fólico, e condições maternas, como o diabetes mal controlado. Essas interações entre genes e ambiente ocorrem durante fases críticas do desenvolvimento embrionário, resultando em malformações cardíacas estruturais (KALISCH-SMITH; VED; SPARROW, 2020). Clinicamente, as DCC podem ser classificadas em dois grandes grupos: cianóticas e acianóticas, conforme apresentado no Quadro 1. As DCC acianóticas não apresentam cianose devido à ausência de mistura significativa de sangue oxigenado e não oxigenado, enquanto nas DCC cianóticas, o sangue venoso é desviado para a circulação sistêmica sem oxigenação adequada (ROHIT; SHRIVASTAVA, 2018).

As manifestações clínicas variam conforme o tipo e a gravidade das DCC, incluindo atrasos no desenvolvimento, infecções respiratórias recorrentes, cianose e intolerância ao exercício. Complicações graves, como comprometimento cognitivo, podem surgir, impactando significativamente a vida dos pacientes e suas famílias (SULUBA *et al.*, 2020;).

**Quadro 1.** Principais Defeitos Cardíacos Congênitos: Cianóticos e Acianóticos.

<b>Categoria</b>	<b>Defeito Cardíaco</b>	<b>Principais Características</b>	<b>Implicações Clínicas</b>
<b>Cianóticos</b>	Tetralogia de Fallot (TOF)	Estenose pulmonar, comunicação interventricular, aorta dextroposicionada, hipertrofia ventricular direita.	Requer correção cirúrgica precoce para evitar hipoxia e complicações graves.
	Transposição das Grandes Artérias (TGA)	Inversão da aorta e artéria pulmonar, levando a circulação de sangue desoxigenado.	Cirurgia corretiva essencial nas primeiras semanas de vida para garantir a sobrevivência.
	Atresia Tricúspide	Ausência ou malformação da válvula tricúspide, bloqueando o fluxo do átrio para o ventrículo direito	Necessita de procedimentos cirúrgicos múltiplos para reconstrução cardíaca.
	Atresia Pulmonar	Bloqueio do fluxo sanguíneo para os pulmões devido à ausência ou obstrução da válvula pulmonar.	Intervenções cirúrgicas são geralmente necessárias.
	Anomalia de Ebstein	Deslocamento anormal da válvula tricúspide, resultando em regurgitação.	Intervenção cirúrgica pode ser necessária dependendo da gravidade.
	Dupla Via de Saída do Ventrículo Direito (DORV)	Ambas as grandes artérias saem do ventrículo direito, misturando sangue oxigenado e desoxigenado.	Correção cirúrgica necessária para normalizar a circulação sanguínea.
	Tronco Arterioso Persistente (PTA)	Um único vaso arterial sai do coração, misturando sangue oxigenado e desoxigenado.	Requer correção cirúrgica para evitar insuficiência cardíaca precoce.

	Conexão Venosa Pulmonar Anômala Total	Veias pulmonares não conectam ao átrio esquerdo, resultando em mistura de sangue desoxigenado.	Cirurgia corretiva necessária para restabelecer a circulação pulmonar adequada.
	Síndrome do Coração Esquerdo Hipoplásico (HLHS)	Subdesenvolvimento do lado esquerdo do coração, comprometendo o fluxo sanguíneo oxigenado.	Requer múltiplas cirurgias paliativas para manter a sobrevivência.
<b>Acianóticos</b>	Defeito do Septo Ventricular (DSV)	Comunicação anormal entre os ventrículos, permitindo a mistura de sangue entre o ventrículo esquerdo e direito.	Pequenos defeitos podem fechar sozinhos; grandes defeitos podem necessitar de correção cirúrgica.
	Defeito do Septo Atrial (DSA)	Comunicação anormal entre os átrios, permitindo a mistura de sangue oxigenado e desoxigenado.	Pode ser assintomático; defeitos maiores podem requerer correção cirúrgica.
	Persistência do Ducto Arterial (PDA)	Canal entre a aorta e a artéria pulmonar permanece aberto após o nascimento.	Pode fechar espontaneamente ou necessitar de intervenção medicamentosa ou cirúrgica.
	Coarctação da Aorta	Estreitamento da aorta, limitando o fluxo sanguíneo para o corpo. Pode causar hipertensão.	Geralmente requer correção cirúrgica, especialmente em casos graves.
	Estenose Pulmonar	Estreitamento da válvula pulmonar, dificultando o fluxo sanguíneo do ventrículo direito para os pulmões.	Casos graves podem requerer intervenção cirúrgica ou cateterismo.

Fonte: Autoria própria (2024).

Dada a complexidade dessas manifestações clínicas, os biomarcadores surgem como ferramentas essenciais na medicina moderna. Biomarcadores são definidos como variáveis funcionais ou medidas quantitativas originadas de processos biológicos, sendo indispensáveis para a estratificação de risco, diagnóstico precoce e definição de tratamentos. A eficiência desses indicadores está intimamente ligada à sua relação com os processos fisiopatológicos da doença, como nas DCC (ARONSON; FERNER, 2017).

As DCC estão frequentemente associadas a anormalidades no sistema de coagulação, particularmente em pacientes cianóticos. A hipoxemia crônica e a eritrocitose secundária levam a um estado de hipercoagulabilidade, aumentando o risco de eventos tromboembólicos e hemorrágicos. Neonatos com DCC apresentam um perfil hemostático comprometido, o que reforça a importância de biomarcadores, como o fator de von Willebrand, para monitorar o estado hemostático e prevenir complicações (PAPADOGEOURGOU *et al.*, 2024).

Portanto, para a compreensão abrangente das DCC pediátricas, é crucial reconhecer a importância dos biomarcadores, que surgem como ferramentas inovadoras no diagnóstico e manejo clínico dessas condições. Esses biomarcadores desempenham um papel central na estratificação de risco, na detecção precoce de complicações e no acompanhamento da evolução clínica dos pacientes. Além disso, permitem a personalização do tratamento, potencializando os resultados clínicos e promovendo uma melhor qualidade de vida para as crianças afetadas. Dessa forma, o estudo e a aplicação dos biomarcadores em DCC representam um campo promissor para avanços significativos na compreensão, diagnóstico e manejo dessas patologias complexas.

## **2. OBJETIVOS**

### 2.1 Objetivo geral

Avaliar a aplicação clínica dos principais biomarcadores no diagnóstico, prognóstico e monitoramento terapêutico de DCC pediátricas.

### 2.2 Objetivos específicos

- Descrever os principais eventos da cardiogênese e as etapas críticas em que podem ocorrer anomalias, levando ao desenvolvimento de DCC em pediatria;
- Analisar o uso e as aplicações clínicas dos biomarcadores no diagnóstico, prognóstico e monitoramento do estado clínico e do equilíbrio cardiovascular em crianças com DCC;
- Apresentar e descrever os mecanismos atribuídos aos principais biomarcadores nas DCC.

### 3. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica, focada em analisar a literatura científica existente sobre biomarcadores e sua aplicação clínica em doenças cardíacas congênitas pediátricas. As fontes de dados utilizadas incluem artigos publicados em periódicos indexados nas principais bases de dados: ScienceDirect, PUBMED, Periódicos CAPES, MDPI e SCIELO.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: estudos publicados nas principais bases de dados, que abordavam biomarcadores em populações pediátricas com doenças cardíacas congênitas, e que estavam disponíveis em inglês ou português. Foram excluídos artigos que não apresentavam dados relevantes ou outras condições não relacionadas.

A estratégia de busca foi conduzida utilizando uma combinação de descritores relacionados aos principais conceitos do estudo, tanto em português quanto em inglês, sendo eles: biomarcadores, doenças cardíacas congênitas, cardiologia pediátrica, diagnóstico, prognóstico e monitoramento terapêutico; biomarkers, congenital heart diseases, pediatric cardiology, diagnosis, prognosis e therapeutic monitoring. O processo de seleção envolveu uma triagem inicial com a leitura de resumos, seguida pela análise completa dos textos selecionados. pós a triagem inicial, 190 artigos foram selecionados para análise completa, dos quais 72 foram considerados relevantes e utilizados nesta revisão. A análise dos dados foi qualitativa, com foco na identificação das principais aplicações clínicas dos biomarcadores. Para o gerenciamento das referências e seleção dos artigos, foi utilizado o software *Mendeley Reference Manager*.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Cardiogênese e as Doenças Cardíacas Congênitas na pediatria

#### 4.1.1 Desenvolvimento Cardiovascular

O desenvolvimento cardiovascular é um processo complexo que envolve a formação e o alinhamento de distintas fontes celulares. A cardiogênese começa logo após a gastrulação, com a formação de crescentes pré-cardiogênicos simétricos de ambos os lados do embrião em desenvolvimento. Esses crescentes convergem para a linha média embrionária, formando o tubo cardíaco inicial. Nessa fase, o coração embrionário é composto por duas camadas: um miocárdio externo e um endocárdio interno. Em seguida, o coração começa a realizar um *looping* para a direita, configurando as futuras câmaras atriais e ventriculares, embora permaneça como um tubo único. Posteriormente, os componentes mesenquimais se desenvolvem em regiões específicas do coração embrionário, formando o anel das futuras válvulas cardíacas. O complexo processo de septação separa as câmaras do coração, resultando em um coração embrionário e fetal. A camada epicárdica externa é derivada do próprio epicárdio, enquanto a crista neural cardíaca migra para o polo anterior do coração, fornecendo sinais celulares para direcionar a septação aórtico-pulmonar (DUEÑAS *et al.*, 2019).

As falhas na correta progressão desse desenvolvimento podem levar a diversas malformações congênitas. Anormalidades em cada etapa do processo de desenvolvimento das vias de saída cardíaca levam a diferentes mecanismos de DCC. A dupla via de saída do ventrículo direito (DORV) ocorre devido à migração prejudicada para a esquerda do conotruncal e/ou à persistência, ou absorção anormal, do cone subarterial. O tronco arterioso persistente (PTA) resulta de uma formação insuficiente do septo conotruncal. A transposição das grandes artérias (TGA) é causada por uma torção insuficiente do septo conotruncal e/ou pela persistência, ou absorção anormal, do cone subarterial. A tetralogia de Fallot (TOF) ocorre devido à hipoplasia do cone subpulmônico e/ou desalinhamento da aorta e do ventrículo esquerdo (YAMAGISHI, 2022).

#### 4.1.2 Anormalidades no Desenvolvimento Cardiovascular

O desenvolvimento adequado do sistema cardiovascular é essencial para garantir a formação de um coração funcional, capaz de suportar a hemodinâmica complexa do organismo em crescimento. No entanto, o processo de cardiogênese é altamente sensível a interferências genéticas, epigenéticas e ambientais. Pequenas falhas ou desvios em momentos críticos dessa formação podem levar a uma série de anomalias congênitas, que se manifestam como DCC (KALISCH-SMITH; VED; SPARROW, 2020).

##### 4.1.2.1 Defeitos no Processo de Dobramento Cardíaco

Nesse contexto, a formação do tubo cardíaco desempenha um papel crucial na cardiogênese. O tubo cardíaco inicial é uma estrutura linear que, durante o desenvolvimento, sofre processos de dobramento e alongamento, resultando na formação das câmaras cardíacas e dos tratos de saída. Alterações nesse estágio podem levar a condições como a síndrome do coração esquerdo hipoplásico (HLHS) e a atresia tricúspide, ambas decorrentes de falhas na formação ou separação adequadas do tubo cardíaco, impactando a circulação sistêmica e pulmonar, respectivamente. Assim, o desenvolvimento normal do tubo cardíaco é essencial para a formação de um coração funcional e para a prevenção de DCC (ZUBRZYCKI *et al.*, 2024).

Falhas no processo de dobramento cardíaco podem levar a diversas malformações graves, como a transposição das grandes artérias (TGA) e a cor triatriatum. Essas condições surgem devido a perturbações na fase de torção do tubo cardíaco e na formação das câmaras cardíacas. Na TGA, há uma falha no alinhamento correto do septo conotruncal, resultando na conexão inadequada entre os ventrículos e as artérias principais, o que faz com que a aorta se conecte ao ventrículo direito e a artéria pulmonar ao ventrículo esquerdo. Já a cor triatriatum ocorre quando o átrio esquerdo é dividido em duas câmaras por uma membrana, o que resulta de uma incorporação anômala das veias pulmonares. A coexistência dessas duas condições, embora rara, reflete a complexidade das anomalias estruturais cardíacas que podem ocorrer devido a falhas no desenvolvimento embrionário. O diagnóstico precoce por ecocardiografia e a intervenção cirúrgica imediata são fundamentais para corrigir essas malformações e evitar complicações graves no período neonatal (GUPTA *et al.*, 2012).

#### 4.1.2.2 Falhas na Septação Atrial e Ventricular

Já a septação atrial e ventricular desempenha um papel essencial na divisão das câmaras cardíacas, garantindo a separação do sangue oxigenado e desoxigenado e o fluxo adequado dentro do coração. A formação do septo ventricular envolve a fusão de componentes musculares e membranosos, um processo crítico durante a cardiogênese. No entanto, falhas nesse processo podem levar a malformações como o defeito do septo ventricular (DSV), que é a anomalia cardíaca congênita mais comum. O DSV foi encontrado em 62% dos casos de DCC, sendo classificado em tipos como muscular e perimembranoso, de acordo com sua localização e características anatômicas. Além disso, condições como a tetralogia de Fallot, associada à falha no desenvolvimento do trato de saída ventricular, estão invariavelmente acompanhadas de DSV, refletindo a importância da septação adequada para a formação de um coração funcional. A presença frequente de DSV em doenças como a transposição das grandes artérias (TGA) e a interrupção do arco aórtico reforça a relação entre essas anomalias e falhas no desenvolvimento septal (MOSTEFA-KARA; HOUYEL; BONNET, 2018).

