

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA  
CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Lívia de Castro Ribeiro

**CLASSIFICAÇÃO DO TAMANHO DA COMUNICAÇÃO INTERATRIAL  
SEGUNDO PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM O  
QUADRO CLÍNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.**

Belo Horizonte – MG  
2022

Lívia de Castro Ribeiro

**CLASSIFICAÇÃO DO TAMANHO DA COMUNICAÇÃO INTERATRIAL  
SEGUNDO PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM  
O QUADRO CLÍNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Rose Mary Ferreira  
Lisboa da Silva

Belo Horizonte – MG

2022

R484c Ribeiro, Livia De Castro.  
Classificação do tamanho da Comunicação Interatrial segundo parâmetros ecocardiográficos e sua associação com o quadro clínico em crianças e adolescentes [recursos eletrônicos]. / Livia De Castro Ribeiro. - - Belo Horizonte: 2022.  
96.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva.  
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Comunicação Interatrial. 2. Ecocardiografia. 3. Valva Tricúspide. 4. Septo Interatrial. 5. Dissertação Acadêmica. I. Silva, Rose Mary Ferreira Lisboa da. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WG 220

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

### **Reitora**

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

### **Vice-Reitor**

Professor Alessandro Fernandes Moreira

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Professor Fabio Alves da Silva Junior

### **Pró-reitor de Pesquisa**

Professor Mário Fernando Montenegro Campos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Professor Humberto José Alves

### **Chefe do Departamento de Pediatria**

Professora Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

### **Coordenadora**

Professora Roberta Maia de Castro Romanelli

### **Subcoordenadora**

Professora Débora Marques de Miranda

### **Membros:**

Prof.<sup>a</sup> Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira – Suplente

Prof.<sup>a</sup> Débora Marque de Miranda -Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz – Suplente

Prof.<sup>a</sup> Cláudia Regina Lindgren Alves – titular

Prof.<sup>a</sup> Zilma Silveira Nogueira Reis – Suplente

Prof.<sup>a</sup> Juliana Gurgel Giannetti -Titular

Prof.<sup>a</sup> Ivani Novato Silva – Suplente

Prof.<sup>a</sup> Lêni Márcia Anchieta -Titular

Prof.<sup>a</sup> Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Suplente

Roberta Maia de Castro Romanelli –Titular

Luana Caroline dos Santos – Suplente

Sérgio Veloso Brant Pinheiro –Titular

Cássio da Cunha Ibiapina – Suplente

Laura Rangel Drumond de Menezes (Disc. Titular) / janeiro de 2021 a dezembro / 2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

### FOLHA DE APROVAÇÃO

## CLASSIFICAÇÃO DO TAMANHO DA COMUNICAÇÃO INTERATRIAL SEGUNDO PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM O QUADRO CLÍNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

**LÍVIA DE CASTRO RIBEIRO**

Dissertação de Mestrado defendida no dia 20 de julho de 2022, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente e **aprovada** pela Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação supramencionado da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes Professores Doutores: Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva - Orientadora (UFMG), Fátima Derlene da Rocha Araújo (UFMG) e Rosália Moraes Torres (UFMG).

Belo Horizonte, 20 de julho de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Professora do Magistério Superior**, em 20/07/2022, às 19:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosalía Moraes Torres, Professora do Magistério Superior**, em 22/07/2022, às 16:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fatima Derlene da Rocha Araujo, Médica**, em 25/07/2022, às 08:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1621563** e o código CRC **4F8D2ACC**.

Dedico esse trabalho ao meu filho Francisco e ao meu marido Anderson, por serem a tradução do amor na minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, minha orientadora, pelo apoio, incentivo, ensinamentos, disponibilidade e paciência.

Ao Dr. Henrique de Assis Fonseca Tonelli, pela idealização do trabalho, por ter me acompanhado na jornada até sua conclusão e por estar sempre disposto a ensinar.

À Professora Zilda Maria Alves Meira, pelo incentivo e disponibilidade.

Aos amigos da equipe de Cardiologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, pela colaboração no projeto, pelos ensinamentos, pela convivência e por tornarem essa caminhada mais prazerosa.

Ao meu marido Anderson Ferreira Leite, pelo amor, incentivo e apoio.

## RESUMO

**Introdução:** A classificação do tamanho da comunicação interatrial (CIA) em crianças e adolescentes é feita com base em dados clínicos e ecocardiográficos. São escassos estudos com medidas lineares e simples ao ecocardiograma que possam subsidiar a classificação da magnitude da CIA. **Objetivos:** Investigar, por meio da avaliação clínica e do ecocardiograma, a relação entre a repercussão hemodinâmica da CIA e as medidas da relação entre o diâmetro do anel mitral e o diâmetro da CIA (MI/CIA) e da relação entre o diâmetro da CIA e o diâmetro do septo interatrial (CIA/septo) e descrever os pontos de corte dessas relações que permitissem classificar o defeito quanto a sua magnitude. **Métodos:** Estudo observacional, prospectivo e transversal com 35 pacientes com idades entre 1 mês e 18 anos, com diagnóstico de CIA isolada com orifício único. Foi feita classificação do tamanho da CIA com base em parâmetros clínicos e ecocardiográficos e estudada a associação com as medidas CIA/septo e MI/CIA. Os parâmetros utilizados foram o método clínico do sistema cardiovascular, a avaliação subjetiva da dilatação das câmaras direitas comparativamente à área das câmaras esquerdas ao ecocardiograma e o valor de Z escore do anel tricúspide. **Resultados:** A média de idade foi 6,3 anos, 24 participantes (69%) do sexo feminino, média da superfície corporal de 0,8m<sup>2</sup>, média da CIA de 13,5 mm e 10 com insuficiência cardíaca. A classificação clínica da CIA foi considerada pequena em 12, média em 18 e grande em cinco pacientes. Houve correlação dessa classificação com MI/CIA (coeficiente de Pearson de -0,61; p<0,001), com relação fluxo pulmonar/sistêmico (QP/QS) (coeficiente de Pearson de 0,62; p=0,002) e com CIA/septo (Pearson de 0,56; p<0,001). Houve forte correlação entre MI/CIA e CIA/septo (-0,80; p<0,001), MI/CIA e QP/QS (-0,76; p<0,001) e CIA/septo e QP/QS (0,63; p=0,001). Houve dilatação importante do ventrículo direito em 17 pacientes com correlação com Z escore do anel tricúspide (Pearson de 0,58; p<0,001). Por meio da curva de operação característica, com a variável estável a classificação da CIA segundo tamanho subjetivo de câmaras direitas, foi obtida a área abaixo da curva de 0,85 para a relação CIA/septo (intervalo de confiança de 95%: 0,70-0,99; p=0,001). O melhor ponto de corte foi de 0,27, com sensibilidade 85% e especificidade de 86,7% para diagnóstico de CIA grande. O valor preditivo positivo foi de 86% e o valor preditivo negativo foi de 85,2%, com razão de verossimilhança positiva de 6,39. **Conclusões:** CIA/septo e MI/CIA se associaram às classificações clínica e ecocardiográfica segundo tamanho subjetivo de câmaras direitas. Não foi possível delimitar ponto de corte para MI/CIA que permitisse classificar a magnitude da CIA. CIA/septo mostrou-se útil na detecção de CIA grande.

Palavras-chave: Comunicação interatrial. Ecocardiografia. Valva tricúspide. Septo interatrial.

## ABSTRACT

**Background:** The classification of atrial septal defect (ASD) size in children and adolescents is based on clinical and echocardiographic data. There are few studies with linear and simple measures on echocardiography that can support the classification of the magnitude of ASD. **Objectives:** To investigate, through clinical evaluation and echocardiography, the relationship between the hemodynamic repercussion of the ASD and the measurements of the relationship between the diameter of the mitral annulus and the diameter of the ASD (MI/ASD) and the relationship between the diameter of the ASD and the diameter of the interatrial septum (ASD/septum); to describe the cut-off points of these relationships that would allow classifying the ASD in terms of its magnitude. **Methods:** Observational, prospective, cross-sectional study with 35 patients aged between 1 month and 18 years, diagnosed with isolated ASD with a single orifice. Classification of the size of the ASD was performed based on clinical and echocardiographic parameters and the association with the ASD/septum and MI/ASD measurements was studied. The parameters used were the clinical method of the cardiovascular system, the subjective assessment of the dilation of the right chambers compared to the area of the left chambers on the echocardiogram and the Z-score value of the tricuspid annulus. **Results:** The mean age was 6.3 years, 24 patients (69%) were female, mean body surface area of 0.8m<sup>2</sup>, mean ASD of 13.5 mm and 10 with heart failure. The clinical classification of ASD was considered small in 12, medium in 18 and large in five patients. There was a correlation of this classification with MI/ASD (Pearson's coefficient of -0.61; p<0.001), with pulmonary/systemic flow ratio (QP/QS) (Pearson's coefficient of 0.62; p=0.002) and with ASD/septum (Pearson 0.56; p<0.001). There was a strong correlation between MI/ASD and ASD/septum (-0.80; p<0.001), MI/ASD and QP/QS (-0.76; p<0.001) and ASD/septum and QP/QS (0.63; p=0.001). There was significant right ventricular dilatation in 17 patients with a correlation with tricuspid annulus Z score (Pearson 0.58; p<0.001). Through the receiver operating characteristic curve, with the stable variable the classification of the ASD according to the subjective size of the right chambers, an area under the curve of 0.85 was obtained for the ASD/septum ratio (95% confidence interval: 0, 70-0.99; p=0.001). The best cut-off point was 0.27, with a sensitivity of 85% and a specificity of 86.7% for the diagnosis of large ASD. The positive predictive value was 86% and the negative predictive value was 85.2%, with a positive likelihood ratio of 6.39. **Conclusions:** ASD/septum and MI/ASD were associated with clinical and echocardiographic classifications according to subjective right chamber size. It was not possible to define a cut-off point for MI/ASD that would allow classifying the magnitude of the ASD. ASD/septum has been shown to be useful in detecting large ASD.

**Keywords:** Heart septal defects, atrial. Echocardiography. Tricuspid valve. Atrial septum.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Embriologia do septo atrial normal - formação do <i>septum primum</i> e do <i>ostium primum</i>	18
Figura 2 - Embriologia do septo atrial normal - formação do <i>ostium secundum</i>	18
Figura 3 - Embriologia do septo atrial normal - formação do <i>septum secundum</i>	19
Figura 4 - Relação espacial entre as bordas da fossa oval e estruturas adjacentes	21
Figura 5 - Medida do septo interatrial e da comunicação interatrial ao ecocardiograma	51
Figura 6 - Local de medida dos anéis mitral e tricúspide	52
Gráfico 1 - Característica da população segundo achados de exame físico	63
Gráfico 2 - Diagrama de caixa (gráfico boxplot) com os valores máximo, mínimo e médio de Z score do anel tricúspide (medida anteroposterior), no eixo da ordenada, de acordo com a classificação clínica da CIA, no eixo da abscissa	68
Gráfico 3 - Curva de operação característica para a relação CIA/septo (linha em azul), e gráfico com os dados da área sob a curva, valor-p e intervalo de confiança, considerando-se a variável estável a classificação do defeito do septo atrial segundo tamanho subjetivo de câmaras direitas. Eixo da ordenada: sensibilidade; eixo da abscissa: 1 – especificidade	69
Gráfico 4 - Curva de operação característica para a relação MI/CIA (linha em azul) considerando-se a variável estável a classificação do defeito do septo atrial segundo tamanho subjetivo de câmaras direitas. Eixo da ordenada: sensibilidade; eixo da abscissa: 1 – especificidade	70

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do tamanho da CIA conforme critérios clínicos e de exames complementares	50
Tabela 2 - Classificação da magnitude da CIA segundo parâmetros ecocardiográficos	53
Tabela 3 - Medidas e cálculo de relação entre medidas ecocardiográficas	64
Tabela 4 - Associação entre parâmetros clínicos e ecocardiográficos	65
Tabela 5 - Associação entre insuficiência cardíaca e variáveis ecocardiográficas	66
Tabela 6 - Correlação entre tamanho da CIA pela classificação clínica e variáveis ecocardiográficas	66
Tabela 7 - Correlação entre grau de dilatação de câmaras direitas segundo avaliação subjetiva e variáveis ecocardiográficas	67

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AC: área cardíaca  
AD: átrio direito  
AD-AE: átrio direito-átrio esquerdo  
AE: átrio esquerdo  
AM: anel mitral  
AM-AP: anel mitral anteroposterior  
AM-LL: anel mitral laterolateral  
A-P: anteroposterior  
AT: anel tricúspide  
AT-AP: anel tricúspide medida anteroposterior  
AT-LL: anel mitral medida laterolateral  
A-V: atrioventricular  
AVC: acidente vascular cerebral  
B2: segunda bulha  
BEEI: borda esternal esquerda inferior  
CIA: comunicação interatrial  
CIA-OP: comunicação interatrial tipo ostium primum  
CIA-OS: comunicação interatrial tipo ostium secundum  
CIA-SC: comunicação interatrial tipo seio coronário  
CIA/septo: comunicação interatrial / septo interatrial  
CIA-SVI: comunicação interatrial tipo seio venoso inferior  
CIA-SVS: comunicação interatrial tipo seio venoso superior  
CIV: comunicação interventricular  
DSAV: defeito do septo atrioventricular  
ECG: eletrocardiograma  
FOP: forame oval permeável  
HP: hipertensão pulmonar  
IC: insuficiência cardíaca  
ICT: índice cardiotorácico  
L-L: laterolateral  
MI/CIA: anel mitral / comunicação interatrial  
NAV: nó atrioventricular  
PAP: pressão arterial pulmonar  
PCP: pressão capilar pulmonar  
QP/QS: fluxo pulmonar / fluxo sistêmico  
RVP: resistência vascular pulmonar  
RVS: resistência vascular sistêmica  
SAD: sobrecarga atrial direita  
SC: superfície corporal  
SD: sopro diastólico  
SSE: sopro sistólico ejetivo  
SVD: sobrecarga ventricular direita  
VD: ventrículo direito  
VE: ventrículo esquerdo  
VPN: valor preditivo negativo  
VPP: valor preditivo positivo

## SUMÁRIO

<b>I - Antecedentes científicos</b>	<b>15</b>
<b>1. Definição</b>	<b>15</b>
<b>2. Epidemiologia</b>	<b>15</b>
<b>3. Aspectos históricos</b>	<b>16</b>
<b>4. Etiologia</b>	<b>16</b>
<b>5. Embriologia</b>	<b>17</b>
<b>6. Anatomia e classificação</b>	<b>20</b>
<b>7. Fisiopatologia e história natural</b>	<b>23</b>
<b>8. Clínica</b>	<b>27</b>
<b>9. Diagnóstico</b>	<b>28</b>
9.1 Método Clínico	28
9.2 Exames complementares	29
9.2.1 Eletrocardiograma	29
9.2.2 Radiografia de tórax	30
9.2.3 Ecocardiograma transtorácico	31
9.2.4 Ecocardiograma transesofágico	32
9.2.5 Ecocardiograma intracardíaco	33
9.2.6 Ressonância magnética	33
9.2.7 Cateterismo cardíaco	33
<b>10. Tratamento</b>	<b>34</b>
<b>11. Referências bibliográficas</b>	<b>38</b>
<b>II - OBJETIVOS</b>	<b>47</b>
<b>1. Objetivo primário</b>	<b>47</b>
<b>2. Objetivo secundário</b>	<b>47</b>
<b>III - MÉTODOS</b>	<b>48</b>
<b>1. Desenho do estudo</b>	<b>48</b>
<b>2. População e critérios de inclusão</b>	<b>48</b>
<b>3. Critérios de exclusão</b>	<b>48</b>
<b>4. Aspectos éticos</b>	<b>48</b>
<b>5. Coleta de dados</b>	<b>48</b>
5.1 Avaliação clínica	49
5.2 Avaliação ecocardiográfica	51
<b>6. Análise estatística</b>	<b>53</b>
<b>7. Referências bibliográficas</b>	<b>54</b>
<b>IV - ARTIGO (RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO)</b>	<b>55</b>

<b>Introdução</b>	<b>57</b>
<b>Métodos</b>	<b>59</b>
<b>Análise estatística</b>	<b>62</b>
<b>Resultados</b>	<b>62</b>
1. Características da população	62
2. Achados do ecocardiograma transtorácico	63
3. Associação entre as variáveis	64
a) Sexo	64
b) Sintomas e/ou sinais	64
c) Variáveis obtidas pelo ecocardiograma	67
4. Curva de operação característica	68
<b>Discussão</b>	<b>70</b>
<b>Limitações</b>	<b>74</b>
<b>Conclusões</b>	<b>75</b>
<b>Referências bibliográficas</b>	<b>76</b>
<b>V - CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>80</b>
<b>VI – Apêndices</b>	<b>81</b>
<b>APÊNDICE A: Termo de assentimento livre e esclarecido (idade 8-12 anos)</b>	<b>81</b>
<b>APÊNDICE B: Termo de assentimento livre e esclarecido (idade 13-17 anos)</b>	<b>83</b>
<b>APÊNDICE C: Termo de consentimento livre e esclarecido</b>	<b>85</b>
<b>APÊNDICE D: Ficha clínica</b>	<b>87</b>
<b>VII – Anexos</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO A: Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal De Minas Gerais – COEP</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO B: Amplitude de onda R em V1, onda S em V6 e relação R/S em V1 definidos por Davignon A e cols.: média (percentil 98) em mm - adaptado</b>	<b>96</b>

## I - ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

### 1. Definição

A comunicação interatrial (CIA) é uma alteração estrutural do coração presente ao nascimento que permite a mistura de sangue entre os átrios direito e esquerdo, através da falha no septo atrial ou em estruturas adjacentes.

### 2. Epidemiologia

As cardiopatias congênitas afetam cerca de 1% dos nascidos vivos e cerca de 10% dos abortos espontâneos<sup>1</sup>. Observou-se aumento da prevalência de cardiopatias congênitas de 4,54:1.000 nascidos vivos entre 1970-74 para 9,41:1.000 nascidos vivos entre 2010-2017, principalmente às custas de aumento de diagnósticos de cardiopatias leves, com aumento de 10% a cada 5 anos<sup>2</sup>. A distribuição das cardiopatias congênitas é homogênea entre os continentes, excetuando-se o continente africano que possui um número bem menor de casos, provavelmente por falta de acesso adequado a métodos diagnósticos.

A CIA isolada é a terceira malformação cardíaca mais frequente, ficando, em prevalência, atrás da valva aórtica bicúspide e da comunicação interventricular (CIV) e à frente da persistência do canal arterial. Juntas, as três lesões de *shunt* correspondem a mais de 60% do total de cardiopatias congênitas<sup>2</sup>.

A prevalência da CIA é duas vezes maior entre os indivíduos do sexo feminino se comparado aos do sexo masculino<sup>3-9</sup>. Nas últimas décadas a incidência de CIA aumentou cerca de seis vezes, passando de 0,45 para 2,85 para cada 1.000 nascidos vivos correspondendo a 15% do total de casos de cardiopatias congênitas<sup>2</sup>. O aumento na incidência pode estar relacionado à melhora no diagnóstico. Nas últimas décadas, houve grande disseminação de aparelhos de ecocardiograma, principal meio diagnóstico da lesão. Com o avanço tecnológico, tais aparelhos apresentaram grande evolução na qualidade da imagem formada, possibilitando o diagnóstico

de lesões diminutas, que antes não eram identificadas. Além disso, o uso precoce desta ferramenta possibilita o diagnóstico de lesões pequenas e assintomáticas, que geralmente evoluíam para fechamento espontâneo sem serem diagnosticadas.

Considerando dados de prevalência mundial de cardiopatias, observa-se subnotificação de cardiopatias congênitas no Brasil, sendo notificados ao Ministério da Saúde apenas cerca de 5% dos casos<sup>10</sup>.

### **3. Aspectos históricos**

Os primeiros experimentos com fechamento cirúrgico da CIA são atribuídos a Blakemore, em 1939<sup>11</sup>. Cerca de 10 anos mais tarde, Santye e cols. na França, realizaram o primeiro procedimento cirúrgico de sucesso usando inversão do apêndice atrial direito para fechamento da lesão<sup>12</sup>. O uso de eletrocardiograma para suporte no diagnóstico de CIA foi iniciado em 1950<sup>13-16</sup>. Em 1952, Lewis e Taufic descreveram o primeiro fechamento da CIA com atriotomia e visão direta da lesão<sup>17</sup>. No ano seguinte, John Gibbon corrigiu a lesão utilizando-se da circulação extra-corpórea<sup>18</sup>. Desde então várias técnicas cirúrgicas foram desenvolvidas e aprimoradas.

Em 1972, King e Mills iniciaram estudos experimentais de fechamento percutâneo em cães<sup>19</sup>, sendo o primeiro caso de fechamento em humanos realizado em 1975. Nas últimas décadas foram desenvolvidos vários dispositivos de fechamento percutâneo com melhora nos resultados e sobrevida dos pacientes.

### **4. Etiologia**

Apenas cerca de 20% dos casos de CIA estão relacionados a síndromes genéticas, doença ou exposição materna a teratógenos, sendo os 80% restantes dos acometimentos sem fator de risco identificado<sup>20</sup>. Ocorre história familiar positiva de CIA em 2% dos casos<sup>21</sup>.

Com relação aos hábitos maternos, foi identificada uma relação positiva com uso de maconha, tendo aumentado o número de diagnósticos em estados nos Estados Unidos da América onde houve legalização e maior consumo de maconha com redução do uso de outras drogas<sup>22</sup>. Além disso observa-se relação com uso de cocaína e álcool<sup>23</sup>.

Dentre as doenças maternas, a obesidade parece estar relacionada ao aparecimento da lesão. A razão da taxa de prevalência de CIA isolada varia de 1,08 a 1,65 em mães obesas, sendo maior nos casos de obesidade grau III. Provavelmente, o mecanismo associado seriam alterações metabólicas, inflamatórias e vasculares relacionadas à obesidade que poderiam influenciar negativamente no desenvolvimento, na expressão gênica e na função placentária. O diabetes materno é sabidamente um fator que aumenta a chance de cardiopatia congênita fetal. Muitas vezes a obesidade está relacionada ao diabetes materno, tanto pré quanto gestacional<sup>24</sup>. Mesmo mães obesas e desnutridas apresentam maior risco de filhos cardiopatas<sup>25</sup>.

As infecções intrauterinas relacionadas ao aparecimento de CIA são rubéola congênita<sup>23</sup> e infecção por Zika vírus. Em estudo recente no Brasil, foi descrita incidência de 4,8% de CIA em pacientes com infecção congênita por Zika vírus<sup>26</sup>, frequência cerca de dezessete vezes maior que na população geral.

Observa-se associação com síndromes genéticas como Down, Treache-Collins, Ellis-van Creveld, Turner, Noonan e outras<sup>23</sup>, como alterações no gene TBX5<sup>23</sup> que está relacionado a malformações dos antebraços e mãos e CIA<sup>27</sup> conhecida como Holt-Oram. Alterações genéticas familiares são também listadas, como mutação nos genes GATA4 e NKX2-5, em que ocorre em associação com alterações da condução atrioventricular e prolongamento dos intervalos PR e QT<sup>27</sup>.

Outro fator de risco para a cardiopatia congênita é a idade materna avançada<sup>2</sup>. Nas últimas décadas observa-se aumento geral da idade materna, o que pode ter contribuído também para o aumento da prevalência da lesão nos últimos anos.

Especula-se poder estar relacionada à poluição por matérias particuladas<sup>28-30</sup>.

## 5. Embriologia

O desenvolvimento do septo atrial se inicia com a formação do *septum primum* na quarta semana de gestação<sup>21</sup>. Ele é formado por tecido do teto do átrio primitivo e cresce inferiormente em direção à junção atrioventricular dividindo a câmara atrial comum em átrio direito (AD) e átrio esquerdo (AE). Nesta fase, o fluxo sanguíneo chega ao AD pelo seio venoso e drena para o AE através da comunicação existente entre os átrios na parte inferior dos mesmos, localização onde ainda não ocorreu o crescimento do septo, chamada *ostium primum* (Figura 1).

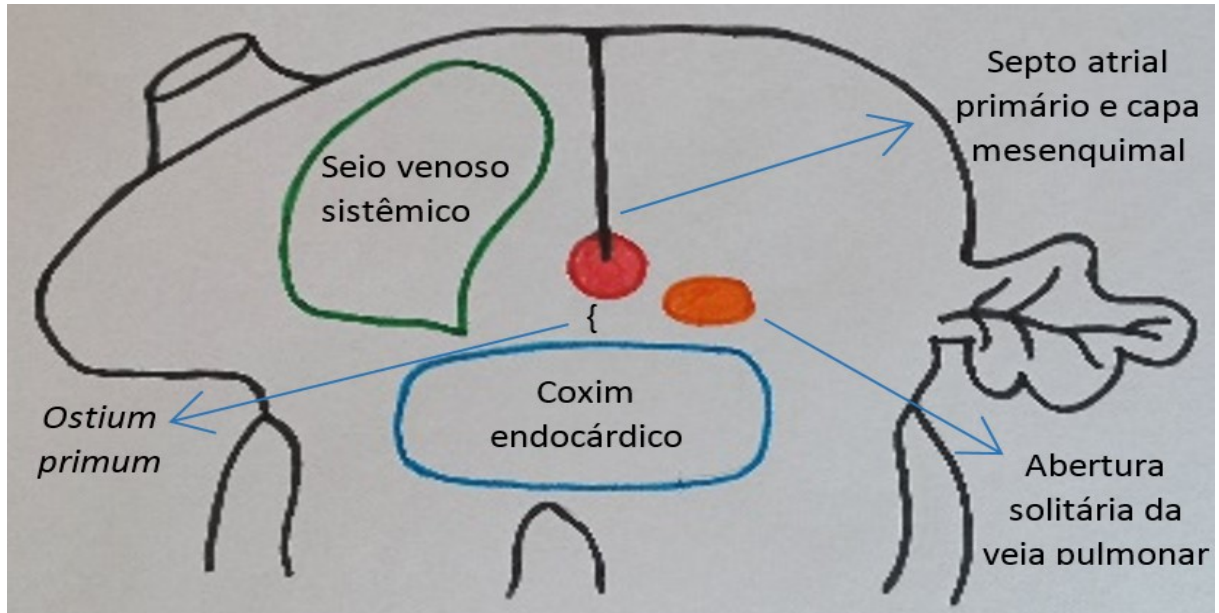


Figura 1: Embriologia do septo atrial normal - formação do *septum primum* e do *ostium primum*.

Paralelamente, antes de completar a fusão do *septum primum* com o coxim endocárdico ao nível da junção atrioventricular, inicia-se o processo de desintegração do *septum primum* na sua porção superior, para permitir persistência do fluxo sanguíneo do AD para o AE, formando o *ostium secundum* (Figura 2).

