

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**  
**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA**

**Natália Priscila Lacerda**

**CARDIOPATIA CONGÊNITA E SÍNDROME DE DOWN:  
INVESTIGAÇÃO DO PERFIL DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA NA  
FASE PRÉ-OPERATÓRIA DE CIRURGIA CARDIOVASCULAR**

**Belo Horizonte – MG**

**2014**

Natália Priscila Lacerda

**CARDIOPATIA CONGÊNITA E SÍNDROME DE DOWN:  
INVESTIGAÇÃO DO PERFIL DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA  
NA FASE PRÉ-OPERATÓRIA DE CIRURGIA  
CARDIOVASCULAR**

Belo Horizonte

2014

Natália Priscila Lacerda

**Cardiopatía congênita e síndrome de Down: investigação do perfil de apresentação clínica na fase pré-operatória de cirurgia cardiovascular**

Monografia apresentada ao Centro de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do certificado de conclusão do Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica.

Área de concentração: Cardiologia Pediátrica

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Co-orientadora: Dra. Carolina Andrade Bragança Capuruço



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

UFMG

## ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DA ALUNA NATALIA PRISCILA LACERDA

Realizou-se, no dia 17 de dezembro de 2014, às 10:00 horas, Auditório Amílcar Viana, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada *Cardiopatía congênita e síndrome de Down: investigação do perfil de apresentação clínica na fase pré-operatória de cirurgia cardiovascular*, apresentada por NATALIA PRISCILA LACERDA, número de registro 2013656178, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Cleonice de Carvalho Coelho Mota - Orientador (UFMG), Prof(a). Leticia Lima Leão (UFMG), Prof(a). Maria da Glória Cruvinel Horta (FCM-MG).

A Comissão considerou a monografia:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 17 de dezembro de 2014.

Prof(a). Cleonice de Carvalho Coelho Mota ( Doutora )

Prof(a). Leticia Lima Leão ( Mestre )

Prof(a). Maria da Glória Cruvinel Horta ( Doutora )

CONFERE COM O ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG

Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica  
 Centro de Pós-Graduação Faculdade de Medicina  
 Universidade Federal de Minas Gerais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: **Prof. Jaime Arturo Ramírez**

Vice- Reitora: **Prof.<sup>a</sup> Sandra Regina Goulart Almeida**

Pró- Reitor de Pós- Graduação: **Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte**

Pró- Reitor de Pesquisa: **Prof.<sup>a</sup> Adelina Martha dos Reis**

Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Tarcizo Afonso Nunes**

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Humberto José Alves**

Coordenadora do Centro de Pós- Graduação: **Prof.<sup>a</sup> Sandhi Maria Barreto**

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: **Prof.<sup>a</sup> Ana Cristina Côrtes Gama**

Chefe do Departamento de Pediatria: **Prof.<sup>a</sup> Cláudia Regina Lindgren**

Coordenador do Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: **Prof.<sup>a</sup> Ana Cristina Simões e Silva**

Subcoordenador do Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: **Prof. Eduardo Araújo Oliveira**

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

Colegiado do Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

**Alexandre Rodrigues Ferreira – Titular**

**Débora Márques de Miranda – Suplente**

**Ana Cristina Simões e Silva- Titular**

**Benigna Maria de Oliveira- Suplente**

**Eduardo Araújo de Oliveira- Titular**

**Sérgio Veloso Brant Pinheiro- Suplente**

**Ivani Novato Silva- Titular**

**Juliana Gurgel- Suplente**

**Jorge Andrade Pinto- Titular**

**Helena Maria Gonçalves Becker – Suplente**

**Marcos José Burlle de Aguiar- Titular**

**Roberta Maia de Castro Romanelli- Suplente**

**Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Titular**

**Cláudia Regina Lindgren- Suplente**

**Suelen Rosa de Oliveira – Discente Titular**

**Izabel Vasconcelos Barros Poggiali- Discente Suplente**

Coordenadora do Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica

**Prof.<sup>a</sup> Cleonice de Carvalho Coelho Mota**

Colegiado do Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica

**Prof.<sup>a</sup> Cleonice de Carvalho Coelho Mota**

**Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira**

**Prof.<sup>a</sup> Rose Mary Ferreira Lisboa Silva**

## AGRADECIMENTOS

Foi uma longa e árdua caminhada. Mas é chegado o fim desta etapa da minha vida e, ao mesmo tempo em que sinto uma felicidade imensa, me vem uma sensação de perda, porque também foi maravilhoso poder viver essa minha vida. Nesse momento eu só posso me sentir abençoada e agradecer tudo o que vivi.

A Deus, pelo dom da vida e por poder testemunhar este milagre todos os dias. Por me dar a oportunidade de aprender e poder transformar a vida de tantas pessoas com o meu trabalho.

Aos meus pais, por me ensinarem o melhor caminho e conceitos básicos de amor, humildade e honestidade, e às minhas irmãs, Gabriella e Emanuele, companheiras de toda e para toda a vida.

Ao Olavo, pelo companheirismo, compreensão e dedicação nos últimos dois anos. Somente com muito amor para suportar uma pessoa passando por tempos tão turbulentos.

À toda equipe do serviço de Cardiologia Pediátrica do HC-UFMG. A todos os preceptores por me ensinaram a ser cardiologista pediátrica. Zilda, Henrique, Sandra, Alan, Lícia, Fátima e Adriana, obrigada por me fazerem melhor profissional e também pelas lições de humanidade, generosidade e respeito ao próximo.

Às minhas colegas de residência, principalmente Gabriele, minha companheira de jornada.

À Carolina, pelos ensinamentos durante a residência e, principalmente, pela co-orientação nessa reta final. Não tenho palavras para agradecer tudo o que você fez por mim nesse momento.

Por fim, muito especialmente, agradeço a Cleo, preceptora e orientadora, dedicada e paciente, especialmente comigo, que nunca havia feito um estudo científico antes. Obrigada por me ensinar a executar tão dura e nobre tarefa, e pela oportunidade de me tornar Cardiologista Pediátrica.

**“Todo caminho da gente é resvaloso. Mas também, cair não prejudica demais – a gente levanta, a gente sobe, a gente volta. O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem.”**

**João Guimarães Rosa**

## RESUMO

A síndrome de Down tem incidência de 1:600 a 1:800 e sua associação com cardiopatias congênitas é bem estabelecida na literatura. Cerca de metade desses indivíduos apresentam alguma malformação cardíaca, sendo a maioria destas, parte do espectro dos chamados defeitos do septo atrioventricular. Cerca de 70% das crianças com defeito do septo atrioventricular apresentam síndrome de Down. **Objetivos-** Investigar a prevalência e o tipo de cardiopatia congênita em crianças com síndrome de Down no universo de pacientes em avaliação pré-operatória de cirurgia cardíaca no ambulatório de Alta Complexidade/Doenças Cardiovasculares HC – UFMG e avaliar a adequação do fluxo desses pacientes no sistema público estadual de saúde. **Métodos-** Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, com coleta de dados em prontuários e exames de imagem no período de junho/2005 a abril/2014. Foram incluídos os pacientes com síndrome de Down e defeitos congênitos confirmados por exame Dopplerecardiográfico, e excluídos aqueles com diagnóstico de cardiopatia adquirida ou com repercussões cardíacas de doenças sistêmicas, além de recém-nascidos e lactentes com diagnóstico exclusivo de canal arterial patente do prematuro. Constituíram como variáveis de estudo aquelas de caracterização de amostra, clínicas e laboratoriais. A data da indicação cirúrgica foi considerada aquela registrada na emissão das guias de autorização de internação hospitalar e a adequação do fluxo de pacientes na rede estadual de saúde foi avaliada com base no intervalo de tempo decorrido entre a indicação cirúrgica e a consulta pré-operatória. **Resultados-** No total de 74 pacientes, não houve diferença entre gênero e associação com cardiopatia. A idade mínima foi de dois meses e a máxima de 192 meses (média de  $21,3 \pm 3,9$  meses). A maioria (69,8%) procedia do interior do Estado. História familiar de cardiopatia congênita e de síndromes entre familiares foram raras. A média de tempo entre a indicação cirúrgica e avaliação pré-operatória foi de 72,1 dias ( $\pm 64,8$ ) e, destes, 58,8% mostrou período de tempo dispendido entre 31 e 90 dias. A maioria (90,5%) apresentava cardiopatia congênita acianogênica, das quais 87,8% apresentavam defeitos com *shunt*, sendo o defeito do septo atrioventricular o mais prevalente (45,9%), seguidos de comunicação interventricular isolada (12,2%), persistência do canal arterial (9,4%) e comunicação interatrial (2,7%). Entre as cardiopatias congênitas cianogênicas, a tetralogia de Fallot foi a mais frequente (87,5%). Outras lesões obstrutivas da via de saída de ventrículo esquerdo e arco aórtico foram raras. Cerca de 78,4% dos pacientes relataram sintomas cardiovasculares e, destes, dois terços estavam relacionados à insuficiência cardíaca congestiva, dos quais a maioria encontrava-se compensada. Não houve registro de arritmias, baixo débito, síndrome de Eisenmenger ou associação com malformações de outros sistemas. Na análise da época de indicação cirúrgica entre os pacientes com cardiopatias congênitas acianogênicas com *shunt*, observou-se que a maioria deles teve indicação cirúrgica precoce, até o primeiro ano de vida, sendo quase metade antes dos seis meses de idade. Na análise comparativa de grupos com cardiopatias congênitas acianogênicas de *shunt* com e sem defeito do septo atrioventricular, não houve diferença quanto à idade de indicação cirúrgica na análise dicotomizada ( $p:0,118$ ) e na análise contínua (teste Mann-Whitney,  $p:0,070$ ). No grupo com defeito do septo atrioventricular, um único paciente apresentava idade discrepante (108 meses) em relação demais, que registrou mediana de seis meses. Na reanálise, com a exclusão desse paciente, observou-se significância estatística na análise dicotomizada através dos grupos etários (Qui-quadrado de Pearson,  $p:0,019$ ) e na análise contínua (teste de Mann-Whitney,  $p:0,015$ ). **Conclusão-** A prevalência das cardiopatias congênitas neste grupo de estudo, assim como a distribuição entre os gêneros, foi semelhante ao observado na literatura, sendo os defeitos do septo atrioventricular os mais encontrados. Não foi observada diferença de apresentação clínica entre os pacientes com cardiopatias de *shunt*. A indicação da correção cirúrgica tem sido corretamente realizada em idades mais jovens (menores de seis meses de idade) no grupo de pacientes com defeito do septo atrioventricular. Entretanto, considerando-se o prognóstico reservado desses pacientes, no que concerne ao desenvolvimento precoce de hipertensão pulmonar, a indicação da cirurgia deve ser realizada mais precocemente, assim como o fluxo dos mesmos no sistema público estadual de saúde deve melhorar, reduzindo o intervalo de tempo dispendido entre o momento da indicação cirúrgica e a avaliação pré-operatória, de modo a evitar que esses indivíduos alcancem hipertensão pulmonar grave.

Palavras chave: síndrome de Down, cardiopatia congênita, defeito do septo atrioventricular, crianças.



## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Características mais encontradas na síndrome de Down .....	17
<b>Quadro 2</b> – Malformações cardíacas associadas às síndromes.....	20
<b>Quadro 3</b> – Frequência das cardiopatias congênitas na síndrome de Down.....	23

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Distribuição percentual dos pacientes de acordo com o tempo entre emissão de AIH e consulta no ambulatório de alta complexidade (n=34).....	31
<b>Gráfico 2</b> – Distribuição percentual dos pacientes por faixas etárias (n=70).....	36
<b>Gráfico 3</b> – Distribuição percentual de pacientes por faixas etárias nos Grupos de estudo 1 e 2 (n=63).....	37

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de cardiopatia congênita (n=74).....	32
<b>Tabela 2</b> – Características clínicas e hemodinâmicas dos pacientes (n=74).....	34
<b>Tabela 3</b> – Análise comparativa do gênero dos pacientes e os grupos de cardiopatia (n=70).....	35
<b>Tabela 4</b> – Análise comparativa da idade e tipo de cardiopatia entre os Grupos 1 e 2 (n=63).....	38
<b>Tabela 5</b> – Análise comparativa entre os Grupos 1 e 2 e o uso de medicações, presença de insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar (n=63).....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SD	Síndrome de Down
CC	Cardiopatía congênita
DSAV	Defeito do septo atrioventricular
DSAVT	Defeito do septo atrioventricular total
DSAVP	Defeito do septo atrioventricular parcial
PCA	Persistência do canal arterial
CIA	Comunicação interatrial
CIV	Comunicação interventricular
CoAo	Coarctação de aorta
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
HP	Hipertensão pulmonar
TF	Tetralogia de Fallot
POT	Pós-operatório tardio

## SUMÁRIO

<b><u>I – INTRODUÇÃO</u></b> .....	14
<b><u>II – MAPEAMENTO DA LITERATURA</u></b> .....	15
<b>2.1 – A criança com síndrome de Down</b> .....	15
<i>Aspectos epidemiológicos e etiopatogênicos</i> .....	15
<b>2.2 – Dados clínicos: aspectos gerais</b> .....	16
<b>2.3 – Entendendo as cardiopatias congênicas na síndrome de Down</b> .....	18
<b>2.3.1 – Genética das cardiopatias congênicas e sua importância na síndrome de Down</b> .....	23
<b>2.3.2 – Síndrome de Down e defeito do septo atrioventricular</b> .....	24
<b>2.3.3 – Hipertensão pulmonar no contexto das cardiopatias congênicas na síndrome de Down</b> .....	25
<b><u>III – OBJETIVOS</u></b> .....	26
<b><u>IV – POPULAÇÃO E MÉTODOS</u></b> .....	27
<b>4.1 – Critérios de inclusão e exclusão</b> .....	27
<b>4.2 – Variáveis de estudo e análise de dados</b> .....	27
<b><u>V – RESULTADOS</u></b> .....	30
<b>5.1 – Análise descritiva das características gerais da população</b> .....	30
<b>5.2 – Análise comparativa</b> .....	34
<b>5.2.1– Análise comparativa entre o gênero nos três grupos de pacientes (n=70)</b> .....	35
<b>5.2.2 – Análise comparativa entre a idade e os grupos de cardiopatias (n=70)</b> .....	35
<b>5.2.3 – Análise comparativa das manifestações clínicas e hemodinâmicas entre os grupos de cardiopatias acianogênicas (n=63)</b> .....	38
<b><u>VI – DISCUSSÃO</u></b> .....	40
<b><u>VII – CONCLUSÃO</u></b> .....	44

<b>REFERÊNCIAS</b> .....	46
<b>APÊNDICES</b> .....	49
APÊNDICE A - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS .....	49
ANEXO A - PARECER DA UNIDADE FUNCIONAL PEDIATRIA.....	51
ANEXO B - PARECER DA COORDENAÇÃO DE CARDIOLOGIA .....	53
ANEXO C - PARECER DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA.....	53
ANEXO D - COMPROVANTE DE RECEBIMENTO DA DIRETORIA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO.....	54
ANEXO E - PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA E PESQUISA .....	55

## **I-INTRODUÇÃO**

A primeira descrição clínica completa da síndrome de Down (SD) foi feita por Langdon Down, em 1866, porém sua causa permaneceu desconhecida por cerca de cem anos. Foram observadas características marcantes nessa população de pacientes, as quais levavam à hipótese de uma causa genética para tais fenômenos, por exemplo, a idade materna aumentada e uma distribuição distinta entre famílias – concordância entre gêmeos monozigóticos, porém quase completa discordância entre gêmeos dizigóticos e outros membros da família.<sup>1;2</sup>

Embora mais tardiamente, no início da década de 1930, houvesse sido reconhecida que uma anormalidade cromossômica pudesse explicar esses achados, não existiam ainda técnicas de análise cromossômica suficientes para explicar tais anormalidades.<sup>1;2</sup>

Em 1959, Lejeune estabeleceu que as crianças com SD apresentavam 47 cromossomos, sendo o membro extra um pequeno cromossomo acrocêntrico, conhecido como cromossomo 21, sendo esta síndrome uma das primeiras condições a ser examinada na ótica do exame cromossômico. Na década de 60, tornou-se possível identificar a SD pelo cariótipo através de técnicas de análise citogenética, avançando muito na década de 70.<sup>1;2;3</sup>

Nos anos 2000, houve um grande avanço com o desenvolvimento de técnicas que analisaram o sequenciamento genético do cromossomo 21, assim como também foram vistos melhora na qualidade do cuidado aos indivíduos com SD.<sup>3</sup>

## **II- MAPEAMENTO DA LITERATURA**

### **2.1- A criança com síndrome de Down**

#### *Aspectos epidemiológicos e etiopatogênicos*

A síndrome de Down (SD) ou trissomia do 21 é o mais comum distúrbio cromossômico e a causa genética mais frequente de retardo mental moderado. A cada 600 a 800 nascimentos vivos, cerca de uma criança nasce com SD e, considerando-se especificamente os filhos de mulheres com 35 anos de idade ou mais, a incidência é mais elevada.<sup>1; 4</sup> Segundo AGUIAR & LEÃO (2013), aos 25 anos, o risco é de 1:500 e aos 35, 1:250. Aos 40 anos chega a 1%, sendo que após os 45 anos aumenta de três a dez vezes.<sup>4</sup> Ainda que mães mais jovens tenham um risco mais baixo, mulheres nesta faixa etária ainda tem mais filhos que mulheres mais velhas e, portanto, cerca de 20 a 50% das mães de todos os recém-nascidos com SD tem menos de 35 anos de idade.<sup>1; 2; 4</sup>

Embora a base cromossômica da SD esteja estabelecida, a causa desta anormalidade ainda não está definida. Sugere-se que algum problema envolvendo a primeira divisão meiótica do gameta materno, e a não disjunção dos cromossomos, seja a causa de base. Entretanto, sabe-se que de 5% a 20% desses erros de disjunção acontecem na meiose do gameta paterno, ou seja, o defeito ocorre tanto na espermatogênese, quanto na ovocitogênese. Com relação à causa do risco aumentado para mães mais velhas, o modelo usado é o do “ovócito antigo” – quanto mais antigo é o ovócito, maior será a chance de ocorrer anormalidade durante a disjunção dos cromossomos.<sup>1</sup> Cerca de 92% a 94% desses indivíduos tem trissomia completa do cromossomo 21.<sup>1; 2; 4; 5; 6</sup>

O risco de se gerar um filho com síndrome de Down devido à translocação com outros cromossomos não está relacionado com a idade materna e ocorre em 5% a 6% dos casos.<sup>2;</sup><sup>4; 7</sup> A razão para isto acontecer também não é totalmente conhecida, mas a chance aumenta quando um dos pais possui uma translocação não balanceada. Outra possibilidade é a não



detecção da linhagem germinativa em mosaico em um dos pais portador de células trissômicas e células normais, o que ocorre em cerca de 1% a 3% dos casos.<sup>1;2;4</sup>

Uma história de trissomia do 21 em outros membros da família, embora aumente a preocupação dos pais, não parece aumentar significativamente o risco de gerar uma criança com SD, que está em torno de 1% a 2% .<sup>1;4</sup> A chance de recorrência para a SD aumenta, principalmente, se um dos pais for portador de uma translocação, ou se a própria mãe for um mosaico. Esse risco não aumenta para uma translocação isolada.<sup>1;2;4</sup>

## **2.2 – Dados clínicos: aspectos gerais**

Há um alto grau de variabilidade no fenótipo de indivíduos com SD, entretanto, algumas anormalidades específicas são detectadas em quase todos os pacientes. Isso é o que caracteriza uma síndrome, que é um padrão de anomalias múltiplas que se reproduzem entre certos indivíduos, localizados nos vários sistemas orgânicos, com uma causa única e não decorrentes de fenômenos em cascata, que definem uma relação patogenética, segundo AGUIAR & LEÃO (2013).<sup>4</sup>

A SD pode ser diagnosticada ao nascimento ou logo após, pelos seus dismorfismos que, apesar de variarem entre os pacientes, produzem um fenótipo característico evidentes mesmo para o observador não treinado, como pode ser visto no Quadro 1.<sup>1;4;7</sup>

Problemas adicionais envolvem os sistemas visual, auditivo, endócrino, hematológico, cardiovascular e reprodutivo.<sup>1;4;7</sup>

A cardiopatia congênita está presente em pelo menos metade dos recém-nascidos com SD<sup>1;4;7</sup>, registrando-se uma frequência mais elevada nos abortos de fetos que apresentam a síndrome.<sup>1</sup> Em todas as idades maternas, ocorre alguma perda fetal entre a 11<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semanas — como seria esperado pela alta taxa de anormalidades cromossômicas vista em

abortos espontâneos— e uma perda adicional nos períodos posteriores da gravidez.<sup>1; 4</sup> Estima-se que apenas 20% a 25% dos conceptos com SD sobrevivem ao nascimento.<sup>1</sup> Entre os conceptos com SD, os que apresentam menor probabilidade de sobreviver são aqueles com cardiopatia congênita.