#### 4.1.2.3 Formação Defeituosa das Válvulas Cardíacas

A formação das válvulas cardíacas é um processo complexo e crítico para a separação correta do fluxo sanguíneo dentro do coração. As válvulas atrioventriculares e semilunares se desenvolvem a partir dos coxins endocárdicos e do trato de saída, respectivamente, por meio de um processo de transformação epitelial-mesenquimal, que resulta na formação dos folhetos valvares. Quando há falhas nesse processo, ocorrem malformações congênitas como a estenose pulmonar e a anomalia de Ebstein. A estenose pulmonar resulta da formação inadequada da válvula pulmonar, o que impede o fluxo adequado do ventrículo direito para a artéria pulmonar, levando à sobrecarga pressórica e hipertrofia ventricular (MOSTEFA-KARA; HOUYEL; BONNET, 2018). Já a anomalia de Ebstein é caracterizada pela inserção anômala da válvula tricúspide no ventrículo direito, resultando em uma cavidade atrial direita aumentada e disfunção do ventrículo direito, devido à falha no processo de delaminação da válvula durante o desenvolvimento (PASQUALIN *et al.*, 2023).

#### 4.1.2.4 Separação Inadequada dos Tratos de Saída

A separação dos tratos de saída do coração, que resulta na formação da aorta e da artéria pulmonar, é essencial durante o desenvolvimento cardíaco fetal. Quando esse processo falha, surgem condições graves como a persistência do tronco arterioso (PTA) e a drenagem venosa pulmonar anômala total (TAPVD). A PTA ocorre quando o tronco arterioso, que deveria se dividir em aorta e artéria pulmonar, permanece como um único vaso, resultando em mistura de sangue oxigenado e desoxigenado, frequentemente associado ao defeito do septo ventricular (DSV). Essa condição leva a cianose e insuficiência cardíaca, sendo necessária correção cirúrgica precoce para restaurar a função cardíaca adequada. Já a TAPVD ocorre quando as veias pulmonares drenam para o sistema venoso sistêmico em vez do átrio esquerdo, o que impede a correta oxigenação do sangue e causa cianose e insuficiência cardíaca desde o nascimento, exigindo intervenção cirúrgica imediata (BROWN *et al.*, 2001).

#### 4.1.2.5 Fechamento Inadequado do Canal Arterial

O fechamento do canal arterial (PCA) é um processo fisiológico essencial que ocorre após o nascimento, quando o vaso que conecta a aorta e a artéria pulmonar deve se fechar para separar adequadamente as circulações pulmonar e sistêmica. Quando esse processo é interrompido, resultando em uma persistência do canal arterial (PCA), podem ocorrer complicações graves, como sobrecarga hemodinâmica e insuficiência cardíaca. Fatores ambientais, como a hipóxia intrauterina e a exposição a corioamnionite, estão diretamente associados à inibição do fechamento do canal arterial. Além disso, fatores epigenéticos desempenham um papel crucial, modulando a expressão de genes que regulam a função do ductus arteriosus, particularmente em recém-nascidos prematuros. A regulação inadequada de prostaglandinas e óxido nítrico nesses casos pode impedir a constrição natural do canal arterial, resultando em PCA. Essas variações epigenéticas, combinadas com predisposições genéticas, contribuem para a elevada incidência de PCA em bebês prematuros, exigindo intervenções terapêuticas adequadas para garantir o fechamento do ductus arteriosus (DAGLE *et al.*, 2019).

### 4.1.3 Diagnóstico Inicial das DCC

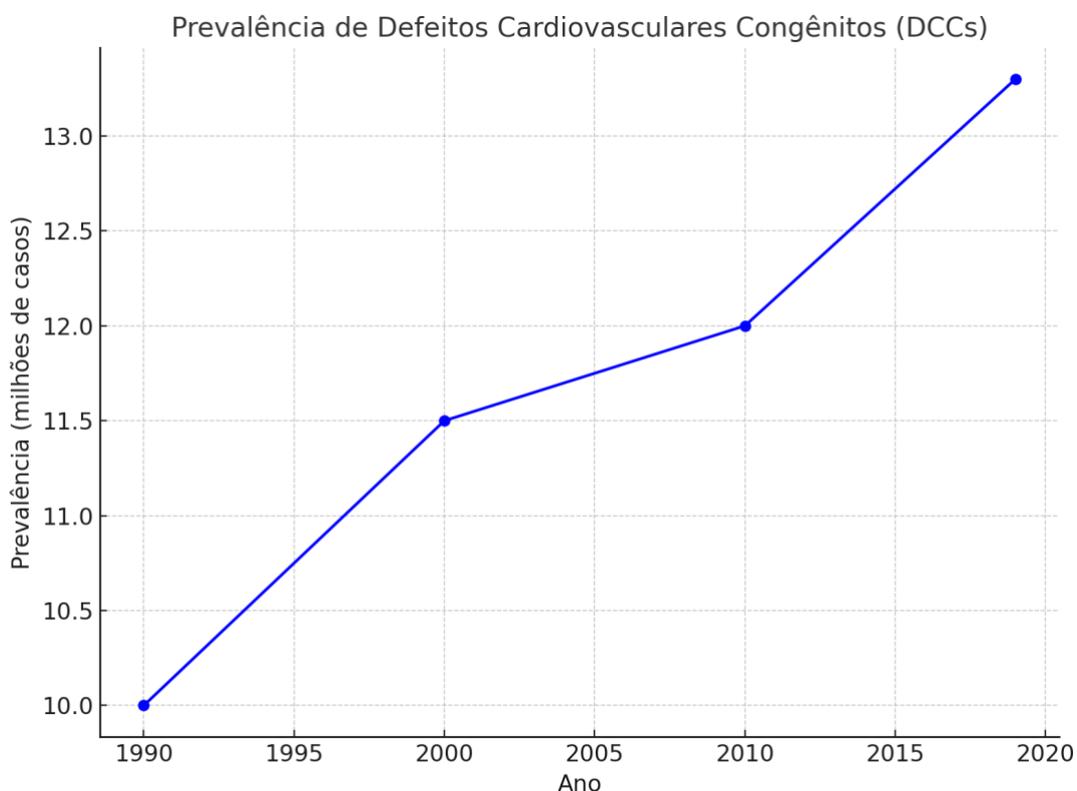
As falhas na cardiogênese podem resultar em diversas anomalias cardíacas congênitas, com impacto significativo na saúde neonatal e pediátrica. As ferramentas de imagem são fundamentais como as primeiras técnicas utilizadas no diagnóstico de DCC pediátricas. A ecocardiografia fetal, em particular, é uma das abordagens iniciais mais eficazes, permitindo a visualização detalhada das estruturas e da função cardíaca do feto. Realizada geralmente a partir do segundo trimestre da gestação, essa técnica possibilita a detecção precoce de anomalias cardíacas, como a transposição das grandes artérias (TGA) e a tetralogia de Fallot (TOF). A ecocardiografia, por ser não invasiva e acessível, é o método de escolha no diagnóstico pré-natal de DCC e desempenha um papel crucial no planejamento do parto e no manejo pós-natal imediato. Em conjunto com outras modalidades de imagem avançadas, como o Doppler, essas técnicas permitem uma avaliação precisa das condições cardíacas antes mesmo do nascimento, sendo a base do diagnóstico inicial das DCC (SUN, 2021).

## 4.2 Prevalência e Impacto das DCC

### 4.2.1 Prevalência Global e Regional

De acordo com dados recentes da *American Heart Association* (2024), a prevalência global de defeitos cardíacos congênitos aumentou 28% nas últimas três décadas. Como ilustrado no Gráfico 1, em 1990, havia aproximadamente 10 milhões de pessoas vivendo com DCC no mundo, enquanto em 2019 esse número subiu para 13,3 milhões. Esse aumento pode ser atribuído a avanços no diagnóstico precoce e no tratamento dessas condições, que permitiram uma maior sobrevivência de pacientes com DCC, especialmente em países de baixa e média renda (MARTIN *et al.*, 2024).

**Gráfico 1** – Prevalência Global de Defeitos Cardiovasculares Congênitos (1990-2019).



Fonte: Autoria própria (2024).

No Brasil, a prevalência das DCC também tem crescido, especialmente em regiões mais carentes, como o Norte do país. Entre 2011 e 2018, a região Norte registrou 3.143 óbitos relacionados a malformações cardíacas congênitas, com uma taxa de mortalidade de 10,6 por 1.000 nascidos vivos. Esse cenário é particularmente preocupante em crianças com menos de 1 ano, que representam cerca de 80% das mortes (Souza *et al.*, 2021). Já no estado de São Paulo, entre 2010 e 2018, foram registrados 9.618 casos de DCC, resultando em uma prevalência de 1,76 por 1.000 nascidos vivos. A região metropolitana apresentou a maior taxa de prevalência (2,84/1.000), enquanto Franca teve a menor (0,3/1.000), destacando a desigualdade regional no acesso ao diagnóstico e tratamento. A comunicação interatrial (CIA) foi a malformação mais comum, representando 38,2% dos casos. Fatores de risco, como prematuridade e idade materna avançada, também foram identificados. Esses dados reforçam a necessidade urgente de melhorar a infraestrutura de saúde e reduzir as desigualdades no acesso ao diagnóstico e tratamento das DCC em São Paulo (MADRUGA *et al.*, 2023).

Em regiões onde o acesso a tecnologias avançadas de diagnóstico, como ecocardiogramas e ressonâncias magnéticas, é limitado, os biomarcadores oferecem uma alternativa prática e de baixo custo para o diagnóstico e monitoramento de DCC. Biomarcadores como NT-proBNP e troponina T, amplamente utilizados em países desenvolvidos para avaliar sobrecarga cardíaca e dano miocárdico, podem ser ferramentas eficazes em locais com infraestrutura de saúde limitada. Testes rápidos para esses biomarcadores permitem o diagnóstico precoce, possibilitando intervenções oportunas, mesmo na ausência de exames de imagem. Além disso, o monitoramento temporal desses marcadores pode fornecer uma avaliação contínua e individualizada da condição cardíaca, permitindo ajustes terapêuticos conforme a progressão da doença. A implementação dessa estratégia contribui para reduzir as disparidades no tratamento de DCC, ao oferecer uma abordagem mais acessível e eficaz em populações carentes (VAN BOVEN *et al.*, 2018).

#### 4.2.2 Fatores Genéticos e Epigenéticos nas DCC

O gene NKX2.5 desempenha um papel fundamental no desenvolvimento cardíaco, sendo o marcador mais antigo identificado nas células progenitoras do miocárdio em várias espécies. Sua inativação homozigótica leva a sérias anomalias congênitas, incluindo a interrupção do looping cardíaco e, em muitos casos, letalidade embrionária. Mutações heterozigóticas em NKX2.5 estão fortemente associadas a DCC, especialmente defeitos septais, como a comunicação interatrial do tipo secundum e a tetralogia de Fallot. A frequência dessas mutações é de aproximadamente 4%, principalmente em defeitos conotrunciais e malformações do lado esquerdo do coração. No entanto, mutações em NKX2.5 são raramente observadas em casos de transposição das grandes artérias (TGA) (MCELHINNEY *et al.*, 2003).

Além do NKX2.5, estudos apontaram que defeitos cardíacos septais não sindrômicos são associados a mutações no gene GATA4. Especificamente, dezenove mutações em GATA4 em pacientes com defeito do septo atrial (DSA), defeito do septo ventricular (DSV) e tetralogia de Fallot. Além disso, mutações nos genes NKX2.5, GATA4, GATA6, TBX20 e MYH6 foram estudadas em famílias com deformidades cardiovasculares isoladas e não sindrômicas. Esses genes são responsáveis pelo desenvolvimento cardíaco em modelos animais. Dessa forma, GATA4, NKX2-5 e TBX5 (gene que causa a síndrome de Holt-Oram) podem funcionar em um complexo

para regular um grupo de genes necessários para a formação dos septos cardíacos. Alterações genéticas em TBX5 causam fenótipos tanto esqueléticos quanto cardiovasculares devido a alterações na extremidade amino terminal do domínio de ligação ao DNA (BEHIRY *et al.*, 2019).

Outro aspecto relevante é a deleção 22q11, uma das alterações genéticas mais prevalentes associadas a defeitos cardíacos congênitos, afetando aproximadamente 1 em cada 4.000 nascidos vivos. Esta deleção é responsável pela síndrome de DiGeorge, caracterizada por uma gama de manifestações clínicas, incluindo malformações cardíacas significativas como tronco arterioso persistente, defeito do septo ventricular, tetralogia de Fallot e arco aórtico interrompido (MCELHINNEY *et al.*, 2003).

Alterações epigenéticas, como a metilação de H3K4, desempenham um papel crítico na regulação dos genes responsáveis pelo desenvolvimento embrionário e cardíaco. Genes como MLL2, KDM5A e CHD7 estão envolvidos na modificação da cromatina e na regulação da expressão gênica durante a cardiogênese. A metilação de H3K4 é uma marca ativadora essencial para a ativação gênica, enquanto a desmetilação promovida por KDM5A pode inibir essa expressão, resultando em malformações cardíacas. Essas mutações são responsáveis por cerca de 10% dos casos graves de DCC, sugerindo que outros genes e vias epigenéticas ainda precisam ser explorados para entender plenamente a patogênese dessas doenças (ZAIDI *et al.*, 2013).