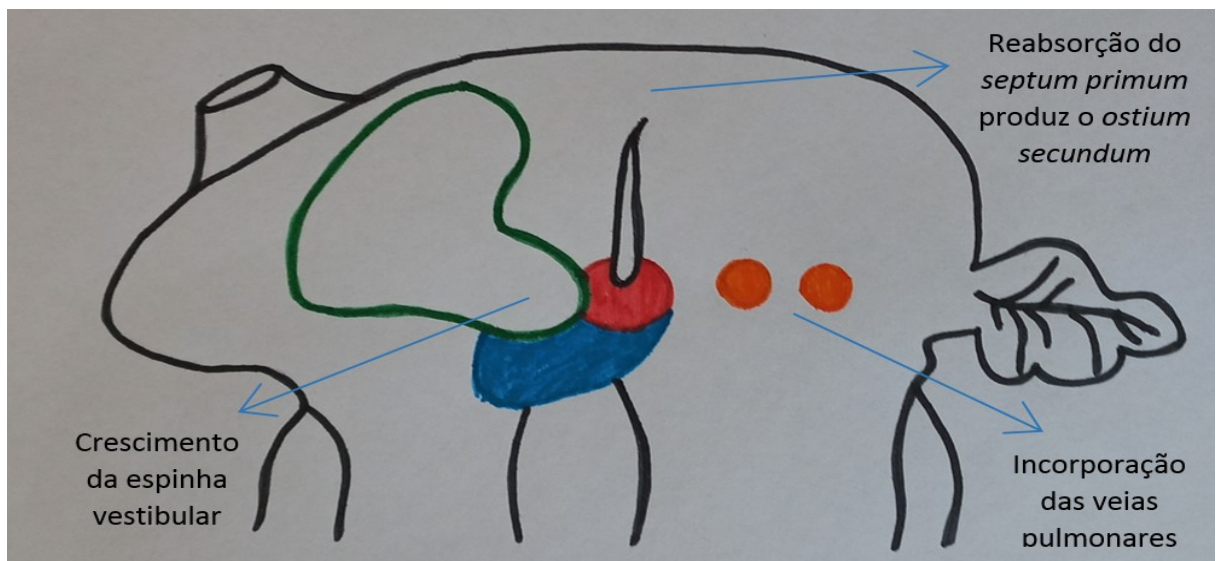


Figura 2: Embriologia do septo atrial normal - formação do *ostium secundum*.

O *ostium primum* é totalmente obliterado por volta da sexta semana de gestação por meio da fusão do *septum primum* e da espinha vestibular ao coxim endocárdico.

Justaposto ao *septum primum*, à direita deste e à esquerda da veia cava superior, inicia-se o processo de invaginação do teto do átrio direito, que cresce em sentido inferior recobrendo o *ostium secundum*, formando as margens superior, anterossuperior e posterior da fossa oval. Desta forma, observam-se duas lâminas justapostas separando os átrios. À direita, a lâmina resultante da invaginação do teto do átrio direito, e à esquerda, o *septum primum*, que forma o chão da fossa oval. Com esta apresentação o *septum primum* funciona como uma válvula que direciona o fluxo do átrio direito para o esquerdo através do *ostium secundum* (Figura 3).

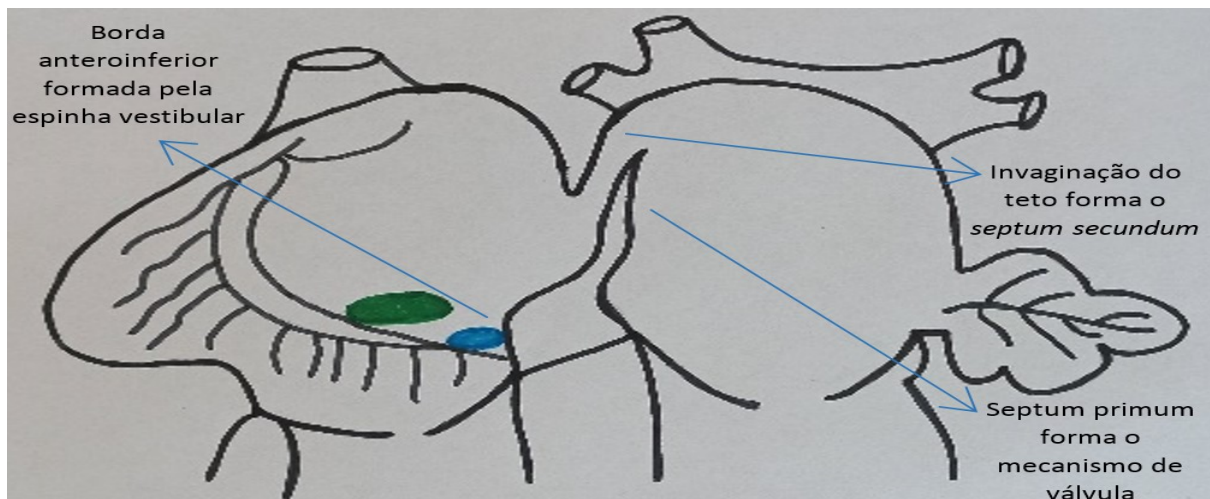


Figura 3: Embriologia do septo atrial normal - formação do *septum secundum*.

Após o nascimento, inicia-se o processo de adesão de uma lâmina à outra na região da fossa oval, impedindo fluxo sanguíneo entre os átrios. Caso esse processo não ocorra de forma completa, persiste o mecanismo de válvula entre as lâminas, configurando o forame oval permeável (FOP). Após o nascimento, com a queda da resistência vascular pulmonar, a pressão no átrio direito passa a ser menor do que no átrio esquerdo, sendo o fluxo através do FOP no sentido do átrio esquerdo para o direito<sup>21</sup>.

## 6. Anatomia e classificação

O septo interatrial é formado por uma pequena porção de septo verdadeiro, o *septum primum*, e por invaginação de tecido do teto do AD, anteriormente chamado de *septum secundum*, nomenclatura esta já em desuso, substituída por sulco de Waterston, quem primeiro o descreveu.

O *septum primum* é composto pela fossa oval e sua borda anteroinferior, formada pela espinha vestibular, e delimitada pelo tendão de Todaro. Observando-se o septo atrial por dentro do átrio direito, o *septum primum* forma uma pequena parte da cavidade e é a parede comum entre os átrios. Visto do AE, o *septum primum* forma o assoalho da fossa oval.

Por definição, septo é uma estrutura que, ao ser removida, não permite comunicação com estrutura externa à câmara. Ao transpassar o septo interatrial em sua porção superior, ou seja, pelo sulco de Waterston, atinge-se estruturas extracardíacas<sup>21</sup>. O sulco é formado por camadas entrepostas de miocárdio e tecido adiposo epicárdico com pequenos vasos<sup>31</sup>. Ele compõe as bordas superior, anterior e posterior da fossa oval<sup>32-34</sup>.

Espacialmente, o septo interatrial apresenta relação com diversas estruturas cardíacas importantes. A borda anterossuperior da fossa oval se relaciona com a valva aórtica, especialmente o folheto não coronariano. O triângulo de Koch, formado pelo tendão de Todaro, posteriormente, anel do folheto septal da valva tricúspide, anteriormente, e óstio do seio coronariano, inferiormente, se relaciona com o septo atrial em sua porção inferior e contém o nó atrioventricular (NAV)<sup>35</sup>. Visto do AD, o septo interatrial é delimitado superiormente e inferiormente pelos orifícios da veia cava superior e inferior, respectivamente. O seio coronariano delimita o septo na sua porção anteroinferior<sup>21</sup>. A borda anteroinferior da fossa oval é delimitada pela valva tricúspide, a posterossuperior, pela veia cava superior e a posteroinferior, pela veia cava inferior e a anterossuperior pela valva aórtica (Figura 4).

As comunicações interatriais são classificadas em seis tipos de acordo com sua localização: *ostium secundum*, vestibular, *ostium primum*, seio venoso superior, seio venoso inferior e seio coronário. Alguns autores consideram ainda o FOP como um sétimo tipo de comunicação interatrial por permitir fluxo de sangue entre os átrios. Outros autores rejeitam tal classificação por não se tratar de um defeito estrutural e sim uma variação da normalidade, visto que o septo atrial é íntegro e é caracterizado pela ausência de acolamento de suas lâminas, estando presente em cerca de 20-25% da população geral. A definição de FOP é controversa na literatura, sendo considerada por alguns como qualquer CIA na região da fossa oval com diâmetro de até 3mm. Esta classificação, entretanto, pode estar incorreta, uma vez que o FOP pode medir até 10mm de diâmetro e não apresenta falha no tecido<sup>21,36</sup>.

A localização da lesão não interfere nos efeitos hemodinâmicos, mas sua classificação é importante devido à influência na escolha do tratamento e da técnica cirúrgica.

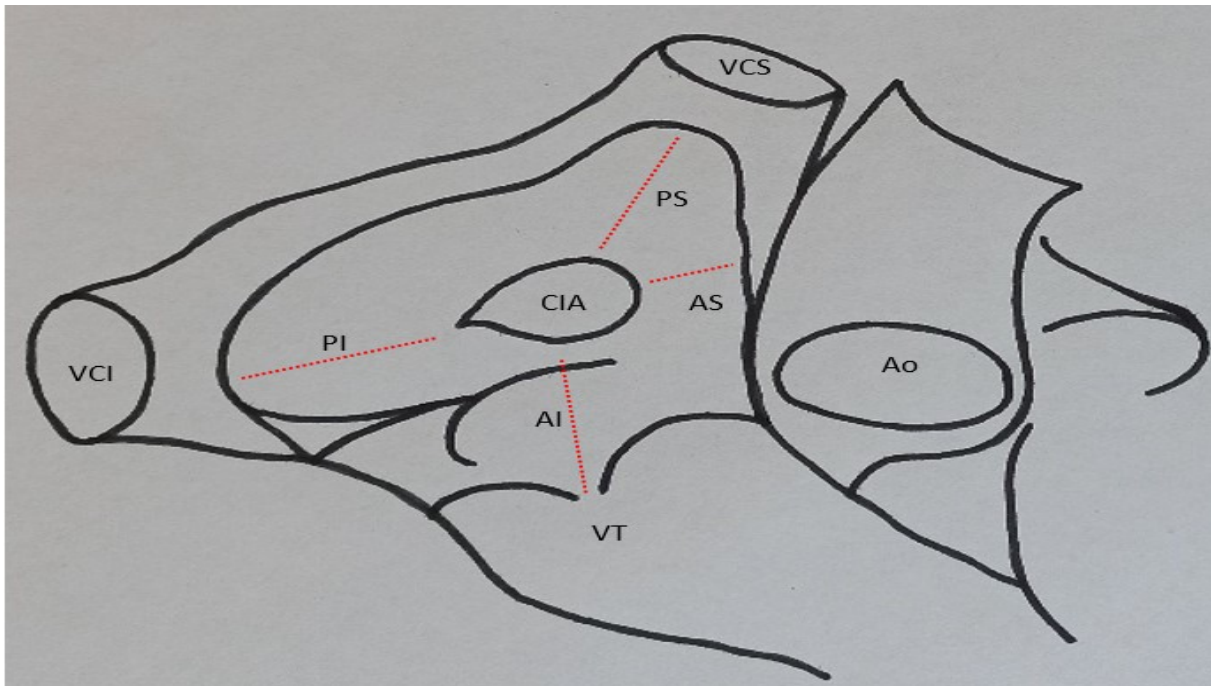


Figura 4: Relação espacial entre as bordas da fossa oval e estruturas adjacentes. Ao: aorta; AI: borda anteroinferior; AS: borda anterossuperior; CIA: comunicação interatrial; PI: borda posteroinferior; PS: borda posterossuperior; comunicação interatrial; VCI: veia cava inferior; VCS: veia cava superior; VT: válvula tricúspide

A comunicação interatrial tipo *ostium secundum* (CIA-OS) constitui um verdadeiro defeito do septo interatrial, em que ocorre deficiência, perfuração ou ausência de tecido no *septum primum*, que forma o assoalho da fossa oval. É o tipo mais comum de CIA, correspondendo a cerca de 80-85% delas<sup>1,21</sup>, sendo mais prevalente nas mulheres.

Alguns autores descrevem um segundo defeito do *septum primum* chamado de defeito vestibular, que ocorre fora da fossa oval, na sua margem anteroinferior<sup>35,37,38</sup>. Ocorre falha na formação da camada muscular dessa região, que requer o envolvimento da espinha vestibular e da capa mesenquimal do *septum primum*. É bem menos frequente que o da região da fossa oval. Na prática clínica geralmente não se descreve tal tipo de lesão devido à dificuldade de diferenciação com a CIA-OS pela proximidade das localizações das lesões, sendo identificadas basicamente em exames anatomopatológicos.

As demais comunicações interatriais não são deficiências verdadeiras no septo, pois estão fora do *septum primum*, mas são constituídas de falhas em outras estruturas que permitem fluxo sanguíneo entre os átrios.

A comunicação interatrial tipo *ostium primum* (CIA-OP) representa a persistência do *ostium primum* que não se oblitera durante a embriogênese cardíaca. Ocorre falha de fusão entre a porção inferior do septo primum e o coxim endocárdico, constituindo, portanto, um defeito do septo atrioventricular (DSAV) com junção atrioventricular comum. O *septum primum* é íntegro em sua região da fossa oval. Geralmente o NAV tem sua localização anormal<sup>39</sup>. Na forma parcial de DSAV, o *shunt* é restrito ao nível atrial pois o folheto ponte da valva atrioventricular está acolado ao topo do septo ventricular.

A classificação tipo seio venoso apresenta dois subtipos: comunicação interatrial tipo seio venoso superior (CIA-SVS) e inferior (CIA-SVI). Ambos permitem comunicação entre os átrios através das cavas, que cavalgam o septo interatrial e drenam para ambos átrios. A reabsorção das paredes normalmente formadas entre as veias pulmonares e cavas, fora das margens da fossa oval, é que permite a comunicação entre os átrios. Comumente apresentam associação com drenagem anômala da veia pulmonar superior direita na veia cava superior ou da veia pulmonar inferior direita na veia cava inferior. O subtipo inferior é muito mais raro que o superior, correspondendo menos de 5% dos casos de CIA seio venoso<sup>38</sup>. A drenagem anômala de veias pulmonares ocorre em 80% dos casos<sup>38</sup>.

A comunicação interatrial tipo seio coronário (CIA-SC) se faz através da reabsorção das paredes que usualmente separam o lúmen do seio coronário da cavidade do AE, resultando em falha do teto do seio coronário e da parede inferior do AE. Esta falha permite que o sangue do AE alcance o AD através do seio coronário que possui seu óstio na câmara atrial direita. Em casos de falhas grandes, o NAV pode ter sua localização alterada. Em muitos casos há persistência da veia cava superior esquerda associada<sup>38</sup>.

## 7. Fisiopatologia e história natural

Os principais fatores determinantes da magnitude e direção do fluxo interatrial são o tamanho da comunicação e a resistência ao influxo<sup>40</sup>. Nas lesões grandes o suficiente para gerar repercussão hemodinâmica, o tamanho da comunicação não restringe o fluxo de sangue através do defeito. Geralmente essas lesões apresentam tamanho igual ou maior que a da área valvar mitral e permitem uma relação fluxo pulmonar / fluxo sistêmico (QP/QS) maior que 2:1. Nesses

casos, a magnitude do *shunt* é determinada pela complacência ventricular, que é diretamente influenciada pela resistência vascular. Lesões pequenas geralmente restringem o fluxo através da comunicação, o qual depende basicamente do tamanho da mesma, sem muita influência da complacência ventricular e geralmente apresentam relação  $QP/QS < 2$ . A complacência ventricular é relacionada à função diastólica e à distensibilidade. A massa ventricular e complacência do VD são influenciadas pela resistência vascular pulmonar<sup>38</sup>.

Durante a vida intrauterina, a resistência vascular pulmonar (RVP) e a resistência vascular sistêmica (RVS) são quase equivalentes devido ao colapso e edema pulmonares, levando ao equilíbrio das complacências ventriculares. Ao nascimento, com a respiração, os pulmões são aerados e o líquido pulmonar reabsorvido, causando queda na RVP nos primeiros dias de vida. Apesar da queda precoce, a massa ventricular direita leva alguns meses para reduzir significativamente em resposta à redução da resistência<sup>38</sup>. Como resultado, nos primeiros dias de vida observa-se pequeno *shunt* através da CIA que se torna significativo após alguns meses de idade, quando a complacência ventricular direita se torna significativamente menor que a esquerda<sup>41</sup>.

Em comunicações grandes o suficiente para causar repercussão hemodinâmica, o excesso de volume que chega às câmaras direitas através da comunicação leva à dilatação do AD, VD, anel tricúspide (AT), artéria pulmonar e seus ramos. O *shunt* através da CIA é fásico e ocorre predominantemente na telessístole e protodiástole.

Na infância, a pressão pulmonar geralmente é normal, pois o leito vascular pulmonar se distende e é capaz de acomodar o excesso de fluxo. Com o passar do tempo, a pressão pulmonar se eleva às custas de fluxo aumentado, estando a RVP ainda normal<sup>42</sup>. Segundo a lei de Ohm, pressão = fluxo x resistência<sup>40</sup>. Após anos ou décadas, em reação ao fluxo aumentado, ocorre hipertrofia da camada muscular dos vasos pulmonares e seu remodelamento, com desenvolvimento de fibrose, tornando-os rígidos e inelásticos, causando assim aumento da RVP e hipertensão pulmonar (HP) irreversível. Como consequência da hiperresistência vascular pulmonar, ocorre hipertrofia do VD com redução de sua complacência e redução do *shunt* esquerda-direita. Se a complacência ventricular direita for inferior à do ventrículo esquerdo (VE), há inversão do *shunt* no sentido átrio direito-átrio esquerdo (AD-AE), fenômeno característico da síndrome de Eisenmenger.

A incidência de HP em crianças é baixa, representando menos de 5% dos casos e aumenta para 20% entre os adultos de 20-40 anos e para mais de 50% na faixa etária acima dos 40 anos. Ocorre geralmente nas grandes lesões com grandes *shunts*, porém pacientes com lesões do mesmo tamanho têm evolução muito individualizada<sup>43</sup>, pois o desenvolvimento de HP depende também de fatores genéticos. Fatores contribuintes são: síndrome de Down, obstrução de via aérea superior, uso de anorexígenos e trombose pulmonar. A HP leva à disfunção ventricular direita, piora da performance e da tolerância ao exercício, insuficiência cardíaca (IC) direita e cianose. A síndrome de Eisenmenger ocorre em cerca de 5-10% dos casos de HP. A disfunção ventricular direita parece ocorrer pela sobrecarga de volume de VD, porém a HP piora a disfunção<sup>41</sup>.

De acordo com a lei de Laplace, o estresse da parede = pressão x raio / 2 x espessura da parede. Com a dilatação do VD em resposta à sobrecarga volumétrica e com o aumento da pressão pulmonar, aumenta-se o estresse da parede, elevando o consumo de oxigênio<sup>9</sup>, o que favorece a lesão miocárdica. Foi observado aumento de troponina I ultrasensível<sup>44</sup>, além de aumento de angiotensina II e catecolaminas em indivíduos com CIA significativa. Essas alterações induzem a apoptose e fibrose tecidual, demonstrada pelo aumento de peptídeo amino-terminal pró-colágeno III<sup>45</sup>, resultando em enrijecimento da parede ventricular e disfunção diastólica. A longo prazo a injúria miocárdica se traduz em disfunção ventricular direita. A correção da lesão permite involução do tamanho e espessura das câmaras direitas. Esse processo se inicia de imediato e continua ao longo de cerca de seis meses até completar a normalização da geometria, sendo ainda mais longo o processo em pacientes com idade mais avançada. A redução do volume do VD reduz o estresse na parede com melhora a função sistó-diastólica<sup>9</sup>.

A insuficiência da valva tricúspide pode ocorrer por dilatação do anel e disfunção do aparo subvalvar<sup>46</sup>. É uma complicação pouco frequente, ocorrendo regurgitação grave em menos de 20% dos indivíduos não submetidos à correção da CIA ou submetidos após os 25 anos idade. Dentre os indivíduos operados antes dos 25 anos de idade, apenas 2% evoluem com disfunção valvar grave<sup>47</sup>.

Além dos efeitos sobre as câmaras direitas e leito pulmonar, as câmaras esquerdas também sofrem influência indireta da sobrecarga de volume. Habitualmente a complacência ventricular esquerda se mantém estável até 20-30 anos de vida. Naturalmente, com o avanço da idade, a elasticidade arteriolar periférica reduz e a resistência aumenta, ocasionando aumento da pós-

carga e de consumo energético do VE com resultante hipertrofia ventricular. Como consequência há queda da complacência ventricular e aumento da pressão do AE, resultando em aumento do *shunt* AE-AD<sup>27</sup>.

Outro fator determinante da disfunção diastólica esquerda é a alteração da geometria ventricular. A dilatação do VD causa o deslocamento do septo interventricular em direção à cavidade ventricular esquerda durante a diástole resultando em restrição diastólica do VE. O desvio do septo interventricular parece estar também relacionado à redução da função sistólica. O arranjo geométrico elíptico do VE provoca dispêndio de contração miocárdica para manter a esfericidade da cavidade, sem função de ejeção. Observou-se aumento de 13% da fração de ejeção do VE em média após correção da CIA<sup>48</sup>. A valva mitral torna-se insuficiente pela alteração da geometria do VE e pode progredir após correção cirúrgica tardia. Sua disfunção é mais comum que a da valva tricúspide.

Na criança, o débito cardíaco é normal. Durante o exercício ocorre vasodilatação sistêmica periférica e conseqüente redução do *shunt* E-D, facilitando o enchimento ventricular esquerdo. Já no adulto é comum haver redução do débito cardíaco relacionada à disfunção diastólica do VE<sup>38</sup>.

Indivíduos com CIA hemodinamicamente significativa apresentam redução da capacidade vital forçada e do volume expiratório ao final do primeiro segundo. O hiperfluxo pulmonar causa aumento da pressão hidrostática nos capilares pulmonares, distorcendo a integridade das membranas capilares, causando rachaduras nos mesmos e conseqüente acúmulo de fluido nos alvéolos e interstício. O edema pulmonar leva ao aumento do trabalho respiratório para manter ventilação adequada. Como resultado, observa-se obstrução da via aérea<sup>49</sup>, atelectasia<sup>50</sup>, infecção de via aérea inferior<sup>51</sup>, hemorragia pulmonar<sup>51-53</sup>, tromboembolismo pulmonar<sup>53</sup> e HP<sup>54-55</sup>. Os indivíduos submetidos à correção da lesão antes do aparecimento da HP experimentam melhora ou normalização dos parâmetros respiratórios citados acima ao longo dos três primeiros meses pós-operatório. Tal melhora, entretanto, não foi observada em pacientes com HP<sup>56</sup>.

No recém-nascido prematuro, o edema pulmonar provocado pela CIA aumenta o risco de desenvolvimento de displasia bronco-pulmonar. De forma geral, esta população apresenta plasma com menor pressão oncótica e maior permeabilidade capilar pulmonar, além de ter

menor complacência ventricular. Esses fatores contribuem para exacerbação do edema pulmonar que por sua vez prejudica a ação do surfactante. Todos esses fatores associados prejudicam o desenvolvimento alveolar, resultando em displasia<sup>57</sup>.

Com relação à evolução natural da CIA, é sabido que pode haver fechamento espontâneo, redução ou aumento do diâmetro da mesma. O desfecho depende muito do tamanho da lesão, da localização e idade de diagnóstico. De maneira geral, a CIA-OS é a única que pode apresentar fechamento espontâneo, o que não ocorre com os demais tipos. Há maior chance de fechamento em casos de lesões pequenas, sendo que as lesões maiores têm maior tendência de aumentar de tamanho<sup>58</sup>. Com relação à idade, quanto menor a idade ao diagnóstico, maior chance de fechamento<sup>2,35,59,60</sup>. As lesões geralmente se fecham nos primeiros 2 anos de vida, sendo a taxa de fechamento baixa após essa idade.

A taxa de fechamento varia de 4-96% entre os estudos, dependendo dos critérios utilizados na avaliação<sup>8,59-67</sup>. Considerando que a chance de fechamento é maior nos primeiros anos de vida, estudos de evolução natural realizados com pacientes mais velhos naturalmente apresentam taxa de fechamento menores. Outros fatores que influenciam nesta variabilidade na literatura são a inclusão de FOP no diagnóstico de CIA e a realização de ecocardiograma no período neonatal. O FOP está presente ao nascimento em todos os indivíduos e cerca de 75% deles fecham nos primeiros meses de vida, elevando assim a taxa de fechamento de CIA nos estudos realizados no período neonatal que consideram FOP uma CIA.

O principal fator preditor de fechamento é o tamanho do defeito<sup>61,63-65</sup>. CIA entre 3 e 8mm podem fechar espontaneamente<sup>8,60-65</sup>. Geralmente, as maiores de 8 não fecham<sup>60,61,63,64</sup>.

Em estudo retrospectivo com seguimento de 3,5 anos, foi observada taxa de 34% de fechamentos espontâneo, 28% de redução no tamanho para menor que 4mm e 18% de aumento, que ocorreu, em média, a uma velocidade de 1mm/ano. Dos defeitos de 4-5mm, 56% fecharam, 39% reduziram, 14% permaneceram inalterados. Das lesões de 6-7mm, 30% fecharam, 34% ficaram menor que 4mm, 25% permaneceram acima de 4mm e 11% precisaram de correção. Dentre as comunicações entre 8-10mm, 12% fecharam, 24% diminuíram para menos de 4mm, 32% permaneceram acima de 4mm e 32% necessitaram de fechamento. Entre as lesões maiores que 10mm de diâmetro, nenhum fechou, 9% diminuiu para menos de 4mm, 14% ficou maior

que 4mm e 77% precisou de fechamento. A idade também influenciou na taxa de fechamento que foi de 39% entre os menores de 1 ano e 19% em indivíduos acima desta idade<sup>65</sup>.

Em outro estudo realizado com recém-nascidos com diagnóstico de FOP/CIA, a taxa de fechamento variou de acordo com o tamanho da lesão. Aos cinco anos de idade houve fechamento de 100% dos casos de até 2mm, 96% dos casos de 3-4mm, 71% dos casos de 5-7mm e nenhum fechamento de casos de 8 ou mais mm<sup>68</sup>.

Outra forma de prever o fechamento espontâneo da lesão é avaliar a relação de sua medida com o diâmetro do septo atrial, sendo maior a chance de fechamento espontâneo quanto menor for esta relação. Em caso de relação CIA/septo interatrial menor que 0,132, ocorre fechamento de 99% dos casos. Para relação de até 0,283, a chance de fechamento diminui para 68% e em caso de relação até 0,384, o fechamento acontece em até 50% dos casos<sup>67</sup>.

## 8. Clínica

Apesar de a maioria das crianças ser assintomática, lesões maiores podem provocar sintomas ainda na infância como ganho de peso insuficiente, crescimento restrito, taquidispnea, infecções respiratórias recorrentes e intolerância ao exercício. Geralmente esta última<sup>41</sup> se desenvolve ao longo de anos e muitas vezes só é percebida retrospectivamente, após o diagnóstico ou após melhora do vigor físico com a correção da lesão. Os sintomas ficam mais comuns após a quarta ou quinta década de vida, embora alguns indivíduos possam permanecer assintomáticos por tempo indefinido<sup>38</sup>. Dentre os pacientes adultos com indicação de correção da lesão, os sintomas mais frequentes são dispnea, ocorrendo em cerca de 70% dos casos, seguida de dor torácica e palpitações com frequência de 43% e 34%, respectivamente. Cianose e edema periféricos são raros mesmo na idade adulta<sup>9</sup>.

