

A524p Amorim, Lúcia de Fátima Pais de
Prevalência das cardiopatias congênitas diagnosticadas ao nascimento no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. / Lúcia de Fátima Pais de Amorim. – 2007.
100 f.

Orientador: Marcos José Burle de Aguiar
Co-orientadora: Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais.
Faculdade de Medicina.

1. Cardiopatias congênitas – diagnóstico. 2. Prevalência. 3. Recém-nascido de baixo peso. 4. Idade materna. I. Aguiar, Marcos José Burle. II. Mota, Cleonice de Carvalho Coelho. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WS 290
CDU: 616.12 – 056.7

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Lúcia de Fátima Pais de Amorim

**PREVALÊNCIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS
DIAGNOSTICADAS AO NASCIMENTO NO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS
GERAIS**

Belo Horizonte
2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Lúcia de Fátima Pais de Amorim

**PREVALÊNCIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS
DIAGNOSTICADAS AO NASCIMENTO NO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS
GERAIS**

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação em Medicina, área de atuação Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Medicina

Orientador: Prof. Dr. Marcos José Burle de Aguiar
Co-orientadora: Prof^a Dra. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Belo Horizonte
2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Ronaldo Tadeu Pena

Vice-Reitor

Prof^a. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-reitor de Pesquisa

Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. João Lúcio dos Santos Jr.

Chefe do Departamento de Pediatria

Prof^a. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

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

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Prof^a. Ivani Novato Silva

Prof. Francisco José Penna

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof Lincoln Marcelo Silveira Freire

Prof^a. Regina Lunardi Rocha

Rute Velasquez (Representante Discente – Titular)

Lúcia de Fátima Pais de Amorim

**PREVALÊNCIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS
DIAGNOSTICADAS AO NASCIMENTO NO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS
GERAIS**

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação em Medicina, área de atuação Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Medicina

Aprovada em 25 de maio de 2007

À minha mãe pela presença permanente e estímulo nos momentos de desânimo, ao meu pai pelo exemplo de vida, à minha filha e companheira Catarina pelo imenso amor, pela paciência e colaboração, pelo constante incentivo à complementação desse estudo. Aos meus tios Ismael e Palmyra primeiros a acreditarem que era possível realizar meu sonho de ser médica. Ao meu tio Tônico pelo estímulo. Aos meus irmãos por existirem e participarem da minha vida.

Meus agradecimentos ao meu orientador que, além do incentivo, disponibilizou parte de seu tempo a compartilhar conhecimento. A minha co-orientadora pelo incentivo e inestimável colaboração para a conclusão dessa obra. A professora Arminda e a professora Jacqueline que auxiliaram de forma surpreendente na análise estatística. A todos os professores com os quais tive o privilégio de conviver na minha jornada dentro da medicina. As mães que permitiram a inclusão de seus filhos nesse estudo.

“Vi ainda debaixo do sol que não é dos ligeiros o prêmio, nem dos valentes, a vitória, nem tampouco dos sábios, o pão, nem ainda dos prudentes, a riqueza, nem dos inteligentes, o favor; porém tudo depende do tempo e do acaso”.

(Eclesiastes 9,11)