Cada um desses defeitos congênitos deve refletir algum grau de efeito direto ou indireto da expressão excedente de um ou mais genes do cromossomo 21. Considerando-se o conhecimento obtido sobre a análise do rol de genes do cromossomo 21, os esforços atuais estão direcionados para a determinação de quais genes são responsáveis por fenótipos específicos.<sup>1</sup>

**Quadro 1: Características mais encontradas na síndrome de Down<sup>1; 2; 4; 7</sup>**

Hipotonia	Baixa estatura	Braquicefalia	Região occipital achatada
Pescoço curto	Pele da nuca frouxa	Ponte nasal plana	Manchas de Brushfield
Boca aberta	Língua protusa e sulcada	Epicanto	Mãos curtas e largas
Prega simiesca	Clinodactilia	Dermatóglifos	Separação entre o hálux e segundo dedo
Instabilidade atlantoaxial	Pelve hipoplástica	Frouxidão articular	Inclinação da fissura palpebral

Quanto à presença de retardo mental na tenra infância, o mesmo pode ser diagnosticado, por definição, a partir da idade de 3 anos. Mas a criança pode exibir atraso no desenvolvimento neuropsicomotor já ao nascimento, o qual torna-se evidente ao final do

primeiro ano de vida. O coeficiente de inteligência (QI) é variável, podendo ser leve (entre 50 e 70), moderado (entre 35 e 50) e grave (entre 20 e 35).<sup>8</sup>

Demência precoce, associada a achados neuropatológicos de doença de Alzheimer – atrofia cortical, dilatação ventricular e emaranhado neurofibrilar – afeta aproximadamente todos os pacientes com SD, ocorrendo várias décadas antes da idade inicial típica do surgimento da doença de Alzheimer na população geral.<sup>1; 4</sup>

Entretanto, a expectativa global e a qualidade de vida das crianças com SD têm aumentado, muito em decorrência dos avanços terapêuticos na medicina, além da progressiva aceitação e inclusões social e familiar dos pacientes, embora o diagnóstico pré-natal de cardiopatia congênita e/ou retardo de crescimento possa predizer uma evolução menos favorável.<sup>1; 4; 7</sup>

### **2.3 – Entendendo as cardiopatias congênitas na síndrome de Down**

Segundo ANDERSON *et al* (2010), cardiopatias congênitas são definidas como a presença de uma anormalidade estrutural no coração ou nos grandes vasos intratorácicos, que tenham efetivamente ou potencialmente significância funcional. Esse defeito estrutural deve ter surgido durante o desenvolvimento do sistema cardiovascular, podendo se tornar aparente no pós-parto ou ter diagnóstico ainda no período pré-natal. Essa definição exclui variantes normais, que não causam distúrbios funcionais, tais como anomalias de veias sistêmicas ou padrões anormais de ramificações do sistema arterial.<sup>9</sup>

Entretanto, apesar das definições, ainda permanecem muitas controvérsias, não existindo consenso quanto ao fato de vários grupos de lesões poderem ser consideradas representantes de malformações cardíacas. Como, por exemplo, condições genéticas, as quais, embora presentes durante a concepção, podem não ter repercussões cardiovasculares precoces, manifestando-se muito tardiamente na vida – síndrome de Marfan, síndrome de Williams, cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão pulmonar; arritmias cardíacas com anormalidades no nível fisiológico ou ultra-estrutural – como a síndrome do QT longo e as

anomalias de condução com vias de pré-excitação; cardiomiopatias primárias de etiologia genética ou metabólica, que também podem incluir anormalidades miocárdicas como o miocárdio não-compactado; e defeitos estruturais, os quais não tem significância funcional em muitos, mas não em todos – valva aórtica bivalvular, prolapso de valva mitral, persistência de canal arterial silencioso, ou pequenos defeitos septais, incluindo o forame oval patente – que se resolvem sem manifestação clínica prévia, com fechamento espontâneo; além de canal arterial patente em neonatos prematuros. Considera-se que essas lesões são importantes porque são comuns e, portanto podem elevar a prevalência estimada.<sup>9</sup>

Como a trissomia do 21, entre as síndromes genéticas, é a mais comum e frequentemente associada com defeitos cardíacos congênitos, constitui a síndrome mais familiar para os cardiologistas.<sup>7</sup> As cardiopatias congênitas são consideradas o fenômeno clínico mais importante da SD, devido a sua alta relevância para a morbidade e mortalidade infantil nesses pacientes. Nas últimas décadas, houve um aumento substancial na expectativa de vida de crianças com SD em geral, passando de uma média de 12 anos em 1940 para 60 anos nos dias de hoje. Esta evolução tem decorrido principalmente devido ao sucesso do tratamento cirúrgico precoce das cardiopatias congênita nessas crianças.<sup>10</sup>

Dois diferentes grupos de investigadores, FREEMAN *et al* e MCELHINNEY *et al* (1998), descrevem defeito do septo atrioventricular (DSAV), comunicação interventricular (CIV), tetralogia de Fallot (TF) e persistência do canal arterial (PCA) com repercussão hemodinâmica como as cardiopatias congênitas mais comumente encontradas.<sup>5; 6</sup> Já WEIJERMAN *et al* (2010) incluem nesse grupo a presença de CIA.<sup>10</sup> A associação de SD com DSAV é ressaltada pelo fato de aproximadamente 75% dos pacientes com defeito do septo atrioventricular total (DSAVT) terem síndrome de Down.<sup>7; 11</sup>

Os Quadros 2 e 3 mostram a distribuição dos diversos tipos de CC e sua frequência nas diversas síndromes e a frequência das CC nos pacientes com SD, respectivamente.

**Quadro 2: Malformações cardíacas associadas às síndromes (continua...)<sup>12</sup>**

Síndrome	Frequência da cardiopatia	Malformações cardíacas
Alagille	90%	Comunicação interatrial (CIA), CIV, coarctação de aorta (CoAo), TF, estenose pulmonar
Apert	60%	CIV, PCA, CIA, CoAo
Carpenter	?	PCA, CIA
CHARGE (Síndrome de)	90%	PCA, CIA, TF, DSAV
Costellos	75%	Estenose pulmonar e outras displasias valvares, taquicardia atrial
Cri Du Chat	50%	CIV, PCA
Deleção 8p23	65-80%	Estenose pulmonar, CIA <i>ostium secundum</i> (CIA OS), DSAV, CIV
DiGeorge	75-80%	Anomalias do arco aórtico, CIA, TF, PCA, <i>truncus arteriosus</i>
Down	40%	DSAV, PCA, CIV, TF
Edwards (trissomia do 18)	95%	CIV, PCA, CIA, TF, dupla via de saída do ventrículo direito (DVSVD), DSAV
Ellis-Van Cleverd	60%	CIA, átrio comum

Ehlers-Danlos		Prolapso de valva mitral, dilatação de raiz de aorta
Heterotaxia	95%	Dextrocardia, transposição de grandes artérias (TGA), transposição corrigida de grandes artérias (TCGA), DSAV, veia cava superior esquerda persistente, drenagem anômala total de veias pulmonares, interrupção da veia cava inferior
Holt-Oram	75%	CIA, CIV
Hurler	?	Malformações valvares
Jacobsen	55%	CIV, síndrome do coração esquerdo hipoplásico
Kartagener		<i>Situs inversus</i> , defeitos septais
Leopard	70-100%	Estenose pulmonar, defeitos do sistema de condução
Marfan	80-100%	Defeitos valvares, dilatação de aorta ascendente, prolapso de valva mitral
Noonan	85%	Estenose pulmonar, CC complexa, cardiomiopatia hipertrófica, CIA, DSAV, CoAo
Patau (trissomia do 13)	50-80%	CIV, PCA, CIA, CoAo, DVSVD, DSAV

Síndrome cardiofascio-cutânea	75%	Estenose pulmonar, outras displasias valvares, CIA OS, miocardiopatia hipertrófica
Turner	25%	CoAo, valva aórtica bivalvular, estenose aórtica, anomalias da valva mitral, prolapso mitral
Vater (anomalia de)	50%	Vários defeitos cardíacos, artéria umbilical única
Wolff	?	CIV
Williams	75%	Estenose aórtica supraavalvar, estenose pulmonar periférica, CIV e/ou CIA

Fonte: Mota, C. C.; Valadares, L. C. V. Cardiopatias congênitas: abordagem fetal e neonatal. In: Martins, M. A.; Viana M. R. A., Vasconcellos, M. C. Ferreira, R. A. Semiologia da criança e do adolescente. Rio de Janeiro: Medbook; 2010. p. 304-314.

Resultados cirúrgicos de correção do DSAV, com defeitos residuais pós-operatórios, têm sido relatados como equivalentes, se não melhores, em pacientes com síndrome de Down, em comparação com indivíduos não-sindrômicos. <sup>7, 13</sup>

**Quadro 3: Frequência das cardiopatias congênitas na síndrome na Down** <sup>5; 6; 12</sup>

- DSAV: 33 - 45%
- CIV: 14 - 35%
- CIA OS: 26%
- PCA: 6 - 7%
- TF: 5 - 11%
- CoAo: 1%
- Outros: 9%

**2.3.1. Genética das cardiopatias congênitas e sua importância na síndrome de Down**

Grandes avanços têm ocorrido no manejo clínico e cirúrgico de crianças com cardiopatia congênita.<sup>14</sup> mesmo aqueles pacientes com cardiopatia com repercussão clínica significativa, frequentemente sobrevivem até a idade adulta. Com esses progressos, novas questões surgem com relação ao seguimento clínico, sobrevida em longo prazo, intervenção fetal e risco de recorrência. Embora diferenças no manejo clínico afetem o seguimento e a sobrevida, evidências sugerem que a base etiológica dessas malformações também contribui para a evolução.<sup>14; 15; 16, 17</sup> Essas observações ressaltam a importância de entender as causas das cardiopatias congênitas.

As cardiopatias congênitas têm origem multifatorial e poligênica, ou seja, ambos fatores ambiental e genético contribuem para a sua ocorrência. A distribuição das diversas síndromes e associação com as malformações cardíacas está registrada no Quadro 2.<sup>14</sup> Os heterogêneos fatores etiológicos das cardiopatias congênitas também constituem um fator complicador para a compreensão da base dessas desordens.<sup>7</sup>



A evidência da contribuição genética para o desenvolvimento de defeitos estruturais cardíacos vem de várias observações. Por exemplo, alguns tipos de cardiopatias congênitas que são vistos juntamente com anormalidades cromossômicas específicas (Quadro 2), como o DSAV, que é comumente diagnosticado em pacientes com SD, assim como pacientes com SD frequentemente apresentam DSAV. Outro exemplo, cardiopatias congênitas que acometem vários membros de uma família, sugerindo uma base genética.<sup>18;</sup><sup>19;</sup><sup>20</sup> Por fim, estudos epidemiológicos que demonstraram um aumento do risco de pré-recorrência e recorrência para cardiopatias congênitas em famílias com um membro afetado.<sup>21;</sup><sup>22</sup>

### **2.3.2. Síndrome de Down e defeito do septo atrioventricular**

A reconhecida associação de síndrome de Down com DSAV remete a existência de um gene cardíaco no cromossomo 21 e genes candidatos para cardiopatias congênitas têm sido propostos, embora a causalidade genética para DSAV não tenha sido demonstrada.<sup>11</sup> Sabe-se da existência de uma certa região – 21q22 (região crítica do cromossomo 21) – onde se encontram esses supostos genes.

Crianças com SD tem maior probabilidade de ter DSAV que outras crianças não-sindrômicas, bem como associação desta cardiopatia com a TF.<sup>7</sup> Por outro lado, *situs ambiguus* e anomalias esplênicas são condições raras em pacientes com SD, bem como a rara associação com outros defeitos como obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, hipoplasia ventricular ou coarctação de aorta.<sup>7</sup>

A extensão e a progressão das mudanças da vascularização pulmonar nas crianças com SD e DSAVT ainda é assunto controverso. Um estudo da Índia sugeriu que crianças com SD tem hipoplasia relativa do parênquima pulmonar.<sup>23</sup> No entanto, estudos histológicos têm falhado em revelar qualquer diferença na extensão das alterações da vascularização pulmonar quando pacientes com síndrome de Down são comparados a crianças não-sindrômicas com DSAV.<sup>24</sup> A avaliação hemodinâmica nas crianças com síndrome de Down deve levar em conta que esses pacientes podem ter obstrução nasofaríngea crônica,

hipoventilação relativa e apneia do sono. Esses fatores contribuem para retenção de gás carbônico, hipóxia relativa e aumento da resistência vascular pulmonar.<sup>25</sup>

### **2.3.3. Hipertensão pulmonar no contexto das cardiopatias congênitas em pacientes com síndrome de Down**

No contexto das doenças cardíacas congênitas, hipertensão arterial pulmonar (HP) pode se desenvolver em decorrência de um *shunt* sistêmico-pulmonar e consequente hiperfluxo pulmonar. Resistência vascular pulmonar aumentada pode levar a uma reversão do *shunt* entre as duas circulações nos níveis atrial ou ventricular ou arterial resultando em cianose, situação que é chamada de síndrome de Eisenmenger.