Caso HP esteja presente, a mudança da capacidade funcional ocorre mais rapidamente, com meses a semanas<sup>40</sup>. Como a capacidade funcional depende de outros fatores como o sistema musculoesquelético e respiratório<sup>69</sup>, a correção isoladamente da CIA não demonstra melhora significativa na capacidade física, sendo esta alcançada com programas de reabilitação

associados. Em crianças, foi observada melhora nos testes de função pulmonar, principalmente no pico de fluxo expiratório, após correção da CIA nos casos em que ainda não havia HP<sup>70</sup>.

Arritmias relacionadas à CIA são raras na infância, acometendo cerca de 1% dos indivíduos abaixo de 40 anos. A prevalência aumenta para 15% entre os indivíduos na faixa etária entre 40 e 60 anos<sup>69</sup>, sendo o tipo mais comum a taquicardia por reentrada atrial.

Nos raros casos de desenvolvimento de síndrome de Eisenmenger, ocorrem cianose crônica, dispneia, síncope, susceptibilidade a infecções e redução importante da expectativa de vida para em torno de 40-50 anos de idade<sup>38</sup>.

## 9. Diagnóstico

### 9.1. Método clínico

No paciente assintomático, a suspeita clínica de CIA se faz por meio de alterações do exame do sistema cardiovascular, principalmente da ausculta cardíaca. Quanto menor o *shunt*, mais sutis são as alterações ao exame físico. Mesmo pacientes com CIA hemodinamicamente significativa podem apresentar exame clínico pouco alterado ou até mesmo normal, em 5% dos casos<sup>71-74</sup>.

Observa-se sopro sistólico crescendo-decrescendo em borda esternal esquerda alta devido ao excesso de fluxo através da valva pulmonar. Está presente em cerca de 90% dos pacientes com CIA com repercussão hemodinâmica<sup>71</sup>, podendo estar ausente na primeira infância. O sopro geralmente é suave, de grau I a III na maioria das vezes. Um sopro similar é usualmente audível nas axilas e região posterior do tórax, gerado pelo hiperfluxo nas artérias pulmonares<sup>38</sup>. O sopro deve ser diferenciado do sopro inocente, sopro de estenose pulmonar valvar e estenose de ramos.

Aproximadamente 12% dos pacientes com CIA com indicação de fechamento apresentam sopro diastólico em foco tricúspide<sup>71</sup>, especialmente em caso de *shunt* aumentado com relação QP/QS > 2,5:1<sup>27</sup>. O sopro é mesodiastólico, sutil e deve ser procurado para ser reconhecido, geralmente

tem timbre médio e áspero. Os sopros não são afetados significativamente pela respiração ou posição do paciente.

Pode haver hiperfonese de primeira bulha devido a seu componente tricúspide representando fechamento proeminente da valva, por folhetos mais abertos no início da sístole ventricular, devido ao excesso de fluxo transvalvar<sup>38</sup>.

Desdobramento amplo e fixo de segunda bulha (B2) está presente em 67% dos pacientes com CIA significativa e em 6% dos que não apresentam sopro sistólico<sup>71</sup>.

As impulsões de VD em borda esternal esquerda inferior são frequentemente presentes, mas podem estar ausentes em *shunts* pequenos. Raramente há assimetria torácica com protuberância das costelas esquerdas inferiores<sup>38</sup>. Em caso de HP, as impulsões de VD tornam-se mais evidentes, há hiperfonese de B2 e seu desdobramento torna-se menor ou ausente. Nos casos de HP grave, há redução do *shunt* através da CIA e os sopros sistólico e diastólico diminuem ou desaparecem. Se houver inversão do sentido do fluxo, observa-se hipoxemia, baqueteamento digital e até congestão sistêmica. Pode haver sopro sistólico em foco tricúspide nos casos de dilatação do anel e insuficiência valvar. Na presença de disfunção sistólica de VD, pode haver desdobramento paradoxal B2<sup>38</sup>.

## 9.2 Exames Complementares

### 9.2.1 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) pode apresentar alguns sinais sugestivos da presença de CIA, porém os mesmos podem estar presentes em considerável parcela da população normal<sup>75</sup>. O achado mais comum é o distúrbio de condução de ramo direito que está presente em até 88% dos casos<sup>72,74</sup>. Com o passar da idade é comum a evolução para bloqueio completo, ocorrendo em 50% dos pacientes acima de 60 anos<sup>38</sup>. Alguns autores sugerem que bloqueio de ramo direito associado à presença de onda T negativa em precordiais direitas tem correlação com *shunt* significativo<sup>76</sup>.

Desvio do eixo para direita aparece em cerca de 25% dos casos<sup>41</sup>. Eixo desviado para a esquerda é sugestivo de CIA-OP.

Sobrecarga de câmaras direitas pode ser vista nos *shunts* significativos. Sobrecarga atrial direita (SAD) ocorre em cerca de 15% dos casos e sobrecarga ventricular direita (SVD), em cerca de 40%<sup>71</sup>. Alguns autores consideravam a presença SVD ao ECG de valor adicional na indicação de fechamento da lesão moderada/grande<sup>77</sup>.

O achado simultâneo de distúrbio de condução de ramo direito, SAD, SVD e desvio do eixo para a direita ocorre em apenas 5% dos casos<sup>71</sup>.

Apesar de serem achados comuns na infância isoladamente, em nenhum paciente com CIA pequena (sem repercussão hemodinâmica - QP/QS < 1,5) foi observado bloqueio de ramo direito simultâneo à presença de onda T negativa em precordiais direitas. Após a cirurgia, a prevalência dessas alterações diminuem<sup>71</sup>.

Alterações do ritmo são relativamente pouco comuns. Bloqueio atrioventricular de primeiro grau é descrito em cerca de 6% dos casos<sup>71</sup>. A CIA hemodinamicamente significativa está relacionada ao aumento do intervalo QT. Após correção da lesão, ocorre regressão significativa do intervalo, sugerindo que o mecanismo de prolongamento do mesmo seja devido a processo de *feedback* mecânico-elétrico em nível celular<sup>78</sup>.

Mutação do gene NKX2-5 está relacionado a alteração do fator de transcrição que comanda o desenvolvimento do NAV e sua manutenção durante a vida. Mutações no gene são responsáveis pela substituição por tecido fibroso no NAV o que está relacionado com o aparecimento de arritmias e morte súbita<sup>79</sup>.

### 9.2.2 Radiografia de tórax

A radiografia de tórax tem valor complementar ao diagnóstico de CIA. Observa-se cardiomegalia leve a moderada na maioria dos pacientes, sendo o contorno cardíaco normal em cerca de 17% dos casos de CIA com repercussão hemodinâmica. Geralmente há aumento de câmaras direitas e tronco pulmonar. A trama vascular pulmonar pode estar aumentada,

principalmente quando a relação QP/QS é maior que 2:1, porém apresenta fraca correlação com a magnitude do *shunt*<sup>38</sup>. Com o desenvolvimento de HP importante, ocorre redução da trama vascular e dilatação aneurismática do tronco pulmonar. Quando se instala a síndrome de Eisenmenger, observa-se hipofluxo pulmonar. Nos pacientes com CIA-SVS, pode haver dilatação da veia cava superior proximal dando aparência de aumento do hilo à direita<sup>38</sup>.

### 9.2.3 Ecocardiograma transtorácico

O ecocardiograma transtorácico é o método mais utilizado para diagnóstico e avaliação da CIA nas crianças. Na maioria das vezes é suficiente para definição adequada da lesão e suas repercussões, dispensando outros métodos, pois na infância é possível obter imagens adequadas ao estudo na maioria dos casos.

Por intermédio do exame ecocardiográfico, é possível obter informações sobre o tamanho, número e localização da lesão, magnitude e direção do *shunt*, presença e grau de dilatação de câmaras direitas, tronco pulmonar e seus ramos, estimativa de pressão sistólica de artéria pulmonar, presença e grau de hipertrofia ventricular, avaliação da função sistodiastólica e associação com outras malformações. Tem a vantagem de ser um método não invasivo, de baixo custo, bem disponível na prática clínica e que não requer, em geral, sedação. Por outro lado, pode ser um método limitado para alguns biotipos, com janela acústica inadequada, como pacientes obesos, com mamas volumosas, doenças pulmonares ou deformidade torácica. É especialmente insuficiente na avaliação do septo atrial em adultos e adolescentes, pois geralmente apresentam janela subcostal inadequada<sup>80</sup>.

Para a descrição dos defeitos em relação ao tamanho, são utilizados comumente a medida linear do defeito (maior diâmetro), sua relação com o tamanho do septo atrial (relação diâmetro da CIA/medida linear do septo atrial), a repercussão em câmaras direitas (sinais de sobrecarga volumétrica) e a medida da relação QP/QS. A medida da relação diâmetro da CIA/medida linear do septo interatrial tem sido empregada informalmente na prática clínica, sem sistematização por meio de estudo e sem pontos de corte confiáveis para classificação de tamanho. A medida do QP/QS ao ecocardiograma encerra grande limitação representada pela baixa reprodutibilidade<sup>81</sup>.

Para avaliar medidas de AD no adulto, a academia americana de ecocardiografia sugere o uso do apical quatro câmaras. Em crianças foi feito estudo recente, em 2014, com medidas normais de referência das câmaras direitas<sup>82</sup> com melhor reprodutibilidade no apical quatro câmaras, porém não foi feito estudo em crianças com CIA. Um estudo de 2015 avaliou crianças com CIA e sem CIA e fez curvas de Z escore. Foram avaliadas medidas de AD: eixo maior longitudinal, menor (transversal) e área. Foi visto aumento das medidas de neonatos a adolescentes de maneira não linear e maior nos meninos. O encontro de tamanho normal de AD exclui a chance de CIA significativa em 96-98% dos casos. Os melhores resultados foram obtidos com medida de eixo menor<sup>83</sup>.

É possível, além da avaliação das estruturas cardíacas em tempo real, a reconstrução de imagens com o uso do ecocardiograma tridimensional. O tamanho das lesões modifica de acordo com a fase do ciclo cardíaco, alcançando seu máximo na telessístole e o mínimo na telediástole<sup>84</sup>. Por meio da gravação, reconstrução e análise das imagens é possível avaliação adequada da comunicação com boa definição de formato, cálculo de área; além disso permite boa definição das margens septais e sua relação com as estruturas adjacentes, como as valvas mitral e tricúspide, aorta e veias cavas<sup>35</sup>. Essas informações de detalhes anatômicos são especialmente importantes para a programação do fechamento percutâneo da lesão. Apresenta boa correlação com os achados cirúrgicos (77%), sendo superior ao ecocardiograma 2D, que apresenta correlação de cerca de 67%<sup>84</sup>. Comparativamente à tomografia, apresenta melhor desempenho na avaliação dinâmica e de fluxo sanguíneo. Tal recurso, entretanto, ainda não foi incorporado à maioria dos aparelhos de ecocardiografia disponíveis.

#### 9.2.4 Ecocardiograma transesofágico

A modalidade transesofágica do ecocardiograma é especialmente útil para avaliação de adolescentes e adultos com CIA, pois é possível obtenção de boas imagens do septo atrial com tal recurso, sendo normalmente suficiente para avaliação e definição de conduta terapêutica. Apresenta o inconveniente de ser mais invasivo e incômodo com necessidade de sedação em adolescentes e adultos. Na população pediátrica, tem seu uso muito limitado pela necessidade de anestesia geral para sua realização, não fornecendo, na maioria das crianças, muitas informações adicionais se comparado ao ecocardiograma transtorácico<sup>85</sup>. Sua maior utilidade reside no fato de permitir boa avaliação intraoperatória, possibilitando a análise imediata do

resultado da intervenção e de possíveis complicações, estando indicado para guiar fechamento percutâneo da lesão<sup>86</sup>.

#### 9.2.5 Ecocardiograma intracardíaco

O uso do ecocardiograma intracardíaco tem seu uso reservado basicamente para guiar fechamento percutâneo da CIA-OS. Tem a vantagem de não necessitar de anestesia geral para sua realização, é factível de realização inclusive em crianças abaixo de 15 kg<sup>87</sup>, possibilita melhor visualização do AE e da borda inferoposterior do septo se comparado ao ecocardiograma transesofágico e pode ser realizado pelo próprio médico intervencionista, sem necessidade de outro ecocardiografista, reduzindo o pessoal durante o procedimento. Tem a desvantagem do custo adicional do cateter<sup>88</sup>.

#### 9.2.6 Ressonância magnética

A ressonância magnética cardíaca permite boa definição da anatomia do septo atrial. É útil nos casos em que o ecocardiograma foi inconclusivo em definir adequadamente as margens septais e a drenagem pulmonar. Apresenta sensibilidade e especificidade 100% para detecção de drenagem anômala de veias pulmonares e acurácia acima de 80% de definição de bordas septais em caso de ecocardiograma transtorácico inconclusivo<sup>85</sup>, evitando-se assim cateterismo terapêutico de insucesso. Seu uso na prática clínica é limitado devido à baixa disponibilidade de aparelhos na maioria dos serviços, tempo de exame aumentado, necessidade de uso de contraste e sedação em crianças.

#### 9.2.7 Cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco atualmente tem seu uso restrito na avaliação da resistência vascular pulmonar. Por ser exame invasivo, seu uso para diagnóstico da CIA foi substituído por métodos menos invasivos na atualidade. Está indicado nos casos de HP importante, para definição de possibilidade ou não de fechamento da lesão, e também durante a realização do procedimento<sup>38</sup>.

## 10. Tratamento

Muitos casos de CIA não necessitam de tratamento, pois permitem *shunt* de pequena magnitude, incapaz de causar repercussões hemodinâmicas ou clínicas. Nesses casos as sequelas tardias são raras e a expectativa de vida, normal, exceção aos casos de acidente vascular cerebral (AVC) criptogênico<sup>38</sup>. Alguns estudos recentes têm questionado a evolução benigna da CIA sem repercussão hemodinâmica, com aparente redução da expectativa de vida com relação à população geral, porém ainda necessitam de confirmação<sup>89</sup>.

Mesmos os pacientes que apresentam *shunt* significativo capaz de gerar repercussões podem ser poupados de fechamento da lesão ao se considerar a evolução natural da CIA-OS, que pode apresentar fechamento espontâneo ou redução do tamanho nos primeiros anos de vida. Sendo assim, a indicação de fechamento depende do tamanho e localização da lesão, pois lesões muito grandes tendem a não fechar espontaneamente e lesões CIA-OP, CIA-SVS, CIA-SVI e CIA-SC não apresentam possibilidade de fechamento espontâneo. Depende ainda da idade do paciente, presença de sintomas, repercussão hemodinâmica, presença e grau de HP e tromboembolismo paradoxal<sup>40</sup>. O objetivo do tratamento é prevenir HP, IC, arritmias e aumentar a sobrevida dos pacientes. Na faixa etária pediátrica, há indicação de correção da CIA na presença de sintomas ou de repercussão hemodinâmica como dilatação de AD ou VD e HP ou ainda em casos de AVC criptogênico.

Existem três modalidades de fechamento das CIAs: fechamento percutâneo, cirúrgico e oclusão transtorácica minimamente invasiva. O fechamento com dispositivo oclusivo só pode ser realizado nos casos de CIA-OS, pois são necessárias bordas de septo em torno da lesão para ancoramento do dispositivo. Nos demais tipos de CIA a única opção terapêutica é a correção cirúrgica<sup>38</sup>.

Com relação à idade de correção, esta deve ser feita ao diagnóstico em crianças escolares, adolescentes e adultos. Quando o diagnóstico é feito em idade pré-escolar, os casos assintomáticos ou pouco sintomáticos geralmente são corrigidos cirurgicamente em torno de 2 a 6 anos de idade<sup>90-92</sup>, pois nessa faixa etária há menor trauma psicológico, menor chance de fechamento espontâneo da lesão após os 2 anos e menor necessidade de transfusão de hemocomponentes. Quando a correção cirúrgica é feita por miniesternotomia, geralmente se

faz antes dos 4-5 anos de idade, pois é difícil o acesso com idade maior<sup>93</sup>. Fechamento antes de 2 anos de idade é indicado em casos muitos sintomáticos<sup>38</sup>. Já o fechamento percutâneo não tem ainda estabelecida idade ideal<sup>94-97</sup>. Parece não haver benefício de fechamento antes de 3-5 anos de idade nos casos assintomáticos<sup>98</sup> e após essa idade é possível o uso de prótese maior.

As contraindicações ao fechamento da CIA são: lesão pequena sem repercussão clínica ou hemodinâmica, resistência vascular pulmonar (RVP) > 8 unidades Wood, HP irreversível, hipoxemia em repouso e *shunt* D-E significativo. Em caso de pressão pulmonar <2/3 da pressão sistêmica, RVP <2/3 RVS ou teste positivo de dilatação pulmonar, pode-se considerar o fechamento, inclusive com fenestração<sup>99</sup>. No teste de reatividade pulmonar, uma redução de pelo menos 20% na RVP ou na relação RVP/RVS, índice de RVP < 6, relação RVP/RVS < 0,33 e *shunt* E-D é considerado caso favorável ao fechamento. Alguns autores orientam fechamento com dispositivo fenestrado<sup>100</sup>.

Para a população adulta, há diretrizes bem definidas de indicação terapêutica. Está indicado o fechamento percutâneo em caso de CIA-OS com bons níveis de evidência em pacientes com redução da capacidade funcional, aumento de AD e/ou VD, QP/QP > 1,5, sem cianose em repouso ou no esforço, pressão pulmonar < 50% da pressão sistêmica e RVP < 1/3 RVS. Nos demais tipos de CIA, está indicado a correção cirúrgica sob as mesmas condições que o fechamento percutâneo da CIA-OS. Mesmo nos pacientes assintomáticos está indicado o fechamento, desde que cumprindo os demais requisitos. A correção cirúrgica ou percutânea pode ser considerada se QP/QS >1,5, sem nenhum outro dos fatores indicadores. São contraindicados os casos de pressão pulmonar ou RVP > 2/3 da sistêmica ou *shunt* invertido e ausência de resposta a vasodilatador pulmonar<sup>101</sup>. Estudos recentes mostram que pacientes com HP leve a moderada podem se beneficiar de tratamento medicamentoso para que a HP reduza a níveis compatíveis com o fechamento da CIA, modificando a morbidade e a mortalidade<sup>40</sup>, uma vez que cerca de 16% dos adultos com CIA têm HP infrassistêmica<sup>102</sup>.

Correção cirúrgica é realizada através de esternotomia na grande maioria das vezes, com uso de circulação extracorpórea. É feita atriectomia direita e sutura direta da lesão ou sutura com pericárdio bovino em casos de lesões extensas. A taxa de mortalidade é muito baixa e geralmente as complicações são leves, como arritmias, sangramento, pneumotórax, derrame pleural e pericárdico<sup>103</sup>, ocorrendo em cerca de 25% dos pacientes<sup>104</sup>. Apesar da correção cirúrgica em adultos estar relacionada à redução de mortalidade, esta não reduz o risco de

arritmias atriais. Atualmente são utilizadas três técnicas cirúrgicas diferentes, sendo elas a esternotomia mediana, amplamente difundida, a toracoscopia e a toracotomia vertical infra-axilar direita, as duas últimas realizadas em poucos centros cirúrgicos. A toracoscopia apresenta maior tempo cirúrgico, de circulação extracorpórea e clampeamento de aorta, com menores tempos de intubação orotraqueal, permanência em unidade de terapia intensiva e internação. A esternotomia tem a desvantagem de ter pior resultado cosmético. Os índices de complicações são semelhantes<sup>105</sup>.

A oclusão transtorácica minimamente invasiva pode ser indicada em crianças pequenas, sintomáticas, principalmente prematuros, com baixo peso (5,9-14kg) e defeitos grandes, nas quais o fechamento percutâneo pode não ser possível. É feita uma incisão de 2-3cm no terceiro ou quarto espaço intercostal, na borda esternal direita, com punção direta do AD e guiado por ecocardiograma transesofágico sob anestesia. É feita em bloco cirúrgico e pode ser revertida imediatamente em cirurgia aberta em caso de embolização do dispositivo, com baixos índices de complicações<sup>106</sup>.

O fechamento percutâneo é realizado com auxílio de dispositivo oclusivo que fica posicionado no defeito septal, sendo ancorado por suas bordas nas margens do septo. O dispositivo é inserido através de cateter por punção venosa, geralmente pelas veias femorais. É necessário o uso de antiplaquetário por seis meses pós-procedimento para evitar formação de trombo sobre o dispositivo. O fechamento percutâneo pode ser feito em crianças menores de 2 anos, preferencialmente acima de 1 ano, desde que os casos sejam selecionados adequadamente, com resultados seguros<sup>107</sup>. A vantagem com relação à cirurgia reside no fato de ser menos invasivo e por isso é atualmente considerado tratamento de primeira linha da CIA-OS. Não requer uso de circulação extracorpórea, evitando-se potencial risco neurológico. Garante, ainda, melhor resultado estético por não necessitar de esternotomia, menor tempo de ventilação mecânica, permanência em centro de terapia intensiva e internação e menor custo. Apresenta baixíssimas taxas de mortalidade a curto e longo prazo (0,01% e 0,1%, respectivamente)<sup>27</sup>.

Tal opção terapêutica não é factível em cerca de 35% dos casos<sup>108</sup> abaixo de 18 anos de idade. São contraindicações ao fechamento percutâneo a presença de patologias que necessitem de correção cirúrgica, outros tipos de CIA que não CIA-OS, infecção vigente ou recente, contraindicação ao uso de antiplaquetário por seis meses, presença de trombo intracardíaco e alergia a níquel<sup>27</sup>. As contraindicações consideradas relativas são defeitos maiores que 36mm,

margens inadequadas para ancoramento, interferência do dispositivo nas valvas atrioventriculares ou veias cavas e pulmonares<sup>103</sup>.

As complicações a longo prazo do fechamento percutâneo são pouco frequentes, mas com potencial de gravidade. O risco de complicações é de 7,2%<sup>104</sup> e inclui arritmias, embolização do dispositivo, tamponamento cardíaco, erosão de valva aórtica e tromboembolismo. A erosão cardíaca aparece geralmente nos primeiros seis meses, mas há relato de aparecimento até nove anos depois<sup>109,110</sup>, podendo levar ao hemopericárdio, tamponamento cardíaco ou fístula aórtica. Sua frequência varia de 0,05% a 0,46%<sup>111</sup>. Os fatores predisponentes à ocorrência de erosão são a localização mais superior da CIA, borda aórtica deficiente ou ausente e uso de prótese muito grande<sup>27</sup>.

A frequência de desalojamento do dispositivo é de 2 a 5,5%<sup>112</sup>, sendo as causas mais comuns o uso de dispositivo pequeno para o tamanho da lesão, CIA grande, AE pequeno para acomodar o dispositivo, borda septal pequena ou mole, relação QP/QS > 3,13 e capacidade técnica profissional limitada<sup>113</sup>.

As arritmias geralmente ocorrem nas primeiras 24 horas pós procedimento, com frequência variando de 1 a 34 %<sup>114,115</sup> com resolução pelo tratamento clínico ou retirada do dispositivo<sup>115</sup>. Apesar de menos frequente, é possível o aparecimento de arritmias a longo prazo, o que justifica monitoramento clínico. Os tipos mais comuns são bradicardia sinusal, taquicardia supraventricular, extrassístole atrial, bloqueio atrioventricular e fibrilação atrial. A ocorrência de arritmia está relacionada ao tamanho do dispositivo. Em casos de dispositivos grandes para o tamanho do septo, a borda inferior do dispositivo tem maior chance de entrar em contato com o NAV pela proximidade com o triângulo de Koch<sup>114</sup>. Comparando com a cirurgia, não há diferença na prevalência de arritmias supraventriculares a longo prazo<sup>116</sup> e podem ocorrer novas arritmias atriais<sup>117</sup>. Tromboembolismo é uma complicação pouco frequente e seus principais fatores de risco são a presença de fibrilação atrial, *shunt* residual através da lesão e presença de aneurisma septal<sup>27</sup>.

## 11. Referências Bibliográficas

1. El Bouchikhi I, Bouguenouch L, Zohra Moufid F, Houssaini MI, Belhassan K, Samri I, Joutei AT, Ouldim K, Atmani S. NKX2-5 molecular screening and assessment of variant rate and risk factors of secundum atrial septal defect in a Moroccan population. *Anatol J Cardiol*. 2017 Mar;17(3):217-223. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7222. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27752029; PMCID: PMC5864982.
2. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, Keavney BD. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019 Apr 1;48(2):455-463. doi: 10.1093/ije/dyz009. PMID: 30783674; PMCID: PMC6469300.
3. Mesihović-Dinarević S, Begić Z, Halimić M, Kadić A, Gojak R. The reliability of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting the size of atrial septal defect. *Acta Med Acad*. 2012;41(2):145-53. doi: 10.5644/ama2006-124.47. PMID: 23331389.
4. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet*. 2014 May 31;383(9932):1921-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62145-5. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24725467.
5. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007 Jan 16;115(2):163-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224. Epub 2007 Jan 8. PMID: 17210844.
6. Christensen DD, Vincent RN, Campbell RM. Presentation of atrial septal defect in the pediatric population. *Pediatr Cardiol*. 2005 Nov-Dec;26(6):812-4. doi: 10.1007/s00246-005-0969-5. PMID: 16235001.
7. Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1645-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592055. PMID: 17030704.
8. McMahon CJ, Feltes TF, Fraley JK, Bricker JT, Grifka RG, Tortoriello TA, Blake R, Bezold LI. Natural history of growth of secundum atrial septal defects and implications for transcatheter closure. *Heart*. 2002 Mar;87(3):256-9. doi: 10.1136/heart.87.3.256. PMID: 11847166; PMCID: PMC1767041.
9. Akula VS, Durgaprasad R, Velam V, Kasala L, Rodda M, Erathi HV. Right Ventricle before and after Atrial Septal Defect Device Closure. *Echocardiography*. 2016 Sep;33(9):1381-8. doi: 10.1111/echo.13250. Epub 2016 Apr 24. PMID: 27109837.
10. Pinto, Valdester Cavalcante et al. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*.2015 (3):219-24. Available from: <<https://doi.org/10.5935/16789741.20150018>>.ISSN16789741. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20150018>.
11. Murray G. Closure of Defects in Cardiac Septa. *Ann Surg*. 1948 Oct;128(4):843-52. PMID: 17859236; PMCID: PMC1514107.
12. Santy P, Bret J, Marion P. Communication inter auriculaire traitée par invagination transseptale de l'auricule droite. *Lyon Cher*. 1950;45:359-362.
13. Burch GE, Depasquale N. The electrocardiogram and ventricular gradient in atrial septal defect. *Am Heart J*. 1959 Aug;58(2):190-203. doi: 10.1016/0002-8703(59)90336-9. PMID: 13670092.
14. Toscano Barboza E, Brandenburg RO, Swan HJ. Atrial septal defect; the electrocardiogram and its hemodynamic correlation in 100 proved cases. *Am J Cardiol*. 1958 Dec;2(6):698-713. doi: 10.1016/0002-9149(58)90267-4. PMID: 13594856.