LISTA DE TABELAS

TABELA 01 – Apresentação clínica das cardiopatias entre os recém-nascidos vivos	40
TABELA 02 – Defeitos anatômicos únicos encontrados entre os recém-nascidos vivos com cardiopatia isolada	41
TABELA 03 – Defeitos anatômicos múltiplos encontrados entre os recém-nascidos vivos com cardiopatia isolada	41
TABELA 04 – Órgãos e sistemas como única outra anomalia associada às cardiopatias entre recém-nascidos vivos	42
TABELA 05 – Órgãos e sistemas envolvidos em associações múltiplas às cardiopatias entre recém-nascidos vivos	42
TABELA 06 – Síndromes com cardiopatia entre recém-nascidos vivos	43
TABELA 07 – Defeitos anatômicos na trissomia 21 entre os recém-nascidos vivos	44
TABELA 08 – Defeitos anatômicos na trissomia 18 entre recém-nascidos vivos	44
TABELA 09 – Distribuição da apresentação clínica das cardiopatias entre os recém-nascidos mortos	45
TABELA 10 – Órgãos e sistemas como única outra anomalia associada às cardiopatias entre recém-nascidos mortos	46
TABELA 11 – Órgãos e sistemas envolvidos em associações múltiplas com as cardiopatias entre recém-nascidos mortos	46
TABELA 12 – Síndromes com cardiopatia entre recém-nascidos mortos	47
TABELA 13 – Defeitos anatômicos na trissomia 18 entre recém-nascidos mortos	47
TABELA 14 – Defeitos anatômicos na trissomia do cromossomo 21 entre recém-nascidos mortos	47
TABELA 15 – Defeitos anatômicos encontrados nas cardiopatias isoladas entre recém-nascidos mortos	48
TABELA 16 – Cardiopatias entre recém-nascidos vivos	49
TABELA 17 – Cardiopatias entre recém-nascidos mortos	50
TABELA 18 – Resultado do estudo de associação (análise univariada) das cardiopatias congênicas e peso ao nascimento em recém-nascidos vivos	51
TABELA 19 – Resultado do estudo de associação (análise univariada) das cardiopatias congênicas e idade materna em recém-nascidos vivos	51
TABELA 20 – Resultado do estudo de associação (análise univariada) das cardiopatias congênicas e gênero em recém-nascidos vivos	51
TABELA 21 – Resultados da análise multivariada através de regressão logística multinomial tendo como resposta as formas de apresentação clínica das cardiopatias em recém-nascidos vivos	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aobiv	Valva aórtica bivalvular
AP	Atresia da artéria pulmonar
AT	Atresia da valva tricúspide
AV	Atrioventricular
BAVT	Bloqueio atrioventricular total
CIA	Comunicação interatrial
CIV	Comunicação interventricular
CoaAo	Coarctação da aorta
DavvP	Drenagem anômala das veias pulmonares
DextrAo	Dextroposição da aorta
DSAV	Defeito do septo atrioventricular
DT	Displasia da valva tricúspide
DVSvd	Dupla via de saída do ventrículo direito
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas
EP	Estenose de artéria pulmonar
G	Gramas
HipAo	Hipoplasia da aorta
HipCE	Hipoplasia do coração esquerdo
HipopAP	Hipoplasia da artéria pulmonar
HipopVD	Hipoplasia de ventrículo direito
Inter.arco Ao	Interrupção do arco aórtico
PCA	Patência do canal arterial
RNM	Recém-nascido morto
RNV	Recém-nascido vivo
TGVB	Transposição de grandes vasos da base
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