A etiologia das DCC é complexa e multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Avanços na tecnologia genômica destacam o papel crucial de novas mutações na origem dessas doenças, especialmente em casos graves. Essas mutações, que surgem pela primeira vez em um indivíduo e não são herdadas dos pais, representam uma forma significativa de complexidade genética. O *Pediatric Cardiac Genomics Consortium* realizou um estudo que envolveu o sequenciamento dos exomas de trios de pais e filhos, comparando casos de DCC com controles. Observou-se uma carga excessiva de mutações que alteram proteínas em genes altamente expressos no coração durante o desenvolvimento cardíaco, sugerindo que cerca de 400 genes podem estar envolvidos nessas lesões. Além disso, houve um enriquecimento significativo de mutações em genes relacionados à biologia da cromatina, particularmente aqueles envolvidos na metilação de Lys4 da histona 3 (H3K4me) (GELB; CHUNG, 2014).

O estudo de Greenway *et al.* (2009) identificou a contribuição das variantes do número de cópias (CNVs) de novo na tetralogia de Fallot (TOF), uma das formas mais comuns de DCC. Foram encontrados 11 CNVs de novo em indivíduos com TOF, ausentes ou extremamente raros em controles, sugerindo que cerca de 10% dos casos esporádicos de TOF podem resultar de CNVs de novo. Duplicações em loci como 1q21.1, que envolvem genes como RAF1 e TMEM40, são observadas em aproximadamente 1% dos casos de TOF. Esses genes são altamente expressos no trato de saída do ventrículo direito, sugerindo um papel relevante no desenvolvimento dessa malformação. Além disso, deleções no cromossomo 22q11.2 foram identificadas em alguns indivíduos com TOF, mesmo sem o fenótipo extracardíaco característico da síndrome de DiGeorge, sugerindo uma penetrância incompleta dessas deleções (GREENWAY *et al.*, 2009).

Além das mutações genéticas mencionadas, os riscos de recorrência de DCC variam dependendo do tipo de defeito cardíaco e da história familiar. Para irmãos de indivíduos afetados cujos pais não são afetados, o risco de recorrência de DCC varia entre 1% e 6%. Quando dois irmãos são afetados, o risco de recorrência pode aumentar para até 10%. Por exemplo, o risco de recorrência para defeitos do septo ventricular (VSD) em irmãos é de 3% quando um irmão é afetado e 10% quando dois irmãos são afetados. Para TOF, o risco de recorrência é de 2-3% com um irmão afetado e 8% com dois irmãos afetados. A recorrência de DCC em descendentes de pais afetados é ligeiramente maior do que em irmãos de indivíduos afetados com pais não afetados. Quando um dos pais é afetado, a DCC ocorre em aproximadamente 4% dos casos, variando conforme o tipo de defeito. A recorrência é maior em descendentes de mães afetadas comparadas aos de pais afetados, com uma razão de aproximadamente 2,5:1 (VAN DER BOM *et al.*, 2011).

#### 4.2.3 Fatores Ambientais

Fatores ambientais durante a gestação podem influenciar diretamente o desenvolvimento das DCC por meio de modificações epigenéticas. A obesidade materna, especialmente em níveis severos, está fortemente associada a malformações como a CIA e a TOF. O consumo de álcool e o uso de medicamentos, como lítio e antidepressivos, durante o primeiro trimestre de gestação, também são fatores de risco significativos para o desenvolvimento de DCC. Além disso, febres maternas durante o início da gravidez, muitas vezes ligadas a infecções, aumentam o

risco dessas condições. Esses fatores de risco atuam, em parte, através da metilação do DNA, que altera a expressão de genes críticos para o desenvolvimento cardíaco (ZHANG *et al.*, 2021).

Estudos epidemiológicos também identificaram outros fatores de risco relevantes para DCC. A prematuridade, especialmente entre 22 e 27 semanas de gestação, e a idade materna avançada (35 a 49 anos) são elementos que aumentam a probabilidade dessas malformações. Além disso, há uma maior prevalência de DCC entre recém-nascidos de raça amarela e negra, e fatores como múltiplas gestações e histórico de natimortos também contribuem para o aumento desse risco (MADRUGA *et al.*, 2023).

### 4.3 Hemostasia Cardiovascular e Biomarcadores em DCC: Interações e Implicações Clínicas

#### 4.3.1 Função do Endotélio e sua Relação com DCC

O endotélio é a camada celular de todos os vasos sanguíneos do corpo que atua como uma barreira entre o interstício e a circulação. Além de ser um órgão secretor de mediadores imunológicos, metabólico e sintético, também atua como um regulador fisiológico. Devido ao seu papel significativo na resposta inflamatória, na produção de reguladores pró-inflamatórios, e no complexo de coagulação e reparo de órgãos danificados, o endotélio desempenha um papel central em muitos estágios de doenças inflamatórias. Somando a suas funções básicas e regulatórias, observa-se uma variação intrínseca das células endoteliais que compõem a vascularidade de diferentes órgãos. Essa variação se manifesta na morfologia e função celular, adaptando-se aos requisitos funcionais do tecido que reveste (DE PABLO-MORENO *et al.*, 2022).

O endotélio desempenha um papel essencial na regulação da hemostasia e na manutenção da homeostasia cardiovascular. Em pacientes com DCC, a disfunção endotelial é frequentemente observada, sendo um importante fator para o desenvolvimento de complicações trombóticas e inflamatórias. O fator de von Willebrand (vWF) e o fator VIII (FVIII) são biomarcadores críticos que refletem a integridade do endotélio. Eles atuam como reagentes de fase aguda, sendo elevados em estados inflamatórios e de lesão endotelial, indicando um risco aumentado de

trombose. Estudos demonstram que a lesão endotelial leva à liberação de vWF das células endoteliais, o que facilita a adesão e agregação plaquetária, promovendo a formação de trombos. A elevação de vWF e FVIII em pacientes com DCC pode prever eventos adversos cardiovasculares, como hipertensão pulmonar e tromboembolismo, complicações comuns nesses pacientes (LELAS *et al.*, 2021).

#### 4.3.2 Plaquetas em Pacientes com DCC

As plaquetas são pequenos fragmentos citoplasmáticos anucleados essenciais para o processo de hemostasia, responsável pela formação de tampões hemostáticos que previnem sangramentos e auxiliam na reparação de vasos sanguíneos danificados. Diariamente, são produzidas  $10^{11}$  plaquetas, derivadas de megacariócitos no compartimento extracelular da medula óssea (Borges *et al.*, 2017). Esses megacariócitos maduros projetam extensões citoplasmáticas, conhecidas como pró-plaquetas, através da barreira dos vasos sinusoidais da medula óssea. Após atravessarem essas barreiras, as pró-plaquetas passam por um processo de remodelação nas áreas de microcirculação para se transformarem em plaquetas funcionais (Boscher *et al.*, 2020). A ativação plaquetária ocorre a partir do contato com proteínas da matriz subendotelial, como colágeno, fator de von Willebrand e fibronectina, geralmente em resposta a uma lesão vascular. A ativação desencadeia a montagem de proteínas pró-coagulação, essenciais para a ativação da cascata de coagulação, resultando na geração de trombina e no desenvolvimento do coágulo (CHAPIN; HAJJAR, 2015).

Dentre os biomarcadores importantes para monitorar a ativação plaquetária em pacientes com DCC, destaca-se a P-selectina (CD62P). A P-selectina, localizada nas granulações  $\alpha$  das plaquetas, é exposta na superfície celular após a ativação das plaquetas, mediando a adesão leucocitária e contribuindo para a formação de trombos (Shen *et al.*, 2020). Níveis elevados de P-selectina têm sido associados a eventos trombóticos e inflamatórios, sendo um marcador precoce de risco em pacientes com DCC. Além disso, a beta-tromboglobulina, liberada durante a degranulação das plaquetas, é outro marcador importante, indicando aumento da ativação plaquetária em condições de risco tromboembólico (BAIDILDINOVA *et al.*, 2021)

#### 4.3.3 Cascata de Coagulação: Alterações em Crianças com DCC

A cascata de coagulação envolve uma sequência de serinas proteases ativadas por meio de clivagens proteolíticas, desencadeando um processo de amplificação bioquímico ao ativar a próxima protease na sequência. O processo de coagulação se inicia com a exposição do fator tecidual (FT) por ação de danos vasculares. O fator VII (FVII) se liga ao FT e é ativado. Após a ativação, o FVIIa ativa os fatores X (FX) e IX (FIX). O fator IX ativado (FIXa), juntamente com o fator VIII ativo (FVIIIa), ativa mais FX. O fator X ativado (FXa), juntamente com o fator V ativo (FVa), produz trombina inicialmente. Na fase de amplificação, a trombina ativa os fatores V, VII, VIII e XI, os quais ativam o FIX, gerando mais FX e, conseqüentemente, mais trombina. Adicionalmente, a trombina ativa o fator XIII (FXIII), uma transglutaminase, que estabiliza o coágulo por meio de ligações cruzadas na fibrina. Paralelamente a via do FT, existe uma via de ativação por contato que se inicia com a ativação do fator XII (FXII) em superfícies não identificadas. A cascata se encerra quando ocorre a ligação da trombina à trombotomodulina, que ativa a proteína C. A proteína C se associa à proteína S e degradam o FVIIa e o FXIIIa, cessando a geração de mais trombina (SCHREUDER; MATTER, 2020).

Pacientes com DCC apresentam maior risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) devido à combinação de anomalias cardíacas e intervenções cirúrgicas invasivas. Fatores como a necessidade de suporte de circulação extracorpórea, alterações no fluxo sanguíneo e a ativação plaquetária contribuem para um estado de hipercoagulabilidade nesses pacientes. Em neonatos e crianças pequenas, as concentrações de proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes naturais são reduzidas, o que aumenta o risco de complicações trombóticas após cirurgias corretivas. Um dos principais procedimentos associados a esse risco é o de Fontan, em que os pacientes frequentemente apresentam aumento dos níveis de fator VIII após a cirurgia, resultando em um risco aumentado de trombose. Além disso, a trombocitopenia e a disfunção plaquetária também são frequentes em crianças com DCC, especialmente aquelas com fisiologia de ventrículo único ou cianose, exacerbando ainda mais o risco de complicações trombóticas (SILVEY; BRANDÃO, 2017).

O uso de biomarcadores como o complexo trombina-antitrombina (TAT) e o fator VIII (FVIII) é amplamente estudado para avaliar o estado de coagulação em pacientes com tromboembolismo venoso (TEV). Níveis elevados de FVIII são um conhecido fator de risco para o desenvolvimento de trombose, especialmente em pacientes com distúrbios cardíacos, como DCC. Da mesma forma, o complexo TAT, que reflete a formação ativa de trombos, é um indicador sensível de ativação da coagulação. Estudos demonstraram que, embora tanto o FVIII quanto o TAT estejam elevados em pacientes com TEV, suas adições aos testes de D-dímero não melhoraram significativamente o poder discriminatório para a exclusão de TEV em pacientes com suspeita clínica da condição. Isso indica que, mesmo sendo biomarcadores importantes para avaliar o estado trombótico, FVIII e TAT não agregaram valor adicional para melhorar a precisão diagnóstica quando comparados ao uso isolado do D-dímero. Dessa forma, o D-dímero continua sendo a melhor escolha para a exclusão diagnóstica de TEV em contextos de atenção primária, devido ao seu alto valor preditivo negativo e à eficiência em descartar a presença da condição (HEERINK *et al.*, 2022).

#### 4.3.4 Fibrinólise em Pacientes com DCC

Assim como a cascata de coagulação, a fibrinólise é fundamental para manter o equilíbrio hemostático. Em crianças com DCC, esse processo é essencial para dissolver coágulos após cirurgias cardíacas corretivas, mas, se desregulado, pode causar trombose ou hemorragias prolongadas. A principal enzima responsável pela fibrinólise é a plasmina, ativada a partir do plasminogênio pelas serinas proteases primárias, como o ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e a uroquinase (uPA) (SILLEN; DECLERCK, 2021).

A atividade fibrinolítica é rigorosamente controlada por inibidores, como o PAI-1 e a  $\alpha$ 2-antiplasmina (A2AP), que regulam a degradação da fibrina para manter a estabilidade hemostática. Em pacientes com DCC, o PAI-1 desempenha um papel crucial, sendo frequentemente elevado após cirurgias corretivas, como as realizadas com suporte de circulação extracorpórea, aumentando o risco de trombose. O D-dímero é outro biomarcador relevante, refletindo a degradação da fibrina e ajudando a detectar a presença de complicações tromboembólicas (CHAPIN; HAJJAR, 2015).

Interferências no sistema complemento podem impactar diretamente a fibrinólise, criando um ambiente propício à trombose. A ativação desregulada do

complemento em pacientes com DCC, associada a disfunções endoteliais e ativação plaquetária, pode exacerbar a resposta tromboinflamatória, agravando o risco de complicações. Níveis elevados de biomarcadores como o D-dímero e o PAI-1 são críticos para avaliar o risco de trombose em crianças submetidas a cirurgias corretivas, auxiliando no manejo clínico e na prevenção de eventos tromboembólicos (WILHELM *et al.*, 2023).

#### 4.4 Biomarcadores: Definições e Relações com DCC na Pediatria

A definição e o uso de biomarcadores evoluíram consideravelmente ao longo dos anos. Em 1987, o Comitê de Marcadores Biológicos da Academia Nacional de Ciências dos EUA/Conselho Nacional de Pesquisa definiu biomarcadores como indicadores que sinalizam eventos em sistemas ou amostras biológicas, classificando-os em três tipos: exposição, efeito e suscetibilidade. Esse marco foi crucial para o desenvolvimento de novas terapias e para a qualificação de biomarcadores no processo regulatório da *Food and Drugs Administration* (FDA). Esse processo visou fornecer uma estrutura para superar os desafios no desenvolvimento de medicamentos, garantindo maior certeza sobre a eficácia e segurança de medicamentos (SLIKKER, 2018).