Em pacientes com SD, a HP tende a se desenvolver mais precocemente e ter um curso com progressão mais rápida. Pacientes com SD tem razão mais alta entre a resistência pulmonar e a sistêmica (RVP/RVS) do que os pacientes não-sindrômicos. Resistência vascular pulmonar elevada e fixa foi demonstrada em 11% dos pacientes com SD e idades menores de um ano de idade.<sup>7</sup>

A síndrome de Eisenmenger acarreta um risco mais elevado de morbidade na população ainda relativamente jovem e limita as opções terapêuticas. Uma vez ocorrida, a reparação do defeito subjacente é contraindicada, porque o ventrículo direito não será capaz de lidar com o progressivo aumento da pós-carga, devido à alta resistência vascular pulmonar e irá falhar. Dispneia, arritmia e morte prematura são características comuns dos pacientes com HP. Baixa tolerância aos exercícios e má qualidade de vida em pacientes com HP associada à doença cardíaca congênita tem sido relatadas.<sup>26</sup>

### **III – OBJETIVOS**

- **Objetivo primário**

- Investigar a prevalência e o tipo de cardiopatia congênita em crianças com SD no universo de pacientes em avaliação pré-operatória de cirurgia cardíaca.

- **Objetivos secundários**

- Investigar a frequência das repercussões clínicas de acordo com as características morfológicas das cardiopatias.
- Investigar as características clínicas pré-operatórias do grupo de estudo de acordo com a distribuição por faixa etária.
- Avaliar a adequação do fluxo estabelecido no sistema público de saúde, desde a indicação cirúrgica até a avaliação pré-operatória para pacientes com SD e cardiopatia congênita com risco de hipertensão/hiperresistência pulmonar.

## **IV- POPULAÇÃO E MÉTODOS**

Trata-se de estudo observacional, com coleta retrospectiva de dados em prontuários e exames de imagem. A investigação foi realizada na Divisão de Cardiologia Pediátrica e Fetal do Hospital das Clínicas – UFMG e incluiu pacientes com SD em avaliação pré-operatória eletiva de cirurgia cardiovascular, atendidos no ambulatório de Alta Complexidade/Doenças Cardiovasculares do HC – UFMG no período de junho/2005 a abril/2014.

### **4.1 – Critérios de inclusão e exclusão**

O universo desta pesquisa incluiu todos os pacientes com síndrome de Down e cardiopatia congênita em avaliação pré-operatória de cirurgia cardíaca, com defeito estrutural congênito confirmado por exame Dopplerecardiográfico. Pacientes com síndrome de Down e diagnóstico de cardiopatia adquirida associada ou com repercussões cardíacas de doenças sistêmicas, além de recém-nascidos e lactentes com diagnóstico exclusivo de canal arterial patente do prematuro foram excluídos da investigação.

### **4.2 – Variáveis de estudo e análise de dados**

- **Variáveis de estudo**

- Variáveis de caracterização de amostra: gênero, idade, procedência e antecedentes familiares.
- Variáveis clínicas: variáveis relacionadas ao tipo de cardiopatia estrutural, presença de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e se compensada ou descompensada, uso de medicações e comorbidades associadas.
- Variáveis laboratoriais: laudos de ecoDopplercardiograma, eletrocardiograma (ECG) e radiografia de tórax, além de cateterismo cardíaco, quando realizado. Com exceção do cateterismo cardíaco, que teve

indicação somente para os pacientes com hipertensão pulmonar significativa, os demais exames foram solicitados rotineiramente em acordo com o protocolo de atendimento das crianças com síndrome de Down encaminhadas ao Serviço.

- **Métodos de análise de dados**

O registro do momento da indicação cirúrgica pelo médico assistente foi considerado como a data registrada na emissão das guias de autorização de internação hospitalar (AIH) para cirurgia cardíaca. A análise da adequação do fluxo de pacientes na rede estadual de saúde foi avaliada com base no intervalo de tempo decorrido entre indicação cirúrgica e a avaliação clínica do paciente, para realização do procedimento.

Para descrição dos tipos de cardiopatia, a terminologia utilizada seguiu critérios de CROTI *et al.*<sup>27</sup> A idade dos pacientes correspondeu à idade da primeira consulta no Ambulatório de Alta Complexidade/Divisão de cardiologia Pediátrica do Hospital das Clínicas – UFMG para avaliação pré-operatória de cirurgia cardiovascular.

- **Análise estatística**

A análise dos dados coletados foi realizada usando o programa SPSS 17.0. Inicialmente, foi feita uma análise descritiva. Às variáveis nominais foram aplicadas tabelas de contingência com resultados transformados em percentuais; para as variáveis do tipo intercalar foram utilizadas medidas de tendência central e sua variância. Na análise comparativa, para os resultados de frequência foi aplicado o teste do Qui-quadrado e Fisher e nos casos de variáveis de desfecho contínuas, o teste de Mann-Whitney, pois as populações não eram paramétricas.

- **Aspectos éticos e institucionais**

A presente pesquisa foi submetida e aprovada pela Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina – UFMG, parecer nº 34/2013 em 09/08/2013 pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos da UFMG com concessão da dispensa do uso do termo de consentimento livre e esclarecido, parecer nº 519.485 em 03/02/2014.

## **V – RESULTADOS**

### **5.1 – Análise descritiva das características gerais da população**

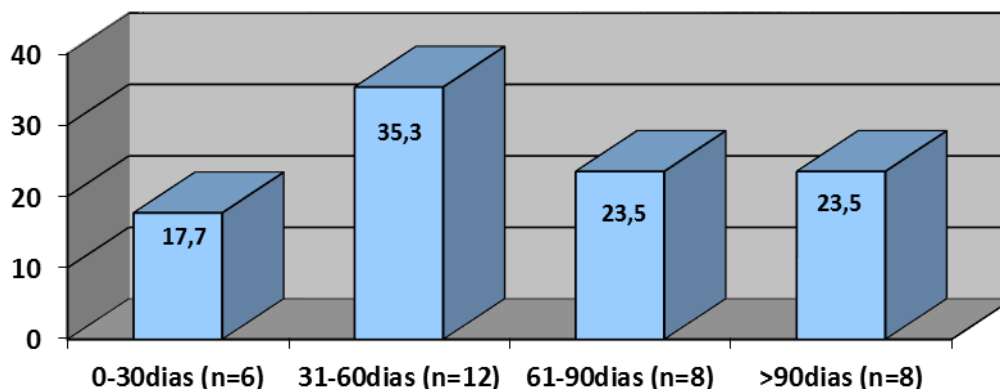
No período de junho de 2005 a abril de 2014, foram selecionados 75 pacientes com SD do universo de 1118 crianças e adolescentes em avaliação pré-operatória de cirurgia cardiovascular no Ambulatório de Alta Complexidade, Divisão de Cardiologia Pediátrica e Fetal do Hospital das Clínicas – UFMG. Em acordo com os critérios de exclusão estabelecidos para este estudo, apenas um paciente com diagnóstico de cardiopatia adquirida (insuficiência aórtica reumática) não foi incluído.

- Caracterização da amostra e fluxo no sistema

A distribuição quanto ao gênero foi semelhante, registrando-se discreto predomínio do gênero masculino com representação de 51,4% da amostra. A idade mínima encontrada foi de dois meses e a máxima de 192 meses, com média de  $21,3 \pm 3,9$  meses. Quanto à procedência, 23/73 (31,5%) pacientes eram oriundos da região metropolitana de Belo Horizonte. A grande maioria (51/73; 69,8%), entretanto, teve origem no interior do Estado. Um pequeno número de pais relatou história familiar de CC (8,1%), e apenas um (1,4%) confirmou história de síndromes entre familiares.

Quanto aos dados do fluxo de pacientes no sistema de saúde, entre aqueles com dados registrados (n=34), a média de tempo entre a indicação cirúrgica e avaliação pré-operatória foi de 72,1 dias ( $\pm 64,8$  dias), sendo o menor período de três e o maior de 385 dias. Maior número de pacientes (20/34; 58,8%) mostrou período de tempo dispendido entre 31 e 90 dias (Gráfico 1).

**Gráfico 1 – Distribuição percentual dos pacientes de acordo com o tempo entre emissão de AIH e consulta no ambulatório de alta complexidade (n=34)**



- Aspectos clínicos

Os defeitos cardíacos congênitos acianogênicos foram os mais frequentemente encontrados entre os 74 pacientes incluídos no estudo, com registro percentual de 90,5%. Neste grupo investigado, as CC com hiperfluxo pulmonar foram as mais comuns, correspondendo a 87,8% da amostra.

A cardiopatia mais prevalente foi o DSAV, isolado ou associado a outras cardiopatias, diagnosticado em torno da metade dos pacientes, seguida de CIV em um quarto. Nesses resultados, chama atenção a elevada predominância do DSAV forma total em relação ao defeito parcial, presente em apenas três pacientes. A forma parcial não apresentou associação com outras malformações cardíacas, ao contrário da forma total, que teve associação com CIA e, principalmente, PCA, este em 9,5% (7/30) dos casos. A CIV apresentou-se como lesão isolada em 9/74 (12,0%) pacientes e em associação com outros defeitos em 10/74 (13,5%). Quanto à associação das diversas malformações cardíacas, a PCA (n=13) e a CIA (n=12) apresentaram frequência semelhante, seguida pela CIV (n=8), sendo raro o comparecimento de outras lesões (Tabela 1).



Entre as CC cianogênicas, a tetralogia de Fallot (TF) foi a mais frequente, correspondendo 87,5% (7/8) desse grupo. Não houve registro de pacientes com DSAV associado à TF. Outras cardiopatias foram menos comuns.

Na avaliação de todos os grupos de cardiopatia, ressalta-se a baixa frequência de diagnóstico de lesões obstrutivas de via de saída de VE e do arco aórtico, correspondendo a 1,3% do grupo de estudo (Tabela 1).

**Tabela 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de cardiopatia congênita (n= 74)**

<b>Cardiopatias acianogênicas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Cardiopatias cianogênicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
DSAV total	31	41,9	Tetralogia de Fallot	6	8,1
Isolado	20	27,0	Conexão	1	1,4
Associado PCA	7	9,5	atrioventricular		
Associado CIA	3	4,0	univentricular		
Associado a EP	1	1,4			
DSAV parcial	3	4,0			
<b>DSAV total + parcial</b>	<b>34</b>	<b>45,9</b>			
CIV isolada	9	12,0			
PCA isolada	7	9,4			
CIA + CIV	6	8,1			
CIA isolada	2	2,7			
CIA + CIV + PCA	2	2,7			
CIV + PCA	2	2,7			
CIA + PCA	1	1,4			
<b>Cardiopatias de “shunt”</b>	<b>29</b>	<b>39,0</b>			
Coarctação de aorta	1	1,4			
Complicações POT anterior DSAV	2	2,8			
Complicações POT anterior TF	1	1,4			
<b>TOTAL</b>	<b>67</b>	<b>90,5</b>		<b>7</b>	<b>9,5</b>

CIV = comunicação interventricular, DSAV = defeito do septo atrioventricular, PCA = persistência do canal arterial, CIA = comunicação interatrial, POT = pós-operatório tardio, TF = tetralogia de Fallot

A maioria dos pacientes (58/74; 78,4%) relatou sintomas cardiovasculares. Ao exame físico, quase todos (70/74; 94,5%) tinham sopro cardíaco à ausculta, enquanto cianose esteve presente em apenas 9,4%. (Tabela 2).