RESUMO

As cardiopatias congênitas são anomalias freqüentes ao nascimento. Estudar sua prevalência em nosso meio pode ajudar na definição de políticas de saúde pública e no planejamento de estratégias de propeidêuticas e terapêuticas, que contribuam para sobrevida mais longa e de melhor qualidade aos afetados. Esse estudo teve como objetivos identificar a prevalência das cardiopatias congênitas, diagnosticadas ao nascimento, entre os recém-nascidos vivos e recém-nascidos mortos, no período de agosto de 1990 a dezembro de 2003, na maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG; classificar as cardiopatias de acordo com a apresentação clínica, verificar os diferentes tipos anatômicos encontrados e verificar, entre recém-nascidos vivos, sua associação com gênero, peso ao nascimento, paridade e idade materna. Trata-se de estudo retrospectivo e observacional baseado no banco de dados do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). Foram identificados os recém-nascidos vivos (RNV) e recém-nascidos mortos (RNM) com cardiopatias congênitas, diagnosticadas pelo Dopplerecocardiógrama pós-natal ou dados de necropsia. As cardiopatias identificadas foram classificadas como: isolada, componente de síndrome genética, associada a malformações de outros sistemas e órgãos sem diagnóstico sindrômico definido, componentes de ruptura e outras formas não incluídas nas anteriores. Foram excluídos os recém-nascidos cujas mães não autorizaram sua inclusão, aqueles com cardiopatia congênita sem confirmação pelo Dopplerecocardiógrama ou dados de necropsia e aqueles com patência do canal arterial associada exclusivamente a prematuridade. Estudos de associação foram utilizados para estudar a associação entre a presença de cardiopatia congênita e gênero, peso ao nascimento, paridade e idade materna nos recém-nascidos vivos, além da realização de análise multivariada através da regressão logística multinomial, utilizando o *software* Minitab 14. Foi considerado o valor de 5% ($p < 0,05$) como limiar de significância estatística. No período de estudo ocorreram 29.770 nascimentos (28.915 NV e 855 NM). Entre RNV a prevalência das cardiopatias foi de 9,58:1000 (277/28915) e entre RNM de 87,72:1000 (75/855). A cardiopatia isolada ocorreu em 37,2% dos casos entre RNV e 18,7% entre RNM; associada a anomalias de outros órgãos e sistemas sem diagnóstico sindrômico em 31,4% entre RNV e 48,0% entre RNM; componente de síndromes em 23,2% dos RNV e 32,0% dos RNM. Os defeitos anatômicos mais freqüentes foram comunicação interatrial (CIA), comunicação interventricular (CIV) e patência do canal arterial (PCA). A análise multivariada mostrou associação entre cardiopatia e peso ao nascer igual ou menor que 2.500gramas em todas as formas de apresentações clínicas, entre idade materna igual ou maior que 35 anos nas cardiopatias componentes de síndromes, e entre o gênero feminino nas cardiopatias isoladas. Os resultados encontrados mostraram prevalência das

cardiopatias congênitas compatível com a descrita na literatura, entre recém-nascidos vivos e recém-nascidos mortos. Foi observada associação com peso ao nascer menor ou igual a 2.500gramas em todas as apresentações, com a idade materna elevada apenas nos quadros sindrômicos e com o gênero feminino nas cardiopatias isoladas.

Palavras-chaves: 1. Cardiopatias congênitas – diagnóstico. 2. Prevalência. 3. Recém-nascido de baixo peso. 4. Idade materna

SUMÁRIO

1. Introdução	13
1.1 Fisiologia	16
1.2 Manifestações clínicas	18
1.3 Diagnóstico	19
1.4 Prevalência	21
1.5 Patogenia	24
1.6 Etiologia	24
2. Objetivos	29
3. Material e métodos	31
4. Resultados	38
4.1 Prevalência	39
4.2 Apresentação clínica das cardiopatias	39
4.2.1 Recém-nascidos vivos	39
4.2.1.1 Cardiopatias isoladas	40
4.2.1.2 Cardiopatias associadas a anomalias de outros órgãos e sistemas sem diagnóstico sindrômico estabelecido	41
4.2.1.3 Cardiopatias como componentes de síndromes	43
4.2.2 Recém-nascidos mortos	45
4.2.2.1 Cardiopatias associadas a anomalias de outros órgãos e sistemas sem diagnóstico sindrômico estabelecido.....	45
4.2.2.2 Cardiopatias como componentes de síndromes	46
4.2.2.3 Cardiopatias isoladas	48
4.3 Cardiopatias encontradas	48
4.3.1 Recém-nascidos vivos	48
4.3.2 Recém-nascidos mortos	49
4.4 Estudos de associação	50
4.4.1 Recém-nascidos vivos – análise univariada	50
4.4.2 Recém-nascidos vivos – análise multivariada	52
5. Discussão	54
6. Conclusão	62
7. Referências bibliográficas	64
8. Anexos	80
8.1 Anexo 1	81
8.2 Anexo 2	82
8.3 Anexo 3	83
8.4 Anexo 4	85