Os primeiros biomarcadores cardíacos surgiram na década de 1950, quando a elevação do aspartato aminotransferase foi observado no sangue após um infarto do miocárdio (IAM). Em 1955, aumento similar na atividade sérica de lactato desidrogenase também foi notado em casos de IAM. Esses achados iniciais pavimentaram o caminho para a utilização de enzimas como indicadores de lesão miocárdica. Na década de 1970, a creatina quinase (CK) foi identificada como um biomarcador mais sensível que o aspartato aminotransferase e lactato desidrogenase, devido a sua alta sensibilidade em detectar lesões miocárdicas. Entretanto, como essas enzimas também estão presentes no músculo esquelético, surgiram falsos positivos. Para mitigar esse problema, uma isoenzima específica do miocárdio, CK-MB, foi identificada, melhorando significativamente a especificação dos diagnósticos (MCDONAUGH; WHYTE, 2020).

#### 4.4.1 Biomarcadores Diagnósticos

##### 4.4.1.1 Troponinas

As troponinas são proteínas essenciais envolvidas na regulação da contração do músculo cardíaco. Elas formam um complexo composto por três subunidades: troponina C (cTnC), troponina I (cTnI) e troponina T (cTnT). Cada uma dessas subunidades desempenha um papel específico na interação entre os filamentos de actina e miosina, que é crucial para a contração muscular. A cTnC se liga ao cálcio, desencadeando o processo de contração, mas não é utilizada como biomarcador clínico devido à sua presença em outros tipos de músculo, além do coração. Já as troponinas I e T são altamente específicas do coração, o que as torna biomarcadores ideais para a detecção de lesão miocárdica. A cTnI, por exemplo, é considerada o padrão-ouro para a avaliação de danos ao miocárdio devido à sua especificidade. No entanto, sua falta de padronização entre os ensaios laboratoriais pode dificultar a comparação de resultados. A cTnT, embora também específica do tecido cardíaco, apresenta algumas limitações, como a possibilidade de reatividade cruzada com outras condições musculares, mas possui a vantagem de ser mais padronizada entre os diferentes ensaios. Assim, ambas as troponinas, I e T, são utilizadas para identificar danos cardíacos de forma precoce, auxiliando no diagnóstico e manejo de doenças cardiovasculares (APPLE *et al.*, 2017).

A troponina I cardíaca de alta sensibilidade (hs-cTnI) é um biomarcador amplamente utilizado para a detecção de lesão miocárdica, sendo altamente específico para o tecido cardíaco e considerado padrão-ouro para a avaliação de dano ao miocárdio. Em pacientes pediátricos com DCC, particularmente aqueles com desvios cardíacos, a hs-cTnI pode identificar lesões subclínicas precocemente, contribuindo para um manejo clínico mais eficaz. Estudos demonstram que os níveis de hs-cTnI estão significativamente elevados em crianças com DCC, indicando uma correlação direta com a sobrecarga hemodinâmica e possíveis lesões miocárdicas. A detecção precoce de hs-cTnI permite intervenções oportunas que podem melhorar os desfechos clínicos desses pacientes e guiar decisões terapêuticas que visam minimizar a progressão da lesão miocárdica e suas complicações associadas (GAAFAR *et al.*, 2020).

Embora a hs-cTnI seja amplamente utilizada e reconhecida como padrão-ouro para a avaliação de lesão miocárdica, seu uso apresenta algumas limitações. Em pacientes pediátricos com DCC, a hs-cTnI tem mostrado utilidade na detecção precoce de lesões subclínicas associadas a sobrecargas hemodinâmicas. No entanto, sua interpretação pode ser desafiadora em condições não isquêmicas, como insuficiência renal crônica e doenças inflamatórias, devido à elevação dos níveis de hs-cTnI mesmo na ausência de dano miocárdico direto. Além disso, diferenças na liberação e degradação de hs-cTnI e hs-cTnT, bem como a influência de comorbidades como diabetes e insuficiência renal, podem impactar os resultados e sua interpretação. Dessa forma, é crucial que os resultados da hs-cTnI sejam analisados em conjunto com outros marcadores e dados clínicos para proporcionar um diagnóstico e manejo mais precisos em pacientes pediátricos com DCC (EGGERS; HAMMARSTEN; LINDAHL, 2023).

#### 4.4.1.2 D-dímero

O D-dímero é um produto de degradação da fibrina formado durante o processo de fibrinólise e serve como um importante marcador para avaliar a atividade fibrinolítica e a presença de eventos tromboembólicos. Amplamente utilizado na prática clínica, o D-dímero indica estados hipercoaguláveis, uma vez que níveis elevados sugerem uma ativação significativa da coagulação e a formação subsequente de coágulos. Em diversos contextos clínicos, incluindo DCC e outras condições de risco, o D-dímero auxilia na identificação de pacientes com maior probabilidade de desenvolver complicações trombóticas. Sua alta sensibilidade torna-o valioso para a triagem e o monitoramento de estados pró-trombóticos, especialmente em pacientes pediátricos com DCC. Nestes pacientes, o risco de eventos tromboembólicos, como a coagulação intravascular disseminada, uma condição grave caracterizada pela formação excessiva de coágulos dentro dos vasos sanguíneos, é aumentado devido a alterações hemodinâmicas e estados de hipoxia crônica (MAJIYAGBE *et al.*, 2022).

Um estudo realizado por Wu *et al.* (2015) conduziu uma meta-análise envolvendo 27 estudos com 22.176 participantes, demonstrando que o D-dímero é um preditor significativo de complicações tromboembólicas em pacientes com fibrilação atrial. Este achado reforça sua aplicabilidade na prática clínica como um

prognóstico de risco. Assim, o monitoramento do D-dímero em pacientes pediátricos com DCC pode contribuir para a identificação precoce de estados pró-trombóticos e para a implementação de estratégias preventivas eficazes (WU *et al.*, 2015).

Apesar de sua utilidade, o teste de D-dímero apresenta limitações importantes. A principal delas é a falta de especificidade, uma vez que níveis elevados de D-dímero podem ocorrer em diversas condições clínicas além de eventos tromboembólicos, como infecções graves, malignidades, inflamações e até mesmo em idosos. Essa heterogeneidade na sensibilidade e especificidade, aliada à variação nos limiares diagnósticos entre diferentes ensaios, pode impactar a interpretação clínica dos resultados (THACHIL; LIPPI; FAVALORO, 2017).

#### 4.4.1.3 CK-MB (Creatina Quinase-MB)

O CK-MB (Creatina Quinase-MB) é um biomarcador amplamente utilizado para a detecção de lesão miocárdica, sendo particularmente sensível a danos no músculo cardíaco, especialmente em condições que envolvem isquemia e estresse hemodinâmico. Nos recém-nascidos com DCC, o CK-MB pode ser útil para avaliar a extensão do dano ao miocárdio, sobretudo em pacientes que necessitam de intervenção cirúrgica neonatal. Estudos indicam que níveis elevados de CK-MB estão associados a uma piora na função cardíaca, como demonstrado pela correlação negativa entre CK-MB e a relação de velocidade diastólica precoce/tardia do anel lateral da válvula mitral, refletindo o impacto na função diastólica. Em uma comparação entre recém-nascidos com DCC que precisaram de cirurgia e aqueles que não, observou-se que os níveis de CK-MB foram significativamente mais altos nos pacientes cirúrgicos, sugerindo que este biomarcador pode ser um indicador sensível de lesão miocárdica pós-operatória. Embora os níveis de troponina I e mioglobina não tenham mostrado variações significativas nesses grupos, o CK-MB se destaca como uma ferramenta prognóstica potencial para avaliar a função cardíaca em neonatos com DCC (NEVES *et al.*, 2016).

Apesar de sua utilidade na detecção de lesão miocárdica, o CK-MB apresenta limitações em diferentes contextos clínicos, além do infarto agudo do miocárdio. Sua liberação não é exclusiva do tecido cardíaco, podendo ser influenciada por danos em músculos esqueléticos, como em casos de trauma, cirurgias extensas ou exercícios

físicos intensos, o que pode dificultar a interpretação precisa de seus níveis. Além disso, sua sensibilidade para identificar pequenas lesões miocárdicas é limitada quando comparada a biomarcadores mais específicos, como a troponina. Em neonatos com DCC, embora o CK-MB possa ser um marcador útil, essas limitações devem ser consideradas na avaliação pós-operatória, especialmente em pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas, onde outros fatores musculares podem interferir nos resultados. Assim, o uso do CK-MB deve ser interpretado com cautela, em conjunto com outros biomarcadores e dados clínicos, para proporcionar uma avaliação mais completa da função cardíaca (ZHANG *et al.*, 2021).

#### 4.4.1.4 Fibrinogênio

O fibrinogênio é um componente essencial da cascata de coagulação, atuando como um marcador de inflamação sistêmica. Níveis elevados de fibrinogênio têm sido associados a um risco aumentado de fibrilação atrial (FA) e outras complicações cardiovasculares, devido à sua promoção de um estado inflamatório e pró-trombótico. Em pacientes pediátricos com DCC, onde a inflamação e a hipercoagulabilidade são comuns devido a anomalias circulatórias, o monitoramento do fibrinogênio é particularmente importante para a identificação precoce de complicações como a FA (MUKAMAL *et al.*, 2006).

Além de seu papel na formação de fibrina, atua como uma citocina pró-inflamatória, promovendo a agregação plaquetária e a adesão de leucócitos ao endotélio vascular. Esses processos contribuem para a formação de trombos e para a manutenção de um estado inflamatório crônico, favorecendo a progressão de complicações cardiovasculares como a FA (ALONSO *et al.*, 2012).

O uso do fibrinogênio como biomarcador apresenta algumas limitações importantes, principalmente devido à sua falta de especificidade. O fibrinogênio é um marcador inflamatório que pode estar elevado em várias condições crônicas, como diabetes, obesidade e aterosclerose, o que dificulta sua utilização isolada para avaliar risco cardiovascular ou outras condições específicas. Além disso, seus níveis podem variar com fatores externos, como o tabagismo, sedentarismo e alimentação, o que pode afetar sua precisão como biomarcador isolado (YUAN *et al.*, 2021).

#### 4.4.1.5 MicroRNAs (miRNAs)

Os miRNAs hsa-let-7a, hsa-let-7b e hsa-miR-486 são biomarcadores que desempenham um papel relevante na detecção e previsão de defeitos cardíacos congênitos, especialmente no contexto de defeitos do septo atrial (ASD). Níveis elevados de hsa-let-7a e hsa-let-7b em crianças com ASD demonstram alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico dessa condição. Além disso, esses miRNAs estão associados à previsão de risco de DCC em descendentes, sendo que mães de crianças com ASD também apresentam níveis aumentados desses biomarcadores. A expressão alterada de miRNAs como marcadores para identificar precocemente complicações hemostáticas em pacientes pediátricos com DCC é evidenciada por estudos (SONG *et al.*, 2018).

A utilização de miRNAs, como hsa-let-7 a e hsa-let-7b, na prática clínica oferece uma ferramenta eficaz para a estratificação precoce de risco em crianças com DCC, particularmente ASD. Esses biomarcadores podem facilitar a intervenção terapêuticas mais precisas ao identificar indivíduos em risco de complicações, como eventos tromboembólicos ou hemorragias. O monitoramento contínuo de hsa-let-7a, hsa-let-7b e hsa-miR-486 pode permitir um manejo clínico mais direcionado, otimizando os resultados pós-operatórios em crianças submetidas a cirurgias cardíacas, ao minimizar riscos de desregulação hemostática (SONG *et al.*, 2018).

Apesar do potencial dos miRNAs como biomarcadores em DCC, seu uso na prática clínica enfrenta algumas limitações importantes. A heterogeneidade na expressão dos miRNAs entre diferentes tipos de DCC e entre pacientes dificulta a padronização de seus níveis de referência, o que pode comprometer a precisão diagnóstica e a comparação de resultados entre estudos. Além disso, a especificidade limitada dos miRNAs pode ser um desafio, já que muitos deles estão envolvidos em múltiplos processos celulares, como inflamação e remodelação tecidual, o que pode levar a falsos positivos ou interpretações incorretas. Outro aspecto a considerar é a complexidade técnica associada aos métodos de detecção de miRNAs, como o PCR e o sequenciamento de nova geração, que exigem amostras de alta qualidade e podem apresentar variações interlaboratoriais. Essa variabilidade pode impactar a reprodutibilidade dos resultados, dificultando sua adoção ampla como ferramenta clínica confiável (PULIGNANI; ANDREASSI, 2019).

#### 4.4.2 Biomarcadores Prognósticos

##### 4.4.2.1 NT-proBNP (Peptídeo Natriurético Tipo B N-terminal)

O NT-proBNP (peptídeo natriurético tipo B N-terminal) é um biomarcador que tem sido amplamente estudado como uma ferramenta prognóstica em diversas condições cardiovasculares, incluindo DCC. Este peptídeo é liberado em resposta ao estresse na parede cardíaca, particularmente em situações de volume e pressão. Níveis elevados de NT-proBNP estão fortemente associados a um aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares adversos, como morte e insuficiência cardíaca. Especificamente, pacientes com NT-proBNP no quartil superior (>33,3 pmol/L) apresentam uma razão de risco ajustada de 9,05 para eventos cardiovasculares, indicando um risco substancialmente elevado com aqueles com níveis mais baixos do biomarcador (BAGGEN *et al.*, 2017).

Apesar de seu valor prognóstico, o uso do NT-proBNP como biomarcador na prática clínica apresenta limitações importantes que devem ser consideradas. Embora o NT-proBNP seja altamente sensível para detectar sobrecarga de volume e pressão no coração, sua especificidade é limitada, já que ele pode ser influenciado por uma série de fatores não cardíacos, como insuficiência renal, hipertensão pulmonar e idade avançada, o que pode levar a elevações nos níveis do biomarcador sem que haja disfunção cardíaca primária. Além disso, condições inflamatórias e pulmonares também podem afetar os níveis de NT-proBNP, reduzindo sua eficácia como ferramenta exclusiva para identificar disfunções cardíacas. Outra limitação é a variabilidade intraindividual dos níveis de NT-proBNP, influenciada por fatores como obesidade e o uso de medicamentos, dificultando a padronização de valores de referência universais. Portanto, o NT-proBNP deve ser utilizado em combinação com outros biomarcadores e parâmetros clínicos para aumentar sua eficácia no diagnóstico e prognóstico de eventos cardiovasculares em pacientes com DCC (MATUSIK *et al.*, 2020).