15. Carmichael DB, Forrester RB, Inmon TW, Mattingly TW, Pollock BE, Walker WJ. Electrocardiographic and hemodynamic correlation in atrial septal defect. *Am Heart J.* 1956 Oct;52(4):547-61. doi: 10.1016/0002-8703(56)90044-8. PMID: 13362061.
16. De Oliveira JM, Zimmerman HA. The electrocardiogram in interatrial septal defects. *Am J Cardiol.* 1958 Dec;2(6):694-7. doi: 10.1016/0002-9149(58)90266-2. PMID: 13594855.
17. Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery.* 1953 Jan;33(1):52-9. PMID: 13015312.
18. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954 Mar;37(3):171-85; passim. PMID: 13154149.
19. King TD, Mills NL. Nonoperative closure of atrial septal defects. *Surgery.* 1974 Mar;75(3):383-8. PMID: 4811334.
20. Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP, Winlaw DS. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust.* 2012 Aug 6;197(3):155-9. doi: 10.5694/mja12.10811. PMID: 22860792.
21. Naqvi N, McCarthy KP, Ho SY. Anatomy of the atrial septum and interatrial communications. *J Thorac Dis.* 2018 Sep;10(24):2837-47. doi: 10.21037/jtd.2018.02.18. PMID: 30305943; PMCID: PMC6174145.
22. Reece AS, Hulse GK. Contemporary epidemiology of rising atrial septal defect trends across USA 1991-2016: a combined ecological geospatiotemporal and causal inferential study. *BMC Pediatr.* 2020 Nov 30;20(1):539. doi: 10.1186/s12887-020-02431-z. PMID: 33250054; PMCID: PMC7702707.
23. Menillo AM, Lee LS, Pearson-Shaver AL. Atrial Septal Defect. 2021 Aug 11. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30571061.
24. Persson M, Razaz N, Edstedt Bonamy AK, Villamor E, Cnattingius S. Maternal Overweight and Obesity and Risk of Congenital Heart Defects. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jan 8;73(1):44-53. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.050. PMID: 30621950.
25. M.M. Werler, C. Louik, S. Shapiro, A.A. Mitchell. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA*, 275 (1996), pp. 1089-1092.
26. Cavalcanti DD, Alves LV, Furtado GJ, Santos CC, Feitosa FG, Ribeiro MC, Menge P, Lira IM, Alves JG. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. *PLoS One.* 2017 Apr 20;12(4):e0175065. doi: 10.1371/journal.pone.0175065. PMID: 28426680; PMCID: PMC5398518.
27. Alkashkari W, Albugami S, Hijazi ZM. Current practice in atrial septal defect occlusion in children and adults. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020 Jun;18(6):315-329. doi: 10.1080/14779072.2020.1767595. Epub 2020 May 22. PMID: 32441165.
28. Zhang B, Liang S, Zhao J, Qian Z, Bassig BA, Yang R, Zhang Y, Hu K, Xu S, Zheng T, Yang S. Maternal exposure to air pollutant PM2.5 and PM10 during pregnancy and risk of congenital heart defects. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2016 Jun;26(4):422-7. doi: 10.1038/jes.2016.1. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26883477; PMCID: PMC4913168.
29. Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, Dadvand P, Schembari A, Rankin J, Nieuwenhuijsen M. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2011 May;119(5):598-606. doi: 10.1289/ehp.1002946. Epub 2010 Dec 3. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2011 Aug;119(8):A335. PMID: 21131253; PMCID: PMC3094408.
30. Hwang BF, Lee YL, Jaakkola JJ. Air Pollution and the Risk of Cardiac Defects: A Population-Based Case-Control Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(44):e1883. doi: 10.1097/MD.0000000000001883. PMID: 26554783; PMCID: PMC4915884.

31. Jensen B, Spicer DE, Sheppard MN, Anderson RH. Development of the atrial septum in relation to postnatal anatomy and interatrial communications. *Heart*. 2017 Mar;103(6):456-462. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310660. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28003417.
32. Anderson RH, Webb S, Brown NA. Clinical anatomy of the atrial septum with reference to its developmental components. *Clin Anat*. 1999;12(5):362-74. doi: 10.1002/(SICI)1098-2353(1999)12:5<362::AID-CA6>3.0.CO;2-F. PMID: 10462733.
33. Kim JS, Virágh S, Moorman AF, Anderson RH, Lamers WH. Development of the myocardium of the atrioventricular canal and the vestibular spine in the human heart. *Circ Res*. 2001 Mar 2;88(4):395-402. doi: 10.1161/01.res.88.4.395. PMID: 11230106.
34. Lamers WH, Moorman AF. Cardiac septation: a late contribution of the embryonic primary myocardium to heart morphogenesis. *Circ Res*. 2002 Jul 26;91(2):93-103. doi: 10.1161/01.res.0000027135.63141.89. PMID: 12142341.
35. Mori S, Nishii T, Tretter JT, Spicer DE, Hirata KI, Anderson RH. Demonstration of living anatomy clarifies the morphology of interatrial communications. *Heart*. 2018 Dec;104(24):2003-2009. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313758. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30181201.
36. Ho SY, McCarthy KP, Rigby ML. Morphological features pertinent to interventional closure of patent oval foramen. *J Interv Cardiol*. 2003 Feb;16(1):33-8. doi: 10.1046/j.1540-8183.2003.08000.x. PMID: 12664815.
37. Sharratt GP, Webb S, Anderson RH. The vestibular defect: an interatrial communication due to a deficiency in the atrial septal component derived from the vestibular spine. *Cardiol Young*. 2003 Apr;13(2):184-90. doi: 10.1017/s1047951103000349. PMID: 12887076.
38. Robert H, Anderson. *Paediatric Cardiology*. 3.ed. Churchill Livingstone: Copyright, 2010. Chapter 25: Interatrial communications (523-546).
39. Thiene G, Wenink AC, Frescura C, Wilkinson JL, Gallucci V, Ho SY, Mazzucco A, Anderson RH. Surgical anatomy and pathology of the conduction tissues in atrioventricular defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981 Dec;82(6):928-37. PMID: 7029152.
40. Bradley EA, Zaidi AN. Atrial Septal Defect. *Cardiol Clin*. 2020 Aug;38(3):317-324. doi: 10.1016/j.ccl.2020.04.001. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32622487.
41. Le Gloan L, Legendre A, Iserin L, Ladouceur M. Pathophysiology and natural history of atrial septal defect. *J Thorac Dis*. 2018 Sep;10(Suppl 24):S2854-S2863. doi: 10.21037/jtd.2018.02.80. PMID: 30305945; PMCID: PMC6174151.
42. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: Shunt lesions. *Circulation*. 2008 Feb 26;117(8):1090-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.714402. PMID: 18299514.
43. Balint OH, Samman A, Haberer K, Tobe L, McLaughlin P, Siu SC, Horlick E, Granton J, Silversides CK. Outcomes in patients with pulmonary hypertension undergoing percutaneous atrial septal defect closure. *Heart*. 2008 Sep;94(9):1189-93. doi: 10.1136/hrt.2006.114660. Epub 2007 Oct 11. PMID: 17932093. .
44. Sugimoto M, Ota K, Kajihama A, Nakau K, Manabe H, Kajino H. Volume overload and pressure overload due to left-to-right shunt-induced myocardial injury. - Evaluation using a highly sensitive cardiac Troponin-I assay in children with congenital heart disease-. *Circ J*. 2011;75(9):2213-9. doi: 10.1253/circj.cj-10-1211. Epub 2011 Jul 14. PMID: 21757825.
45. Sugimoto M, Masutani S, Seki M, Kajino H, Fujieda K, Senzaki H. High serum levels of procollagen type III N-terminal amino peptide in patients with congenital heart disease. *Heart*. 2009 Dec;95(24):2023-8. doi: 10.1136/hrt.2009.170241. Epub 2009 Aug 6. Erratum in: *Heart*. 2012 Jul;98(14):1108. PMID: 19666460.
46. Liberthson RR, Boucher CA, Strauss HW, Dinsmore RE, McKusick KA, Pohost GM. Right ventricular function in adult atrial septal defect. Preoperative and postoperative

- assessment and clinical implications. *Am J Cardiol.* 1981 Jan;47(1):56-60. doi: 10.1016/0002-9149(81)90289-7. PMID: 7457408.
47. Oliver JM, Gallego P, González AE, Benito F, Sanz E, Aroca A, Mesa JM, Sobrino JA. Cierro quirúrgico de la comunicación interauricular antes o después de los 25 años de edad. Comparación con la evolución natural en pacientes no operados [Surgical closure of atrial septal defect before or after the age of 25 years. Comparison with the natural history of unoperated patients]. *Rev Esp Cardiol.* 2002 Sep;55(9):953-61. Spanish. doi: 10.1016/s0300-8932(02)76734-1. PMID: 12236925.
48. Walker RE, Moran AM, Gauvreau K, Colan SD. Evidence of adverse ventricular interdependence in patients with atrial septal defects. *Am J Cardiol.* 2004 Jun 1;93(11):1374-7, A6. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.02.033. PMID: 15165917.
49. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1995 Feb;126(2):212-9. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70547-3. PMID: 7844667.
50. Healy F, Hanna BD, Zinman R. Pulmonary complications of congenital heart disease. *Paediatr Respir Rev.* 2012 Mar;13(1):10-5. doi: 10.1016/j.prrv.2011.01.007. Epub 2011 Mar 5. PMID: 22208788.
51. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJ. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart.* 2007 Jun;93(6):682-7. doi: 10.1136/hrt.2006.098848. Epub 2006 Dec 12. PMID: 17164490; PMCID: PMC1955187.
52. Rosenthal DN, Friedman AH, Kleinman CS, Kopf GS, Rosenfeld LE, Hellenbrand WE. Thromboembolic complications after Fontan operations. *Circulation.* 1995 Nov 1;92(9 Suppl):II287-93. doi: 10.1161/01.cir.92.9.287. PMID: 7586425.
53. Mahar T, Katzman P, Alfieris G. A case of fatal septic pulmonary embolus arising from an infected Sano conduit. *Pediatr Cardiol.* 2009 Feb;30(2):181-3. doi: 10.1007/s00246-008-9276-2. Epub 2008 Jul 25. PMID: 18654812.
54. Vogel M, Berger F, Kramer A, Alexi-Meshkishvili V, Lange PE. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart.* 1999 Jul;82(1):30-3. doi: 10.1136/hrt.82.1.30. PMID: 10377305; PMCID: PMC1729110.
55. Sachweh JS, Daebritz SH, Hermanns B, Fausten B, Jockenhoevel S, Handt S, Messmer BJ. Hypertensive pulmonary vascular disease in adults with secundum or sinus venosus atrial septal defect. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jan;81(1):207-13. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.053. PMID: 16368366.
56. Çelik SF, Karakurt C, Acar NY, Çelik E. Rapid Improvement of Pulmonary Functions in Children After Transcatheter Closure of an Atrial Septal Defect. *Pediatr Cardiol.* 2018 Feb;39(2):329-334. doi: 10.1007/s00246-017-1759-6. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29090353.
57. Kumar KR, Clark DA, Kim EM, Perry JD, Wright K, Thomas SA, Thompson EJ, Greenberg RG, Smith PB, Benjamin DK Jr, Laughon MM, Clark RH, Hornik CP. Association of Atrial Septal Defects and Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *J Pediatr.* 2018 Nov;202:56-62.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.024. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30172431; PMCID: PMC6317846.
58. McMahon CJ, Feltes TF, Fraley JK, Bricker JT, Grifka RG, Tortoriello TA, Blake R, Bezold LI. Natural history of growth of secundum atrial septal defects and implications for transcatheter closure. *Heart.* 2002 Mar;87(3):256-9. doi: 10.1136/heart.87.3.256. PMID: 11847166; PMCID: PMC1767041.
59. Garne E. Atrial and ventricular septal defects - epidemiology and spontaneous closure. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006 May;19(5):271-6. doi: 10.1080/14767050500433817. PMID: 16753766.

60. Azhari N, Shihata MS, Al-Fatani A. Spontaneous closure of atrial septal defects within the oval fossa. *Cardiol Young*. 2004 Apr;14(2):148-55. doi: 10.1017/S1047951104002069. PMID: 15691403.
61. Helgason H, Jonsdottir G. Spontaneous closure of atrial septal defects. *Pediatr Cardiol*. 1999 May-Jun;20(3):195-9. doi: 10.1007/s002469900439. PMID: 10089243.
62. Brassard M, Fournon JC, van Doesburg NH, Mercier LA, De Guise P. Outcome of children with atrial septal defect considered too small for surgical closure. *Am J Cardiol*. 1999 Jun 1;83(11):1552-5. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00146-0. PMID: 10363870.
63. Demir T, Oztunç F, Eroğlu AG, Saltik L, Ahunbay G, Kutluğ S, Güzeltaş A, Altun G. Outcome for patients with isolated atrial septal defects in the oval fossa diagnosed in infancy. *Cardiol Young*. 2008 Feb;18(1):75-8. doi: 10.1017/S1047951107001692. Epub 2008 Jan 8. PMID: 18179730.
64. Radzik D, Davignon A, van Doesburg N, Fournier A, Marchand T, Ducharme G. Predictive factors for spontaneous closure of atrial septal defects diagnosed in the first 3 months of life. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Sep;22(3):851-3. doi: 10.1016/0735-1097(93)90202-c. PMID: 8354823.
65. Hanslik A, Pospisil U, Salzer-Muhar U, Greber-Platzer S, Male C. Predictors of spontaneous closure of isolated secundum atrial septal defect in children: a longitudinal study. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1560-5. doi: 10.1542/peds.2005-3037. PMID: 17015547.
66. Riggs T, Sharp SE, Batton D, Hussey ME, Weinhouse E. Spontaneous closure of atrial septal defects in premature vs. full-term neonates. *Pediatr Cardiol*. 2000 Mar-Apr;21(2):129-34. doi: 10.1007/s002469910020. PMID: 10754082.
67. Ozcelik N, Atalay S, Tutar E, Ekici F, Atasay B. The prevalence of interatrial septal openings in newborns and predictive factors for spontaneous closure. *Int J Cardiol*. 2006 Apr 4;108(2):207-11. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.05.023. Epub 2005 Jul 5. PMID: 16002166.
68. Bostan OM, Cil E, Ercan I. The prospective follow-up of the natural course of interatrial communications diagnosed in 847 newborns. *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(16):2001-5. doi: 10.1093/eurheartj/ehm268. Epub 2007 Jul 10. PMID: 17623678.
69. Wasserman K. The Dickinson W. Richards lecture. New concepts in assessing cardiovascular function. *Circulation*. 1988 Oct;78(4):1060-71. doi: 10.1161/01.cir.78.4.1060. PMID: 3168185.
70. Lee YS, Jeng MJ, Tsao PC, Yang CF, Soong WJ, Hwang B, Tang RB. Pulmonary function changes in children after transcatheter closure of atrial septal defect. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Oct;44(10):1025-32. doi: 10.1002/ppul.21100. PMID: 19768807.
71. Geggel RL. Clinical Detection of Hemodynamically Significant Isolated Secundum Atrial Septal Defect. *J Pediatr*. 2017 Nov;190:261-264.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.037. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28918881.
72. Christensen DD, Vincent RN, Campbell RM. Presentation of atrial septal defect in the pediatric population. *Pediatr Cardiol*. 2005 Nov-Dec;26(6):812-4. doi: 10.1007/s00246-005-0969-5. PMID: 16235001.
73. Arrington CB, Tani LY, Minich LL, Bradley DJ. An assessment of the electrocardiogram as a screening test for large atrial septal defects in children. *J Electrocardiol*. 2007 Nov-Dec;40(6):484-8. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2007.06.001. Epub 2007 Jul 30. PMID: 17673249.
74. Muta H, Akagi T, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Ishii M, Matsuishi T. Incidence and clinical features of asymptomatic atrial septal defect in school children diagnosed by heart disease screening. *Circ J*. 2003 Feb;67(2):112-5. doi: 10.1253/circj.67.112. PMID: 12547990.
75. Schiller O, Greene EA, Moak JP, Gierdalski M, Berul CI. The poor performance of RSR' pattern on electrocardiogram lead V1 for detection of secundum atrial septal defects in

- children. *J Pediatr*. 2013 Feb;162(2):308-12. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.07.017. Epub 2012 Aug 19. PMID: 22910098.
76. Somura J, Nakagawa M, Ukiami M, Sagawa H, Furukawa O, Hoshino S, Fujino H, Takeuchi Y. Relationship between electrocardiographic signs and shunt volume in atrial septal defect. *Pediatr Int*. 2015 Aug;57(4):535-40. doi: 10.1111/ped.12569. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25523547.
77. Refaei M, Islam S, Mackie AS, Atallah J. Correlation of electrocardiogram parameters and hemodynamic outcomes in patients with isolated secundum atrial septal defects. *Ann Pediatr Cardiol*. 2017 May-Aug;10(2):152-157. doi: 10.4103/0974-2069.205139. PMID: 28566823; PMCID: PMC5431027.
78. Rücklová K, Koubský K, Tomek V, Kubuš P, Janoušek J. Prolonged repolarization in atrial septal defect: An example of mechanoelectrical feedback due to right ventricular volume overload. *Heart Rhythm*. 2016 Jun;13(6):1303-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.01.032. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26829112.
79. Ellesøe SG, Johansen MM, Bjerre JV, Hjortdal VE, Brunak S, Larsen LA. Familial Atrial Septal Defect and Sudden Cardiac Death: Identification of a Novel NKX2-5 Mutation and a Review of the Literature. *Congenit Heart Dis*. 2016 May;11(3):283-90. doi: 10.1111/chd.12317. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26679770; PMCID: PMC5019245.
80. Puchalski MD, Lui GK, Miller-Hance WC, Brook MM, Young LT, Bhat A, Roberson DA, Mercer-Rosa L, Miller OI, Parra DA, Burch T, Carron HD, Wong PC. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic: Examination in Children and All Patients with Congenital Heart Disease: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Feb;32(2):173-215. doi: 10.1016/j.echo.2018.08.016. Epub 2018 Dec 25. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 May;32(5):681. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Oct;32(10):1373-1378. PMID: 30579694.
81. Echography In Pediatric And Congenital Heart Disease. From fetus to Adults. Lai, Mertens, Cohen, Geva. Wiley-Blackwell, 2009. Chapter 6: Anomalies of the atrium septum (158-174).
82. Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, De Lucia V, Crocetti M, Cresti A, Gallotta M, Marotta M, Tyack K, Molinaro S, Iervasi G. Echocardiographic nomograms for chamber diameters and areas in Caucasian children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Dec;27(12):1279-92.e2. doi: 10.1016/j.echo.2014.08.005. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25240494.
83. Koestenberger M, Burmas A, Ravekes W, Avian A, Gamillscheg A, Grangl G, Grillitsch M, Hansmann G. Echocardiographic Reference Values for Right Atrial Size in Children with and without Atrial Septal Defects or Pulmonary Hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2016 Apr;37(4):686-95. doi: 10.1007/s00246-015-1332-0. Epub 2015 Dec 26. PMID: 26706469.
84. Mweri ST, Deng Y, Cheng P, Lin H, Wang H, Mkangara OB, Xia Z, Hu X, Bi X, Wu Y, Bapumia M, Shentu W, Liu R, Li Y, Zhu M. Evaluation of atrial septal defect using real-time three-dimensional echocardiography: comparison with surgical findings. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2009 Apr;29(2):257-9. doi: 10.1007/s11596-009-0225-y. Epub 2009 Apr 28. PMID: 19399417.
85. Beerbaum P, Körperich H, Esdorn H, Blanz U, Barth P, Hartmann J, Gieseke J, Meyer H. Atrial septal defects in pediatric patients: noninvasive sizing with cardiovascular MR imaging. *Radiology*. 2003 Aug;228(2):361-9. doi: 10.1148/radiol.2282020798. Epub 2003 Jun 11. PMID: 12802005.
86. Ayres NA, Miller-Hance W, Fyfe DA, Stevenson JG, Sahn DJ, Young LT, Minich LL, Kimball TR, Geva T, Smith FC, Rychik J; Pediatric Council of the American Society of the Echocardiography. Indications and guidelines for performance of transesophageal

- echocardiography in the patient with pediatric acquired or congenital heart disease: report from the task force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Jan;18(1):91-8. doi: 10.1016/j.echo.2004.11.004. PMID: 15637497.
87. of atrial septal defects in children less than 15 kilograms. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006 Aug;68(2):287-91. doi: 10.1002/ccd.20824. PMID: 16830343.
88. Abdullah Al-Qbandi MH, Cao Q, Hijazi ZM. Imaging to guide ASD and PFO closure: intracardiac echocardiography. In: Hijazi ZM, Feldman T, Abdullah Al-Qbandi MH, et al., editors. *Transcatheter Closure of ASDs and PFOs. A Comprehensive Assessment.* Minneapolis, MN: Cardiotext Publishing; 2010. p. 111–124.
89. Udholm S, Nyboe C, Karunanithi Z, Christensen AI, Redington A, Nielsen-Kudsk JE, Hjortdal VE. Lifelong burden of small unrepaired atrial septal defect: Results from the Danish National Patient Registry. *Int J Cardiol.* 2019 May 15;283:101-106. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.024. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30826194.
90. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. *Cardiac Surgery.* 3rd ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 2003.
91. Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, Mair DD, Porter CJ, Ilstrup DM, McGoon DC, Puga FJ, Kirklin JW, Danielson GK. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. Follow-up at 27 to 32 years. *N Engl J Med.* 1990 Dec 13;323(24):1645-50. doi: 10.1056/NEJM199012133232401. PMID: 2233961.
92. Black MD, Freedom RM. Minimally invasive repair of atrial septal defects. *Ann Thorac Surg.* 1998 Mar;65(3):765-7. PMID: 9527209.
93. Costa, Rodrigo Nieckel da et al. Fechamento percutâneo versus cirúrgico da comunicação interatrial em crianças e adolescentes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2013, v. 100, n. 4 [Acessado 11 Janeiro 2022], pp. 347-354. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/abc.20130059>>. Epub 09 Abr 2013. ISSN 1678-4170. DOI: 10.5935/abc.20130059.
94. Butera G, De Rosa G, Chessa M, Rosti L, Negura DG, Luciane P, Giamberti A, Bossone E, Carminati M. Transcatheter closure of atrial septal defect in young children: results and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jul 16;42(2):241-5. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00589-8. PMID: 12875758.
95. Formigari R, Di Donato RM, Mazzera E, Carotti A, Rinelli G, Parisi F, Pasquini L, Ballerini L. Minimally invasive or interventional repair of atrial septal defects in children: experience in 171 cases and comparison with conventional strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2001 May;37(6):1707-12. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01213-x. PMID: 11345388.
96. Vogel M, Berger F, Dähnert I, Ewert P, Lange PE. Treatment of atrial septal defects in symptomatic children aged less than 2 years of age using the Amplatzer septal occluder. *Cardiol Young.* 2000 Sep;10(5):534-7. doi: 10.1017/s1047951100008234. PMID: 11049130.
97. Bjørnstad PG, Holmstrøm H, Smevik B, Tønnessen TI, Fosse E. Transcatheter closure of atrial septal defects in the oval fossa: is the method applicable in small children? *Cardiol Young.* 2002 Jul;12(4):352-6. doi: 10.1017/s1047951100012956. PMID: 12206558.
98. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Görndt L, Roskamm H, Spillner G, Just H, Kasper W. A comparison of surgical and medical therapy for atrial septal defect in adults. *N Engl J Med.* 1995 Aug 24;333(8):469-73. doi: 10.1056/NEJM199508243330801. PMID: 7623878.
99. Fraisse A, Latchman M, Sharma SR, Bayburt S, Amedro P, di Salvo G, Baruteau AE. Atrial septal defect closure: indications and contra-indications. *J Thorac Dis.* 2018 Sep;10(Suppl 24):S2874-S2881. doi: 10.21037/jtd.2018.08.111. PMID: 30305947; PMCID: PMC6174144.

100. Jain S, Dalvi B. Atrial septal defect with pulmonary hypertension: when/how can we consider closure? *J Thorac Dis*. 2018 Sep;10(Suppl 24):S2890-S2898. doi: 10.21037/jtd.2018.07.112. PMID: 30305949; PMCID: PMC6174154.
101. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saidi A, Valente AM, Van Hare GF. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Apr 2;139(14):e698-e800. doi: 10.1161/CIR.0000000000000603. Erratum in: *Circulation*. 2019 Apr 2;139(14):e833-e834. PMID: 30586767.
102. Gabriels C, De Meester P, Pasquet A, De Backer J, Paelinck BP, Morissens M, Van De Bruaene A, Delcroix M, Budts W. A different view on predictors of pulmonary hypertension in secundum atrial septal defect. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 20;176(3):833-40. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.009. Epub 2014 Aug 8. PMID: 25149406.
103. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet*. 2014 May 31;383(9932):1921-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62145-5. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24725467.
104. Yang MC, Wu JR. Recent review of transcatheter closure of atrial septal defect. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018 Jul;34(7):363-369. doi: 10.1016/j.kjms.2018.05.001. Epub 2018 May 30. PMID: 30063008.
105. Luo H, Wang J, Qiao C, Zhang X, Zhang W, Song L. Evaluation of different minimally invasive techniques in the surgical treatment of atrial septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jul;148(1):188-93. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.017. Epub 2013 Oct 5. PMID: 24100102.
106. Han Y, Zhang X, Zhang F. Transcatheter and intraoperative device closure of atrial septal defect in infants under three years of age. *J Cardiothorac Surg*. 2020 Jan 8;15(1):9. doi: 10.1186/s13019-020-1063-z. PMID: 31915066; PMCID: PMC7050609.
107. Cao C, Li R, Huang J, Zhao Y, Wang Z, Xie Y, Wang S, Zhou R, Lin D, Fan L, Wei X, Zhang Z. Feasibility of Transcatheter Closure of Secundum Atrial Septal Defect in Low Weight Infants Under 2-Year-Old from a 3-year Retrospective Cohort Study. *Am J Cardiol*. 2020 Oct 1;132:133-139. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.011. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32753269.
108. De Beco G, Mambour N, Vò C, Vanhoutte L, Moniotte S, Poncelet A, Sluysmans T. Recent Experience and Follow-Up After Surgical Closure of Secundum Atrial Septal Defect in 120 Children. *Pediatr Cardiol*. 2018 Oct;39(7):1440-1444. doi: 10.1007/s00246-018-1914-8. Epub 2018 May 22. PMID: 29789918.
109. Taggart NW, Dearani JA, Hagler DJ. Late erosion of an Amplatzer septal occluder device 6 years after placement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jul;142(1):221-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.03.006. Epub 2011 Apr 3. PMID: 21463878.
110. Roberts WT, Parmar J, Rajathurai T. Very late erosion of Amplatzer septal occluder device presenting as pericardial pain and effusion 8 years after placement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 Oct 1;82(4):E592-4. doi: 10.1002/ccd.24755. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23172721.
111. Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, Cheatham JP, Hellenbrand WE, Kleinman CS. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004 Dec;63(4):496-502. doi: 10.1002/ccd.20211. PMID: 15558755.
112. Chessa M, Carminati M, Butera G, Bini RM, Drago M, Rosti L, Giamberti A, Pomè G, Bossone E, Frigiola A. Early and late complications associated with transcatheter occlusion of

- secundum atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Mar 20;39(6):1061-5. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01711-4. PMID: 11897451.
113. Lee WC, Fang CY, Huang CF, Lin YJ, Wu CJ, Fang HY. Predictors of Atrial Septal Defect Occluder Dislodgement. *Int Heart J*. 2015;56(4):428-31. doi: 10.1536/ihj.15-065. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26118595.
114. Jin M, Ding WH, Wang XF, Guo BJ, Liang YM, Xiao YY, Sun CF. Value of the Ratio of Occluder Versus Atrial Septal Length for Predicting Arrhythmia Occurrence after Transcatheter Closure in Children with Ostium Secundum Atrial Septal Defect. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Jun 20;128(12):1574-8. doi: 10.4103/0366-6999.158291. PMID: 26063356; PMCID: PMC4733748.
115. Knepp MD, Rocchini AP, Lloyd TR, Aiyagari RM. Long-term follow up of secundum atrial septal defect closure with the amplatzer septal occluder. *Congenit Heart Dis*. 2010 Jan-Feb;5(1):32-7. doi: 10.1111/j.1747-0803.2009.00358.x. PMID: 20136855.
116. Nyboe C, Olsen MS, Nielsen-Kudsk JE, Hjortdal VE. Atrial fibrillation and stroke in adult patients with atrial septal defect and the long-term effect of closure. *Heart*. 2015 May;101(9):706-11. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306552. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25691512.
117. Al-Anani SJ, Weber H, Hijazi ZM. Atrioventricular block after transcatheter ASD closure using the Amplatzer septal occluder: risk factors and recommendations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Apr 1;75(5):767-72. doi: 10.1002/ccd.22359. PMID: 20146208.