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As cardiopatias congênitas, definidas como anormalidades estruturais do coração ou dos vasos intratorácicos, nas diferentes formas anatômicas, são uma das anomalias congênitas mais freqüentes ao nascimento (Belmont, 1998; Hoffman et al, 2002; Hoffman et al, 2004; Petersen et al, 2003; Santana, 2000). Têm prevalência entre quatro a nove por mil recém-nascidos vivos, com uma estimativa de 1,5 milhões de casos novos por ano, em todo o globo (Alexis et al, 1992; Bosi et al, 1999; Buendia et al, 2003; Calzolari et al, 2003; Ferencz et al, 1985; Ferencz et al, 1989; Forrester et al, 2004; Gillum, 1994; Goetzova et al, 1981; Goldmuntz, 2001; Gonzales Cordero et al, 2000; Grabitz et al, 1988; Grech et al, 1999; Guitti, 2000; Hoffman, 1995 a e b; Hoffman et al, 2002; Jones, 2005; Julian et al, 1986; Loffredo, 2000; Lotti et al, 2000; Magnani et al, 2000; Manetti et al, 1993; Petersen et al, 2003; Pradat et al, 2003; Samanek et al, 1999; Smeeton et al, 1999; Stephensen et al, 2004; Velasco-Sanchez et al, 1987). Nos recém-nascidos mortos, essa prevalência aumenta em até 10 vezes (Calzolari et al, 2003; Forrester et al, 2004; Goetzova, 1981; Gucer et al, 2005; Tennstedt et al, 1999; Venugopalan et al, 2003). Hoffman (2004) estimou que no período entre os anos de 1940 e 2002 nasceram nos EUA 1,5 milhões de afetados por cardiopatia.

Com os avanços tecnológicos propedêuticos no diagnóstico pré-natal, terapêuticos e nas técnicas de correções cirúrgicas, tem sido possível sobrevida mais longa e de melhor qualidade aos afetados por anomalias graves. Cerca de 80% dessas crianças atingem a idade reprodutiva (Buendia et al, 2003; Head et al, 2005; Hoffman et al, 2004; Petersen et al, 2003). Diante dessa realidade, e com o conhecimento da maior possibilidade de sua prole ser também afetada, a avaliação genética, estudo do tipo de herança e possíveis classificações se tornaram fundamentais para os casais no planejamento familiar, assim como o

planejamento terapêutico das cardiopatias (Benson, 2002; Bonnet, 2003; Petersen et al, 2003; Therrien et al, 2003; Upham et al, 2005).

O sistema cardiovascular começa seu desenvolvimento na terceira semana de gestação. A formação das estruturas do coração, no ser humano, ocorre a partir da sexta semana de gestação, recebendo influência tanto genética quanto do meio ambiente. Interrupção ou interferência nessa formação, especialmente no período compreendido entre o vigésimo e o quinquagésimo dia de vida intra-uterina, considerado o período mais sensível, poderá levar a anomalias estruturais. Entretanto as valvas cardíacas, o miocárdio e o canal arterial podem sofrer alterações mais tardiamente, assim como o sistema de condução que continua a se desenvolver após o nascimento (Bruneau, 2003; Collins-Nakai et al, 2002; Moore et al, 1998; Petersen et al, 2003; Santana, 2000). Algumas doenças maternas, como diabetes *mellitus* tipo I e hiperfenilalaninemia, assim como alguns medicamentos e drogas são sabidamente associadas a maior probabilidade de cardiopatia no concepto (Botto et al, 2001 a e b; Botto et al 2003; Carmichael et al, 2003; Mone et al, 2004; Petersen et al, 2003; Santana, 2000; Suddaby et al, 1999).

Com o nascimento, ocorre uma grande mudança fisiológica na circulação do ser humano com a substituição da placenta pelos pulmões como órgão de troca de gases. Falha em um ou mais dos processos adaptativos pode levar a hipoxemia e, eventualmente, à morte (Collins-Nakai et al, 2002; Moore et al, 1998; Suddaby et al, 1999).