Cerca de dois terços do total de pacientes apresentaram insuficiência cardíaca e todos já faziam uso de medicação anticongestiva ao exame da avaliação pré-operatória (Tabela 2). Destes, a maioria (49/51; 96,0%) encontrava-se clinicamente compensada, considerando-se a investigação de sinais e sintomas de descompensação à história da moléstia atual e exame físico pré-operatório. Dentre aqueles com diagnóstico de cardiopatia de hiperfluxo pulmonar e em avaliação pré-operatória de primeira intervenção cirúrgica, a frequência de ICC foi de 71% (45/63).

Além dos 52 pacientes com ICC, outros dois pacientes com tetralogia de Fallot também usavam medicação cardíaca específica, propranolol.

A HP foi diagnosticada ao exame ecoDopplercardiográfico e/ou cateterismo cardíaco em torno da metade das crianças (Tabela 2). Dos 34 pacientes com diagnóstico de DSAV sem cirurgia cardíaca prévia, em cinco foi necessário a solicitação de cateterismo cardíaco para confirmação dos altos níveis pressóricos estimados ao EcoDopplercardiograma. Em dois, os resultados das provas de hiper-reatividade pulmonar não contraindicaram a abordagem cirúrgica. Nos demais, os exames foram realizados em outros hospitais da rede pública à época da coleta de dados e os pacientes ainda não haviam retornado para reavaliação.

Na investigação, não houve registro de arritmias, baixo débito, síndrome de Eisenmenger ou associação com malformações de outros sistemas.

**Tabela 2 - Características clínicas e hemodinâmicas dos pacientes n=74**

<b>Característica</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Sem informação</b>
<b>Sintomas do aparelho cardiovascular</b>	58 (78,4%)	15 (20,2%)	1 (1,4%)
<b>Sopro ao exame físico</b>	70 (94,5%)	3 (4,1%)	1 (1,4%)
<b>Cianose ao exame físico</b>	7 (9,4%)	66 (89,2%)	1 (1,4%)
<b>Insuficiência cardíaca congestiva</b>	52 (70,2%)	21 (28,4%)	1 (1,4%)
<b>Uso de medicação</b>	54 (73,0%)	19 (25,6%)	1 (1,4%)
<b>Hipertensão arterial pulmonar*</b>	33(44,5%)	40 (54,1%)	1 (1,4%)

\*Diagnosticada ao EcoDopplercardiograma e/ou cateterismo cardíaco

## 5.2 – Análise comparativa

Para a realização da análise comparativa optou-se por categorizar os pacientes em três grupos de cardiopatias estruturais de acordo com as semelhanças dos aspectos clínicos, funcionais e hemodinâmicos, a saber:

- Grupo 1 – Cardiopatias acianogênicas com *shunt*, exceto DSAV: CIA, CIV, PCA (n= 29)
- Grupo 2 – Cardiopatias acianogênicas com *shunt*, com DSAV, forma total ou parcial (n= 34)
- Grupo 3 – Cardiopatias cianogênicas: TF, conexão atrioventricular univentricular (n= 7)

Embora incluídos na análise descritiva, os pacientes submetidos previamente à cirurgia cardíaca e com indicação de nova abordagem invasiva devido às complicações pós-operatórias da correção de DSAV e TF foram excluídos desta análise, pois os dados obtidos não mais se relacionavam com a CC de base, e sim com lesões adquiridas no processo da correção cirúrgica. O paciente com coarctação de aorta também não foi

incluído nesta análise por ser uma cardiopatia obstrutiva do coração esquerdo e não se enquadrar em nenhum dos grupos acima.

### 5.2.1– Análise comparativa entre o gênero nos três grupos de pacientes (n=70)

Assim como na população geral do estudo, foi encontrada distribuição semelhante dos gêneros nos três grupos avaliados, com diferenças de distribuição sem significado estatístico ( $p=0,408$ ), como demonstrado na Tabela 3.

**Tabela 3 - Análise comparativa do gênero dos pacientes e os grupos de cardiopatia (n=70)**

Gênero	Grupo de cardiopatia						Total		Valor-p
	1		2		3		n=72	%	
	n=31	%	n=34	%	n=7	%			
<b>Feminino</b>	14	48,3	19	55,9	2	28,6	35	48,6	0,408
<b>Masculino</b>	15	51,7	15	44,1	5	71,4	37	51,4	

### 5.2.2 – Análise comparativa entre a idade e os grupos de cardiopatias (n=70)

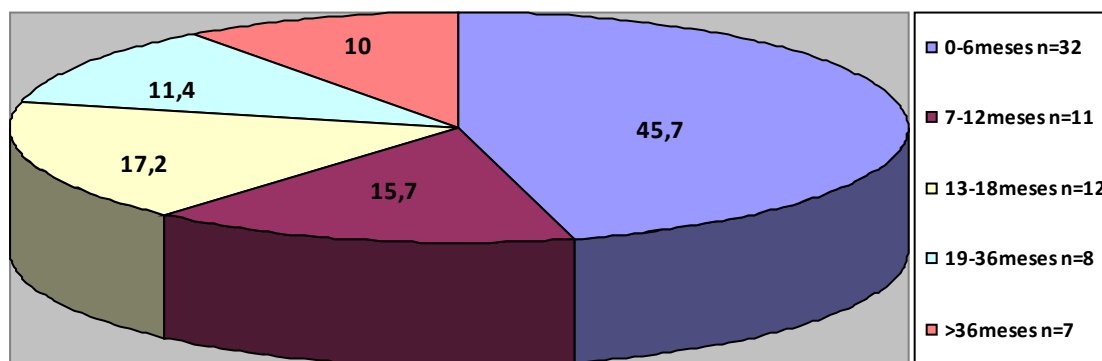
Para a distribuição de acordo com as diversas faixas etárias dos lactentes e escolares jovens incluídos nesta investigação considerou-se o diferenciado padrão de regressão/elevação dos níveis de pressão/resistência pulmonares após o nascimento como também da presença de hipoxemia e sua importância na avaliação do fluxo de encaminhamento de pacientes com SD na rede pública de saúde em relação à época indicação cirúrgica. Essa distribuição de faixas etárias foi feita após análise dos dados coletados para essa investigação e o critério utilizado foi o agrupamento correspondente ao maior risco de inoperabilidade devido à hipertensão/hiperresistência pulmonar nos pacientes com cardiopatia congênita acianogênica com hiperfluxo pulmonar ou de urgência de realização de cirurgia naqueles

com crises hipoxêmicas e cardiopatia cianogênica Os pacientes foram categorizados nos seguintes subgrupos de idade:

- Até seis meses de idade – lactentes jovens
- Entre sete meses e 12 meses
- Treze meses e 18 meses
- Entre 19 meses e 36 meses
- Acima de três anos de idade

Conforme essa distribuição, registrada no Gráfico 2, observou-se que quase a metade correspondia a lactentes jovens um terço encontrava-se entre sete e 18 meses (23/70; 32,8%) e poucos pacientes apresentaram mais de 18 meses de vida (15/70; 21,5%). Os pacientes com indicação cirúrgica no primeiro ano de vida abrangeram 61,4% da amostra.

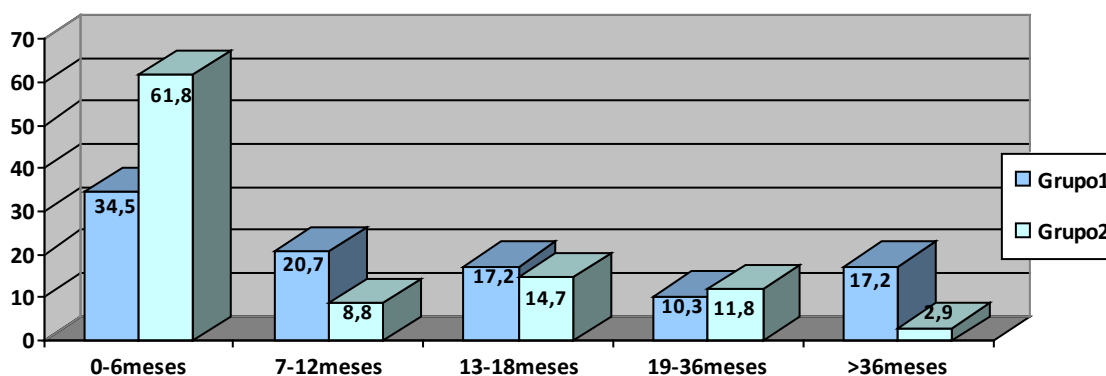
**Gráfico 2 - Distribuição percentual dos pacientes por faixas etárias (n=70)**



Para análise comparativa da época de indicação cirúrgica, também com foco na adequação da época de encaminhamento e do fluxo da rede de saúde foram analisados os pacientes com cardiopatias acianogênicas com *shunt* intercâmaras ou interarterial exceto DSAV (Grupo 1) e aqueles com DSAV (Grupo 2). Os pacientes com cardiopatias cianogênicas

foram excluídos dessa análise devido à diferença nos padrões clínico, funcional e hemodinâmico com relação ao desenvolvimento de HP, bem como critérios para indicações cirúrgicas.

**Gráfico 3 - Distribuição percentual de pacientes por faixas etárias nos Grupos de estudo 1 e 2 (n=63)**



Nos pacientes do Grupo 1, a época de indicação para correção cirúrgica foi mais tardia quando comparados àqueles do Grupo 2. Na distribuição percentual por faixa etária no Grupo 1, um terço dos pacientes tinham menos de seis meses e cerca de metade tinham entre 7 e 36 meses; já no Grupo 2, quase dois terços dos pacientes tinham menos de seis meses e um terço encontrava-se entre sete e 36 meses, como observado no Gráfico 3. Entretanto, a análise dicotomizada dos dois grupos mostrou diferença estatisticamente não significativa com valor de  $p=0,118$ . Da mesma forma, apesar serem observados pacientes mais jovens no grupo de DSAV, não houve significado estatístico na análise contínua através do teste Mann-Whitney com valor de  $p=0,070$  (Gráfico 3).

Comparando-se a idade e o tipo de cardiopatia, observa-se que a média etária do Grupo 1 foi o dobro daquela do Grupo 2, com maior abrangência de lactentes jovens e daqueles entre sete a 12 meses de vida (Tabela 4). Nesta análise, no Grupo 2, um único paciente

apresentava idade discrepante (108 meses) em relação aos demais, que registraram mediana de idade de seis meses. Na reanálise dicotomizada através dos grupos etários com a exclusão desse paciente, a diferença encontrada foi estatisticamente significativa na análise Qui-quadrado de Pearson ( $p: 0,019$ ) e na análise contínua pelo teste de Mann-Whitney ( $p: 0,015$ ), cujas médias nos grupos 1 e 2 foram 24,7 dias ( $\pm 6,1$ ) e 9,1 dias ( $\pm 1,4$ ), respectivamente.