## **II – OBJETIVOS**

### **1. Objetivo primário**

- Investigar, por meio da avaliação clínica e do ecocardiograma, a relação entre a repercussão hemodinâmica da CIA e as medidas da relação entre o diâmetro do anel mitral e o diâmetro da CIA (MI/CIA) e da relação entre o diâmetro da CIA e o diâmetro do septo interatrial (CIA/septo).

### **2. Objetivo secundário**

- Descrever os pontos de corte das relações MI/CIA e CIA/septo que permitam classificar a CIA quanto a sua magnitude.

### **III – MÉTODOS**

#### **1. Desenho do estudo**

Trata-se de estudo observacional, prospectivo e transversal, realizado no laboratório de ecocardiografia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período entre outubro de 2016 e fevereiro de 2019.

#### **2. População e critérios de inclusão**

Foram selecionados para o estudo participantes com idades entre 1 mês e 18 anos, com diagnóstico de CIA isolada com orifício único durante a realização do ecocardiograma e com o devido aceite para participar.

#### **3. Critérios de exclusão**

Foram excluídos participantes com drenagem anômala de veias pulmonares, outras lesões congênitas significativas (excluindo-se forame oval permeável, regurgitações mitral, tricúspide e aórtica discretas, valva aórtica bicúspide sem estenose), cardiomiopatia (primária ou secundária), anemia crônica e hipertensão pulmonar não atribuída à presença da CIA.

#### **4. Aspectos éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade federal de Minas Gerais sob o número 57676316.9.0000.5149 com número de parecer 1.722.216 em 12 de

setembro de 2016 (Anexo 1). Todos tiveram termo de consentimento e/ou assentimento assinados (Apêndices A, B e C).

## **5. Coleta de dados**

Durante a realização do ecocardiograma, foram realizadas medidas ecocardiográficas específicas adicionais às medidas habituais segundo as diretrizes nacionais e internacionais de ecocardiografia pediátrica<sup>1-4</sup>. Logo após a realização do exame, os participantes foram submetidos à avaliação clínica sumária e de ECG e radiografia de tórax. O exame ecocardiográfico foi realizado por um dos quatro ecocardiografistas pediátricos que compõem a equipe, de acordo com a escala de trabalho. A avaliação clínica, do ECG e da radiografia de tórax também foi realizada por um dos sete cardiologistas pediátricos integrantes da equipe, conforme escala de trabalho. A avaliação ecocardiográfica foi realizada de forma cega com relação à avaliação clínica e dos exames complementares e vice-versa.

### **5.1 Avaliação clínica**

A avaliação clínica consistiu em exame do sistema cardiovascular e anamnese dirigida aos sinais de IC. Os sinais de IC pesquisados durante entrevista aos responsáveis foram taquidispneia, cansaço aos esforços, sudorese excessiva, baixo ganho ponderoestatural, infecções pulmonares de repetição e uso de medicação anticongestiva.

O exame do sistema cardiovascular foi orientado para critérios que permitissem inferir sobre o tamanho da CIA, como grau do sopro sistólico em foco pulmonar, presença de desdobramento fixo de B2, amplitude de impulsões sistólicas em borda esternal esquerda inferior e presença de sopro diastólico em foco tricúspide<sup>5</sup> (Apêndice D).

A análise do ECG e da radiografia de tórax foi realizada logo após avaliação clínica daqueles que portavam tais exames no momento. Foram considerados para análise os exames realizados até três meses antes do exame ecocardiográfico. Exames realizados no período neonatal não

foram considerados.

Os pacientes avaliados foram classificados quanto ao tamanho da CIA pela avaliação clínica (incluindo análise da radiografia de tórax e do ECG) conforme Tabela 1.

Tabela 1. Classificação do tamanho da CIA conforme critérios clínicos e de exames complementares

Parâmetros	Tamanho		
	Pequena	Média	Grande
Manifestações de ICC*1	-	-	+ ou -
Exame físico*2	Sem impulsões dignas de nota em borda esternal esquerda inferior e região subxifoidea  Desdobramento fisiológico de B2 ou desdobramento fixo duvidoso  SSE discreto (I/VI) ou ausente em foco pulmonar	Impulsões moderadas em borda esternal esquerda inferior e região subxifoidea  Desdobramento fixo de B2  SSE (II/VI) em foco pulmonar	Impulsões marcantes em borda esternal esquerda inferior e região subxifoidea  Desdobramento fixo de B2  SSE marcante ( $\geq$ III/VI) em foco pulmonar  SD em foco tricúspide
Exames complementares*3	Sem alterações dignas de nota	Aumento de AC (ICT) e reforço de trama vascular ao RX de tórax  Sinais de SVD ao ECG	Aumento de AC (ICT) e reforço de trama vascular ao RX de tórax  Sinais de SVD (com ou sem SAD) ao ECG

SSE: sopro sistólico ejetivo; SD: sopro diastólico; B2: segunda bulha; AC: área cardíaca; ICT: índice cardiorácico; SVD: sobrecarga ventricular direita; SAD: sobrecarga atrial direita. \*1 - Taquidispneia, cansaço aos esforços, baixo ganho ponderoestatural e infecções pulmonares de repetição: qualquer alteração isolada ou combinação destas. O uso de medicações anticongestivas é considerado como sinal de ICC mesmo na ausência de manifestações típicas. \*2 - Para CIA grande: presença de, pelo menos, 3 dos achados. \*3 - Analisados apenas se disponíveis (não são indispensáveis para a classificação final da CIA).

Diante de discordância de classificação entre os três parâmetros selecionados (clínica de IC, exame físico e exames complementares), o exame físico foi utilizado como critério para definir a classificação.

As incidências da radiografia de tórax utilizadas na avaliação foram posteroanterior e perfil. Foram avaliados aumento de índice cardiorácico (ICT), dilatação de tronco pulmonar e

reforço de trama vascular pulmonar. Para avaliação de ICT foram utilizados os valores de referência de normalidade até 0,55 em lactentes e 0,50 em crianças e adolescentes<sup>6</sup> e só foram considerados para avaliação os exames realizados com inspiração e posicionamento adequados.

No ECG foram avaliados sinais de SAD e SVD. O critério utilizado para diagnóstico de SAD foi amplitude de onda P maior que 2,5mm em bipolares periféricas ou fase positiva de V1. Para o diagnóstico SVD foi considerada a presença de pelo menos um dos critérios: amplitude de onda R em V1 e onda S em V6 acima do limite superior para a idade, relação entre as amplitudes de ondas R/S em V1 acima do limite superior da normalidade para a idade, presença de onda T positiva em V1 após 5 dias de vida (e abaixo de 8 anos de idade), presença de R' em V1 maior que 15mm em menores de um ano de idade e maior que 10mm em maiores de um ano de idade. Os valores de normalidade considerados foram os definidos por Davignon A e cols. (Anexo B)<sup>7</sup>.

## **5.2 Avaliação ecocardiográfica**

O ecocardiograma foi realizado com aparelho TOSHIBA modelo APLIO 400 com transdutores neonatal e pediátrico.

Foi feita avaliação do grau de repercussão em câmaras direitas de forma subjetiva, comparando-se as áreas de AD e VD com as áreas de AE e VE, respectivamente, ao modo bidimensional, no corte apical quatro câmaras<sup>8</sup>, uma vez que medidas lineares e de área de átrio e ventrículo direitos não foram consistentemente padronizadas para a população pediátrica<sup>1,3,4</sup>. Comparativamente, se as câmaras direitas apresentavam área menor, igual ou maior que as câmaras esquerdas, o aumento foi considerado ausente ou leve, moderado ou importante, respectivamente.

As medidas do septo interatrial e do diâmetro da CIA foram realizadas ao modo bidimensional, utilizando-se o corte subcostal do septo atrial, com auxílio do recurso do colorDoppler para identificação das bordas do defeito (Figura 5)<sup>1</sup>.

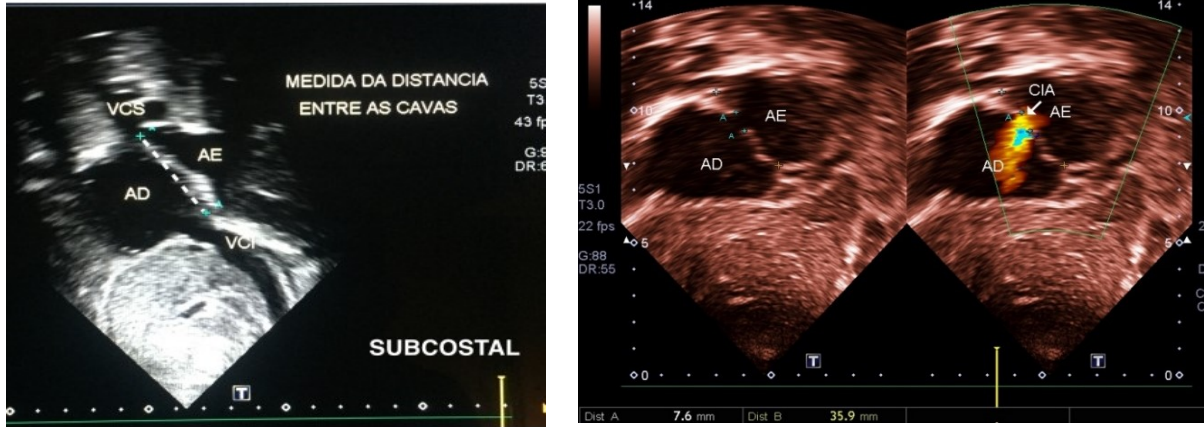


Figura 5: Medida do septo interatrial e da comunicação interatrial ao ecocardiograma. À esquerda, medida do septo interatrial (distância entre veias cavas superior e inferior) e à direita, medida da CIA com auxílio do colorDoppler.

Para a medida do tamanho do septo atrial, foi padronizada a distância vertical ao longo do mesmo, entre as desembocaduras das cavas, otimizando-se a imagem do corte subcostal do septo com este objetivo (corte “bicaval”). Para a medida da CIA, foi identificada a maior distância entre as bordas ao longo do ciclo cardíaco, basculando-se ligeiramente o transdutor em busca do maior diâmetro. Foi calculada a relação CIA/septo a fim de comparar tal medida com a repercussão em câmaras direitas. A magnitude do *shunt* através da CIA foi estimada através do cálculo da relação QP/QS<sup>1</sup>.

As medidas de diâmetros dos anéis mitral e tricúspide foram realizadas ao modo bidimensional, na protodiástole (Figura 6), entre os pontos de inserção dos folhetos, de uma interface endocárdio-cavidade à outra. Foram utilizados o corte paraesternal longitudinal eixo longo de ventrículo esquerdo e via de entrada de ventrículo direito para medidas dos diâmetros anteroposteriores (mitral e tricúspide, respectivamente) e o corte apical quatro câmaras para medidas dos diâmetros laterolaterais do anel das valvas mitral e tricúspide<sup>3</sup>. Os diâmetros foram indexados na forma de Z score utilizando-se a referência de Boston<sup>9-11</sup>. Os valores de Z score de anel tricúspide também foram utilizados para classificação do grau de repercussão da CIA em câmaras direitas. Foi calculada a relação MI/CIA a fim de comparar tal relação com repercussões em câmaras direitas.

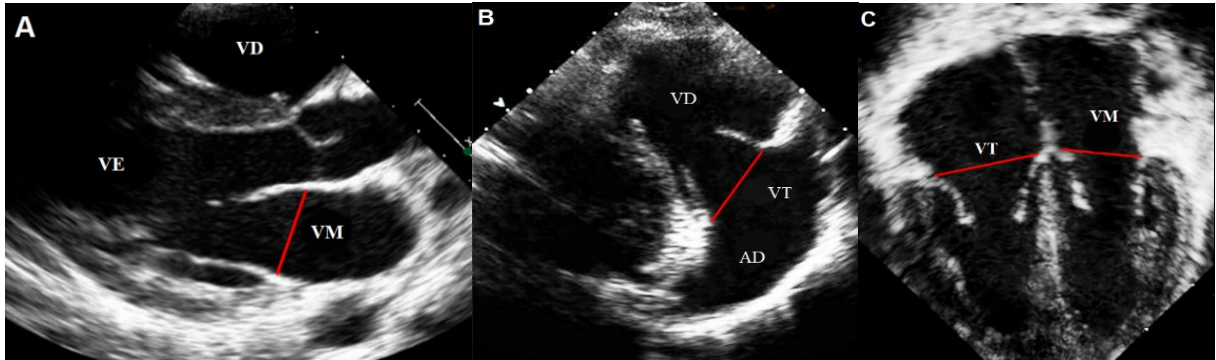


Figura 6: Local de medida dos anéis mitral e tricúspide. (A): Medida anteroposterior do anel mitral no corte diparaesternal longitudinal eixo longo do VE. (B): Medida anteroposterior do anel tricúspide no corte paraesternal longitudinal de via de entrada de ventrículo direito. (C): Medidas laterolateral dos anéis tricúspide e mitral no corte apical quatro câmaras. (Baseado em Lopez L. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram. J Am Soc Echocardiogr. 2010 May;23(5):465-95)

Foi feita a classificação do tamanho da CIA pelos critérios ecocardiográficos conforme Tabela 2. Diante de discordância de classificação entre as estimativas de AD e VD, a que apresentou maior grau de aumento foi empregada na classificação final. Todos os dados foram registrados em ficha clínica própria (Apêndice D).

Tabela 2. Classificação da magnitude da CIA segundo parâmetros ecocardiográficos

Parâmetros ecocardiográficos	Classificação da magnitude da CIA		
	CIA pequena	CIA média	CIA grande
Análise comparativa com câmaras esquerdas	Aumento leve ou ausente	Aumento moderado	Aumento significativo
Z escore do anel tricúspide	+2 a +2,5	+2,5 a +3	>+3

## 6. Análise estatística

Para a análise estatística, foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 14.0. Os resultados foram expressos em números e proporções para variáveis categóricas e médias  $\pm$  desvio-padrão para variáveis contínuas. A confirmação de distribuição normal das variáveis foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk. Proporções foram comparadas por meio do teste de qui-quadrado ou do teste de Fisher, quando apropriado. Para dados quantitativos, foi

utilizado o teste t de Student, para duas variáveis, ou o teste de ANOVA, para comparar três ou mais variáveis. O coeficiente de Pearson foi usado para verificar a correlação envolvendo variáveis quantitativas. A correlação por meio do coeficiente foi considerada como muito fraca (0,00–0,20), fraca (0,21–0,40), moderada (0,41–0,60), forte (0,61–0,80) e muito forte (0,81–1,00), seja positiva ou inversa. Foi aplicada a curva de operação característica para se avaliar sensibilidade, especificidade, os valores preditivos e a razão de verossimilhança positiva da relação CIA/septo, considerando-se a magnitude do defeito septal. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## 7. Referências bibliográficas

1. Silvestry FE, Cohen MS, Arnsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, Lang RM, Rome JJ, Wang Y; American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Aug;28(8):910-58. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.015. PMID: 26239900.
2. Silva, Carlos Eduardo Suaide et al. Normatização dos Equipamentos e Técnicas de Exame para Realização de Exames Ecocardiográficos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2004, v. 82, suppl 2 [Acessado 16 Fevereiro 2022], pp. 1-10. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2004000800001>>. Epub 09 Fev 2004. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2004000800001>.
3. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, Lai WW, Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 May;23(5):465-95; quiz 576-7. doi: 10.1016/j.echo.2010.03.019. PMID: 20451803.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003. PMID: 25559473.
5. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult, Eighth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016. Chapter 28: Atrial septal defect (739-756).
6. Bakwin H, Bakwin RM. Body build in infants:VI. Growth of the cardiac silhouette and the thoraco-abdominal cavity. *Am J Dis Child*. 1935;49(4):861–869. doi:10.1001/archpedi.1935.01970040029003.

7. Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis F, Mégèlas N, Choquette A. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatr Cardiol.* 1980;1(2):123-31.
8. Echocardiography In Pediatric And Congenital Heart Disease. From fetus to Adults. Lai, Mertens, Cohen, Geva. Wiley-Blackwell, 2009. Chapter 6: Anomalies of the atrium septum (158-174).
9. <https://zscore.chboston.org/>
10. Sluysmans T, Colan SD. Medidas estruturais e ajuste para crescimento. In: Lai WW, Cohen MS, Geva T, Mertens L, editores. *Ecocardiografia em Cardiopatias Pediátricas e Congênitas.* Wiley-Blackwell, West Sussex, Reino Unido, 2009. Capítulo 5.
11. Colan SD. Valores ecocardiográficos normais para estruturas cardiovasculares. In: Lai WW, Cohen MS, Geva T, Mertens L, editores. *Ecocardiografia em Cardiopatias Pediátricas e Congênitas.* Wiley-Blackwell, West Sussex, Reino Unido, 2009. Apêndice 1, pp 765-785.

#### IV – ARTIGO (RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO)

Título: Classificação do tamanho da comunicação interatrial segundo parâmetros ecocardiográficos e sua associação com o quadro clínico em crianças e adolescentes.

Title: Classification of atrial septal defect size according to echocardiographic parameters and its association with clinical aspects in children and adolescents.

Resumo: Introdução: A classificação do tamanho da comunicação interatrial (CIA) em crianças e adolescentes é feita com base em dados clínicos e ecocardiográficos. São escassos estudos com medidas lineares e simples ao ecocardiograma que possam subsidiar a classificação da magnitude da CIA. Objetivos: Investigar, por meio da avaliação clínica e do ecocardiograma, a relação entre a repercussão hemodinâmica da CIA e as medidas da relação entre o diâmetro do anel mitral e o diâmetro da CIA (MI/CIA) e da relação entre o diâmetro da CIA e o diâmetro do septo interatrial (CIA/septo) e descrever os pontos de corte dessas relações que permitissem classificar o defeito quanto a sua magnitude. Métodos: Estudo observacional, prospectivo e transversal com 35 pacientes com idades entre 1 mês e 18 anos, com diagnóstico de CIA isolada com orifício único. Foi feita classificação do tamanho da CIA com base em parâmetros clínicos e ecocardiográficos e estudada a associação com as medidas CIA/septo e MI/CIA. Os parâmetros utilizados foram o método clínico do sistema cardiovascular, a avaliação subjetiva da dilatação das câmaras direitas comparativamente à área das câmaras esquerdas ao ecocardiograma e o valor de Z escore do anel tricúspide. Resultados: A média de idade foi 6,3 anos, 24 participantes (69%) do sexo feminino, média da superfície corporal de 0,8m<sup>2</sup>, média da CIA de 13,5 mm e 10 com insuficiência cardíaca. A classificação clínica da CIA foi considerada pequena em 12, média em 18 e grande em cinco pacientes. Houve correlação dessa classificação com MI/CIA (coeficiente de Pearson de -0,61; p<0,001), com relação fluxo pulmonar/sistêmico (QP/QS) (coeficiente de Pearson de 0,62; p=0,002) e com CIA/septo (Pearson de 0,56; p<0,001). Houve forte correlação entre MI/CIA e CIA/septo (-0,80; p<0,001), MI/CIA e QP/QS (-0,76; p<0,001) e CIA/septo e QP/QS (0,63; p=0,001). Houve dilatação importante do ventrículo direito em 17 pacientes com correlação com Z escore do anel tricúspide (Pearson de 0,58; p<0,001). Por meio da curva de operação característica, com a variável estável a classificação da CIA segundo tamanho subjetivo de câmaras direitas, foi obtida a área abaixo da curva de 0,85 para a relação CIA/septo (intervalo de confiança de 95%: 0,70-0,99; p=0,001). O melhor ponto de corte foi de 0,27, com sensibilidade 85% e especificidade de 86,7% para diagnóstico de CIA grande. O valor preditivo positivo foi de 86% e o valor preditivo negativo foi de 85,2%, com razão de verossimilhança positiva de 6,39. Conclusões: CIA/septo e MI/CIA se associaram às classificações clínica e ecocardiográfica segundo tamanho subjetivo de câmaras direitas. Não foi possível delimitar ponto de corte para MI/CIA que permitisse classificar a magnitude da CIA. CIA/septo mostrou-se útil na detecção de CIA grande.

Palavras-chave: Comunicação interatrial. Ecocardiografia. Valva tricúspide. Septo interatrial.

**Abstract: Background:** The classification of atrial septal defect (ASD) size in children and adolescents is based on clinical and echocardiographic data. There are few studies with linear and simple measures on echocardiography that can support the classification of the magnitude of ASD. **Objectives:** To investigate, through clinical evaluation and echocardiography, the relationship between the hemodynamic repercussion of the ASD and the measurements of the relationship between the diameter of the mitral annulus and the diameter of the ASD (MI/ASD) and the relationship between the diameter of the ASD and the diameter of the interatrial septum (ASD/septum); to describe the cut-off points of these relationships that would allow classifying the ASD in terms of its magnitude. **Methods:** Observational, prospective, cross-sectional study with 35 patients aged between 1 month and 18 years, diagnosed with isolated ASD with a single orifice. Classification of the size of the ASD was performed based on clinical and echocardiographic parameters and the association with the ASD/septum and MI/ASD measurements was studied. The parameters used were the clinical method of the cardiovascular system, the subjective assessment of the dilation of the right chambers compared to the area of the left chambers on the echocardiogram and the Z-score value of the tricuspid annulus. **Results:** The mean age was 6.3 years, 24 patients (69%) were female, mean body surface area of 0.8m<sup>2</sup>, mean ASD of 13.5 mm and 10 with heart failure. The clinical classification of ASD was considered small in 12, medium in 18 and large in five patients. There was a correlation of this classification with MI/ASD (Pearson's coefficient of -0.61; p<0.001), with pulmonary/systemic flow ratio (QP/QS) (Pearson's coefficient of 0.62; p=0.002) and with ASD/septum (Pearson 0.56; p<0.001). There was a strong correlation between MI/ASD and ASD/septum (-0.80; p<0.001), MI/ASD and QP/QS (-0.76; p<0.001) and ASD/septum and QP/QS (0.63; p=0.001). There was significant right ventricular dilatation in 17 patients with a correlation with tricuspid annulus Z score (Pearson 0.58; p<0.001). Through the receiver operating characteristic curve, with the stable variable the classification of the ASD according to the subjective size of the right chambers, an area under the curve of 0.85 was obtained for the ASD/septum ratio (95% confidence interval: 0.70-0.99; p=0.001). The best cut-off point was 0.27, with a sensitivity of 85% and a specificity of 86.7% for the diagnosis of large ASD. The positive predictive value was 86% and the negative predictive value was 85.2%, with a positive likelihood ratio of 6.39. **Conclusions:** ASD/septum and MI/ASD were associated with clinical and echocardiographic classifications according to subjective right chamber size. It was not possible to define a cut-off point for MI/ASD that would allow classifying the magnitude of the ASD. ASD/septum has been shown to be useful in detecting large ASD.

Keywords: Heart septal defects, atrial. Echocardiography. Tricuspid valve. Atrial septum.

## Introdução

A comunicação interatrial (CIA) é uma alteração estrutural do coração presente ao nascimento que permite a mistura de sangue entre os átrios direito e esquerdo, através da falha no septo atrial ou em estruturas adjacentes. A CIA isolada é a terceira malformação cardíaca mais frequente, correspondendo a cerca de 15% do total de cardiopatias congênitas<sup>1</sup>. A prevalência da CIA é duas vezes maior entre os indivíduos do sexo feminino se comparado aos do sexo masculino<sup>2-8</sup>.

Apenas cerca de 20% dos casos de CIA estão relacionados a síndromes genéticas, doença ou exposição materna a teratógenos, sendo os 80% restantes dos acometimentos sem fator de risco identificado<sup>9</sup>. Ocorre história familiar positiva de CIA em 2% dos casos<sup>10</sup>.

As comunicações interatriais são classificadas em seis tipos de acordo com sua localização: *ostium secundum*, vestibular, *ostium primum*, seio venoso superior, seio venoso inferior e seio coronário. A localização da lesão não interfere nos efeitos hemodinâmicos, mas sua classificação é importante devido à influência na escolha do tratamento e da técnica cirúrgica<sup>11</sup>.

Quanto à fisiopatologia, a CIA é marcada pela presença de *shunt* no sentido esquerda-direita através do defeito, hiperfluxo pulmonar e sobrecarga de volume de câmaras direitas. O aumento de pressão em átrio esquerdo (AE) e capilar pulmonar (PCP), levando à congestão pulmonar e ao aumento reflexo da pressão arterial pulmonar (PAP) não são esperados na CIA, pois a presença do defeito promove alívio de pressão em átrio esquerdo, o que atenua o risco de elevação de PCP<sup>12</sup>. Em caso de hiperfluxo muito aumentado ao longo de anos ou décadas, pode ocorrer hipertrofia da camada muscular dos vasos pulmonares e seu remodelamento, com desenvolvimento de fibrose e aumento da resistência vascular pulmonar e hipertensão pulmonar (HP) irreversível com inversão do sentido do *shunt* ao nível da comunicação, caracterizando a síndrome de Eisenmenger<sup>11</sup>.

A variável anatômica que determina primariamente o estado funcional do paciente é o tamanho do defeito. Defeitos pequenos ou médios caracterizam-se pela restrição ao *shunt* primariamente no nível da CIA. Nos defeitos classificados como grandes, a magnitude do *shunt* depende essencialmente da relação entre as complacências dos ventrículos direito (VD) e esquerdo

(VE)<sup>12</sup>.

A incidência de HP em crianças é baixa, representando menos de 5% dos casos<sup>13</sup>. Ocorre geralmente nas grandes lesões com grandes *shunts* e é influenciada por fatores genéticos. A síndrome de Eisenmenger ocorre em cerca de 5-10% dos casos de HP<sup>14</sup>.

Com relação à evolução natural da CIA, é sabido que pode haver fechamento espontâneo, redução ou aumento do diâmetro da mesma<sup>1</sup>. O desfecho depende muito do tamanho da lesão, da localização e idade de diagnóstico. A CIA *ostium secundum* é a única que pode apresentar fechamento espontâneo. Há maior chance de fechamento em casos de lesões pequenas e menor idade ao diagnóstico<sup>15-22</sup>.