Algumas cardiopatias apresentam repercussão importante na vida fetal, e, com avanços na medicina fetal, seu diagnóstico pré-natal possibilita intervenções, paliativas ou corretivas, ainda intra-útero. As possíveis intervenções incluem o tratamento por via transplacentária, pela administração à mãe de medicamentos, intervenção direta no feto pela administração de medicamentos por cordocentese, ou por procedimentos cirúrgicos fetais (Hoffman, 1995 b; Moore et al, 1998; Petersen et al, 2003; Santana, 2000; Winter et al, 1988; Zielinsky, 1997; Zimmerman et al, 2003).

Outras cardiopatias são assintomáticas ou oligossintomáticas na vida fetal, porém exigem intervenções imediatas após o nascimento, quando as alterações hemodinâmicas se tornam críticas para a vida extra-uterina. Nesse caso, o diagnóstico pré-natal possibilitará a adequada condução da gestação, com a definição do momento mais adequado ao parto, assim como o encaminhamento da gestante para serviços especializados, possibilitando o planejamento do atendimento multidisciplinar imediato ao recém-nascido. Estão incluídas nesse grupo, por exemplo, anomalias com obstrução importante do fluxo na artéria pulmonar, ou do fluxo sistêmico, ambas dependentes da permeabilidade do canal arterial na vida extra-uterina (Moore et al, 1998; Petersen et al, 2003; Santana, 2000; Winter et al, 1988; Zielinsky, 1997; Zimmerman et al, 2003).

Em outro grupo de cardiopatias, incluindo comunicação interatrial e patência de canal arterial não há repercussão na vida fetal, nem na vida extra-uterina imediata, que exijam intervenções. O diagnóstico pré-natal permite adequada orientação da gestante, antes e após o nascimento, e o acompanhamento do neonato (Moore et al, 1998; Petersen et al, 2003; Santana et al, 2000; Winter et al, 1988; Zielinsky, 1997; Zimmerman et al, 2003).

1. 1. FISILOGIA

A natureza nos provê de vários mecanismos de adaptação na vida fetal como a presença de concentração elevada de hemoglobina fetal, que permite uma sobrevivência do feto com tensão arterial de oxigênio mais baixa – 26 a 38 mmHg – pela sua maior afinidade ao oxigênio em relação à hemoglobina A. Tal fato pode explicar a sobrevivência do feto com cardiopatia congênita em tensões de oxigênio tão baixas quanto 30 mmHg, ou saturação de oxigênio na aorta de oitenta por cento. Outras formas adaptativas incluem o *shunt* atrial direita-esquerda pelo forame oval, que permite um direcionamento de parte do sangue oriundo da placenta para o átrio esquerdo, e desse ao ventrículo esquerdo e aorta ascendente, com oferta de sangue mais oxigenado para coronárias, cérebro e

vasos da região superior do corpo. Pequena porcentagem desse sangue será ofertada através da aorta descendente à região inferior do corpo. O restante do sangue em átrio direito é direcionado para o ventrículo direito e artérias pulmonares e, pela elevada resistência pulmonar, tem noventa por cento do seu total encaminhado através do canal arterial para a aorta e daí ao restante do corpo. Dessa forma, na vida fetal, dois terços do volume de sangue passam através do coração direito e apenas um terço pelo coração esquerdo (Moore et al, 1998; Santana, 2000; Suddaby et al, 1999; Zielinsky, 1997).

Com o início da respiração, os pulmões se expandem, as arteríolas pulmonares se dilatam, resultando na redução da resistência vascular pulmonar. Simultaneamente acontece a retirada abrupta da circulação fetal da placenta, acarretando súbito aumento na resistência vascular sistêmica. O organismo humano se adapta rapidamente à nova realidade da vida extra-uterina (Moore et al, 1998; Santana, 2000; Zielinsky, 1997).