##### 4.4.2.2 GDF-15 (Fator de Diferenciação de Crescimento)

O fator de diferenciação de crescimento (GDF-15) é um biomarcador menos específico para o tecido cardíaco, mas que desempenha papel importante como indicador de estresse celular, inflamação e processos patológicos sistêmicos. O GDF-

15 emergiu como um biomarcador de prognóstico valioso em pacientes com condições cardíacas. Níveis elevados de GDF-15 (>867 ng/L) foram correlacionados com um aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares, como insuficiência cardíaca e eventos tromboembólicos. A particularidade do GDF-15 reside na sua capacidade de refletir condições patológicas extracardíacas, que podem contribuir para o agravamento da função cardíaca (BAGGEN *et al.*, 2017).

Embora o GDF-15 seja reconhecido como um biomarcador útil em diversas condições cardiovasculares, ele apresenta algumas limitações importantes que devem ser levadas em consideração ao ser utilizado clinicamente. O GDF-15 não possui especificidade tecidual, o que significa que ele é produzido em resposta a uma ampla gama de condições, como inflamação, estresse oxidativo, e até câncer, além de doenças cardiovasculares. Isso pode gerar elevações nos níveis de GDF-15 que não estão diretamente relacionadas a eventos cardíacos, reduzindo sua capacidade de discriminar condições exclusivamente cardiovasculares. Além disso, a variabilidade interindividual de GDF-15, influenciada por fatores como idade, doenças renais crônicas, anemia e outras comorbidades, pode complicar a interpretação de seus níveis em diferentes pacientes, dificultando o uso do biomarcador como um indicador exclusivo de prognóstico ou diagnóstico (WOLLERT; KEMPF; WALLENTIN, 2017).

#### 4.4.2.3 MicroRNA-208a (miRNA-208a)

O miRNA-208a atua como biomarcador prognóstico em DCC pediátricas, sendo que níveis reduzidos de miRNA-208a no soro, medidos antes da cirurgia, estão significativamente associados a um maior risco de complicações pós-operatórias, como arritmia, necessidade de ressuscitação cardiopulmonar e complicações inflamatórias. Menores níveis de miRNA-208a pré-operatórios correlacionam-se com uma maior incidência de complicações, apresentando uma razão de probabilidade ajustado de 1,14 e uma área sob a curva (AUC) de 64% para o grupo total de pacientes e 71% para pacientes com saturação de oxigênio abaixo de 90%, evidenciando sua eficácia como preditor independente de complicações pós-operatórias (ZLOTO *et al.*, 2020).

Embora o miRNA-208a tenha demonstrado grande potencial como biomarcador para DCC, ele apresenta algumas limitações significativas que restringem sua aplicação clínica direta. Sua especificidade limitada é um dos principais desafios, uma vez que está envolvido em múltiplos processos patológicos no coração, como hipertrofia e disfunções de condução, o que pode gerar interferências em diferentes contextos clínicos. Além disso, a regulação complexa do miRNA-208a, influenciada por outros miRNAs e fatores de estresse no miocárdio, gera uma variabilidade significativa em sua expressão, dificultando a criação de valores de referência claros e aplicáveis a todas as populações. Essa heterogeneidade na expressão e os desafios técnicos na padronização de sua detecção são obstáculos para sua confiabilidade como biomarcador exclusivo. Portanto, embora o miRNA-208a tenha potencial em estudos pré-clínicos, sua tradução para a prática clínica exige abordagens complementares e mais estudos controlados (HUANG *et al.*, 2021).

#### 4.4.3 Biomarcadores Terapêuticos

##### 4.4.3.1 Proteína C

A proteína C, um anticoagulante natural com funções anti-inflamatórias, desempenham uma função crucial na regulação da coagulação sanguínea e na prevenção de eventos trombóticos. Em pacientes com DCC, onde o desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes pode exacerbar o risco de complicações como fibrilação atrial e eventos isquêmicos, a ação reguladora da proteína C destaca-se como mecanismo protetor essencial. Sua capacidade de inativar fatores de coagulação, como o fator Va e o fator VIIIa, contribui para a manutenção da hemóstase cardiovascular, auxiliando na modulação da resposta inflamatória e reduzindo riscos de complicações tromboembólicas associados a estados hiper coaguláveis comuns nesses pacientes. Portanto, o equilíbrio entre a proteína C e outros biomarcadores é fundamental para a gestão clínica eficaz das DCC, reforçando a importância de monitorar e avaliar tantos fatores pró-coagulantes quanto anticoagulantes para um manejo otimizado (ALONSO *et al.*, 2012).

A proteína C é sintetizada predominantemente no fígado, sendo ativada pela trombina ligada à trombomodulina, um receptor expresso no endotélio vascular. Em resposta à ativação da cascata de coagulação, como em processos inflamatórios ou

lesões teciduais, a proteína C desempenha um papel essencial na inativação de fatores de coagulação, como o fator Va e o fator VIIIa, contribuindo para o equilíbrio hemostático. Essa função reguladora é particularmente importante em pacientes com DCC, nos quais o risco de eventos tromboembólicos é aumentado pelo desequilíbrio entre fatores da coagulação (DANESE *et al.*, 2010).

No entanto, neonatos e crianças pequenas têm níveis naturalmente mais baixos de proteína C, o que dificulta a interpretação dos resultados. Outro fator limitante é a interferência de procedimentos cirúrgicos complexos, como o uso de dispositivos intracardíacos, que podem ativar vias de coagulação e inflamação, alterando os níveis da proteína C. Por isso, o monitoramento contínuo e a combinação com outros biomarcadores são fundamentais para otimizar o manejo de complicações tromboembólicas nesses pacientes (ABDELGHANI *et al.*, 2021).

#### 4.4.3.2 Fator VII e Fator VIII

Os fatores de coagulação VII e VIII são componentes essenciais na cascata de coagulação, desempenhando papéis fundamentais na iniciação e propagação do processo hemostático. O fator VII, em complexos com a proteína dependente de vitamina K, ativa o fator X, iniciando a formação de trombina a partir da protrombina. Já o fator VIII atua como cofator no complexo tenase, que amplifica a ativação do fator X, contribuindo significativamente para a formação de fibrina e estabilização do coágulo. Alterações nos níveis desses fatores podem indicar disfunções hemostáticas em pacientes com DCC. A avaliação dos níveis de fatores VII e VIII pode fornecer informações relevantes sobre o estado de coagulação do paciente, ajudando a identificar aqueles em risco de hemorragia ou trombose. Em pacientes com DCC, onde o desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes pode exacerbar o risco de complicações como fibrilação atrial e eventos isquêmicos, a monitorização desses fatores é essencial para ajustar as estratégias de manejo, como o uso de anticoagulantes ou terapias de substituição (YUAN *et al.*, 2021).

#### 4.4.3.3 P-selectina e Ligante CD40 (CD40L)

A P-selectina e ligante CD40 (CD40L) são biomarcadores de ativação plaquetária e inflamação endotelial. Em pacientes com DCC, níveis elevados desses biomarcadores podem indicar um aumento na adesão plaquetária e na ativação

endotelial, contribuindo para a formação de trombos. A avaliação desses biomarcadores pode ajudar a identificar pacientes em riscos de complicações trombóticas e guiar terapias anti-inflamatórias e antitrombóticas adequadas (LYNGBAKKEN *et al.*, 2019).

#### 4.4.4 Técnicas de Detecção de Biomarcadores

##### 4.4.4.1 ELISA e ELISA Dinâmico

As metodologias de detecção de biomarcadores desempenham um papel crucial na avaliação clínica de DCC pediátricas, especialmente no monitoramento de biomarcadores específicos de hemostasia. Técnicas como o ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) tem sido amplamente utilizada devido a sua alta sensibilidade e especificidade na quantificação de proteínas e peptídeos. Inovações recentes, como o desenvolvimento do ELISA dinâmico baseado em nanoestruturas magnéticas, representam avanços significativos nessa área. Esse método utiliza nanoestrutura magnéticas (MNCs) para melhorar a mistura de reagentes e acelerar a captura de biomarcadores, enquanto nanopartículas de ouro (AuNPs) co-imobilizadas com enzimas e anticorpos amplificam os sinais detectados. Essa abordagem não apenas aumenta a sensibilidade do ensaio, mas também reduz o tempo de detecção para cerca de 35 minutos, oferecendo uma ferramenta promissora para a detecção rápida e precisa de biomarcadores de hemostasia, com potencial para aprimorar o manejo clínico de pacientes pediátricos com DCC (LI *et al.*, 2021).

##### 4.4.4.2 CLISA (Amplificação CRISPR/Cas13a)

Com o avanço das tecnologias de detecção de biomarcadores, métodos como o ELISA foram significativamente aprimorados para aumentar a sensibilidade e especificidade na quantificação de proteínas de interesse. O CLISA (CRISPR/Cas13a signal amplification linked immunosorbent assay) integra a plataforma ELISA com a tecnologia de amplificação de sinal mediada por CRISPR/Cas13a, aprimorando substancialmente a sensibilidade e especificidade na detecção de biomarcadores. Utilizando o mecanismo de clivagem de RNA orientado por CRISPR, esta técnica alcança níveis de detecção femtomolar, superando o ELISA tradicional em sensibilidade por um fator de 100 vezes. A precisão e a reprodutibilidade são fortalecidas pela robustez do sistema CRISPR, que oferece controle rigoroso sobre as

reações de amplificação, resultando em resultados consistentes e confiáveis. Com limites de detecção ultrabaixos, o CLISA é capaz de identificar biomarcadores em concentrações mínimas, proporcionando uma ferramenta diagnóstica poderosa para condições que requerem alta sensibilidade. Clinicamente, o CLISA se mostra promissor na detecção de biomarcadores de hemostasia em DCC pediátricas, permitindo diagnósticos precoces e intervenções precisas, fundamentais para a gestão efetiva dos pacientes e a prevenção de complicações graves (CHEN *et al.*, 2020).

#### 4.4.4.3 qRT-PCR e Sequenciamento de Última Geração

A aplicação de técnicas avançadas de detecção, como o uso de qRT-PCR e sequenciamento de última geração, destaca a evolução das metodologias na identificação de biomarcadores circulantes com alta sensibilidade e especificidade. No contexto das DCC, a integração de abordagens moleculares para a quantificação de microRNAs, como miR-19b, miR-22, miR-29c e miR-375, amplia as possibilidades diagnósticas além dos métodos convencionais. Estas tecnologias não só permitem a detecção precoce e não invasiva de alterações hemostáticas, mas também oferecem precisão elevada, essencial para intervenções direcionadas e manejo clínico eficaz. Os avanços na capacidade de detectar biomarcadores específicos com precisão femtomolar reforçam o potencial destas metodologias para melhorar significativamente o monitoramento e a gestão de condições complexas como as cardiopatias congênitas pediátricas, onde a detecção precoce e precisa é essencial para o sucesso terapêutico (ZHU *et al.*, 2013).

#### 4.4.4.4 Sistema Multiplexado com Nanofios de Silício (SiNW)

Um sistema de detecção multiplexada de biomarcadores cardíacos, utilizando conjuntos de nanofios de silício (SiNW) integrados a um circuito integrado específico para leitura (ASIC), foi desenvolvido por Zhang *et al.* (2012). Esse sistema permite a detecção simultânea de troponina T, CK-MM e CK-MB no soro, com sensibilidade de até 100 fg/ml, o que representa um avanço significativo em relação aos métodos tradicionais, como o ELISA, cuja sensibilidade é tipicamente na faixa de picogramas por mililitro. A tecnologia dos nanofios de silício oferece alta especificidade e precisão, permitindo a detecção direta de biomarcadores em amostras de soro sem a

necessidade de processos complexos de preparação, como a dessalinização. O uso do ASIC possibilita leituras rápidas e multiplexadas, características essenciais para diagnósticos no ponto de atendimento, especialmente em contextos críticos, como no manejo de pacientes pediátricos com DCC, onde a detecção precoce de complicações hemostáticas é fundamental para melhorar os desfechos clínicos. A combinação de alta sensibilidade e capacidade de detecção simultânea posiciona essa abordagem como uma alternativa promissora aos métodos convencionais, com potencial significativo para aprimorar o diagnóstico e a estratificação de risco em populações pediátricas (ZHANG *et al.*, 2012).

#### 4.4.4.5 $^1\text{H}$ NMR e UPLC-MS/MS

No contexto das DCC pediátricas, a detecção e quantificação precisa de biomarcadores são fundamentais para o diagnóstico e manejo adequado. As metodologias de detecção avançadas, como a espectrometria de ressonância magnética nuclear de prótons ( $^1\text{H}$  NMR) e a cromatografia líquida de ultra performance acoplada a espectrometria de massa em tandem (UPLC-MS/MS), desempenham um papel crucial na identificação de biomarcadores séricos específicos. O  $^1\text{H}$  NMR permite uma análise abrangente e não direcionada dos perfis metabólicos, facilitando a detecção de metabolitos alterados em pacientes com DCC. Complementarmente, o UPLC-MS/MS oferece alta precisão na quantificação dos metabólitos de interesse. A integração dessas técnicas com modelagem estatística robusta, como a regressão logística, aumenta a acurácia na distinção entre pacientes com DCC e controles, destacando o potencial clínico dessas abordagens na triagem e diagnóstico precoce (YU *et al.*, 2018).