No paciente assintomático, a suspeita clínica de CIA se faz por meio de alterações do exame cardiovascular, como sopro sistólico em borda esternal esquerda alta, sopro diastólico em foco tricúspide, desdobramento amplo e fixo de segunda bulha (B2), impulsões de VD em borda esternal esquerda inferior e hiperfonese de B2 em caso de hipertensão pulmonar associada<sup>11</sup>.

Apesar de a maioria das crianças ser assintomática, lesões maiores podem provocar sintomas como ganho de peso insuficiente, crescimento restrito, taquidispneia, infecções respiratórias recorrentes e intolerância ao exercício<sup>11</sup>. Arritmias relacionadas à CIA são raras na infância<sup>23</sup>. Na síndrome de Eisenmenger, ocorrem cianose crônica, dispneia, síncope, susceptibilidade a infecções e redução importante da expectativa de vida<sup>11</sup>.

Podem ser encontrados sinais de sobrecarga de átrio direito (AD) e/ou VD ao eletrocardiograma (ECG). À radiografia de tórax podem estar presentes aumento do índice cardiorácico (ICT) às custas de dilatação de câmaras direitas, bem como aumento de trama vascular pulmonar<sup>11</sup>.

O ecocardiograma transtorácico é o método mais utilizado para diagnóstico e avaliação da CIA nas crianças. Na maioria das vezes é suficiente para definição adequada da lesão e suas repercussões, dispensando outros métodos, sendo possível obter informações sobre o tamanho, número e localização da lesão, a magnitude e direção do *shunt*, presença e grau de dilatação de câmaras direitas, tronco pulmonar e seus ramos, estimativa de pressão sistólica de artéria pulmonar, presença e grau de hipertrofia ventricular, avaliação da função sistodiastólica e associação com outras malformações<sup>24</sup>.

Para a descrição dos defeitos em relação ao tamanho, são utilizados comumente a medida linear do defeito (maior diâmetro), sua relação com o tamanho do septo atrial (relação diâmetro da CIA/medida linear do septo atrial), a repercussão em câmaras direitas (sinais de sobrecarga volumétrica) e a medida da relação fluxo pulmonar/fluxo sistêmico (QP/QS). A medida da relação diâmetro da CIA/medida linear do septo atrial tem sido empregada informalmente na prática clínica, sem sistematização por meio de estudo e sem pontos de corte confiáveis para classificação de tamanho. A medida do QP/QS ao ecocardiograma encerra grande limitação representada pela baixa reprodutibilidade<sup>25</sup>.

O objetivo do estudo foi investigar, por meio da avaliação clínica e do ecocardiograma, a relação entre a repercussão hemodinâmica da CIA e as medidas da relação entre o diâmetro do anel mitral e o diâmetro da CIA (MI/CIA) e da relação entre o diâmetro da CIA e o diâmetro do septo interatrial (CIA/septo). O objetivo secundário foi descrever os pontos de corte dessas relações que permitissem classificar o defeito quanto a sua magnitude.

## **Métodos**

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e transversal realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período entre outubro de 2016 e fevereiro de 2019. Foram incluídos 35 participantes com idades de 1 mês a 18 anos, com diagnóstico de CIA isolada com orifício único durante a realização do ecocardiograma e com o devido aceite para participar. Todos tiveram termo de consentimento e/ou assentimento assinados (Apêndices A, B e C).

Os critérios de exclusão foram presença de drenagem anômala de veias pulmonares, outras lesões congênitas significativas (excluindo-se forame oval permeável, regurgitações mitral, tricúspide e aórtica discretas, valva aórtica bicúspide sem estenose), cardiomiopatia (primária ou secundária), anemia crônica e hipertensão pulmonar não atribuída à presença da CIA.

Os participantes foram submetidos ao exame ecocardiográfico e à avaliação clínica sumária e de ECG e radiografia de tórax. O exame ecocardiográfico foi realizado por um dos quatro ecocardiografistas pediátricos que compõem a equipe, de acordo com a escala de trabalho. A

avaliação clínica, do ECG e da radiografia de tórax também foi realizada por um dos sete cardiologistas pediátricos integrantes da equipe, conforme escala de trabalho. A avaliação ecocardiográfica foi realizada de forma cega com relação à avaliação clínica e dos exames complementares e vice-versa.

A avaliação clínica consistiu em exame do sistema cardiovascular e anamnese dirigida aos sinais de insuficiência cardíaca (IC). Na história clínica foi pesquisada presença de taquidispneia, cansaço aos esforços, sudorese excessiva, baixo ganho ponderoestatural, infecções pulmonares de repetição e uso de medicação anticongestiva.

O exame do sistema cardiovascular foi orientado para critérios que permitissem inferir sobre o tamanho da CIA, como grau do sopro sistólico em foco pulmonar, presença de desdobramento fixo de B2, amplitude de impulsões sistólicas em borda esternal esquerda inferior e presença de sopro diastólico em foco tricúspide<sup>12</sup>.

Foram considerados para análise eletrocardiogramas e radiografias de tórax realizados até três meses antes do exame ecocardiográfico e fora do período neonatal. As incidências da radiografia de tórax utilizadas na avaliação foram posteroanterior e perfil. Foram avaliados aumento de ICT, dilatação de tronco pulmonar e reforço de trama vascular pulmonar. Para avaliação de ICT foram utilizados os valores de referência de normalidade até 0,55 em lactentes e 0,50 em crianças e adolescentes<sup>26</sup> e só foram considerados para avaliação os exames realizados com inspiração e posicionamento adequados.

No ECG foram avaliados sinais de sobrecarga atrial direita (SAD) e sobrecarga ventricular direita (SVD). O critério utilizado para diagnóstico de SAD foi amplitude de onda P maior que 2,5mm em bipolares periféricas ou fase positiva de V1. Para o diagnóstico de SVD foi considerada a presença de pelo menos um dos critérios: amplitude de onda R em V1 e onda S em V6 acima do limite superior para a idade, relação entre as amplitudes de ondas R/S em V1 acima do limite superior da normalidade para a idade, presença de onda T positiva em V1 após 5 dias de vida (e abaixo de 8 anos de idade), presença de R' em V1 maior que 15mm em menores de um ano de idade e maior que 10mm em maiores de um ano de idade. Os valores de normalidade considerados foram os definidos por Davignon A e cols. (Anexo B)<sup>27</sup>.

Os pacientes avaliados foram classificados quanto ao tamanho da CIA pela avaliação clínica

(incluindo a análise da radiografia de tórax e do ECG) conforme a Tabela 1 da parte de métodos.

O ecocardiograma foi realizado com aparelho TOSHIBA modelo APLIO 400 com transdutores neonatal e pediátrico.

A avaliação do grau de repercussão em câmaras direitas foi realizada de forma subjetiva, comparando-se as áreas de AD e VD com as áreas de AE e VE, respectivamente, ao modo bidimensional, no corte apical quatro câmaras<sup>28</sup>, uma vez que medidas lineares e de área de átrio e ventrículo direitos não foram consistentemente padronizadas para a população pediátrica<sup>24,29,30</sup>. Comparativamente, se as câmaras direitas apresentavam área menor, igual ou maior que as câmaras esquerdas, o aumento foi considerado ausente ou leve, moderado ou importante, respectivamente.

As medidas do septo interatrial e do diâmetro da CIA foram realizadas ao modo bidimensional, utilizando-se o corte subcostal do septo atrial, com auxílio do recurso do colorDoppler para identificação das bordas do defeito<sup>24</sup>. Para a medida do tamanho do septo atrial, foi padronizada a distância vertical ao longo do mesmo, entre as desembocaduras das cavas, otimizando-se a imagem do corte subcostal do septo com este objetivo (corte “bicaval”). Para a medida da CIA, foi identificada a maior distância entre as bordas ao longo do ciclo cardíaco, basculando-se ligeiramente o transdutor em busca do maior diâmetro. Foi calculada a relação CIA/septo a fim de comparar tal medida com a repercussão em câmaras direitas. A magnitude do *shunt* através da CIA foi estimada através do cálculo da relação QP/QS<sup>24</sup>.

As medidas de diâmetros dos anéis mitral e tricúspide foram realizadas ao modo bidimensional, na protodiástole. Foram utilizados o corte paraesternal longitudinal eixo longo de ventrículo esquerdo e via de entrada de ventrículo direito para medidas dos diâmetros anteroposteriores (mitral e tricúspide, respectivamente) e o corte apical quatro câmaras para medidas dos diâmetros laterolaterais do anel das valvas mitral e tricúspide<sup>29</sup>. Os diâmetros foram indexados na forma de Z score utilizando-se a referência de Boston<sup>31-33</sup>. Os valores de Z score de anel tricúspide também foram utilizados para classificação do grau de repercussão da CIA em câmaras direitas. Foi calculada a relação MI/CIA a fim de comparar tal relação com repercussões em câmaras direitas.

Foi feita a classificação do tamanho da CIA pelos critérios ecocardiográficos conforme Tabela

2 da parte de métodos.

### **Análise estatística**

Para a análise estatística, foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 14.0. Os resultados foram expressos em números e proporções para variáveis categóricas e médias  $\pm$  desvio-padrão para variáveis contínuas. A confirmação de distribuição normal das variáveis foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk. Proporções foram comparadas por meio do teste de qui-quadrado ou do teste de Fisher, quando apropriado. Para dados quantitativos, foi utilizado o teste t de Student, para duas variáveis, ou o teste de ANOVA, para comparar três ou mais variáveis. O coeficiente de Pearson foi usado para verificar a correlação envolvendo variáveis quantitativas. A correlação por meio do coeficiente foi considerada como muito fraca (0,00–0,20), fraca (0,21–0,40), moderada (0,41–0,60), forte (0,61–0,80) e muito forte (0,81–1,00), seja positiva ou inversa. Foi aplicada a curva de operação característica para se avaliar sensibilidade, especificidade, os valores preditivos e a razão de verossimilhança positiva da relação CIA/septo, considerando-se a magnitude do defeito septal. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

### **Resultados**

#### 1. Características da população

Foram selecionados para o estudo 35 participantes, com média de idade de 6,3 anos variando de 0,4 a 17,2 anos, sendo 69% (n=24) do sexo feminino. As médias de peso, altura e superfície corporal foram de 21,2 kg, 112 cm e 0,8 m<sup>2</sup>, respectivamente. Comorbidades estavam presentes em 14% dos participantes (n=5), sendo elas asma (3), síndrome genética em investigação (1) e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor em propedêutica (1).

Os achados ao exame físico estão sumarizados no Gráfico 1. Pela história clínica, foi

diagnosticada IC em dez participantes (29%). Dentre eles, oito apresentavam cansaço aos esforços, dois apresentavam ganho de peso insuficiente e um relatou pneumonia de repetição. Somente três estavam em uso de furosemida. Não havia uso de outras medicações.

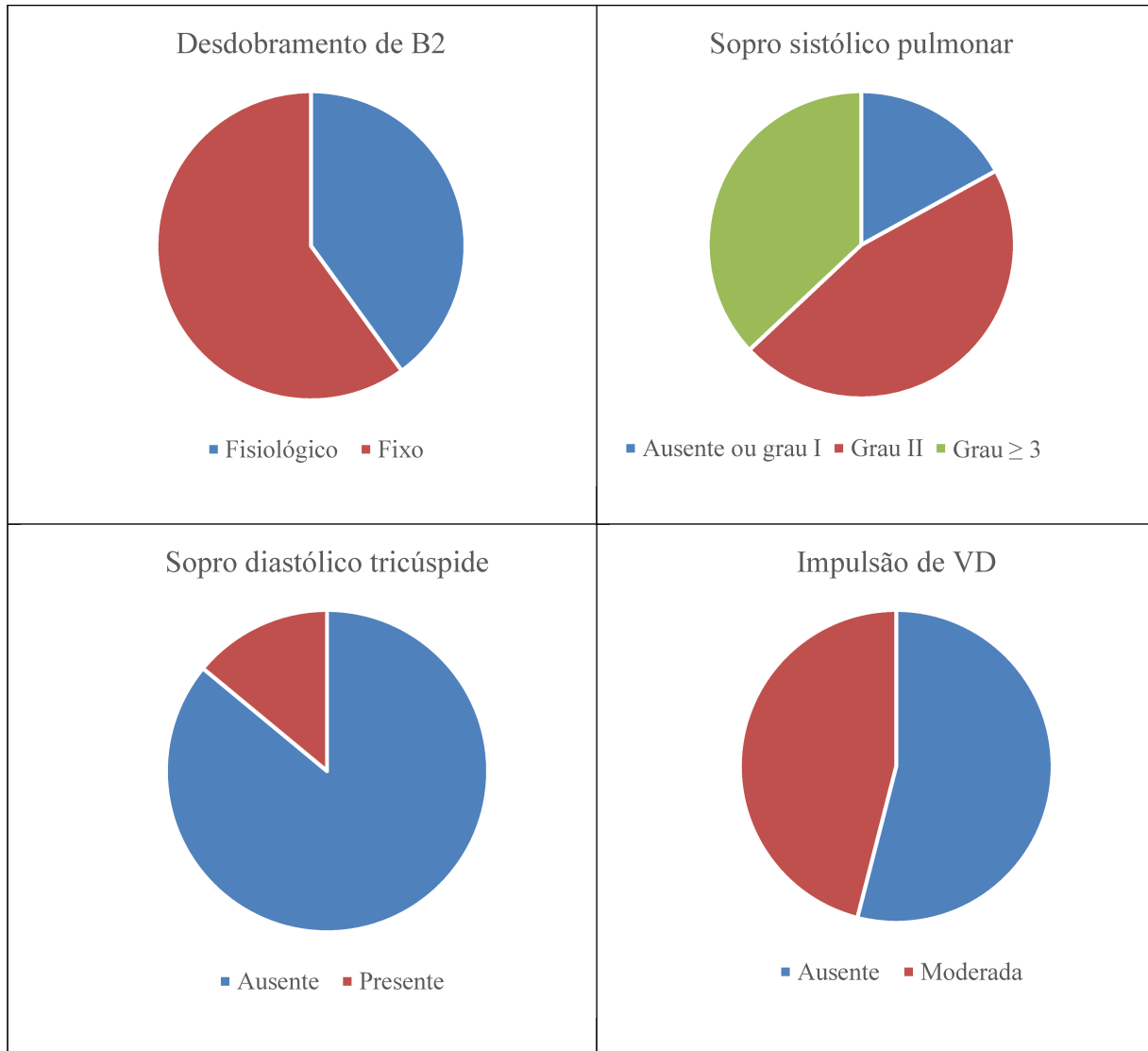


Gráfico 1. Características da população segundo achados de exame físico

## 2. Achados do ecocardiograma transtorácico

Todos os participantes apresentavam CIA tipo *ostium secundum* (CIA-OS). Os dados obtidos ao ecocardiograma estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3. Medidas e cálculo de relação entre medidas ecocardiográficas.

Variável	Média	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão
Diâmetro CIA (mm)	13,46	2,70	37,70	8,33
MI / CIA - LL	2,04	0,62	6,30	1,49
MI/CIA - AP	2,00	0,52	6,80	1,48
CIA/septo	0,30	0,06	0,65	0,15
QP/QS*	2,56	1,10	4,48	0,99
Diâmetro AT - LL (mm)	23,38	14,40	38,60	5,14
Z escore AT - LL	+ 1,40	-1,63	+ 5,28	1,74
Diâmetro AT - AP (mm)	22,48	10,90	37,40	5,77
Z escore AT - AP	+1,11	-2,34	+3,76	1,28
Diâmetro AM - LL (mm)	18,18	11,40	25,80	3,41
Z escore AM - LL	-0,39	-2,34	+2,09	1,15
Diâmetro AM - AP (mm)	17,87	9,80	25,40	3,25
Z escore AM - AP	-0,07	-1,89	+1,93	0,91

AM: anel mitral; AP: medida anteroposterior; AT: anel tricúspide; CIA: comunicação interatrial; CIA/septo: diâmetro comunicação interatrial / diâmetro septo interatrial; LL: medida laterolateral; MI/CIA: diâmetro anel mitral /diâmetro comunicação interatrial; mm: milímetros; QP/QS: fluxo pulmonar/ fluxo sistêmico. \*Dados obtidos de 23 (66%) participantes.

### 3. Associação entre as variáveis

#### a) Sexo

Não houve associação entre sexo e quaisquer variáveis estudadas, sejam as clínicas (como idade, peso, altura, superfície corporal e achados ao exame físico) ou ecocardiográficas (como diâmetro da CIA, relação CIA/septo interatrial, relação anel mitral/CIA, diâmetros e Z escore dos anéis tricúspide e mitral, relação QP/QS).

## b) Sintomas e/ou sinais

Os parâmetros pesquisados ao exame físico se associaram às variáveis ecocardiográficas conforme Tabela 4.

Tabela 4. Associação entre parâmetros clínicos e ecocardiográficos

Parâmetro Clínico	Valor p					
	MI/CIA - AP	MI/CIA-LL	CIA/septo	QP/QS	Dilatação de câmaras direitas - avaliação subjetiva	Dilatação de câmaras direitas - Z score AT
Impulsões de VD	0,028	0,018	0,155	0,359	0,025	0,562
Desdobramento de B2	<0,001	<0,001	<0,001	0,006	<0,001	0,128
Sopro sistólico pulmonar	0,015	0,006	0,022	0,037	0,002	0,414
Sopro diastólico tricúspide	0,055	0,045	0,015	0,016	0,299	0,019

AP: medida anteroposterior; AT: anel tricúspide; B2: segunda bulha; CIA/septo: diâmetro comunicação interatrial / diâmetro septo interatrial; LL: medida laterolateral; MI/CIA: diâmetro anel mitral /diâmetro comunicação interatrial; QP/QS: fluxo pulmonar/ fluxo sistêmico; VD:ventrículo direito.

Não houve diferença quanto à presença de IC em relação à idade (6,1 anos versus 6,7 anos, grupo sem e com IC, respectivamente,  $p = 0,70$ ), sexo (29,2% do sexo feminino e 27,3% do sexo masculino com IC,  $p=1,00$ ) e a superfície corpórea (0,79 versus 0,82 m<sup>2</sup>,  $p = 0,79$ ), bem como com relação às variáveis ecocardiográficas, conforme demonstrado na Tabela 5.

Com relação à classificação clínica da CIA, conforme parâmetros descritos na parte de métodos, foram 12 classificadas como pequenas, 18 médias e cinco grandes. A correlação entre a

magnitude da CIA pela classificação clínica e os achados ecocardiográficos está sumarizada na Tabela 6.

Tabela 5. Associação entre insuficiência cardíaca e variáveis ecocardiográficas

Variáveis	Valor médio		
	Com IC	Sem IC	Valor p
Diâmetro CIA (mm)	16,50	12,48	0,176
CIA/septo	0,35	0,27	0,178
MI/CIA - AP	1,75	2,10	0,540
MI/CIA - LL	1,70	2,17	0,407

AP: medida anteroposterior; CIA/septo: diâmetro comunicação interatrial / diâmetro septo interatrial; IC: insuficiência cardíaca; LL: medida laterolateral; MI/CIA: diâmetro anel mitral /diâmetro comunicação interatrial.

Tabela 6. Correlação entre tamanho da CIA pela classificação clínica e variáveis ecocardiográficas

Variáveis ecocardiográficas	Coefficiente de Pearson / Spearman	Valor p
Tamanho CIA – avaliação subjetiva de câmaras direitas	0,52	0,001
Tamanho CIA – avaliação Z score AT	0,26	0,135
Z score AT - AP	0,34	0,045
Z score AT - LL	0,34	0,048
CIA/septo	0,56	<0,001
QP/QS	0,62	0,002
MI/CIA - AP	-0,58	<0,001
MI/CIA - LL	-0,61	<0,001

AP: medida anteroposterior; AT: anel tricúspide; CIA: comunicação interatrial; CIA/septo: diâmetro comunicação interatrial / diâmetro septo interatrial; LL: medida laterolateral; MI/CIA: diâmetro anel mitral /diâmetro comunicação interatrial; QP/QS: fluxo pulmonar/ fluxo sistêmico

## c) Variáveis obtidas pelo ecocardiograma

As relações de diâmetros MI/CIA apresentaram forte correlação inversa com a medida CIA/SIA. O coeficiente de Pearson com a medida anteroposterior foi de -0,80 ( $p < 0,001$ ) e com a medida laterolateral foi de -0,80 ( $p < 0,001$ ). Houve forte correlação inversa também com a medida QP/QS, com coeficiente de Pearson de -0,71 ( $p < 0,001$ ) para a medida anteroposterior e de -0,76 ( $p < 0,001$ ) para a medida laterolateral.

A relação de diâmetros CIA/septo também apresentou forte correlação com a relação QP/QS com coeficiente de Pearson de 0,63 ( $p = 0,001$ ).

Tabela 7. Correlação entre grau de dilatação de câmaras direitas segundo avaliação subjetiva e variáveis ecocardiográficas

Variáveis	Dilatação de câmaras direitas			Coeficiente de Pearson	Valor p
	Leve	Moderada	Importante		
Diâmetro CIA mm	5,15	11,80	17,37	0,61/0,66 AD/VD	<0,001 AD/VD
MI/CIA - AP	4,07	1,78	1,24	-0,75	<0,001
MI/CIA - LL	4,15	1,86	1,25	-0,77	< 0,001
CIA/septo	0,13	0,29	0,36	0,62	<0,001
QP/QS	1,19	2,45	3,05	0,61	0,002
Z escore AT - AP	-0,17	1,00	1,66	0,58	<0,001
Z escore AT - LL	-0,17	1,17	2,06	0,50	0,002

AD: átrio direito AP: medida anteroposterior; AT: anel tricúspide; CIA: comunicação interatrial; CIA/septo: diâmetro comunicação interatrial / diâmetro septo interatrial; LL: medida laterolateral; MI/CIA: diâmetro anel mitral /diâmetro comunicação interatrial; QP/QS: fluxo pulmonar/ fluxo sistêmico; VD: ventrículo direito.

À avaliação subjetiva do tamanho das câmaras direitas comparativamente às câmaras esquerdas, 17 apresentavam aumento importante de ventrículo direito, oito apresentaram

aumento moderado e dez apresentavam aumento leve ou não apresentavam aumento. No tocante ao átrio direito, 20 apresentaram aumento importante, sete apresentaram aumento moderado e oito não apresentaram aumento do átrio ou o aumento foi considerado leve. A correlação entre o grau de dilatação de câmaras direitas e as variáveis ecocardiográficas está demonstrada na Tabela 7.

Considerando-se o Z score do anel tricúspide para classificação do tamanho das CIAs, foram encontradas 25 pequenas, cinco médias e cinco grandes. Tal classificação não apresentou associação com a classificação clínica da CIA nem com a classificação ecocardiográfica segundo avaliação subjetiva de câmaras direitas. No Gráfico 2 observa-se a relação entre a classificação clínica do tamanho da CIA e o Z score do anel tricúspide.

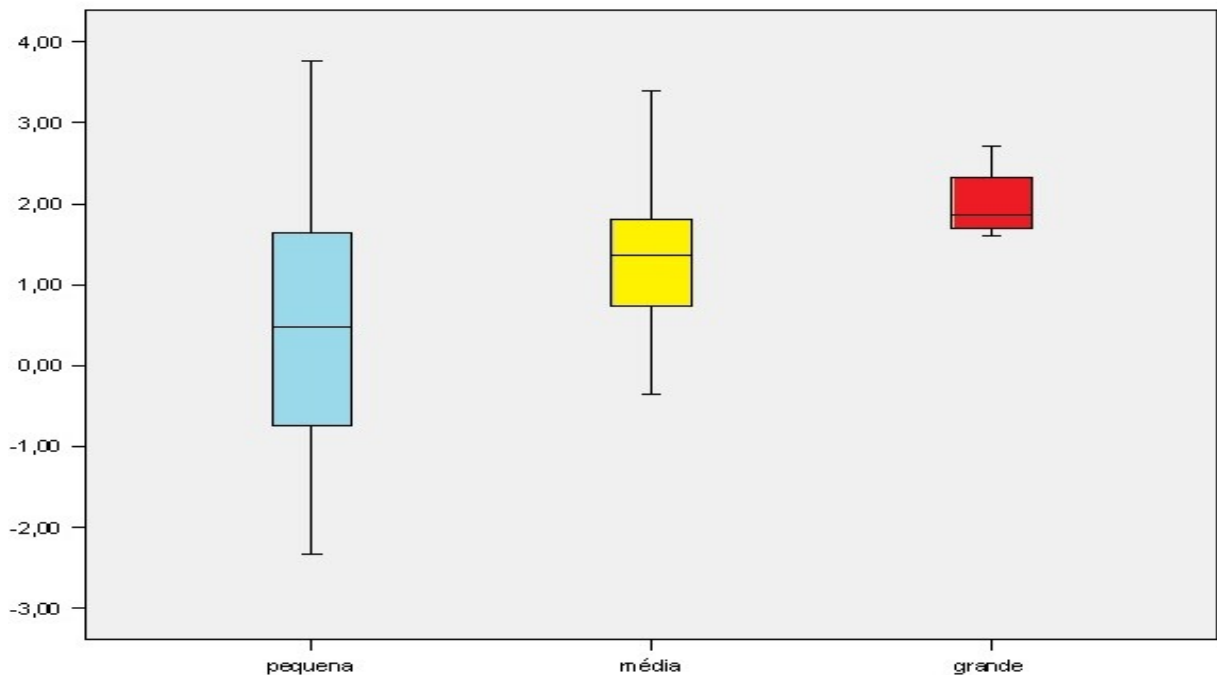
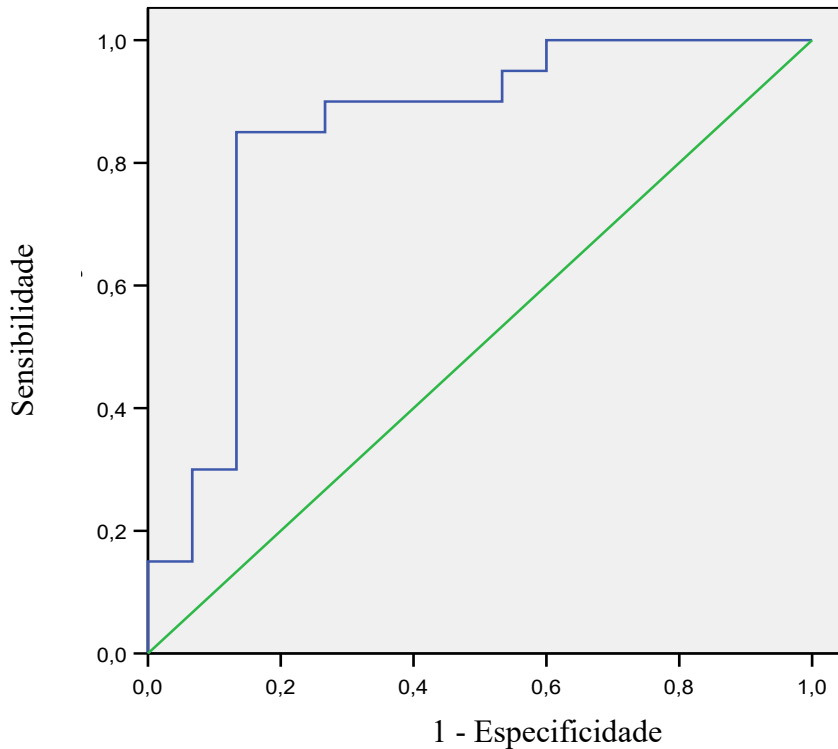


Gráfico 2: Diagrama de caixa (gráfico *boxplot*) com os valores máximo, mínimo e médio de Z score do anel tricúspide (medida anteroposterior), no eixo da ordenada, de acordo com a classificação clínica da CIA, no eixo da abscissa.