A associação do aumento da resistência vascular sistêmica com a redução da resistência vascular pulmonar ocasiona o direcionamento de maior volume de sangue para os pulmões, maior retorno venoso ao átrio esquerdo e, conseqüentemente, aumento da pressão em átrio esquerdo e fechamento do forame oval, eliminando o shunt atrial presente e fundamental no período fetal. A mesma alteração nas resistências vasculares – sistêmica e pulmonar – inverte o fluxo no canal arterial para aorta-pulmonar com fechamento funcional do canal nas primeiras vinte e quatro horas, e, até o terceiro ou quarto dia de vida, fechamento anatômico, eliminando o shunt arterial fetal. Ocorrerá progressiva redução na pressão da artéria pulmonar, atingindo cinquenta por cento da sistêmica em aproximadamente vinte e quatro horas, e o nível do adulto em duas a seis semanas (Moore et al, 1998; Santana, 2000).

No período fetal, enquanto a placenta é o órgão de oferta de nutrientes e filtro dos tecidos, mesmo com cardiopatias a hemodinâmica fetal permite a sobrevivência, o que poderá não ocorrer após o nascimento, quando o organismo será submetido a uma nova realidade hemodinâmica. Exemplificando, a atresia

das valvas tricúspide ou mitral, devastadoras ao nascimento, têm pouco efeito na vida intra-uterina (Moore et al, 1998; Santana, 2000; Zielinsky, 1997).

Enquanto o ventrículo direito é responsável por dois terços do trabalho cardíaco fetal, o ventrículo esquerdo é subutilizado, o que pode explicar a elevada prevalência de insuficiência cardíaca nos defeitos cardíacos congênitos após as modificações ocorridas no nascimento. Adicionalmente, como o fluxo pulmonar fetal é menor que dez por cento do volume circulante, anomalias de obstrução ao retorno venoso pulmonar podem ser mascaradas até o nascimento (Moore et al, 1998; Santana, 2000; Zielinsky, 1997).

1. 2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As cardiopatias podem se apresentar como malformações únicas ou associadas a anomalias de outros órgãos e sistemas. Pode haver um único defeito anatômico cardíaco ou mais de um. Além disso, a cardiopatia pode levar a repercussão hemodinâmica leve, moderada ou grave na dependência do tipo anatômico e de sua associação com anomalias de outros órgãos e sistemas. No período fetal poderá ocorrer quadros graves de hidropsia (Moore et al, 1998; Hoffman, 1995 a; Santana, 2000; Zielinsky, 1997).

Uma das complicações das cardiopatias congênitas sintomáticas é a insuficiência cardíaca, atingindo cerca de oitenta por cento dos afetados. Insuficiência cardíaca nas primeiras doze a dezoito horas de vida usualmente se associa a malformações envolvendo sobrecarga de volume, independentemente do fluxo pulmonar, como por exemplo, regurgitação valvar grave. Nos recém-nascidos a termo, a insuficiência cardíaca grave na primeira semana de vida tem como uma das causas mais freqüentes, a obstrução ao fluxo sistêmico arterial, desencadeada pelo fechamento do canal arterial, como ocorre na coarctação da aorta e hipoplasia de câmaras esquerdas. A insuficiência cardíaca nos recém-nascidos a termo na segunda semana de vida tem como causas principais a obstrução ao fluxo sistêmico arterial através da aorta, os defeitos de septo

ventricular, a transposição de grandes vasos com defeito de septo ventricular e o *truncus arteriosus* (Amaral et al, 2002; McConnell et al, 2002; Moore et al, 1998; Santana, 2000).

O defeito do septo ventricular é a primeira causa de insuficiência cardíaca no período neonatal, seguido pela sua associação com a transposição dos grandes vasos, a coarctação da aorta, o defeito do septo atrioventricular e a patência do canal arterial, todas malformações de elevada prevalência de acordo com estudos (Amaral et al, 2002; McConnell et al, 2002; Moore et al, 1998; Santana, 2000).

A cianose, freqüentemente o primeiro sinal de alerta para cardiopatia congênita, surge como manifestação clínica quando a concentração de hemoglobina reduzida se encontra entre três a cinco por decilitro (Amaral et al, 2002; McConnell et al, 2002; Santana, 2000).