#### 4.5 Biomarcadores e Suas Aplicações em DCC pediátricas

Nos anos 1980, o desenvolvimento de imunoenaios, especialmente o Ensaio Imunoenzimático (ELISA), permitiu medições mais precisas e diretas de pequenas quantidades de biomarcadores. A medição de massa de CK-MB por ELISA, introduzida em 1985, foi um avanço significativo em comparação com os métodos eletroforéticos mais trabalhosos, contribuindo para diagnósticos mais rápidos e precisos. No final dos anos 1990, a troponina (Tn) foi reconhecida como um marcador crucial para lesão miocárdica. Estudos demonstraram que intervenções médicas

precoces em pacientes Tn-positivos, mas CK-MB-negativos, melhoraram significativamente os desfechos clínicos. Isso levou a redefinição do infarto do miocárdio em 2000, utilizando a troponina como biomarcador padrão, substituindo as enzimas cardíacas ou CK-MB (MCDONAUGH; WHYTE, 2020).

#### 4.5.1 Principais Biomarcadores Utilizados em DCC

##### 4.5.1.1 Fibrinogênio e D-dímero

Os biomarcadores de hemostasia, como fibrinogênio e D-dímero, desempenham um papel crucial na avaliação de risco cardiovascular, especialmente nas DCC. Essas doenças frequentemente apresentam complicações trombóticas e hemorrágicas devido às alterações hemodinâmicas características. A fibrinólise aumentada, refletida pelos níveis elevados de D-dímero, podem indicar um estado pró-coagulante, enquanto níveis elevados de fibrinogênio são indicativos de uma resposta inflamatória e de um risco aumentado de eventos trombóticos (LYNGBAKKEN *et al.*, 2019).

##### 4.5.1.2 Fibrinogênio, Fator de von Willebrand e Fator VIII

Além do fibrinogênio, outros biomarcadores hemostáticos, como o fator de von Willebrand (vWF) e o fator VIII, também desempenham um papel crucial na avaliação do risco cardiovascular e na gestão de pacientes pediátricos com DCC. Estudos, como o realizado por Alonso *et al.* (2012), demonstram que níveis elevados desses biomarcadores estão diretamente associados a um maior risco de fibrilação atrial (FA), uma complicação comum em cardiopatias congênitas. Esses biomarcadores não apenas refletem o estado da coagulação, mas também indicam processos inflamatórios e disfunções endoteliais, que são fatores contribuintes para o desenvolvimento de arritmias e outras complicações cardiovasculares, como arritmias e eventos trombóticos (ALONSO *et al.*, 2012).

##### 4.5.1.3 Trombina e Complexo TAT

O complexo trombina-antitrombina (TAT) é um indicador direto da atividade da trombina na coagulação sanguínea e serve como um biomarcador sensível da ativação da coagulação. Em pacientes pediátricos com DCC, a avaliação do TAT é essencial para monitorar a tendência hipercoagulável que pode ser desencadeada por

alterações hemodinâmicas específicas dessas condições. Níveis elevados de TAT indicam uma ativação excessiva da trombina, aumentando o risco de complicações tromboembólicas, como trombose e embolias, que são preocupações clínicas significativas em crianças com anomalias congênitas cardíacas. Portanto, o monitoramento do TAT pode auxiliar na gestão clínica desses pacientes, promovendo a identificação precoce de riscos trombóticos e permitindo intervenções adequadas para prevenir complicações graves (WU *et al.*, 2015).

#### 4.5.1.4 Fatores Hemostáticos e Variantes Genéticas

O fator VII (FVII), o fator VIII (FVIII), fator de von Willebrand e o fibrinogênio são componentes chave da cascata hemostática, desempenhando papéis fundamentais na coagulação sanguínea e na modulação do risco tromboembólico. Estudos recentes utilizando sequenciamento de exoma completo identificaram variantes genéticas raras que tem impacto significativo nos níveis enzimáticos desses biomarcadores. Variantes nos genes FGG, F7 e VWF, por exemplo, foram associadas a alterações importantes na atividade hemostática, refletindo um risco aumentado de eventos tromboembólicos. Essas descobertas ressaltam a importância de considerar tanto variantes comuns como raras na avaliação dos fatores hemostáticos, especialmente em pacientes pediátricos com DCC, onde a hipercoagulação e o risco de complicações trombóticas são preocupações constantes. A inclusão dessas informações genéticas pode aprimorar a estratificação de risco e guiar intervenções preventivas mais específicas e personalizadas (PANKRATZ *et al.*, 2022).

#### 4.5.1.5 Proteína C-reativa (PCR) e Interleucina-6 (IL-6)

A proteína C-reativa (PCR) e a interleucina-6 (IL-6) são biomarcadores inflamatórios que frequentemente se encontram elevados em pacientes com DCC. A inflamação crônica, representada por esses biomarcadores, está associada ao desenvolvimento e à progressão de complicações cardiovasculares, como IC e hipertensão pulmonar, em pacientes pediátricos. A detecção precoce de níveis elevados de PCR e IL-6 pode orientar intervenções terapêuticas mais precisas, visando reduzir a inflamação e prevenir a deterioração clínica (ZAKAI *et al.*, 2007).

#### 4.5.1.6 Galactina-3, MMP-9 e GDF-15

A galectina-3, um marcador de inflamação e fibrose, está associada ao remodelamento cardíaco e pode fornecer informações prognósticas importantes em pacientes com DCC. Da mesma forma, a metaloproteinase de matriz-9 (MMP-9) está envolvida na degradação da matriz extracelular e na instabilidade da placa aterosclerótica, sendo um indicador relevante de risco cardiovascular. A copeptina, um pró-hormônio da vasopressina, serve como um marcador de estresse endógeno. Suas concentrações aumentam rapidamente após lesão miocárdica e estão associadas a resultados desfavoráveis em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e infarto agudo do miocárdio (IAM). Em pacientes com DCC, a avaliação da copeptina fornece visões adicionais sobre o estado clínico e o risco de eventos adversos. O GDF-15 é um biomarcador de estresse celular e inflamação, cujas concentrações elevadas estão associadas a um pior prognóstico em diversas condições cardíacas. Em pacientes com DCC, o GDF-15 pode auxiliar na identificação daqueles com maior risco de complicações, facilitando a implementação de intervenções terapêuticas precoce (LYNGBAKKEN *et al.*, 2019).

#### 4.5.1.7 MicroRNAs (miR-1)

O monitoramento hemostático é crucial para prever e prevenir complicações pós-operatórias. Um avanço recente no campo dos biomarcadores é o estudo do microRNA-1 (miR-1), que tem se mostrado promissor como um indicador de lesão miocárdica e desregulação hemostática em crianças submetidas a cirurgias cardíacas. Os níveis de miR-1 aumentam significativamente durante o procedimento cirúrgico, particularmente em resposta à isquemia miocárdica e à reperfusão, condições que frequentemente comprometem o equilíbrio hemostático. Este aumento no miR-1 foi associado a desfechos adversos, como prolongamento do tempo de internação em UTI e necessidade de suporte inotrópico intensivo. Assim, o miR-1 pode ser considerado um biomarcador relevante para a estratificação de risco em pacientes pediátricos com DCC, permitindo intervenções mais precisas e personalizadas para evitar complicações hemostáticas graves (STOICA *et al.*, 2020).

#### 4.5.1.8 Metabolômica

A identificação de biomarcadores séricos específicos é fundamental para melhorar o diagnóstico de DCC. O estudo de Yu *et al.* (2018) explorou o uso de metabolômica para identificar biomarcadores potenciais em crianças com DCC, encontrando quatro metabólicos (betaina, taurina, glutamina e fenilalanina) com alta capacidade diagnóstica. Utilizando técnicas de  $^1\text{H}$  NMR e UPLC-MS/MS, o estudo mostrou que esses biomarcadores podem diferenciar eficazmente pacientes com DCC de controles saudáveis, com acurácia de 95,2%. Essas informações sugerem que a inclusão desses biomarcadores em protocolo de triagem e diagnósticos pode melhorar a detecção precoce de DCC, oferecendo um método menos invasivo e mais acessivo em comparação com técnicas tradicionais, como ecocardiografia e a ressonância magnética (YU *et al.*, 2018).

### 4.6 Diagnóstico, Prognóstico e Monitoramento Terapêutico em DCC

#### 4.6.1 Diagnóstico das DCC

As DCC estão entre as malformações congênitas mais frequentes, afetando aproximadamente 1% dos recém-nascidos. O diagnóstico precoce, especialmente durante o período pré-natal, é fundamental para garantir o planejamento adequado do acompanhamento perinatal e melhorar o prognóstico. O principal método diagnóstico utilizado é a ultrassonografia fetal realizada entre as semanas 20 e 24 de gestação, complementada, quando necessário, pelo ecocardiograma fetal para maior precisão, especialmente em casos com fatores de risco. A utilização de marcadores de risco no primeiro trimestre, como a translucência nugal e o Doppler do ducto venoso, também pode indicar anomalias cardíacas, permitindo uma intervenção antecipada. A detecção precoce das DCC possibilita o encaminhamento dos recém-nascidos para centros especializados, aumentando as chances de intervenções neonatais bem-sucedidas, como cirurgias ou cateterismos, e diminuindo a morbimortalidade associada (MELLER *et al.*, 2020).

Além do uso de biomarcadores como ferramentas de diagnóstico e prognóstico, a integração desses com técnicas de imagem avançadas potencializa a precisão na avaliação de pacientes com doenças cardíacas. Biomarcadores como o NT-proBNP e a troponina fornecem uma visão molecular sobre o estresse cardíaco e lesão

miocárdica, complementando as informações estruturais obtidas por ressonância magnética cardíaca (CMR) e ecocardiografia. Por exemplo, a ressonância com realce tardio por gadolínio (LGE) permite identificar áreas de fibrose e cicatrização miocárdica, enquanto a redução dos níveis de NT-proBNP ao longo do tempo pode refletir uma remodelagem reversa positiva, correlacionada com a melhora da função ventricular observada por imagens cardíacas. Essa combinação de dados moleculares e estruturais melhora a estratificação de risco e o monitoramento da recuperação, auxiliando na tomada de decisões terapêuticas mais personalizadas e eficazes (YAN; GRAZETTE, 2023).

#### 4.6.2 Prognóstico das DCC

O prognóstico das DCC, envolve uma série de fatores que determinam o curso clínico e as complicações a longo prazo. Com o avanço das tecnologias de diagnóstico e a inclusão de biomarcadores, como o NT-proBNP, tornou-se possível prever desfechos clínicos de forma mais precisa. Biomarcadores são amplamente utilizados para monitorar a função ventricular e detectar sinais de sobrecarga volumétrica e de pressão, que são comuns em pacientes com DCC. Níveis elevados de NT-proBNP têm sido associados à disfunção ventricular e à piora da capacidade de exercício, sendo um indicador confiável de risco de insuficiência cardíaca. No entanto, o valor prognóstico desses biomarcadores pode variar dependendo das características individuais dos pacientes, como a morfologia ventricular e a presença de hipertensão pulmonar. Portanto, o uso de biomarcadores no prognóstico das DCC deve ser sempre complementado por métodos de imagem, como CMR e ecocardiografia, para fornecer uma avaliação abrangente e guiar o manejo clínico de forma mais eficaz (OHUCHI; DILLER, 2014).

Além disso, o uso combinado de GDF-15 e NT-proBNP demonstrou ser uma abordagem promissora para melhorar a precisão na previsão de desfechos clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca aguda. A medição seriada desses biomarcadores, permitiu identificar com mais clareza os pacientes em maior risco de hospitalizações recorrentes e mortalidade. A capacidade preditiva aprimorada, com uma AUC de 0,75, revela que a combinação desses dois marcadores supera a análise isolada, fornecendo uma ferramenta eficaz para a estratificação de risco e o ajuste das estratégias terapêuticas. Esses resultados reforçam a importância de integrar

biomarcadores ao acompanhamento clínico contínuo, permitindo intervenções mais oportunas e personalizadas para pacientes com DCC, onde o risco de complicações adversas pode ser alto (PŁONKA *et al.*, 2024).

#### 4.6.3 Monitoramento Terapêutico em DCC

O monitoramento terapêutico das DCC envolve o uso de biomarcadores hemostáticos para avaliar o risco de complicações trombóticas e inflamatórias, essenciais para a personalização das intervenções clínicas. Biomarcadores como o fator de von Willebrand e o fator VIII são amplamente utilizados para monitorar a disfunção endotelial e a ativação do sistema de coagulação, indicando um estado de hipercoagulabilidade comum em pacientes pediátricos com DCC. O aumento desses biomarcadores reflete maior atividade inflamatória e risco tromboembólico, sendo crucial para ajustar o uso de anticoagulantes e prever desfechos adversos, como eventos isquêmicos e trombose. O acompanhamento contínuo desses fatores proporciona uma abordagem mais eficaz no manejo terapêutico, melhorando o prognóstico dos pacientes (LELAS *et al.*, 2021).

Além disso, a variação biológica dos fatores hemostáticos, como o tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), antitrombina, fator VIII e fator IX, desempenham um papel fundamental na avaliação e monitoramento de condições trombóticas e hemorrágicas, especialmente em pacientes pediátricos com DCC. Esses biomarcadores são essenciais para determinar o equilíbrio hemostático, e suas medições oferecem uma compreensão detalhada sobre o funcionamento das vias de coagulação. O TP e o TTPA são usados para avaliar as vias extrínseca e intrínseca da coagulação, respectivamente, enquanto a antitrombina atua como inibidor natural da trombina e outras enzimas da coagulação. Os fatores VIII e IX são cruciais para a formação do coágulo, e suas deficiências podem predispor os pacientes a sangramentos excessivos, condição que precisa ser monitorada cuidadosamente em crianças com cardiopatias congênitas (DE MAAT *et al.*, 2016).