#### 4. Curva de operação característica

Aplicando-se a curva de operação característica, considerando-se a variável estável a classificação do defeito do septo atrial segundo tamanho subjetivo de câmaras direitas, foi

obtida a área abaixo da curva de 0,85 para a relação CIA/septo. A curva e os dados com o valor de p e os intervalos de confiança de 95% estão demonstrados no Gráfico 3. O melhor ponto de corte foi de 0,271 e apresentou uma sensibilidade 85% e uma especificidade de 86,7% para diagnóstico de CIA grande. O valor preditivo positivo (VPP) foi de 76% e o valor preditivo negativo (VPN) foi de 85,2%. A razão de verossimilhança positiva foi de 6,39.



Área	Valor p	Intervalo de confiança (95%)	
		Limite inferior	Limite superior
0,847	0,001	0,701	0,992

Gráfico 3: Curva de operação característica para a relação CIA/septo (linha em azul), e gráfico com os dados da área sob a curva, valor-p e intervalo de confiança, considerando-se a variável estável a classificação do defeito do septo atrial segundo tamanho subjetivo de câmaras direitas. Eixo da ordenada: sensibilidade; eixo da abscissa: 1 – especificidade.

Aplicando-se a curva de operação característica, considerando-se a variável estável a classificação do defeito do septo atrial segundo tamanho subjetivo de câmaras direitas, foi obtida a área abaixo da curva de 0,14 para a relação MI/CIA conforme o Gráfico 4.

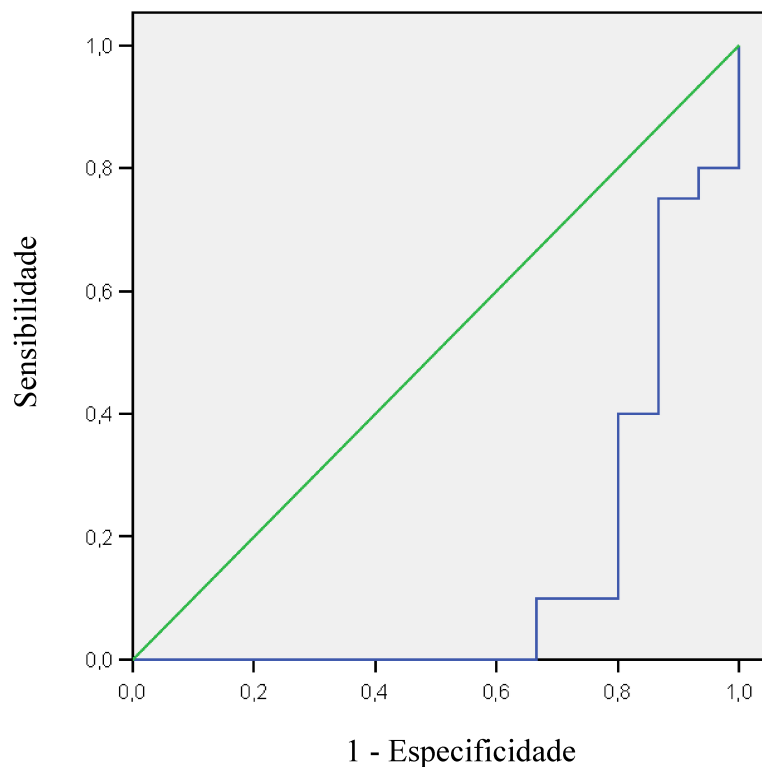


Gráfico 4: Curva de operação característica para a relação MI/CIA (linha em azul) considerando-se a variável estável a classificação do defeito do septo atrial segundo tamanho subjetivo de câmaras direitas. Eixo da ordenada: sensibilidade; eixo da abscissa: 1 – especificidade.

## Discussão

Os principais achados deste estudo, conforme os objetivos primários, foram a forte correlação inversa entre a relação MI/CIA e a classificação clínica da CIA, e a probabilidade de 6,39 de diagnóstico de CIA grande segundo o tamanho subjetivo de câmaras direitas por meio da relação CIA/septo superior a 0,271.

A forma universal usada por cardiologistas para classificar o tamanho da CIA é baseada em vários fatores subjetivos clínico-ecocardiográficos. São avaliados a presença de sintomas, as alterações ao exame físico e os achados do ecocardiograma. Considerando-se que na faixa etária pediátrica há grande variabilidade de valores de superfície corporal, a medida de diâmetro isolada da CIA não é um parâmetro adequado para quantificar a magnitude da lesão. Para esta avaliação, são levados em consideração outros parâmetros, como a relação QP/QS<sup>24</sup>, a relação de diâmetros CIA/septo interatrial e avaliação do grau de dilatação de câmaras direitas<sup>25,28</sup>.

Para a população pediátrica, não existem valores de normalidade de medidas de VD. Para medidas de AD existem dados escassos na literatura, que ainda necessitam de validação<sup>29</sup>. Sendo assim, a avaliação de dilatação de câmaras direitas é feita rotineiramente de forma subjetiva, comparando-se, visualmente, ao modo bidimensional, a área das câmaras direitas com a das câmaras esquerdas no corte apical quatro câmaras. A relação QP/QS apesar de ser uma medida objetiva, é muito passível de erros e de execução laboriosa<sup>34</sup>. Não existem na literatura trabalhos que avaliem a relação CIA/septo para classificação da magnitude da CIA.

As medidas escolhidas no presente estudo foram as relações MI/CIA e CIA/septo como forma de indexar a medida da CIA a uma estrutura cardíaca e que apresentasse medida de fácil execução. A medida da CIA ao ecocardiograma foi realizada por meio de medida de modo unidimensional, que foi o seu maior diâmetro. Considerando-se que as lesões podem ser assimétricas, as medidas de diâmetro realizadas podem não refletir, necessariamente, o maior diâmetro da lesão. A medida mais fidedigna seria o cálculo de área da comunicação, que é possível através do ecocardiograma 3D e da ressonância magnética, porém são exames pouco disponíveis na prática clínica<sup>35,36</sup>. Dessa maneira, para evitar maiores vieses, as medidas do diâmetro foram realizadas com imagens com boa qualidade técnica e utilizando o mesmo corte subcostal em todos os pacientes, corte esse muito parecido com o corte esôfago médio bicaval do ecocardiograma transesofágico, o qual é usado para guiar o fechamento percutâneo da CIA com prótese<sup>24</sup>. Boon e cols. demonstraram que o ecocardiograma 2D é um método confiável para a medida do diâmetro da CIA, especialmente nos casos em que o septo é firme, correspondendo cerca de 85% dos casos de CIA-OS<sup>37</sup>.

A medida MI/CIA apresentou forte correlação inversa com a classificação clínica da CIA e com a classificação pela avaliação subjetiva de câmaras direitas. Apesar disso, não foi possível delimitar pontos de corte desta variável para classificação do tamanho do defeito. Embora seja intuitivo imaginar que, quanto menor a relação, maior o tamanho da CIA – maior escape de sangue para o AD, com déficit de enchimento do VE e de desenvolvimento do anel mitral – pode-se especular que tal relação não seja tão linear com o tamanho da CIA a ponto de permitir qualificação assertiva de tamanho.

A medida CIA/septo apresentou moderada correlação com a classificação clínica da CIA e forte correlação com a classificação pela avaliação subjetiva de câmaras direitas. Não foi possível delimitar pontos de corte para classificação da magnitude da CIA considerando-se a sua

classificação clínica. Tal achado talvez possa ser explicado pelo pequeno número de CIAs grandes classificadas pelo método clínico. Foi encontrado ponto de corte para a relação CIA/septo de 0,271 para identificação das CIAs grandes em comparação com a avaliação subjetiva do tamanho das câmaras direitas. Por outro lado, não foi possível delimitar ponto de corte para identificação das CIAs médias, talvez também pelo pequeno número de participantes com CIA média segundo a classificação pela avaliação subjetiva de câmaras direitas.

Há estudos sobre medidas de CIA e bordas residuais com relação ao anel mitral, comparando aquelas obtidas pelo ecocardiograma bi e tridimensional<sup>38,39</sup>, uma vez que há flutuação do defeito septal durante o ciclo cardíaco. Entretanto, não foram feitas as relações de medidas descritas no presente estudo, impossibilitando uma interpretação à luz da literatura.

No que se refere à relação QP/QS é um dos parâmetros utilizados nas diretrizes para indicação de fechamento da CIA na população adulta<sup>40</sup>. Apresentou forte correlação com as medidas MI/CIA, CIA/septo e com a classificação clínica e ecocardiográfica da CIA pela avaliação subjetiva de câmaras direitas. Pode apresentar grande variabilidade<sup>25</sup> devido ao próprio modo de cálculo da relação, pois são necessárias quatro medidas para sua realização, sendo elas o raio e a integral velocidade-tempo de via de saída de VD e VE. O erro em qualquer uma das quatro medidas pode alterar o valor final da relação. Além disso, a medida do raio é elevada ao quadrado para o cálculo da relação, o que faz com que um erro na medida do raio se eleve ao quadrado no cálculo<sup>34</sup>. Na prática clínica é comum a repetição da medida quando o ecocardiografista encontra valor que julgue não ser compatível com os demais achados ao ecocardiograma. Sendo assim, o modo de fazer tal medida apresenta um viés subjetivo. No protocolo de coleta dos dados do estudo não foi limitado o número de repetições de medidas para o cálculo da relação QP/QS, ficando a critério do ecocardiografista escolher o valor do cálculo que julgasse ser mais fidedigno. Esse viés de subjetividade pode ter contribuído para o achado de uma forte correlação desta medida com as demais variáveis estudadas.

A medida de Z score de anel tricúspide apresentou fraca correlação com a classificação clínica da CIA e moderada com a classificação pela avaliação subjetiva de câmaras direitas. Uma explicação para tais achados pode ser a falta de normalização dos valores de referência de Z score para medidas de anel tricúspide na literatura. Apesar da padronização do modo de medida dos estudos mais recentes e de seu maior número amostral se comparados com estudos mais antigos<sup>41-43</sup>, ainda existem diferenças entre os nomogramas, que resultam em Z scores

muito discordantes entre si. Os estudos apresentam diferenças entre si como fórmula de superfície corporal utilizada, diferenciação ou não entre os sexos, faixa de idade utilizada, variabilidade intraobservador e interobservador<sup>44</sup>. Snyder e cols. demonstraram não haver uma relação linear forte entre o volume de VD à ressonância magnética cardíaca e o Z escore da valva tricúspide ao ecocardiograma em pacientes em pós-operatório tardio de Tetralogia de Fallot. Entre os pacientes com dilatação de VD à ressonância, a medida de Z escore do anel tricúspide ao ecocardiograma apresentou uma sensibilidade de 45% para identificar dilatação, com Z escore  $> +2$ <sup>45</sup>. No presente estudo foi observado Z escore de diâmetro de valva tricúspide na faixa de normalidade com VD claramente dilatado à avaliação bidimensional em comparação ao VE em alguns pacientes.

A classificação da magnitude da CIA pelo valor de Z escore do anel tricúspide conforme descrita na parte de métodos não se associou a nenhum dos parâmetros pesquisados ao exame físico e conseqüentemente à classificação clínica da CIA, bem como não se associou à classificação da CIA segundo avaliação subjetiva de câmaras direitas. Além da variabilidade de valores de normalidade de Z escore na população pediátrica já citada, deve-se considerar a escolha da faixa de Z escore utilizada para a classificação. No estudo não foram comparadas diferentes faixas de Z escore e avaliada a associação de cada uma delas aos outros métodos de classificação da magnitude da CIA.

Muitos dos resultados encontrados no estudo estão de acordo com os dados de literatura. Dentre eles, a frequência dos achados ao exame físico e proporção entre os sexos. A frequência foi maior no sexo feminino, numa proporção de 2,2:1, muito próxima da descrita na literatura de 2:1<sup>2-8</sup>. Os percentuais encontrados de desdobramento amplo e fixo de B2, sopro sistólico em foco pulmonar e sopro diastólico em foco tricúspide foram 66%, 83% e 15%, respectivamente, similares aos valores descritos na literatura de 66%, 90% e 12%, respectivamente<sup>46</sup>. Com relação a impulsões de VD, a presença e intensidade de tal achado depende muito do biotipo do paciente.

O tipo de CIA mais frequentemente encontrado é o *ostium secundum*, responsável por cerca de 85% dos casos<sup>47</sup>. No estudo foi o único tipo encontrado, achado esse que pode ser explicado pelo pequeno tamanho da amostra.

A maior parte dos pacientes com CIA não apresentam IC com sinais de comprometimento do

VE durante a infância, em razão do curto-circuito (shunt) da esquerda para a direita, sem congestão pulmonar retrógrada<sup>28</sup>. A partir da terceira década de vida, em razão da sobrecarga hemodinâmica do *shunt* de longa duração, HP e da interdependência biventricular, pode haver disfunção ventricular progressiva em adultos com CIA<sup>48</sup>. Estudo sobre curso clínico de 192 pacientes com CIA, média de idade de 16,1 anos, demonstrou IC em 3,1% durante um seguimento de 70 meses, porém todos eram adultos<sup>49</sup>. No estudo foi encontrada uma taxa de 30% de participantes que relataram IC, todavia somente três estavam em uso de furosemida. Contudo, a presença de IC não se associou com a classificação da CIA, tanto clínica quanto ecocardiográfica.

Dentre os parâmetros pesquisados pelo exame físico, todos se associaram à classificação subjetiva de câmaras direitas, exceto o sopro diastólico em foco tricúspide. Tal fato pode ser explicado pela baixa sensibilidade deste parâmetro para o diagnóstico da CIA<sup>5</sup>.

### **Limitações**

Este estudo apresenta algumas limitações por ser unicêntrico, transversal, com pequeno tamanho amostral, o que não permite extrapolar os achados para a população geral.

Além disso, as variabilidades intraobservador e interobservador não puderam ser avaliadas, tanto referentes ao método clínico quanto ao exame ecocardiográfico. Para minimizar a variabilidade interobservador foi realizado treinamento prévio da equipe com relação ao protocolo de medidas.

A análise dos resultados foi realizada tendo como referência dados subjetivos de avaliação clínica e ecocardiográfica. Não houve, portanto, comparação com método objetivo como, por exemplo, ressonância magnética cardíaca.

## Conclusões

As medidas MI/CIA e CIA/septo apresentaram associação com a classificação da CIA quanto a sua magnitude com relação aos parâmetros clínicos e avaliação subjetiva do tamanho de câmaras direitas ao ecocardiograma. A medida da relação CIA/septo acima de 0,271 mostrou ser útil na identificação de CIA grande tendo como base a dilatação subjetiva de câmaras direitas na população estudada. Não foi possível diferenciar entre CIA pequena e moderada por meio desta medida. Não foi possível delimitar pontos de corte da medida MI/CIA para classificar a CIA quanto a sua magnitude. A medida de Z escore do anel tricúspide não foi bom parâmetro para classificar a magnitude da CIA.

## Referências bibliográficas

1. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, Keavney BD. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019 Apr 1;48(2):455-463. doi: 10.1093/ije/dyz009. PMID: 30783674; PMCID: PMC6469300.
2. Mesihović-Dinarević S, Begić Z, Halimić M, Kadić A, Gojak R. The reliability of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting the size of atrial septal defect. *Acta Med Acad.* 2012;41(2):145-53. doi: 10.5644/ama2006-124.47. PMID: 23331389.
3. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet.* 2014 May 31;383(9932):1921-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62145-5. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24725467.
4. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007 Jan 16;115(2):163-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224. Epub 2007 Jan 8. PMID: 17210844.
5. Geggel RL. Clinical Detection of Hemodynamically Significant Isolated Secundum Atrial Septal Defect. *J Pediatr.* 2017 Nov;190:261-264.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.037. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28918881.
6. Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation.* 2006 Oct 10;114(15):1645-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592055. PMID: 17030704.
7. McMahon CJ, Feltes TF, Fraley JK, Bricker JT, Grifka RG, Tortoriello TA, Blake R, Bezold LI. Natural history of growth of secundum atrial septal defects and implications for transcatheter closure. *Heart.* 2002 Mar;87(3):256-9. doi: 10.1136/heart.87.3.256. PMID: 11847166; PMCID: PMC1767041.

8. Akula VS, Durgaprasad R, Velam V, Kasala L, Rodda M, Erathi HV. Right Ventricle before and after Atrial Septal Defect Device Closure. *Echocardiography*. 2016 Sep;33(9):1381-8. doi: 10.1111/echo.13250. Epub 2016 Apr 24. PMID: 27109837.
9. Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP, Winlaw DS. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust*. 2012 Aug 6;197(3):155-9. doi: 10.5694/mja12.10811. PMID: 22860792.
10. Naqvi N, McCarthy KP, Ho SY. Anatomy of the atrial septum and interatrial communications. *J Thorac Dis*. 2018 Sep;10(Suppl 24):S2837-S2847. doi: 10.21037/jtd.2018.02.18. PMID: 30305943; PMCID: PMC6174145.
11. Robert H, Anderson. *Paediatric Cardiology*. 3.ed. Churchill Livingstone: Copyright, 2010. Chapter 25: Interatrial communications (523-546).
12. Moss and Adams' *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult*, Eighth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016. Chapter 28: Atrial septal defect (739-756).
13. Balint OH, Samman A, Haberer K, Tobe L, McLaughlin P, Siu SC, Horlick E, Granton J, Silversides CK. Outcomes in patients with pulmonary hypertension undergoing percutaneous atrial septal defect closure. *Heart*. 2008 Sep;94(9):1189-93. doi: 10.1136/hrt.2006.114660. Epub 2007 Oct 11. PMID: 17932093.
14. Le Gloan L, Legendre A, Iserin L, Ladouceur M. Pathophysiology and natural history of atrial septal defect. *J Thorac Dis*. 2018 Sep;10(Suppl 24):S2854-S2863. doi: 10.21037/jtd.2018.02.80. PMID: 30305945; PMCID: PMC6174151.
15. Mori S, Nishii T, Tretter JT, Spicer DE, Hirata KI, Anderson RH. Demonstration of living anatomy clarifies the morphology of interatrial communications. *Heart*. 2018 Dec;104(24):2003-2009. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313758. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30181201.
16. McMahon CJ, Feltes TF, Fraley JK, et al. Natural history of growth of secundum atrial septal defects and implications for transcatheter closure. *Heart*. 2002;87(3):256-259. doi:10.1136/heart.87.3.256.
17. Garne E. Atrial and ventricular septal defects - epidemiology and spontaneous closure. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006 May;19(5):271-6. doi: 10.1080/14767050500433817. PMID: 16753766.
18. Azhari N, Shihata MS, Al-Fatani A. Spontaneous closure of atrial septal defects within the oval fossa. *Cardiol Young*. 2004 Apr;14(2):148-55. doi: 10.1017/S1047951104002069. PMID: 15691403.
19. Helgason H, Jonsdottir G. Spontaneous closure of atrial septal defects. *Pediatr Cardiol*. 1999 May-Jun;20(3):195-9. doi: 10.1007/s002469900439. PMID: 10089243.
20. Demir T, Oztunç F, Eroğlu AG, Saltik L, Ahunbay G, Kutluğ S, Güzeltaş A, Altun G. Outcome for patients with isolated atrial septal defects in the oval fossa diagnosed in infancy. *Cardiol Young*. 2008 Feb;18(1):75-8. doi: 10.1017/S1047951107001692. Epub 2008 Jan 8. PMID: 18179730.
21. Radzik D, Davignon A, van Doesburg N, Fournier A, Marchand T, Ducharme G. Predictive factors for spontaneous closure of atrial septal defects diagnosed in the first 3 months of life. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Sep;22(3):851-3. doi: 10.1016/0735-1097(93)90202-c. PMID: 8354823.
22. Hanslik A, Pospisil U, Salzer-Muhar U, Greber-Platzer S, Male C. Predictors of spontaneous closure of isolated secundum atrial septal defect in children: a longitudinal study. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1560-5. doi: 10.1542/peds.2005-3037. PMID: 17015547.
23. Wasserman K. The Dickinson W. Richards lecture. New concepts in assessing cardiovascular function. *Circulation*. 1988 Oct;78(4):1060-71. doi: 10.1161/01.cir.78.4.1060. PMID: 3168185.

24. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, Lang RM, Rome JJ, Wang Y; American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Aug;28(8):910-58. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.015. PMID: 26239900.
25. Echocardiography In Pediatric And Congenital Heart Disease. From fetus to Adults. Lai, Mertens, Cohen, Geva. Wiley-Blackwell, 2009. Chapter 6: Anomalies of the atrium septum (158-174).
26. Bakwin H, Bakwin RM. Body build in infants:VI. Growth of the cardiac silhouette and the thoraco-abdominal cavity. *Am J Dis Child*. 1935;49(4):861–869. doi:10.1001/archpedi.1935.01970040029003.
27. Davignon, A. ECG standards for children. *Pediatr Cardiol* 1, 133–152 (1980). <https://doi.org/10.1007/BF02083145>
28. Robert H, Anderson. Paediatric Cardiology. 3ed. Churchill Livingstone: Copyright, 2010. Chapter 25: Interatrial communications (523-546).
29. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, Lai WW, Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 May;23(5):465-95; quiz 576-7. doi: 10.1016/j.echo.2010.03.019. PMID: 20451803.
30. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003. PMID: 25559473.
31. <https://zscore.chboston.org/>
32. Sluysmans T, Colan SD. Medidas estruturais e ajuste para crescimento. In: Lai WW, Cohen MS, Geva T, Mertens L, editores. *Ecocardiografia em Cardiopatias Pediátricas e Congênitas*. Wiley-Blackwell, West Sussex, Reino Unido, 2009. Capítulo 5.
33. Colan SD. Valores ecocardiográficos normais para estruturas cardiovasculares. In: Lai WW, Cohen MS, Geva T, Mertens L, editores. *Ecocardiografia em Cardiopatias Pediátricas e Congênitas*. Wiley-Blackwell, West Sussex, Reino Unido, 2009. Apêndice 1, pp 765-785.
34. Catherine M, Otto. Fundamentos de ecocardiografia clínica. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Capítulo 17: Cardiopatias congênitas em adultos (415-444).
35. Mweri ST, Deng Y, Cheng P, Lin H, Wang H, Mwangi OB, Xia Z, Hu X, Bi X, Wu Y, Bapumia M, Shentu W, Liu R, Li Y, Zhu M. Evaluation of atrial septal defect using real-time three-dimensional echocardiography: comparison with surgical findings. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2009 Apr;29(2):257-9. doi: 10.1007/s11596-009-0225-y. Epub 2009 Apr 28. PMID: 19399417.
36. Beerbaum P, Körperich H, Esdorn H, Blanz U, Barth P, Hartmann J, Gieseke J, Meyer H. Atrial septal defects in pediatric patients: noninvasive sizing with cardiovascular MR imaging. *Radiology*. 2003 Aug;228(2):361-9. doi: 10.1148/radiol.2282020798. Epub 2003 Jun 11. PMID: 12802005.
37. Boon I, Vertongen K, Paelinck BP, Demulier L, Van Berendoncks A, De Maeyer C, Marchau F, Panzer J, Vandekerckhove K, De Wolf D. How to Size ASDs for Percutaneous Closure. *Pediatr Cardiol*. 2018 Jan;39(1):168-175. doi: 10.1007/s00246-017-1743-1. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28956098.

38. Hascoet S, Hadeed K, Marchal P, Dulac Y, Alacoque X, Heitz F, Acar P. The relation between atrial septal defect shape, diameter, and area using three-dimensional transoesophageal echocardiography and balloon sizing during percutaneous closure in children. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jul;16(7):747-55. doi: 10.1093/ehjci/jeu316. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25617028.
39. Deng B, Chen K, Huang T, Wei Y, Liu Y, Yang L, Qiu Q, Zheng S, Lv H, Wang P, Nie R, Wang J. Assessment of atrial septal defect using 2D or real-time 3D transesophageal echocardiography and outcomes following transcatheter closure. *Ann Transl Med*. 2021 Aug;9(16):1309. doi: 10.21037/atm-21-3206. PMID: 34532446; PMCID: PMC8422086.
40. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saidu A, Valente AM, Van Hare GF. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Apr 2;139(14):e698-e800. doi: 10.1161/CIR.0000000000000603. Erratum in: *Circulation*. 2019 Apr 2;139(14):e833-e834. PMID: 30586767.
41. Sluysmans T, Colan SD. Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Aug;99(2):445-57. doi: 10.1152/jappphysiol.01144.2004. Epub 2004 Nov 19. PMID: 15557009.
42. Zilberman MV, Khoury PR, Kimball RT. Two-dimensional echocardiographic valve measurements in healthy children: gender-specific differences. *Pediatr Cardiol*. 2005 Jul-Aug;26(4):356-60. doi: 10.1007/s00246-004-0736-z. Erratum in: *Pediatr Cardiol*. 2008 Mar;29(2):475. PMID: 16374684.
43. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Aug;21(8):922-34. doi: 10.1016/j.echo.2008.02.006. Epub 2008 Apr 11. PMID: 18406572.
44. Cantinotti M, Scalese M, Molinaro S, Murzi B, Passino C. Limitations of current echocardiographic nomograms for left ventricular, valvular, and arterial dimensions in children: a critical review. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Feb;25(2):142-52. doi: 10.1016/j.echo.2011.10.016. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22101087.
45. Snyder K, Drant S, Carris E, Christopher A, Allada V. Tricuspid Valve Size Relationship to Right Ventricular Volume in Post-operative Tetralogy of Fallot Patients. *Pediatr Cardiol*. 2022 Apr;43(4):887-893. doi: 10.1007/s00246-021-02800-0. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34981138.
46. Geggel RL. Clinical Detection of Hemodynamically Significant Isolated Secundum Atrial Septal Defect. *J Pediatr*. 2017 Nov;190:261-264.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.037. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28918881.
47. Naqvi N, McCarthy KP, Ho SY. Anatomy of the atrial septum and interatrial communications. *J Thorac Dis*. 2018 Sep;10(Suppl 24):S2837-S2847. doi: 10.21037/jtd.2018.02.18. PMID: 30305943; PMCID: PMC6174145.
48. Torres AJ. Hemodynamic assessment of atrial septal defects. *J Thorac Dis*. 2018 Sep;10(Suppl 24):S2882-S2889. doi: 10.21037/jtd.2018.02.17. PMID: 30305948; PMCID: PMC6174148.
49. Behjati-Ardakani M, Golshan M, Akhavan-Karbasi S, Hosseini SM, Behjati-Ardakani MA, Sarebanhassanabadi M. The Clinical Course of Patients With Atrial Septal Defects. *Iran J Pediatr*. 2016 Aug 1;26(4):e4649. doi: 10.5812/ijp.4649. PMID: 27713810; PMCID: PMC5045667.