Algumas outras manifestações das cardiopatias congênitas incluem embolismo paradoxal, trombo venoso infectado, deficiência de ferro nos lactentes e policitemia nos pré-escolares e escolares, arritmias, distúrbios de coagulação, redução do tempo de sobrevivência das plaquetas e baixo ganho de peso e estatura. Deve ser considerado ainda, em algumas anomalias, o risco do desenvolvimento de endocardite infecciosa. (Amaral et al, 2002; McConnell, 2002; Suddaby, 2001).

1.3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das cardiopatias congênitas inclui rigorosa avaliação clínica, levando em conta a diversidade das manifestações, assim como de sua complexidade. Por exemplo, a coarctação da aorta e a drenagem venosa pulmonar anômala podem não apresentar sopros cardíacos nos estágios iniciais, retardando o diagnóstico das mesmas até a observação do aumento da área cardíaca e do eventual aparecimento de complicações (Amaral et al, 2002; McConnell et al, 2002; Moore et, 1998; Petersen et al, 2003; Santana, 2000; Suddaby, 2001).

Por meio do Dopplerecocardiograma fetal, as cardiopatias podem ser diagnosticadas intra-útero. Nesses casos o diagnóstico envolve toda a equipe de saúde na procura de possíveis etiologias, uso de drogas sabidamente teratogênicas, pesquisa de doenças maternas, história de perdas fetais anteriores, história de cardiopatia em familiares. Tem-se assim a oportunidade de preparar os pais e demais familiares para receber a criança que vai nascer, assim como providenciar medidas que permitam a essa criança assistência especializada nos primeiros minutos de vida, o que poderá aumentar suas chances de sobrevivência. Nos casos indicados, medidas terapêuticas podem ser, eventualmente, instituídas assim como o planejamento do melhor momento para a interrupção da gestação, com o objetivo de otimizar as chances de sobrevivência do feto e do neonato (Benacerraf et al, 1987; Hagemann et al, 2004; Petersen et al, 2003; Stauffer et al, 2002; Upham et al, 2005; Zielinsky, 1997).

O diagnóstico de cardiopatia fetal impõe a pesquisa de anomalias em outros órgãos e sistemas, utilizando o ultra-som fetal, e o estudo cromossômico do feto, assim como a existência de síndromes não cromossômicas. Nestes casos, a cardiopatia faz parte de um quadro clínico maior, com implicações diferentes (Allan et al, 1994; Ardinger, 1997; Benacerraf et al, 1987; Hoffman, 1995 b; Sands et al, 2002; Santana, 2000; Welch et al, 2000).

Após o nascimento, o estudo radiológico do tórax e o eletrocardiograma são métodos propedêuticos obrigatoriamente utilizados. O Dopplerecocardiograma com avaliação da estrutura e função cardíaca, desenvolvido na década de setenta, é um método não invasivo, que tornou-se método propedêutico fundamental. Provê informações essenciais, às vezes inesperadas, sendo o terceiro método propedêutico, na linha de investigação, após o eletrocardiograma e a radiografia do tórax. Inicialmente unidimensional, hoje bidimensional, acrescido da avaliação Doppler (pulsátil, contínuo e com mapeamento de fluxo a cores), com estudo estrutural e delimitação do fluxo e parâmetros hemodinâmicos, permite o estudo mais detalhado das cardiopatias. O estudo hemodinâmico complementa a propedêutica (Hoffman, 1995 a; Miyague et al, 2003; Sadeck et al, 1997; Sands et al, 2002).

1.4. PREVALÊNCIA

Estima-se que a cada vinte recém-nascidos vivos um apresentará alguma anomalia genética (5%), e a cada trinta e três recém-nascidos vivos um apresentará um defeito diagnosticado ao nascimento (2 a 3%). Considerando-se os recém-nascidos mortos, essa proporção pode ser decuplicada. Serão responsáveis por óbitos no primeiro ano de vida, hospitalizações e elevado custos financeiros, e, mais elevado ainda, custo psicológico para si mesmo e suas famílias (Aguilla et al, 2000; De Gallan-Roosen, 1998; Hoffman et al, 2004; Petersen et al, 2003; Temtany et al, 1998; Yoon et al, 1997).