**Tabela 4 – Análise comparativa da idade e tipo de cardiopatia entre os grupos 1 e 2 (n=63)**

Idade	N	Média	Mediana	DP	Mínima	Máxima	Valor – p
<b>Idade</b>	63	17,9	8	3,5	2	156	0,070
<b>Grupo 1</b>	29	24,72	11	6,4	2	156	
<b>Grupo 2</b>	34	12,0	6	3,2	2	108	

n=número de pacientes, DP = desvio padrão

### **5.2.3 – Análise comparativa das manifestações clínicas e hemodinâmicas entre os grupos de cardiopatias acianogênicas (n=63)**

Para esta análise também foi excluído o grupo de pacientes com cardiopatias cianogênicas devido às características distintas deste grupo. Os pacientes dos dois grupos em análise (Grupo 1 e Grupo 2) apresentaram características clínicas semelhantes.

Quadro de insuficiência cardíaca com necessidade do uso de medicações foi registrado na maioria dos pacientes de ambos os grupos com magnitude de dois terços nas duas amostras, como demonstrado na Tabela 5.

**Tabela 5 – Análise comparativa entre os Grupos 1 e 2 e o uso de medicações, presença de insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar (n=63)**

Características	Cardiopatias acianogênicas				Total		Valor-p	RR	IC 95%
	PCA, CIA, CIV		DSAV		n=63	%			
	n=29	%	n=34	%					
<b>Medicações</b>									0,5-5,9
Sim	21	72,4	28	82,4	49	77,8	0,378	1,77	
Não	8	27,6	6	17,6	14	22,2			
<b>Insuficiência cardíaca</b>									0,5-5,9
Sim	21	72,4	28	82,4	49	77,8	0,378	1,77	
Não	8	27,6	6	17,6	14	22,2			
<b>Hipertensão pulmonar</b>									0,7-1,8
Sim	14	48,3	19	55,9	33	52,4	0,363	1,15	
Não	15	51,7	15	44,1	30	47,6			

Na análise comparativa intergrupos, as diferenças foram estatisticamente não significantes. Na análise de hipertensão pulmonar, a comparação entre os dois grupos, como registrado na Tabela 5, mostrou diferenças estatisticamente não significantes ( $p=0,363$ ).



## VI – DISCUSSÃO

A síndrome de Down está presente a cada 600 a 800 nascidos vivos e sua associação com as cardiopatias estruturais cardíacas já é um fato bem estabelecido na literatura e reconhecida por vários autores.<sup>4; 7; 14</sup> Nesta análise foram selecionados 75 pacientes portadores de SD e cardiopatia congênita com indicação cirúrgica. Não há descrição na literatura de diferença de gênero entre as crianças com a síndrome<sup>7</sup> assim como os resultados na população avaliada no presente estudo.

A trissomia 21 é um acidente genético, devido a não disjunção cromossômica durante a meiose materna em cerca de 85% a 90% dos casos. Nos demais indivíduos, ocorre devido a um defeito na meiose paterna.<sup>1</sup> Um dado interessante foi que a história familiar de outros filhos sindrômicos foi rara. Esse achado pode ter ocorrido pelo fato de que a amostra de pacientes deste estudo foi pequena. De acordo com AGUIAR & LEAO (2013), o risco de recorrência é de 1 a 2%.<sup>4</sup>

Segundo GOLDMUNTZ, E. e LIN, A. E (2008), cerca de metade dos indivíduos com essa síndrome apresentam algum defeito cardíaco congênito. Como comprovado na presente investigação, a maioria dessas malformações cardíacas encontradas constitui o espectro dos chamados defeitos do septo atrioventricular. Outros defeitos como CIV, CIA, e PCA e TF são também frequentemente encontrados nos registros da literatura, dado também confirmado nos resultados apresentados. Ressalta-se a grande associação de PCA com DSAV encontrada entre os pacientes aqui investigados a qual também foi registrada por outros autores.<sup>7</sup> Entretanto o diagnóstico desta cardiopatia associada tende a ser subestimado ao ecoDopplercardiograma, devido ao turbilhonamento do fluxo sanguíneo em artéria pulmonar causado pelos *shunts* transeptais e, dessa forma tende a mascarar o *shunt* provocado pelo canal arterial, sendo, muitas vezes, um achado exclusivamente cirúrgico.<sup>7; 14</sup> Nos 74 pacientes avaliados, 90,5% apresentavam CC acianogênica, sendo que mais da metade era portador de DSAV. Também já é sabido que a maioria dos pacientes com diagnóstico de DSAV tem SD. No estudo de BARLOW *et al*, realizado em

2001, foi relatada a prevalência de 70% de pacientes com SD nos casos de DSAV, chegando a 75% em outros relatos.<sup>11</sup>

No presente estudo, foi encontrado um pequeno número de pacientes portadores de CC cianogênicas, habitualmente menos frequentes, sendo a TF a mais comum, assim como observado por FORMIGARI, R. *et al* (2009).<sup>28</sup> Um dado relevante na prevalência de associação de cardiopatias nos pacientes com SD é a associação frequente de DSAV e TF<sup>25</sup>, entretanto, neste estudo, não foi observado nenhum paciente com esse diagnóstico.

Anomalias obstrutivas do coração esquerdo, hipoplasia ventricular e coarctação de aorta são raramente encontradas nesses pacientes, assim como os resultados encontrados nesta análise, onde apenas um paciente apresentou coarctação de aorta.<sup>25</sup>

Os sintomas de ICC na SD podem demorar algumas semanas a aparecer após o nascimento devido à queda mais lenta da pressão pulmonar no período neonatal, entretanto, após um mês de vida, quase todos os pacientes apresentam sintomas graves, podendo evoluir progressivamente para doença vascular pulmonar irreversível, como foi relatado por WEIJERMAN, M. *et al* (2010), assim como em outros estudos.<sup>7, 10, 26</sup> A maioria dos pacientes avaliados relatou sintomas cardiovasculares e destes, e dois terços estavam relacionados à insuficiência cardíaca, sendo necessário o uso de medicação anticongestiva. Uma observação importante foi que, apesar de serem frequentes os sintomas de ICC, poucos pacientes apresentavam sinais de descompensação clínica apesar do uso de medicação anticongestiva em doses adequadas, o que caracteriza a ICC refratária, que geralmente está presente em crianças com faixa etária mais elevada. Por outro lado, analisando-se a necessidade do uso de medicações, a apresentação de manifestações clínicas e hemodinâmicas entre os grupos de CC acianogênicas, não houve diferença com significado estatístico entre os grupos. Este último dado pode ser explicado pelo fato de que a indicação cirúrgica dos pacientes com DSAV foi realizada mais precocemente que as demais CC. Os pacientes DSAV e SD, os quais tem padrão evolutivo com desenvolvimento de hipertensão/hiperresistência pulmonar mais grave e mais precoce do que aqueles sem SD, foram, portanto, encaminhados para cirurgia em tempo hábil. O dado

para a potencial comprovação desta análise foi a ausência de registro de pacientes com melhora evolutiva da ICC e sem necessidade de uso de medicação anticongestiva, devido ao equilíbrio das pressões sistêmica e pulmonar e, portanto, com consequente redução do *shunt*. Ressalta-se nessa avaliação, as dificuldades de realização de cateterismo cardíaco nos pacientes com indicação deste na fase pré-operatória, exame que foi solicitado em pacientes com cardiopatia de hiperfluxo, correspondendo a 6,75% do universo de pacientes investigados. O dado tem importância significativa, pois trata-se de grupo de pacientes com hipertensão/hiperresistência pulmonar e risco de inoperabilidade.

O tempo entre a indicação de correção cirúrgica e a consulta pré-operatória nessa amostra foi de 72,1 dias ( $\pm$  64,8), evidenciando que, o período de tempo dispendido pelo paciente no sistema de saúde não resultou em agravamento do quadro clínico nos pacientes com cianose, nem comprometeu a realização da cirurgia por contraindicação devido à hipertensão/hiperresistência pulmonar nos pacientes avaliados e com cateterismo realizado. Entretanto, considerado o padrão de regressão e elevação da resistência/hiperresistência pulmonar desses pacientes e o desenvolvimento precoce de HP já conhecido nesses indivíduos, o tempo dispendido pode ser considerado longo. Nesse contexto, constitui, para os cardiologistas, um desafio a indicação da correção cirúrgica em tempo hábil, antes da instalação da síndrome de Eisenmenger com HP grave e irreversível, e um problema de saúde pública, no que se refere ao fluxo desses pacientes no sistema estadual de saúde. O desenvolvimento de HP na síndrome de Down é fato estabelecido e sabe-se de sua etiologia multifatorial.<sup>7; 10; 26</sup> GOLDMUNTZ & LIN têm sugerido que crianças com síndrome de Down tem hipoplasia do parênquima pulmonar relativa, além de obstrução nasofaríngea crônica, que podem levar a retenção de gás carbônico, hipóxia relativa e aumento da resistência vascular pulmonar.<sup>7; 23</sup> Essa situação é complicada pelo hiperfluxo pulmonar causado pelas CC com defeitos septais e interarteriais.

Dentre aqueles pacientes com CC acianogênica de *shunt*, observou-se que a maioria teve indicação cirúrgica precoce, até o primeiro ano de vida, sendo quase metade destes antes dos seis meses de idade. Os pacientes do grupo de DSAV tiveram indicação mais precoce com relação às demais cardiopatias de hiperfluxo. Esse dado é de grande relevância, dada à importância da necessidade desses pacientes terem seus defeitos septais corrigidos

precocemente, até os seis meses de idade, a partir de quando mais frequentemente se instala a HP grave consequente a lesões irreversíveis em território pulmonar.<sup>10</sup> Todos pacientes com DSAV sem cirurgia cardíaca prévia e com HP mais significativa, nos quais foi necessária avaliação pré-operatória, apresentavam mais de seis meses de idade.

No estudo de DUFFELS *et al* (2009), onde foram investigados pacientes com indicação cirúrgica tardia e diagnóstico de síndrome de Eisenmenger, foram observadas HP grave e refratária e cianose em todos os pacientes avaliados.<sup>26</sup> Não houve nenhuma contraindicação cirúrgica devido à apresentação de síndrome de Eisenmenger no presente estudo. Em aproximadamente metade dos pacientes foi diagnosticada HP, com relato de apenas cinco casos com de HP grave, baseada na classificação de GUIMARÃES (2003).<sup>29</sup>

Este estudo apresentou algumas limitações pelo caráter retrospectivo da coleta de dados, no que se refere à falta de informações em prontuário médico, como as medidas das pressões pulmonares e dados maternos – idade e paridade materna – o que prejudicou a criação do banco de dados. Também a dificuldade de se encontrar na literatura internacional estudos recentes a respeito da SD e sua relação com as CC, o que pode ser explicado pela possibilidade de interrupção da gestação de fetos com diagnósticos de síndromes e/ou malformações graves em países da Europa e América do Norte, não permitindo o seguimento em longo prazo desses pacientes.