#### 4.7 Desafios na Extrapolação de Dados Adultos para Pediátricos

Um dos principais desafios na aplicação clínica dos biomarcadores em DCC é a extrapolação dos dados obtidos em populações adultas para pacientes pediátricos.

Estudos em adultos tem demonstrado a eficácia de biomarcadores como BNP e IL-6 na previsão de desfechos clínicos, contudo, a fisiologia cardíaca em crianças difere significativamente daquela observada em adultos. Crianças apresentam respostas inflamatórias e de estresse miocárdico distintos, que podem impactar a sensibilidade e especificidade dos biomarcadores. Além disso, a variabilidade na maturação dos sistemas hemostático e imunológico entre crianças de diferentes idades complica ainda mais a aplicação direta dos dados adultos. Assim, é imperativo que sejam conduzidos estudos específicos em populações pediátricas para validar o uso desses biomarcadores, assegurando que as intervenções terapêuticas sejam adequadas e eficazes para esse grupo etário (MIYAMOTO *et al.*, 2016).

## 5. CONCLUSÃO

Este trabalho analisou os principais biomarcadores em DCC pediátricas, visando compreender seu papel no diagnóstico, prognóstico e monitoramento dessas condições em crianças.

Inicialmente, foram descritos os eventos fundamentais da cardiogênese, destacando as etapas críticas em que anomalias podem ocorrer, levando ao desenvolvimento de DCC. Compreender esses processos é essencial para identificar os momentos em que intervenções preventivas podem ser mais eficazes e para orientar o diagnóstico precoce.

Em seguida, foi explorado o uso clínico dos biomarcadores nas DCC pediátricas. Verificou-se que biomarcadores como a troponina I cardíaca de alta sensibilidade, o D-dímero e o NT-proBNP desempenham papéis cruciais no diagnóstico precoce e na avaliação do risco de complicações. A aplicação desses biomarcadores permite a detecção de lesões miocárdicas subclínicas e estados pró-trombóticos, facilitando intervenções oportunas e personalizadas.

Além disso, foram apresentados os mecanismos pelos quais os principais biomarcadores atuam nas DCC pediátricas, refletindo processos fisiopatológicos específicos, como lesão miocárdica, disfunção endotelial e alterações na cascata de coagulação. Esse entendimento aprofunda a capacidade de selecionar estratégias terapêuticas mais eficazes e de monitorar a resposta ao tratamento.

Conclui-se que os biomarcadores são ferramentas essenciais no manejo das DCC em crianças, contribuindo para diagnósticos mais precisos, prognósticos confiáveis e monitoramento terapêutico eficaz.

Portanto, é essencial que futuras pesquisas se concentrem no desenvolvimento e validação de biomarcadores específicos para a população pediátrica com DCC, visando preencher as lacunas atuais no diagnóstico e prognóstico dessas doenças. Além disso, a adoção de técnicas de detecção mais avançadas e acessíveis pode transformar o cuidado clínico desses pacientes, reduzindo a mortalidade e promovendo uma qualidade de vida significativamente melhor para essa população vulnerável.

## REFERÊNCIAS

ABDELGHANI, E. *et al.* Thrombosis Prevention and Anticoagulation Management in the Pediatric Patient with Congenital Heart Disease. **Cardiology and Therapy**, 1 dez. 2021. DOI: 10.1007/s40119-021-00228-4. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/b749fe98-0534-37bc-828f-882d974057f9/>. Acesso em: 12 jul. 2024.

ALONSO, A. *et al.* Hemostatic markers are associated with the risk and prognosis of atrial fibrillation: The ARIC study. **International Journal of Cardiology**, v.155, n.2, p.217–222, 8 mar. 2012. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.09.051. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/9d51b79e-c81c-353d-8265-d6d6d79b95eb/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

APPLE, F. S.; SANDOVAL, Y.; JAFFE, A. S.; ORDONEZ-LLANOS, J. Cardiac troponin assays: Guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. **American Association for Clinical Chemistry Inc.**, v. 63, n. 1, p. 73-81, jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255109>. Acesso em: 24 mai. 2024.

ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Biomarkers—A General Review. **Current Protocols in Pharmacology**, v.76, n.1, p.9.23.1-9.23.17, 17 mar. 2017. DOI: 10.1002/cpph.19. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/7d4ed697-a68a-3fee-9aa2-ac809637831e/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

BAGGEN, V. J. M. *et al.* Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, Troponin-T, and Growth-Differentiation Factor 15 in Adult Congenital Heart Disease. **Circulation**, v.135, n.3, p.264–279, 17 jan. 2017. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023255. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/03f4d80b-b927-30d9-b34e-cf03c3c85d00/>. Acesso em: 19 mai. 2024.

BAIDILDINOVA, G. *et al.* Soluble Platelet Release Factors as Biomarkers for Cardiovascular Disease. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, [s.l.], 2021. DOI: 10.3389/fcvm.2021.684920. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/5039953e-0fee-3ad8-b973-43b671b4e31b/>. Acesso em: 08 ago. 2024.

BEHIRY, E. G. *et al.* Association of NKX2-5, GATA4, and TBX5 polymorphisms with congenital heart disease in Egyptian children. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, v.7, n.5, 2019. DOI: 10.1002/mgg3.612. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/5508f5f9-b614-31f6-94f2-564374d7215a/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

BROWN, J. W. *et al.* Truncus arteriosus repair: Outcomes, risk factors, reoperation and management. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, v.20, n.2, p.221–227, 2001. DOI: 10.1016/S1010-7940(01)00816-8. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/f798600c-b018-3e82-9f8b-b012f0458481/>. Acesso em: 13 jun. 2024.

CHAPIN, J. C.; HAJJAR, K. A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. **Blood Reviews**, v.29, n.1, 2015. DOI: 10.1016/j.blre.2014.09.003. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/0d2db4f7-799a-3002-8f54-5ed121da7468/>. Acesso em: 22 abr. 2024.

CHEN, Q. *et al.* CRISPR/Cas13a Signal Amplification Linked Immunosorbent Assay for Femtomolar Protein Detection. **Analytical Chemistry**, v.92, n.1, 2020. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b04403. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/125a0718-4672-394e-8021-2863d7d55b07/>. Acesso em: 27 jul. 2024.

DAGLE, J. M. *et al.* Genetic variants associated with patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. **Journal of Perinatology**, v.39, n.3, p.401–408, 1 mar. 2019. DOI: 10.1038/s41372-018-0285-6. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/2e3dd0c5-be5a-351b-8f9b-496482842a1c/>. Acesso em: 11 jun. 2024.

DANESE, S.; VETRANO, S.; LI, Z.; POPLIS, V. A.; CASTELLINO, F. J. The protein C pathway in tissue inflammation and injury: Pathogenic role and therapeutic implications. **Blood, American Society of Hematology**, v. 115, n. 6, p. 1121-1129, 11 fev. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-201616>. Acesso em: 16 AGO. 2024.

DE MAAT, M. P. M. *et al.* Biological variation of hemostasis variables in thrombosis and bleeding: Consequences for performance specifications. **Clinical Chemistry**, v.62, n.12, p.1639–1646, 1 dez. 2016. DOI: 10.1373/clinchem.2016.261248. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/14e20d59-196e-39c9-bb58-cab082ac5201/>. Acesso em: 09 mai. 2024.

DE PABLO-MORENO, J. A. *et al.* The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. **International Journal of Molecular Sciences**, v.23, n.15, p.8283, 27 jul. 2022. DOI: 10.3390/ijms23158283. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/aa3873a8-b5fd-3f9f-ae3e-fbf352a99594/>. Acesso em: 14 ago. 2024.

DUEÑAS, A. *et al.* The Role of Non-Coding RNA in Congenital Heart Diseases. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v.6, n.2, p.15, 1 abr. 2019. DOI: 10.3390/jcdd6020015. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/1f1b878b-8838-37c3-9068-14b47a7c765e/>. Acesso em: 06 jun. 2024.

EGGERS, K. M.; HAMMARSTEN, O.; LINDAHL, B. Differences between high-sensitivity cardiac troponin T and I in stable populations: Underlying causes and clinical implications. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v.61, n.2, p.168–176, 1 fev. 2023. DOI: 10.1515/cclm-2022-0778. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/c6e70f87-40fa-3565-b4bb-1b9e8f590669/>. Acesso em: 25 jul. 2024.

GAAFAR, M. M. *et al.* Evaluation of high sensitive cardiac troponin I as a marker of myocardial injury in children with congenital heart disease. **Egyptian Journal of Hospital Medicine**, v.80, n.1, p.576–580, 1 jun. 2020. DOI: 10.21608/EJHM.2020.87645. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/9cc52cf2-2289-30f2-aac3-588018d0e4e7/>. Acesso em: 18 jul. 2024.

GELB, B. D.; CHUNG, W. K. Complex Genetics and the Etiology of Human Congenital Heart Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.4, n.7, p.a013953, 1 jul. 2014. DOI: 10.1101/cshperspect.a013953. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/1d6ae85f-d305-3368-a031-b3c9c7e76b43/>. Acesso em: 03 jul. 2024.

GREENWAY, S. C. *et al.* De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. **Nature Genetics**, v.41, n.8, p.931–935, 2009. DOI: 10.1038/ng.415. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/3590dee3-8de0-3492-976a-f129b226270e/>. Acesso em: 10 jun. 2024.

GUPTA, S. K. *et al.* Complete transposition of great arteries with cor triatriatum: An unusual coexistence. **Pediatric Cardiology**, v.33, n.7, p.1190–1195, out. 2012. DOI: 10.1007/s00246-012-0245-4. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/c340a9ac-d5a2-38cb-8d6c-3495db6748ef/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

HEERINK, J. S. *et al.* Performance of C-Reactive Protein, Procalcitonin, TAT Complex, and Factor VIII in Addition to D-Dimer in the Exclusion of Venous Thromboembolism in Primary Care Patients. **Journal of Applied Laboratory Medicine**, v.7, n.2, p.444–455, 1 mar. 2022. DOI: 10.1093/jalm/jfab094. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/f5e2aa76-22c7-3cce-80c1-f7635f9ef504/>. Acesso em: 29 jul. 2024.

HUANG, X. H. *et al.* miR-208a in Cardiac Hypertrophy and Remodeling. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, [s.l.], 2021. DOI: 10.3389/fcvm.2021.773314. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/7013b830-835e-3014-9563-99538c7499b0/>. Acesso em: 04 abr. 2024.

KALISCH-SMITH, J. I., VED, N., & SPARROW, D. B. (2020). Fatores de risco ambientais para cardiopatias congênitas. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, 12(3), a037234. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a037234>. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/9a2d5588-a2ab-3bd2-8ccc-97f9fb67f0ae/>. Acesso em: 09 jul. 2024.

LELAS, A. *et al.* Von Willebrand Factor, Factor VIII, and Other Acute Phase Reactants as Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Chronic Graft-Versus-Host Disease. **Frontiers in Immunology**, v.12, p.678695, 30 abr. 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.676756. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/4c46e443-a067-3fcc-a5ab-0539cfbc70b6/>. Acesso em: 21 jun. 2024.

Li, D. *et al.* Magnetic nanochains-based dynamic ELISA for rapid and ultrasensitive detection of acute myocardial infarction biomarkers. **Analytica Chimica Acta**, v.1166, p.338501, 2021. DOI: 10.1016/j.aca.2021.338567. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/9e66db2a-f59e-38a4-b26e-f584e1f55648/>. Acesso em: 16 jul. 2024.

LYNGBAKKEN, M. N. *et al.* Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v.56, n.1, p.33–60, 2 jan. 2019. DOI: 10.1080/10408363.2018.1525335. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/b6781e1d-9c76-3058-94e4-fedde0132323/>. Acesso em: 07 mai. 2024.

MADRUGA, I. *et al.* Associated Factors with Congenital Heart Disease in the Most Populated State of Brazil Between 2010 and 2018. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v.36, p.1–10, 2023. DOI: 10.36660/ijcs.20210283. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/7f8bfef2-1be7-3cd5-8d00-39d98eddf180/>. Acesso em: 27 jul. 2024.

MAJIYAGBE, O. O. *et al.* Coagulation abnormalities in children with uncorrected congenital heart defects seen at a teaching hospital in a developing country. **PLoS ONE**, v.17, n.7, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0263948. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/8c498378-33db-37cd-a67d-687b72a3a99c/>. Acesso em: 23 jun. 2024.

MARTIN, S. S. *et al.* 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data from the American Heart Association. **Circulation**, v.149, n.8, p.E347–E913, 20 fev. 2024. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/b5143654-ad38-3438-9b4b-113da5157150/>. Acesso em: 14 jul. 2024.

MATUSIK, P. T. *et al.* Association of NT-proBNP and GDF-15 with markers of a prothrombotic state in patients with atrial fibrillation off anticoagulation. **Clinical Research in Cardiology**, v.109, n.4, p.426–434, 1 abr. 2020. DOI: 10.1007/s00392-019-01522-x.

Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/b2054575-edec-3f64-9e42-961399370c44/>. Acesso em: 28 abr. 2024.

MCDONAUGH, B.; WHYTE, M. The Evolution and Future Direction of The Cardiac Biomarker. **EMJ Cardiology**, 20 out. 2020. DOI: 10.33590/emjcardiol/20-00045. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/23188a54-0ce0-36b4-b67e-b921ad888892/>. Acesso em: 18 mai. 2024.

MCELHINNEY, D. B. *et al.* NKX2.5 Mutations in Patients with Congenital Heart Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v.42, n.9, p.1650–1655, 2003. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.05.004. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/a2ff0d3b-926b-3ed2-b743-ef4ed1acec81/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

MELLER, C. H. *et al.* Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v.118, p.E149–E161, 2020. DOI: 10.5546/aap.2020.eng.e149. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/0d19f4e2-c74b-3b49-90c9-4846805bde39/>. Acesso em: 11 jul. 2024.