## **V - Considerações finais**

Não há publicações sobre estudos do índice CIA/septo em crianças e adolescentes com CIA. Os dados encontrados demonstram a necessidade de estudos com maior casuística e que comparem o índice com os achados de ressonância. Isto possibilitaria melhor compreensão da relação entre o índice CIA/septo e as repercussões hemodinâmicas da CIA, auxiliando a classificação da CIA quanto a sua magnitude pelo ecocardiograma de forma mais objetiva, com impacto na seleção do dispositivo de oclusão para o fechamento transcater da CIA e, por conseguinte, no sucesso do procedimento.

## VI – APÊNDICES

### APÊNDICE A - Termo de assentimento livre e esclarecido (idade 8-12anos)

#### TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA

(para os pacientes): 08 a 12 anos

Investigadores: Dr. Henrique de Assis Fonseca Tonelli – tel: (31) 88773376; tonelux70@gmail.com .....

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar – SL 2005 – CEP 31270-901 – BH/MG – Tel: (031) 3409-4592. [Coep@prpq.ufmg.br](mailto:Coep@prpq.ufmg.br)

Cara criança:

Estamos convidando você para participar de um estudo chamado “CLASSIFICAÇÃO DO TAMANHO DA CIA AO ECO PELA CORRELAÇÃO ENTRE O TAMANHO DAS CÂMARAS E A RELAÇÃO DE DIÂMETROS ANEL MITRAL/CIA EM CRIANÇAS”.

Este estudo pretende investigar a contribuição de uma medida simples do exame de ecocardiograma para a classificação mais correta do tamanho da comunicação interatrial (CIA). A CIA é uma comunicação da parede do coração que separa os dois lados (direito e esquerdo). Dependendo do tamanho da comunicação, podem ser observadas no futuro manifestações como cansaço, falta de ar, além de pneumonias de repetição.

O ecocardiograma é o exame mais usado para identificação deste defeito e para a classificação do seu tamanho, sendo empregado no diagnóstico inicial e no acompanhamento dos pacientes. Para avaliação do tamanho da CIA são realizadas medidas do coração e do tamanho da comunicação.

O presente estudo não pretende propor nenhuma forma adicional de intervenção para o seu diagnóstico ou tratamento. O exame ecocardiográfico será realizado dentro da sua rotina padrão. Será realizada, entretanto, uma análise mais aprofundada da relação da medida do tamanho da comunicação pelo ecocardiograma com a impressão de tamanho obtida através de outras fontes (incluindo a avaliação clínica). Continua...

Rubrica:

\_\_\_\_\_ Pesquisador  
 \_\_\_\_\_ Paciente

Por ser portador (a) de CIA, você está sendo convidado (a) a participar deste projeto para que possamos avaliar a utilidade desta medida na classificação do tamanho da CIA. O melhor entendimento da utilidade da medida pode favorecer outras crianças e adolescentes no futuro, com o mesmo diagnóstico, permitindo uma melhor definição do seu tamanho.

A finalidade deste termo de consentimento é apenas a de solicitar a autorização para que você seja avaliado (a) clinicamente por um dos investigadores do estudo. Para tal, será realizada uma pequena entrevista e exame físico sumário, garantindo a sua privacidade. O tempo desta avaliação é de, no máximo, 30 minutos. Solicita-se, ainda, permissão para que os dados relativos ao ecocardiograma possam ser também registrados. O risco da participação neste projeto é, portanto, mínimo. Todas as informações e resultados dos exames serão anotados em

formulário de pesquisa sob responsabilidade dos pesquisadores e poderão ser divulgados em congressos e revistas médicas, mas o sigilo será sempre garantido, ou seja, não será possível a sua identificação.

Se você desejar mais esclarecimentos ou se tiver qualquer dúvida sobre a pesquisa, estamos dispostos a responder qualquer pergunta. Somente as dúvidas de natureza ética serão esclarecidas pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG; as demais serão resolvidas pelos pesquisadores. Se você não quiser participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar em qualquer prejuízo para você; basta entrar em contato com um dos investigadores nos telefones abaixo.

Caso concorde em participar, solicitamos que assine este documento, dizendo que entendeu as explicações e que concorda com a participação:

Compreendi o que foi esclarecido (objetivos do estudo, riscos e benefícios envolvidos), tive a chance de esclarecer as minhas dúvidas e concordo com a participação do meu (minha) filho (a) como voluntário (a) neste projeto. Recebi, ainda, uma cópia deste Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Telefone de contato: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome dos pesquisadores:

Henrique \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ Assis \_\_\_\_\_ Fonseca \_\_\_\_\_ Tonelli.

Assinatura: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B - Termo de assentimento livre e esclarecido (idade 13-17anos)

### TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA

(para os pacientes): 13 a 17 anos

Investigadores: Dr. Henrique de Assis Fonseca Tonelli – tel: (31) 88773376; tonelux70@gmail.com

.....  
 Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar – SL 2005 – CEP 31270-901 – BH/MG – Tel: (031) 3409-4592.  
[Coep@prpq.ufmg.br](mailto:Coep@prpq.ufmg.br)

Caro adolescente:

Estamos convidando você para participar de um estudo chamado “CLASSIFICAÇÃO DO TAMANHO DA CIA AO ECO PELA CORRELAÇÃO ENTRE O TAMANHO DAS CÂMARAS E A RELAÇÃO DE DIÂMETROS ANEL MITRAL/CIA EM CRIANÇAS”.

Este estudo pretende investigar a contribuição de uma medida simples do exame de ecocardiograma para a classificação mais correta do tamanho da comunicação interatrial (CIA).

A CIA é uma comunicação da parede do coração que separa os dois lados (direito e esquerdo). Dependendo do tamanho da comunicação, podem ser observadas no futuro manifestações como cansaço, falta de ar, além de pneumonias de repetição.

O ecocardiograma é o exame mais usado para identificação deste defeito e para a classificação do seu tamanho, sendo empregado no diagnóstico inicial e no acompanhamento dos pacientes. Para avaliação do tamanho da CIA são realizadas medidas do coração e do tamanho da comunicação.

O presente projeto não pretende propor nenhuma forma adicional de intervenção para o seu diagnóstico ou tratamento. O exame ecocardiográfico será realizado dentro da sua rotina padrão. Será realizada, entretanto, uma análise mais aprofundada da relação da medida do tamanho da comunicação pelo ecocardiograma com a impressão de tamanho obtida através de outras fontes (incluindo a avaliação clínica). Continua...

Rubrica:

\_\_\_\_\_ Pesquisador  
 \_\_\_\_\_ Paciente

Por ser portador (a) de CIA, você está sendo convidado (a) a participar deste projeto para que possamos avaliar a utilidade desta medida na classificação do tamanho da CIA. O melhor entendimento da utilidade da medida pode favorecer outras crianças e adolescentes no futuro, com o mesmo diagnóstico, permitindo uma melhor definição do seu tamanho.

A finalidade deste termo de consentimento é apenas a de solicitar a autorização para que você seja avaliado (a) clinicamente por um dos investigadores do estudo. Para tal, será realizada uma pequena entrevista e exame físico sumário, garantindo a sua privacidade. O tempo desta avaliação é de, no máximo, 30 minutos. Solicita-se, ainda, permissão para que os dados relativos ao ecocardiograma possam ser também registrados. O risco da participação neste projeto é, portanto, mínimo. Todas as informações e resultados dos exames serão anotados em formulário de pesquisa sob responsabilidade dos pesquisadores e poderão ser divulgados em congressos e revistas médicas, mas o sigilo será sempre garantido, ou seja, não será possível a sua identificação.



## APÊNDICE C - Termo de consentimento livre e esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA

(para os pais ou responsáveis):

Investigadores: Dr. Henrique de Assis Fonseca Tonelli – tel: (31) 88773376;  
tonelux70@gmail.com

.....  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar – SL 2005 – CEP 31270-901 – BH/MG – Tel: (031) 3409-4592.  
[Coep@prpq.ufmg.br](mailto:Coep@prpq.ufmg.br)

Prezado (a) Senhor (a):

Estamos convidando você e seu (sua) filho (a) para participar de um projeto de pesquisa denominado “CLASSIFICAÇÃO DO TAMANHO DA CIA AO ECO PELA CORRELAÇÃO ENTRE O TAMANHO DAS CÂMARAS E A RELAÇÃO DE DIÂMETROS ANEL MITRAL/CIA EM CRIANÇAS”.

Este projeto tem por objetivo investigar a contribuição de uma medida simples do ecocardiograma para a classificação mais correta do tamanho da comunicação interatrial (CIA). A CIA é uma comunicação da parede do coração que separa os átrios direito e esquerdo. Dependendo do tamanho da comunicação, podem ser observadas no futuro manifestações como cansaço, falta de ar, além de pneumonias de repetição.

O ecocardiograma é o exame mais utilizado para identificação deste defeito e para a classificação do seu tamanho, sendo empregado de forma rotineira no diagnóstico inicial e no acompanhamento dos pacientes. Para avaliação da magnitude da CIA, são realizadas medidas das câmaras cardíacas e do tamanho da comunicação.

O presente projeto não pretende propor nenhuma forma adicional de intervenção para o diagnóstico ou tratamento da CIA no (a) seu (sua) filho (a). O exame ecocardiográfico será realizado dentro da sua rotina padrão. Será realizada, entretanto, uma análise mais aprofundada da relação da medida do tamanho da comunicação pelo ecocardiograma com a impressão de tamanho obtida através de outras fontes (incluindo a avaliação clínica). Continua...

Rubrica:

\_\_\_\_\_ Pesquisador  
\_\_\_\_\_ Responsável

Por ser portador (a) de CIA, seu (sua) filho (a) está sendo convidado (a) a participar deste projeto para que possamos avaliar a utilidade desta medida na classificação do tamanho da CIA. O melhor entendimento da utilidade da medida pode favorecer outras crianças e adolescentes no futuro, com o mesmo diagnóstico, permitindo uma melhor definição do seu tamanho.

A finalidade deste termo de consentimento é apenas a de solicitar a autorização para que seu (sua) filho (a) seja avaliado (a) clinicamente por um dos investigadores do projeto (cardiologista pediátrico). Para tal, será realizada uma pequena entrevista e exame físico sumário, garantindo a privacidade do paciente. O tempo desta avaliação é de, no máximo, 30 minutos. Solicita-se, ainda, permissão para que os dados relativos ao ecocardiograma possam ser também registrados. O risco da participação neste projeto para seu (sua) filho (a) é, portanto, mínimo. Todas as informações e resultados dos exames serão anotados em formulário de pesquisa sob responsabilidade dos pesquisadores e poderão ser divulgados em congressos e revistas médicas, mas o sigilo será sempre garantido, ou seja, não será possível a identificação do (a) seu (sua) filho (a).



**APÊNDICE D - Ficha clínica****Protocolo de coleta de dados**

**Data:** \_\_\_\_\_ **Número (pesquisa):** \_\_\_\_\_  
**Nome:** \_\_\_\_\_ **Sexo:** \_\_\_\_\_

—  
**Registro:** \_\_\_\_\_ **DN/idade:** \_\_\_\_\_

—  
**Contatos:** \_\_\_\_\_

**Preceptor responsável pela parte clínica:** \_\_\_\_\_

**Comorbidades\*:** \_\_\_\_\_

—  
 \*Critérios de exclusão: pacientes portadores de drenagem anômala de veias pulmonares, cardiomiopatia (primária ou secundária); pacientes portadores de anemia crônica; pacientes portadores de hipertensão pulmonar não atribuída à presença da CIA.

**Manifestações de ICC:**

( ) Ausentes;

( \_\_\_\_\_ )  
 Presentes\*: \_\_\_\_\_

—  
 ( ) Ausentes, em uso de medicação anticongestiva (drogas e doses – mg/Kg/dia): \_\_\_\_\_

\*Taquidispneia, cansaço aos esforços, sudorese excessiva, baixo ganho ponderoestatural e infecções pulmonares de repetição.

**Exame físico:**

**Peso (Kg):** \_\_\_\_\_ **Estatura (cm):** \_\_\_\_\_ **SC - Dubois**  
**(m<sup>2</sup>):** \_\_\_\_\_

**Impulsões sistólicas em BEEI:** ( ) Ausente ( ) Moderadas ( ) Marcantes

**Desdobramento fixo de B2:** ( ) Ausente ou duvidoso ( ) Presente

**SSE foco pulmonar:**

- ( ) Ausente ou I/VI;  
 ( ) II/VI;  
 ( )  $\geq$  III/VI.

**SD em foco tricúspide:**

- ( ) Ausente;  
 ( ) Presente.

**Exames complementares:****Radiografia de tórax:**

- ( ) ICT aumentado; ( ) Reforço de trama vascular;

( ) ICT normal; ( ) Dilatação de tronco pulmonar.

**ECCG:**

( ) SAD: critério utilizado: \_\_\_\_\_

( ) SVD: critério utilizado: \_\_\_\_\_

**Classificação clínica do tamanho da CIA:**

Parâmetros	Tamanho		
	Pequena	Média	Grande
Manifestações de ICC*1	-	-	+ ou -
Exame físico*2	Sem impulsões dignas de nota em borda esternal esquerda inferior e região subxifóidea	Impulsões moderadas em borda esternal esquerda inferior e região subxifóidea	Impulsões marcantes em borda esternal esquerda inferior e região subxifóidea
	Desdobramento fisiológico de B2 ou desdobramento fixo duvidoso	Desdobramento fixo de B2	Desdobramento fixo de B2
	SSE discreto (I/VI) ou ausente em foco pulmonar	SSE (II/VI) em foco pulmonar	SSE marcante ( $\geq$ III/VI) em foco pulmonar
			SD em foco tricúspide
Exames complementares*3	Sem alterações dignas de nota	Aumento de AC (ICT) e reforço de trama vascular ao RX de tórax	Aumento de AC (ICT) e reforço de trama vascular ao RX de tórax
		Sinais de SVD ao ECG	Sinais de SVD (com ou sem SAD) ao ECG

\*1 - Taquidispneia, cansaço aos esforços, baixo ganho ponderoestatural e infecções pulmonares de repetição: qualquer alteração isolada ou combinação destas. O uso de medicações anticongestivas será considerado como sinal de ICC mesmo na ausência de manifestações típicas.

\*2 – Para CIA grande: presença de, pelo menos, 3 dos achados.

\*3 - Analisados apenas se disponíveis (não serão indispensáveis para a classificação final da CIA).

SSE = sopro sistólico ejetivo; SD = sopro diastólico; B2 = segunda bulha; AC = área cardíaca; ICT = índice cardiorácico; SVD = sobrecarga ventricular direita; SAD = sobrecarga atrial direita.

Diante de discordância aparente de classificação entre os três parâmetros selecionados (clínica de ICC, exame físico e exames complementares), o exame físico será utilizado como critério de desempate.

**Classificação final** ⇒  Pequena                       Média                       Grande

**Ecocardiograma:**

**Preceptor responsável pelo ecocardiograma:** \_\_\_\_\_

**Tipo de CIA:**

- Ostium secundum                       Seio venoso superior                       Ostium primum  
 Seio coronário                       Seio venoso inferior

**Maior tamanho da CIA (medida em mm e corte ecocardiográfico):** \_\_\_\_\_

**Diâmetro L-L do anel mitral:** \_\_\_\_\_ (mm); \_\_\_\_\_ (escore Z).

**Diâmetro L-L do anel tricúspide:** \_\_\_\_\_ (mm); \_\_\_\_\_ (escore Z).

**Diâmetro A-P do anel mitral:** \_\_\_\_\_ (mm); \_\_\_\_\_ (escore Z).

**Diâmetro A-P do anel tricúspide :** \_\_\_\_\_ (mm); \_\_\_\_\_ (escore Z).

**Tamanho do septo interatrial (distância entre as cavas):** \_\_\_\_\_ (mm).

**Relação MI/CIA:** \_\_\_\_\_ **Relação CIA/septo interatrial:** \_\_\_\_\_

**QP/QS calculado:** \_\_\_\_\_ **Relação anel mitral/tricúspide:** \_\_\_\_\_

**Tamanho do AD pela medida comparativa com o AE:** \_\_\_\_\_

**Tamanho do VD pela medida comparativa com o VE:** \_\_\_\_\_

**Outras lesões associadas\*:** \_\_\_\_\_ **lesões**

\*Critérios de exclusão: Pacientes portadores de drenagem anômala de veias pulmonares; pacientes portadores de outras lesões congênitas significativas (excluindo-se forame oval permeável, comunicação interventricular mínima - sem repercussão hemodinâmica, regurgitações mitral (ou de valva A-V esquerda), tricúspide (ou de valva A-V direita) e aórtica de grau leve, valva aórtica bicúspide sem estenose ou com estenose leve e canal arterial mínimo – sem repercussão hemodinâmica); pacientes portadores de cardiomiopatia (primária ou secundária); pacientes portadores de anemia crônica; pacientes portadores de hipertensão pulmonar não atribuída à presença da CIA. Nas situações em que forem observadas duas CIAs no mesmo paciente, serão excluídos aqueles pacientes que não possuem como uma das comunicações um defeito considerado mínimo (detectável somente ao colorDoppler).

**Classificação ecocardiográfica do tamanho da CIA:**

- . CIA pequena: sem aumento de câmaras direitas na análise comparativa com as câmaras esquerdas ou com aumento no máximo leve; Z escore do anel tricúspide de até +2,5;
- . CIA média: com aumento moderado de câmaras direitas na análise comparativa com as câmaras esquerdas; Z escore do anel tricúspide entre +2,5 e +3.
- . CIA grande: com aumento significativo de câmaras direitas na análise comparativa com as câmaras esquerdas; Z escore do anel tricúspide  $\geq +3$ .

Diante de discordância aparente de classificação entre as estimativas de AD e VD, a pior das medidas (maior grau de aumento) será empregada na classificação final.

**Classificação final**  $\Rightarrow$  ( ) Pequena            ( ) Média            ( ) Grande

## VII – Anexos:

### ANEXO A - Aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** CLASSIFICAÇÃO DO TAMANHO DA CIA AO ECO PELA CORRELAÇÃO ENTRE O TAMANHO DAS CÂMARAS E A RELAÇÃO DE DIÂMETROS ANEL MITRAL/CIA EM CRIANÇAS

**Pesquisador:** Zilda Maria Alves Meira

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 57676316.9.0000.5149

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.722.216

##### Apresentação do Projeto:

Resumo do projeto de pesquisa inserido na plataforma: "A comunicação interatrial (CIA) é uma forma comum de cardiopatia congênita, representando de 8 a 10% dos defeitos cardíacos congênitos em crianças. O defeito assume uma ampla diversidade no tocante ao tipo, localização, tamanho e repercussão hemodinâmica. Quanto à fisiopatologia, a CIA é marcada pela presença de "shunt" no sentido esquerda-direita através do defeito, hiperfluxo pulmonar e sobrecarga de volume de câmaras direitas. O aumento de pressão em átrio esquerdo (PAE) e capilar pulmonar (PCP), levando à congestão pulmonar e ao aumento reflexo da pressão arterial pulmonar (PAP) não são esperados na CIA; a presença do defeito promove alívio de pressão em átrio esquerdo, o que atenua o risco de elevação de PCP. A variável anatômica que determina primariamente o estado funcional do paciente é o tamanho do defeito. Defeitos pequenos ou médios caracterizam-se pela restrição ao "shunt" primariamente no nível da CIA. Nos defeitos classificados como grandes, a magnitude do "shunt" depende essencialmente da relação entre as complacências dos ventrículos direito (VD) e esquerdo (VE). O ecocardiograma transtorácico é o exame mais utilizado para diagnóstico e avaliação da CIA, sendo normalmente o suficiente para identificação correta e caracterização adequada do defeito. Não existem na literatura, entretanto, referências confiáveis de parâmetros simples (medidas lineares) que permitam a classificação do tamanho do defeito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad 31 000  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31 270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefones: (31)3400-4932 E-mail: coep@proq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.732.218

através da ecocardiografia bidimensional. O objetivo do presente estudo (prospectivo) é o de investigar, através da avaliação clínica e ecocardiográfica, a relação entre a repercussão hemodinâmica da CIA e a medida da relação entre o diâmetro do anel mitral/diâmetro da CIA (relação MI/CIA). A comunicação interatrial (CIA) é uma forma comum de cardiopatia congênita, representando de 8 a 10% dos defeitos cardíacos congênitos em crianças. O defeito assume uma ampla diversidade no tocante ao tipo, localização, tamanho e repercussão hemodinâmica. Quanto à fisiopatologia, a CIA é marcada pela presença de "shunt" no sentido esquerda-direita através do defeito, hiperfluxo pulmonar e sobrecarga de volume de câmaras direitas. O aumento de pressão em átrio esquerdo (PAE) e capilar pulmonar (PCP), levando à congestão pulmonar e ao aumento reflexo da pressão arterial pulmonar (PAP) não são esperados na CIA; a presença do defeito promove alívio de pressão em átrio esquerdo, o que atenua o risco de elevação de PCP. A variável anatómica que determina primariamente o estado funcional do paciente é o tamanho do defeito. Defeitos pequenos ou médios caracterizam-se pela restrição ao "shunt" primariamente no nível da CIA. Nos defeitos classificados como grandes, a magnitude do "shunt" depende essencialmente da relação entre as complacências dos ventrículos direito (VD) e esquerdo (VE). O ecocardiograma transtorácico é o exame mais utilizado para diagnóstico e avaliação da CIA, sendo normalmente o suficiente para identificação correta e caracterização adequada do defeito. Não existem na literatura, entretanto, referências confiáveis de parâmetros simples (medidas lineares) que permitam a classificação do tamanho do defeito através da ecocardiografia bidimensional. O objetivo do presente estudo (prospectivo) é o de investigar, através da avaliação clínica e ecocardiográfica, a relação entre a repercussão hemodinâmica da CIA e a medida da relação entre o diâmetro do anel mitral/diâmetro da CIA (relação MI/CIA)."

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Investigar, através da avaliação clínica e do ecocardiograma, a relação entre a repercussão hemodinâmica da CIA e a medida da relação entre o diâmetro do anel mitral e o diâmetro da CIA (relação MI/CIA). **Objetivo Secundário:** Delimitar pontos de corte da relação MI/CIA que permitam classificar com mais segurança o defeito quanto a três níveis de magnitude (pequeno, moderado ou grande). Investigar, através do ecocardiograma, a relação entre a repercussão hemodinâmica da CIA e a medida da relação de escores Z dos anéis tricúspide e mitral.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 9 31208  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.275-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31) 2409-4592 E-mail: coep@proq.ufmg.br

Continuação do Parecer 1.722.218

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos e benefícios descritos no projeto: "Riscos: O estudo não acrescenta nenhuma intervenção dispensável, invasiva ou de risco expressivo para os sujeitos da pesquisa. O ecocardiograma será indicado dentro da rotina da assistência aos pacientes portadores de CIA e atendidos no ambulatório de cardiologia pediátrica do HC-UFMG. Portanto, o único risco efetivo decorrente da participação na pesquisa é o de possível constrangimento durante a avaliação clínica (anamnese dirigida e exame físico sumário) para coleta de dados. Benefícios: Embora não trazendo nenhum benefício direto para os participantes, o estudo permitirá um melhor entendimento do papel da relação MUCIA para avaliação do tamanho da CIA em crianças e adolescentes. O melhor entendimento da utilidade da medida pode favorecer outras crianças e adolescentes no futuro, permitindo uma melhor objetivação da estimativa da magnitude da CIA. "

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa pertinente à área da saúde. Término previsto para 01/12/2018. As solicitações do COEP foram atendidas: foi ajustada a linguagem do texto utilizado no TALE para cada faixa etária, com o objetivo de facilitar a compreensão do menor de idade, em especial de 8 a 12 anos. Foram descritos os riscos da pesquisa, trocado o termo "cópia" por "via" e assegurada a voluntariedade de participação.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram anexados os seguintes documentos à plataforma: informações básicas do projeto, resposta ao parecer, TALE, protocolo, folha de rosto datada e assinada, declaração GEP, parecer cardiologia pediátrica, termo de compromisso, formulário de coleta de dados, classificação clínica e eco, TCLE, protocolo de pesquisa e outros pareceres (cardiologia e cirurgia, pediatria).

**Recomendações:**

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Somos favoráveis à aprovação do projeto "CLASSIFICAÇÃO DO TAMANHO DA CIA AO ECO PELA

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 31.270-900  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4800 E-mail: coep@ppq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.722.218

**CORRELAÇÃO ENTRE O TAMANHO DAS CÂMARAS E A RELAÇÃO DE DIÂMETROS ANEL MITRALGIA EM CRIANÇAS** do (a) pesquisador(a) responsável Prof.(a) Dr (a.) Zilda Maria Alves Meira\*

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado conforme parecer.

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_713187.pdf	03/09/2016 10:27:53		Acelto
Outros	Respostaparecerconsustanciado.docx	03/09/2016 10:27:16	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termosconsentimentoassentimento2.docx	03/09/2016 10:25:43	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA TONELLI	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocolopesquisatamanhoCIAaoECO2.doc	03/09/2016 10:25:19	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA TONELLI	Acelto
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	12/06/2016 23:18:15	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaragepecla.pdf	30/05/2016 17:39:02	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA TONELLI	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecercardiopedica.pdf	30/05/2016 17:38:04	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA TONELLI	Acelto
Declaração de Pesquisadores	Termocompromissocia.pdf	30/05/2016 17:37:14	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA	Acelto
Outros	Formulariocoletadados.docx	29/05/2016 21:56:50	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA	Acelto
Outros	classificaeco.docx	29/05/2016 21:55:21	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA	Acelto

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8527 2º Ad S/ 2006  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3429-4992 E-mail: coep@ppq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.732.218

Outros	classificacclinica.docx	29/05/2016 21:54:16	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA	Acelto
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termosconsentimentoassentimento.docx	29/05/2016 21:51:24	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA TONELLI	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecerufcardiologia.pdf	29/05/2016 21:48:47	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA TONELLI	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecerciaufped.pdf	29/05/2016 21:49:21	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA TONELLI	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecerciadepped.pdf	29/05/2016 21:49:03	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA TONELLI	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecercardiologia.pdf	29/05/2016 21:48:46	HENRIQUE DE ASSIS FONSECA TONELLI	Acelto
Outros	57676316parecer.pdf	12/09/2016 15:55:03	Vivian Resende	Acelto
Outros	57676316aprovacao.pdf	12/09/2016 15:55:17	Vivian Resende	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 12 de Setembro de 2016

Assinado por:  
Vivian Resende  
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8827 2º And 31.200-909  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31) 3409-4592 E-mail: coep@ppq.ufmg.br

**ANEXO B - Amplitude de onda R em V1, onda S em V6 e relação R/S em V1 definidos por Davignon A e cols.: média (percentil 98) em mm - adaptado**

Idade	RV1	SV6	R/SV1
< 1 dia	26 mm	9,5 mm	9,8
1 – 3 dias	27 mm	9,5 mm	6
3 – 7 dias	24 mm	10 mm	9,8
7 – 30 dias	21 mm	10 mm	7
1 – 3 meses	18 mm	6,5 mm	7,5
3 - 6 meses	20 mm	10 mm	6
6 - 12 meses	20 mm	7 mm	3,9
1 - 3 anos	17 mm	6,5 mm	4,3
3 - 5 anos	18 mm	5 mm	2,8
5 - 8 anos	14 mm	4 mm	2,0
8 - 12 anos	12 mm	4 mm	1,8
12 – 16 anos	10 mm	4 mm	1,7