## **VII - CONCLUSÕES**

No presente estudo, em que foram avaliados pacientes com diagnóstico de síndrome de Down e malformações cardíacas congênitas, foi observado que, quanto ao tipo, as CC acianogênicas foram as mais frequentes, sendo a mais prevalente o DSAV, seguido de CIV isolada ou associada a outros defeitos cardíacos. As cardiopatias cianogênicas foram mais raras, sendo a TF a mais frequente. Na distribuição dos pacientes houve semelhança quanto ao gênero. A história familiar de CC e presença de outros filhos sindrômicos foi rara. A idade mínima encontrada foi de dois meses e a máxima de 192 meses com média de 21,3 meses ( $\pm 3,9$ ), demonstrando que em alguns casos a indicação cirúrgica foi mais tardia.

Quase todos pacientes relataram sinais e/ou sintomas insuficiência cardíaca com necessidade de uso de medicação anticongestiva, dentre estes, a maioria encontrava-se hemodinamicamente compensada. Não houve registro de arritmia, baixo débito, síndrome de Eisenmenger ou malformações associadas.

Quase metade dos pacientes já apresentava sinais de hipertensão pulmonar à indicação cirúrgica, reforçando a necessidade de tratamento cirúrgico precoce na SD devido à maior prevalência de HP nessas crianças. Não houve nenhuma contraindicação cirúrgica devido a HP grave.

A maioria dos pacientes teve indicação cirúrgica precoce, antes do primeiro ano de vida, cerca da metade com menos de seis meses de idade. Na análise comparativa entre a idade e os grupos de cardiopatias, observou-se que os pacientes com DSAV apresentaram indicação cirúrgica mais precoce do que os demais com cardiopatias de hiperfluxo. Estes resultados refletem que os médicos assistentes se preocupam com a indicação cirúrgica precoce dos pacientes portadores de DSAV devido à sua maior repercussão clínica. No entanto, há necessidade de melhorar o momento de indicação cirúrgica, diminuindo o número de pacientes que são encaminhados tardiamente, com mais de 12 meses de vida, dando prioridade à indicação cirúrgica em idades mais jovens, com menos de 6 meses de idade. Deve-se, também, aprimorar o fluxo na rede pública, pois este ainda não está

satisfatório para esse grupo de pacientes, levando um tempo relativamente longo entre o momento de indicação cirúrgica e a avaliação pré-operatória. O maior objetivo deve ser a prevenção da instalação da síndrome de Eisenmenger na população de crianças com SD com diagnóstico de cardiopatias congênitas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> THOMPSON, M. W. Genética Médica. In: MCINNES, R. R. (Ed.). 4ª. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1993. cap. Citogenética Clínica: princípios gerais e anormalidades cromossômicas, p.150 - 153.
- <sup>2</sup> NORA, J. J.; FRASER, C. F. In: S.A., G. K. (Ed.). **Genética Médica**. 3ª, 1991. cap. Anomalias dos Cromossomos Autossômicos, p.24-28.
- <sup>3</sup> CRISSMAN, B. G. et al. Current perspectives on Down syndrome: selected medical and social issues. **Am J Med Genet C Semin Med Genet**, v. 142C, n. 3, p. 127-30, Aug 2006. ISSN 1552-4868. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17048353> >.
- <sup>4</sup> AGUIAR, M. J. B.; LEÃO, L. L. A criança com malformações. In: COOPMED (Ed.). **LEÃO, E.; CORRÊA, E. J.; MOTA, J. A. C.; VIANNA, M. B.; VASCONCELLOS, M. C. PEDIATRIA AMBULATORIAL**. 5ª. Belo Horizonte, 2013. cap. 9, p.133- 152.
- <sup>5</sup> FREEMAN, S. B. et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. **Am J Med Genet**, v. 80, n. 3, p. 213-7, Nov 1998. ISSN 0148-7299. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843040> >.
- <sup>6</sup> MCELHINNEY, D. B. et al. Correlation between abnormal cardiac physical examination and echocardiographic findings in neonates with Down syndrome. **Am J Med Genet**, v. 113, n. 3, p. 238-41, Dec 2002. ISSN 0148-7299. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12439890> >.
- <sup>7</sup> GOLDMUNTZ, E.; LIN, A. E. Genetics of Congenital Heart Defects. In: WILKINS, L. W. A. (Ed.). **Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult**. 7ª. Philadelphia, 2008. cap. 26, p.545 – 572.
- <sup>8</sup> BULL, M. J.; GENETICS, C. O. Health supervision for children with Down syndrome. **Pediatrics**, v. 128, n. 2, p. 393-406, Aug 2011. ISSN 1098-4275. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788214> >.
- <sup>9</sup> ANDERSON, R. H. et al. **Paediatric cardiology**. 3ª. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010.
- <sup>10</sup> WEIJERMAN, M. E. et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. **Eur J Pediatr**, v. 169, n. 10, p. 1195-9, Oct 2010. ISSN 1432-1076. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20411274> >.

- 11 BARLOW, G. M. et al. Down syndrome congenital heart disease: a narrowed region and a candidate gene. **Genet Med**, v. 3, n. 2, p. 91-101, 2001 Mar-Apr 2001. ISSN 1098-3600. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11280955> >.
- 12 MOTA, C. C.; VALADARES, L. C. V. Cardiopatias congênitas: abordagem fetal e neonatal. In: MEDBOOK (Ed.). **Martins, M. A.; Viana M. R. A., Vasconcellos, M. C. Ferreira, R. A. Semiologia da criança e do adolescente** Rio de Janeiro, 2010. p.304-314.
- 13 RELLER, M. D.; MORRIS, C. D. Is Down syndrome a risk factor for poor outcome after repair of congenital heart defects? **J Pediatr**, v. 132, n. 4, p. 738-41, Apr 1998. ISSN 0022-3476. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580782> >.
- 14 MOTA, C. C. C.; CASTILHO, S. R. T.; CAPURUCO, C. A. B. Cardiopatias congênitas. In: COOPMED (Ed.). **LEÃO, E.; CORRÊA, E. J.; MOTA, J. A. C.; VIANNA, M. B.; VASCONCELLOS, M. C. PEDIATRIA AMBULATORIAL**. Belo Horizonte, 2013. cap. 74, p.1025 - 1038.
- 15 GAYNOR, J. W. et al. Risk factors for mortality after the Norwood procedure. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 22, n. 1, p. 82-9, Jul 2002. ISSN 1010-7940. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103378> >.
- 16 MAHLE, W. T. et al. Deletion of chromosome 22q11.2 and outcome in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 2, n. 71, p. 567-571, 2003.
- 17 MICHIELON, G. et al. Genetic syndromes and outcome after surgical correction of tetralogy of Fallot. **Ann Thorac Surg**, v. 81, n. 3, p. 968-75, Mar 2006. ISSN 1552-6259. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488703> >.
- 18 CRIPE, L. et al. Bicuspid aortic valve is heritable. **J Am Coll Cardiol**, v. 44, n. 1, p. 138-43, Jul 2004. ISSN 0735-1097. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234422> >.
- 19 LEWIN, M. B. et al. Echocardiographic evaluation of asymptomatic parental and sibling cardiovascular anomalies associated with congenital left ventricular outflow tract lesions. **Pediatrics**, v. 114, n. 3, p. 691-6, Sep 2004. ISSN 1098-4275. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342840> >.
- 20 LOFFREDO, C. A. et al. Prevalence of congenital cardiovascular malformations among relatives of infants with hypoplastic left heart, coarctation of the aorta, and d-transposition of the great arteries. **Am J Med Genet A**, v. 124A, n. 3, p. 225-30, Jan 2004. ISSN 1552-4825. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14708093> >.



- 21 HANNA, E. J.; NEVIN, N. C.; NELSON, J. Genetic study of congenital heart defects in North Ireland(1974-1978). **Journal of Medical Genetics**, v. 11, n. 31, p. 858-863, 1994.
- 22 CALZOLARI, E. et al. Congenital heart defects: 15 years of experience of the Emilia-Romagna Registry (Italy). **Eur J Epidemiol**, v. 18, n. 8, p. 773-80, 2003. ISSN 0393-2990. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12974553> >.
- 23 SHARMA M, E. A. Prevalence of pulmonary hypertension among Down syndrome children with congenital heart defects and comparison of its prevalence in non-syndromic children with congenital heart defects. **Medical Journal Armed Forces India**, p. 1 - 5, 2012.
- 24 NEWFELD, E. A. et al. Pulmonary vascular disease in complete atrioventricular canal defect. **Am J Cardiol**, v. 39, n. 5, p. 721-6, May 1977. ISSN 0002-9149. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/67798> >.
- 25 CETTA, F. et al. Atrioventricular Septal Defects. In: WILKINS, L. W. A. (Ed.). **Allen, H. D; Driscoll, D. J., Shaddy, R. E.; Feltes, T.F. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult**. Philadelphia, 2008. cap. 31, p.545 – 572
- 26 DUFFELS, M. G. et al. Down patients with Eisenmenger syndrome: is bosentan treatment an option? **Int J Cardiol**, v. 134, n. 3, p. 378-83, May 2009. ISSN 1874-1754. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579234> >.
- 27 CROTI, U. A. et al. Terminologia e Classificação Didática das Cardiopatias Congênitas. In: ROCA (Ed.). **In CROTI, U. A., MATTOS, S. S., PINTO Jr., V.C., MOREIRA, V.M. Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica**. 2ª São Paulo, 2012. cap. 1, p.1 - 6.
- 28 FORMIGARI, R. et al. Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected? **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 35, n. 4, p. 606-14, Apr 2009. ISSN 1873-734X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091590> >.
- 29 GUIMARÃES, J. I. et al. [Guideline for diagnosis, evaluation and therapeutic of pulmonary hypertension]. **Arq Bras Cardiol**, v. 81 Suppl 8, p. 1-10, Dec 2003. ISSN 0066-782X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15108641> >.

## APÊNDICE A

**PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS**

**TÍTULO: Cardiopatia congênita e síndrome de Down: investigação do perfil de apresentação clínica na fase pré-operatória de cirurgia cardiovascular em comparação com grupo equivalente de pacientes não sindrômicos**

Nome \_\_\_\_\_ *Registro HC* \_\_\_\_\_

*Registro na pesquisa* \_\_\_\_\_

Data de nascimento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Gênero M ( ) F ( )

Procedência

\_\_\_\_\_

Data emissão de AIH \_\_\_\_\_ Data de liberação para cirurgia cardíaca

\_\_\_\_\_

***DADOS MATERNOS/ FAMILIARES***

Idade Materna \_\_\_\_\_ anos  ign. ( )

Paridade materna prévia G\_\_ P\_\_ A\_\_  ign. ( )

Doença materna Sim ( )  Não ( ) Qual \_\_\_\_\_

História familiar de cardiopatia congênita Sim ( )  Não ( )  ign. ( )

Qual \_\_\_\_\_

História familiar de síndromes sim ( )  não ( )  ign ( )

Qual \_\_\_\_\_

***DIAGNÓSTICO DA CARDIOPATIA ESTRUTURAL***

Cardiopatia funcional

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Cardiopatia estrutural: isolada( ) associada( ) simples( )

complexa( )

cianogênica ( )  acianogênica ( )

Clínica ( )  sem clínica ( )

ICC Compensada ( ) Descompensada ( ) Refratária a tto

clínico ( )

Sopro Sim ( )  Não ( )

Cianose/hipoxemia Sim ( )  Não ( )

ICC Sim ( )  Não ( )

Arritmia Sim ( )  Não ( )

Baixo débito Sim ( )  Não ( )

HP Sim ( )  Não ( )  PSAP (Eco) \_\_\_\_\_

PSAP (CAT) \_\_\_\_\_

Prova de hiperreatividade pulmonar no CAT: Não ( )  Sim ( )  Resultados

\_\_\_\_\_

Eisenmenger Sim ( )  Não ( )

Uso de medicamentos:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Comorbidades: Sim ( )  Não ( )

Malformações associadas \_\_\_\_\_

ECG: \_\_\_\_\_

RX de tórax \_\_\_\_\_

Dopplerecardiograma \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Cateterismo cardíaco \_\_\_\_\_

Diagnóstico final da cardiopatia

\_\_\_\_\_

## ANEXO A



*Unidade Funcional Pediatria  
Hospital das Clínicas  
Universidade Federal de Minas Gerais*

Belo Horizonte, 10 de Dezembro de 2013.