MIYAMOTO, K. *et al.* Prognostic value of multiple biomarkers for cardiovascular mortality in adult congenital heart disease: comparisons of single-/two-ventricle physiology, and systemic morphologically right/left ventricles. **Heart and Vessels**, v.31, n.11, p.1834–1847, 1 nov. 2016. DOI: 10.1007/s00380-016-0807-0. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/7dab3485-db49-3ee0-b8ec-0cfbede19a93/>. Acesso em: 09 ago. 2024.

MOSTEFA-KARA, M.; HOUYEL, L.; BONNET, D. Anatomy of the ventricular septal defect in congenital heart defects: A random association? **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v.13, n.1, 18 jul. 2018. DOI: 10.1186/s13023-018-0861-z. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/55eb4c89-814b-3e8a-9859-0d6b738c3156/>. Acesso em: 25 mai. 2024.

MUKAMAL, K. J. *et al.* Fibrinogen and Albumin Levels and Risk of Atrial Fibrillation in Men and Women (the Copenhagen City Heart Study). **American Journal of Cardiology**, v.98, n.1, p.75–81, 1 jul. 2006. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.067. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/9f0e5202-ecad-3fd1-96b2-dc27963ec6e2/>. Acesso em: 13 mai. 2024.

NEVES, A. L. *et al.* Myocardial Injury Biomarkers in Newborns with Congenital Heart Disease. **Pediatrics and Neonatology**, v.57, n.6, p.488–495, 1 dez. 2016. DOI: 10.1016/j.pedneo.2015.11.004. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/8852f421-7ea4-31b6-bb45-289cbc0b5ef7/>. Acesso em: 17 jun. 2024.

OHUCHI, H.; DILLER, G. P. Biomarkers in adult congenital heart disease heart failure. **Heart Failure Clinics**, v.10, n.1, p.51–63, jan. 2014. DOI: 10.1016/j.hfc.2013.09.020. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/42fbe6eb-b1f4-3489-b21f-facc7ce3d42b/>. Acesso em: 07 jul. 2024.

PANKRATZ, N. *et al.* Whole-exome sequencing of 14,389 individuals from the ESP and CHARGE consortia identifies novel rare variation associated with hemostatic factors. **Human Molecular Genetics**, v.31, n.18, p.3120–3132, 15 set. 2022. DOI: 10.1093/hmg/ddac100. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/8eff29de-6083-3ca0-ac9d-4b9d20c63e95/>. Acesso em: 20 jul. 2024.

PAPADOGEORGOU, P. *et al.* Coagulation Profile in Neonates with Congenital Heart Disease: A Pilot Study. **Medicina**, v.60, n.2, 2024. DOI: 10.3390/medicina60020268. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/428636ef-1cb6-3b8a-a057-e99b3761dab8/>. Acesso em: 19 jun. 2024.

PASQUALIN, G. *et al.* Ebstein's anomaly in children and adults: Multidisciplinary insights into imaging and therapy. **Heart**, [s.l.], 2023. DOI: 10.1136/heartjnl-2023-322420. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/e145f166-9071-3243-8df4-c66a58c32c52/>. Acesso em: 23 jun. 2024.

PINTO JÚNIOR, V. C., BRANCO, K. M. P. C., CAVALCANTE, R. C. *et al.* (2015). Epidemiology of congenital heart disease in Brazil Approximation of the official Brazilian data with the literature. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, 30(2), 219–224. DOI: <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20150018>. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/156275da-c294-3c05-9275-e5e28f4a402b/>. Acesso em: 14 mai. 2024.

PŁONKA, J. *et al.* Combined Use of GDF-15 and NT-Pro BNP for Outcome Prediction in Patients with Acute Heart Failure. **Journal of Clinical Medicine**, v.13, n.19, 2024. DOI: 10.3390/jcm13195936. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/19/5936>. Acesso em: 12 jul. 2024.

PULIGNANI, S.; ANDREASSI, M. G. MicroRNAs and Congenital Heart Disease: Where Are We Now? **Revista Española de Cardiología**, v.72, n.1, p.7–9, 1 jan. 2019. DOI: 10.1016/j.recesp.2018.06.020. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/22132204-be8d-3599-b41b-eb25ad65441e/>. Acesso em: 29 jul. 2024.

ROHIT, M.; SHRIVASTAVA, S. Acyanotic and Cyanotic Congenital Heart Diseases. **Indian Journal of Pediatrics**, v.85, n.6, p.454–460, 1 jun. 2018. DOI: 10.1007/s12098-017-2454-6. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/7ea79d24-9b79-3fae-ab68-0655a99023ea/>. Acesso em: 06 mai. 2024.

SCHREUDER, H.; MATTER, H. Serine Proteinases from the Blood Coagulation Cascade. Em: *Structural Biology in Drug Discovery: Methods, Techniques, and Practices*. [s.l.]: **Wiley**, 2020. p.395–422. DOI: 10.1002/9781118681121.ch17. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/aac3ac18-00f5-3efa-9610-600c4419a2e6/>. Acesso em: 28 jun. 2024.

SILEN, M.; DECLERCK, P. J. A narrative review on plasminogen activator inhibitor-1 and its (Patho)physiological role: To target or not to target? **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, n.6, p.2721, 2021. DOI: 10.3390/ijms22052721. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/c85c881e-8abd-31c0-86e7-d114398d70e5/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

SILVEY, M.; BRANDÃO, L. R. Risk factors, prophylaxis, and treatment of venous thromboembolism in congenital heart disease patients. **Frontiers in Pediatrics**, v.5, p.198, 19 jun. 2017. DOI: 10.3389/fped.2017.00146. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/a7993c5a-2dd4-3f4b-bac9-130bf52578b4/>. Acesso em: 17 abr. 2024.

SLIKKER, W. Biomarkers and their impact on precision medicine. **Experimental Biology and Medicine**, v.243, n.3, p.211–221, 1 fev. 2018. DOI: 10.1177/1535370217733426. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/b7a10f6a-8150-3af8-a031-d4b5e0f22a65/>. Acesso em: 21 jun. 2024.

SONG, Y. *et al.* Clinical significance of circulating microRNAs as markers in detecting and predicting congenital heart defects in children. **Journal of Translational Medicine**, v.16, n.1, p.42, 27 fev. 2018. DOI: 10.1186/s12967-018-1411-0. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/6a840b8e-6137-36f5-8f34-d1e2fd5ec666/>. Acesso em: 30 jun. 2024.

STOICA, S. C. *et al.* MicroRNAs as potential biomarkers in congenital heart surgery. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v.159, n.4, p.1532–1540.e7, 1 abr. 2020. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.03.062. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/71af56e6-0556-39e1-aa36-5a1a0697570a/>. Acesso em: 02 mai. 2024.

SULUBA, E. *et al.* Congenital heart diseases: genetics, non-inherited risk factors, and signaling pathways. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, v.21, n.1, p.11, 28 dez. 2020. DOI: 10.1186/s43042-020-0050-1. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/ccc4b552-d04f-3d2d-bf96-88bcb609e6f4/>. Acesso em: 18 jul. 2024.

SUN, H. Y. Prenatal diagnosis of congenital heart defects: Echocardiography. **Translational Pediatrics**, 10(8), 2191–2202. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp-20-164>. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/1b9d7138-11f1-3688-bc4a-56e3cdb807c6/>. Acesso em: 27 abr. 2024.

THACHIL, J.; LIPPI, G.; FAVALORO, E. J. D-Dimer testing: Laboratory aspects and current issues. Em: *Methods in Molecular Biology*. [s.l.]: **Humana Press**, 2017. v.1646, p.91–104. DOI: 10.1007/978-1-4939-7196-1\_7. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/035023f8-da79-37f2-8a06-84171815140f/>. Acesso em: 12 jun. 2024.

VAN BOVEN, N., BATTES, L. C., AKKERHUIS, K. M. *et al.* (2018). Toward personalized risk assessment in patients with chronic heart failure: Detailed temporal patterns of NT-proBNP, troponin T, and CRP in the Bio-SHIFT study. **American Heart Journal**, 196, 36–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.10.008>. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/00e181ca-e19e-3d2f-917d-2efc9e179ee7/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

VAN DER BOM, T. *et al.* The changing epidemiology of congenital heart disease. **Nature Reviews Cardiology**, v.8, n.1, p.50–60, jan. 2011. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.166. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/57217944-df34-3822-b9af-677bb4f49c2/>. Acesso em: 27 jul. 2024.

VAN DER LINDE, D. *et al.* Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v.58, n.21, p.2241–2247, 15 nov. 2011. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.025. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/8322d98e-1c58-39ee-b678-531deb081d60/>. Acesso em: 22 jul. 2024.

WILHELM, G. *et al.* The Crossroads of the Coagulation System and the Immune System: Interactions and Connections. **International Journal of Molecular Sciences**, v.24, n.15, p.12083, 1 ago. 2023. DOI: 10.3390/ijms241612563. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/4ae8a5bd-248b-324b-bc85-be177b6327e1/>. Acesso em: 13 jul. 2024.

WOLLERT, K. C.; KEMPF, T.; WALLENTIN, L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. **Clinical Chemistry**, v.63, n.1, p.140–151, 1 jan. 2017. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/231ea001-5aa5-306b-b748-62b97d30272d/>. Acesso em: 19 abr. 2024.

WU, N. *et al.* Association of Inflammatory and Hemostatic Markers With Stroke and Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. **Canadian Journal of Cardiology**, v.31, n.3, p.278–286, 1 mar. 2015. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.12.002. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/5cdd08e6-a04d-33e1-a12f-756e6843b306/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

WU, W.; HE, J.; SHAO, X. Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990-2017. **Medicine**, v.99, n.23, p.e20593, 2020. DOI: 10.1097/MD.00000000000020593. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/f9b7aeac-dbf4-3cd9-9c3e-e8ac5fb13138>. Acesso em: 24 jun. 2024.

YAMAGISHI, H. Clinical Developmental Cardiology for Understanding Etiology of Congenital Heart Disease. **Journal of Clinical Medicine**, v.11, n.9, p.2381, 24 abr. 2022. DOI: 10.3390/jcm11092381. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/3ccce387-4786-39f4-918f-d1215be534f2/>. Acesso em: 07 jun. 2024.

YAN, C. L.; GRAZETTE, L. A review of biomarker and imaging monitoring to predict heart failure recovery. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v.10, p.1185768, 2023. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1150336. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/1068a61b-68ec-328b-918f-2c564d4288de/>. Acesso em: 29 jul. 2024.

YU, M. *et al.* Discovery and Validation of Potential Serum Biomarkers for Pediatric Patients with Congenital Heart Diseases by Metabolomics. **Journal of Proteome Research**, v.17, n.10, p.3517–3525, 5 out. 2018. DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00466. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/1147373f-33a8-37a8-b473-d574c9e1fd9e/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

YUAN, D. *et al.* Prognostic value of fibrinogen in patients with coronary artery disease and prediabetes or diabetes following percutaneous coronary intervention: 5-year findings from a large cohort study. **Cardiovascular Diabetology**, v.20, n.1, p.149, 1 dez. 2021. DOI: 10.1186/s12933-021-01335-1. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/09bf4049-1845-3a42-a2a2-df71835dabcb/>. Acesso em: 03 mai. 2024.

ZAIDI, S. *et al.* De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. **Nature**, v.498, n.7453, p.220–223, 13 jun. 2013. DOI: 10.1038/nature12141. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/9d53c6ee-9ab2-3666-a5f8-225956c57a9a/>. Acesso em: 26 jul. 2024.

ZAKAI, N. A. *et al.* Inflammation and hemostasis biomarkers and cardiovascular risk in the elderly: The Cardiovascular Health Study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v.5, n.6, p.1128–1135, jun. 2007. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02528.x. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/028361a5-01fd-338f-8b8e-3f324c95c3d6/>. Acesso em: 15 jun. 2024.

ZHANG, G. J. *et al.* Multiplexed detection of cardiac biomarkers in serum with nanowire arrays using readout ASIC. **Biosensors and Bioelectronics**, v.35, n.1, p.218–223, 15 abr. 2012. DOI: 10.1016/j.bios.2012.02.052. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/0cdef10e-32de-3fc4-9fd0-175075d141b2/>. Acesso em: 14 mai. 2024.

ZHANG, T. N. *et al.* Environmental Risk Factors and Congenital Heart Disease: An Umbrella Review of 165 Systematic Reviews and Meta-Analyses With More Than 120 Million Participants. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v.8, p.624 sur., 11 mar. 2021. DOI: 10.3389/fcvm.2021.640729. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/5766d03a-0c77-3bf4-9f6b-d55413ac450c/>. Acesso em: 25 jul. 2024.

ZHU, S. *et al.* Identification of maternal serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for prenatal detection of fetal congenital heart defects. **Clinica Chimica Acta**, v.424, p.66–72, 2013. DOI: 10.1016/j.cca.2013.05.010. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/2df7e63c-935c-3384-a186-b24e6432c0fd/>. Acesso em: 18 jul. 2024.

ZLOTO, K. *et al.* Preoperative miRNA-208a as a Predictor of Postoperative Complications in Children with Congenital Heart Disease Undergoing Heart Surgery. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v.13, n.2, p.324–332, 2020. DOI: 10.1007/s12265-019-09921-1. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/4b214a9c-e4af-3d5b-9bbe-088b14448945/>. Acesso em: 07 mai. 2024.

ZUBRZYCKI, M. *et al.* Cardiac Development and Factors Influencing the Development of Congenital Heart Defects (CHDs): Part I. **International Journal of Molecular Sciences**, v.25, n.13, p.7162, 2024. DOI: 10.3390/ijms25137117. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/13/7117>. Acesso em: 22 jun. 2024.