---

**ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA**

---

**Título do Projeto:**

"Cardiopatía congênita e síndrome de Down: investigação do perfil de apresentação clínica na fase pré-operatória de cirurgia cardiovascular em comparação com grupo equivalente de pacientes não síndrômicos"

**Pesquisador Responsável:** NATÁLIA PRISCILA LACERDA

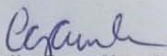
**Orientadora:** Profª Drª CLEONICE DE CARVALHO COELHO MOTA

**Recomendações/restrições para o desenvolvimento da pesquisa:**

Trata-se de estudo observacional e com coleta retrospectiva de dados e que envolve o levantamento de dados exclusivamente a partir de prontuários médicos. Não serão realizados novos procedimentos, clínicos ou laboratoriais, portanto, sem riscos adicionais para os pacientes. O objetivo principal é investigar a prevalência dos diversos tipos de cardiopatía congênita presentes nos pacientes com síndrome de Down em fase pré-operatória, bem como a gravidade e frequência das repercussões clínicas em comparação com grupos equivalentes de pacientes não síndrômicos. É um estudo relevante pois propõe auxiliar nas decisões clínicas durante o acompanhamento ambulatorial e definição do melhor momento de intervenção, além de contribuir para a validação dos protocolos peri-operatórios de cirurgia cardiovascular implantados no serviço. O estudo não prevê custos para a Unidade, serão respeitados os preceitos éticos.

Diante do exposto, somos pela aprovação do projeto,

Atenciosamente,

  
Cláudia González Cunha

Gerente da Unidade Funcional Pediatria

Claudia Gonzalez Cunha  
Gerente da UF Pediatria  
HC-UFMG

## ANEXO B

Belo Horizonte, sexta-feira, 13 de dezembro de 2013.

Parecer da Coordenação da Cardiologia

Parecer da Coordenação da Cardiologia sobre o projeto "Cardiopatias congênitas e síndrome de Down: investigação do perfil de apresentação clínica na fase pré-operatória de cirurgia cardiovascular em comparação com grupo equivalente de pacientes não síndrômicos", de interesse de Prof. Cleonice de Carvalho Coelho Mota e Natália Priscila Lacerda.

Trata-se de um estudo retrospectivo baseado em informações de prontuário, portanto sem impacto nas rotinas do Serviço de Cardiologia. Nosso parecer, no nosso âmbito, é pela aprovação do projeto.

Cordialmente,

*Prof. Marcos Roberto de Sousa*  
Sub-coordenador do Serviço de Cardiologia e  
Cirurgia Cardiovascular HCUFMG

Marcos Sousa

Sub-coordenador do Serviço de Cardiologia do HC-UFMG

*Andréia*  
*Andréia Portia S. Ribeiro*  
Insc. 192444-0/0000  
GERENTE DE CLÍNICO / CIRÚRGICA

16/12/13

## ANEXO C

**Faculdade de Medicina da UFMG  
Departamento de Pediatria**

Parecer – 34/2013

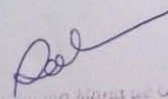
**Pesquisador:** Cleonice de Carvalho Coelho Mota  
**Departamento:** Pediatria**Título do Projeto:** Cardiopatia congênita e síndrome de Down: investigação do perfil de apresentação clínica na fase pré-operatória de cirurgia cardiovascular em comparação com grupo equivalente de pacientes não síndrômicos.**Mérito:**

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, a ser realizado na Divisão de Cardiologia Pediátrica e Fetal do Hospital das Clínicas – UFMG, que tem como objetivo primário investigar a prevalência dos diversos tipos de cardiopatia congênita nos pacientes com síndrome de Down em fase pré-operatória, bem como a gravidade e frequência das repercussões clínicas em comparação com grupos equivalentes de pacientes não síndrômicos.

Serão incluídos pacientes com síndrome de Down e pacientes não-sindrômicos, ambos com cardiopatia congênita estrutural e em avaliação pré-operatória de cirurgia cardiovascular, com idade entre 0 e 10 anos, registrados de 2002 até 2012. Serão excluídos pacientes com síndrome de Down com diagnóstico de cardiopatia adquirida associada ou com repercussões cardíacas de doenças sistêmicas, além de recém-nascidos com diagnóstico de canal arterial patente do prematuro.

O estudo compreende a análise dos prontuários e dos resultados de ecocardiogramas, cateterismos cardíacos, estudos radiológicos e eletrocardiogramas. Os pesquisadores propõem a dispensa do TCLE uma vez que os dados serão verificados nos prontuários, sem contato com os pacientes. Entre os benefícios descritos, os pesquisadores acreditam que a caracterização desse grupo de pacientes poderá contribuir para a validação dos protocolos peri-operatórios de cirurgia cardiovascular implantados no Serviço, além de fornecer subsídios para avaliar as políticas de saúde pública ao fluxo desse grupo de pacientes para a realização precoce de cirurgia corretiva. Não há previsão de riscos para os pacientes. O projeto não prevê custo adicional para a instituição. O cronograma de execução é exequível, porém precisará ser atualizado.

Voto: Sou pela aprovação sem ressalvas.

APROVADO EM REUNIÃO DE  
CÂMARA DEPARTAMENTAL  
05 / 08 / 2013  
Dra. Cleonice Mota de Carvalho  
Chefe do Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina - UFMG

## ANEXO D



Universidade Federal de Minas Gerais  
Hospital das Clínicas  
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão


**DECLARAÇÃO**

Declaramos para fins de comprovação no Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos – COEP/UFMG que o projeto de pesquisa intitulado “CARDIOPATIA CONGÊNITA E SÍNDROME DE DOWN: INVESTIGAÇÃO DO PERFIL DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA NA FASE PRÉ- OPERATÓRIA DE CIRURGIA CARDIOVASCULAR EM COMPARAÇÃO COM GRUPO EQUIVALENTE DE PACIENTES NÃO SINDRÔMICOS” de responsabilidade do Prof.<sup>a</sup> Cleonice de Carvalho Coelho Mota, foi recebido na Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão/HC-UFMG para registro e avaliação.

Belo Horizonte, 15 de janeiro de 2014.

Elzi Cota Vilela  
Secretaria da Diretoria do HC/UFMG

## ANEXO E

<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS</b>	
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>	
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>	
<b>Título da Pesquisa:</b> Cardiopatia congênita e síndrome de Down: investigação do perfil de apresentação clínica na fase pré-operatória de cirurgia cardiovascular em comparação com grupo equivalente de pacientes não síndrômicos	
<b>Pesquisador:</b> Cleonice de Carvalho Coelho Mota	
<b>Área Temática:</b>	
<b>Versão:</b> 3	
<b>CAAE:</b> 23615213.3.0000.5149	
<b>Instituição Proponente:</b> Faculdade de Medicina da UFMG	
<b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio	
<b>DADOS DO PARECER</b>	
<b>Número do Parecer:</b> 519.485	
<b>Data da Relatoria:</b> 31/01/2014	
<b>Apresentação do Projeto:</b>	
Trata-se de estudo retrospectivo, baseado em coleta de dados de prontuário, de pacientes com Síndrome de Down e de uma amostra controle, de pacientes de 0 a 10 anos, que fizeram avaliação pré-operatória ou estão em acompanhamento ambulatorial no HC/UFMG.	
<b>Objetivo da Pesquisa:</b>	
Segundo os autores: "Investigar a prevalência dos diversos tipos de cardiopatia congênita presentes nos pacientes com síndrome de Down em fase pré-operatória, bem como a gravidade e frequência das repercussões clínicas em comparação com grupos equivalentes de pacientes não síndrômicos; - Relacionar características morfológicas e funcionais - tipo de cardiopatia - com as implicações clínicas. - Investigar as características clínicas pré-operatórias do grupo de estudo em função da idade. - Determinar a contribuição percentual da população estudada no universo de pacientes com cardiopatia congênita em avaliação pré-operatória - síndrômicos e não síndrômicos. - Analisar comparativamente a gravidade, frequência e tipo de complicações no universo de pacientes com cardiopatia congênita em avaliação pré-operatória: síndrômicos e não-síndrômicos, pareados por idade e por classificação funcional de cardiopatia com hiperfluxo pulmonar. - Avaliar a adequação do fluxo estabelecido no sistema público de saúde, desde a indicação cirúrgica até a liberação para a realização de cirurgia para pacientes em avaliação	
<b>Endereço:</b> Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Si 2005	
<b>Bairro:</b> Unidade Administrativa II <b>CEP:</b> 31.270-901	
<b>UF:</b> MG <b>Município:</b> BELO HORIZONTE	
<b>Telefone:</b> (31)3409-4592 <b>E-mail:</b> coep@prpq.ufmg.br	



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 519.485

ambulatorial"

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Consideram que não há riscos para os pacientes, uma vez que será feito estudo com base em prontuários. Não descrevem benefícios.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa é relevante e está corretamente delimitada.

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

Apresentam folha de rosto devidamente assinada; projeto de pesquisa em duas versões; parecer consubstanciado do Departamento de origem; protocolo de coleta de dados. No projeto, informam que a amostra será de 50 sujeitos. Solicitam dispensa do TCLE, porque os pacientes vem de todo o Estado e alguns fizeram apenas uma consulta no HC/UFMG.

**Recomendações:**

Apresenta justificativa plausível para a dispensa do TCLE:

- 1)na avaliação, não são utilizados os prontuários dos pacientes, e os dados necessários são registrados em protocolo sumário para emissão do parecer. No Hospital das Clínicas, os dados são digitalizados e armazenados em computador da sala 331 do Ambulatório Bías Fortes e uma cópia impressa do parecer é arquivada. Informamos que serão esses os registros consultados para coleta de dados para a pesquisa proposta;
- 2) no processo, não há registro de números de prontuários e a identificação é realizada através do número geral de registro do paciente no SUS;
- 3)Apresenta registro na DEPE/HC

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

Somos pela aprovação do projeto "Cardiopatia congênita e síndrome de Down: investigação do perfil de apresentação clínica na fase pré-operatória de cirurgia cardiovascular em comparação com grupo equivalente de pacientes não síndrômicos" da pesquisadora Cleonice de Carvalho Coelho Mota

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad Si 2005  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coop@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 519.485

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 03 de Fevereiro de 2014

**Assinador por:**  
**Maria Teresa Marques Amara!**  
**(Coordenador)**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br