Em muitos casos o conhecimento da prevalência da malformação poderá gerar ações de saúde pública, com orientação preventiva, que poderá reduzir essa prevalência (Aguilla et al, 2000; Aracena, 2003; Brown et al, 2005; Gillum, 1994; Horovitz et al, 2005; Johnson et al, 1997; Julian et al, 1986; Lotti et al, 2000; Moore et al, 1998; Nazer et al, 2003; Petersen et al, 2003; Temtany et al, 1998; Winter et al, 1988).

Com o avanço nos cuidados de saúde pública, da medicina preventiva e curativa, as taxas de mortalidade infantil têm apresentado reduções nos diferentes países, em diferentes percentuais. Algumas doenças, antes responsáveis por importante percentual de óbito no primeiro ano de vida, tornaram-se, total ou parcialmente, controladas por educação sanitária e alimentar, vacinas e por novos métodos terapêuticos. Conseqüentemente, as anomalias congênitas, e entre elas as cardiopatias, aumentaram a sua importância na composição dessas taxas (Anderson et al, 2003; De Gallan-Roosen et al, 1998; Khoshnood et al, 2005; Mathews et al, 2006; Perinatal Mortality Study Group, 2003; Pinar, 2004; Stewart et al, 1995; Upham et al, 2005).

Nos países desenvolvidos, onde a mortalidade infantil é menor que dez por mil recém-nascidos vivos, as malformações congênitas são a principal causa de mortalidade infantil. Diferentes estudos demonstram que a mortalidade perinatal vem diminuindo, sobretudo a pós-natal. Nos últimos anos, as anomalias congênitas são a principal causa de óbito, nessa faixa etária (De Gallan-Roosen et

al, 1998; Mathews et al, 2006; Perinatal Mortality Study Group, 2003; Pinar, 2004; Stevenson et al, 2004; Stewart et al, 1995; Upham et al, 2005).

Estudos demonstraram importante percentual onde a primeira causa de óbito foi alguma malformação congênita assim como casos onde a malformação aparece como causa adicional. Observa-se, também que, enquanto a mortalidade infantil geral tem importante variação de acordo com o grupo racial/étnico e situação sócio econômica, a mortalidade associada a malformações tem uma variação muito menor nos diferentes estratos sociais. Um terço dos afetados com cardiopatia evoluem para o óbito no primeiro ano de vida, e cerca de 50% morrem no primeiro mês de vida (Calzolari et al, 2003; Gillum, 1994; Goetzova et al, 1981; Guitti, 2000; Meberg et al, 2005; Perinatal Mortality Study Group, 2003; Petersen, 2003).

No Brasil as taxas de mortalidade infantil têm diminuído progressivamente passando de 31,34:1000 em 1997 para 25,06:1000 em 2002. Entretanto o número absoluto de óbitos por malformações congênitas e síndromes cromossômicas apresenta um aumento no decorrer desses anos, com conseqüente aumento no percentual de sua participação nesses índices (MS/SVS/DASIS SIM, 2006; Horovitz et al, 2005).

No estado de Minas Gerais a mortalidade infantil acompanha a tendência do país com taxas de 24,84:1000 em 1997 e 20,43:1000 em 2002 (MS/SVS/DASIS SIM).

Em Belo Horizonte a mortalidade infantil passou de 23,6:1000 em 1997 para 15,5:1000 em 2003. As malformações congênitas e síndromes genéticas aparecem como a segunda causa de mortalidade infantil (MS/SVS/DASIS SIM, 2006).

Estima-se que nos Estados Unidos da América nasçam por ano quarenta mil crianças com defeitos congênitos maiores. Seis mil morrem nos primeiros vinte e oito dias de vida, e dois mil no primeiro ano de vida. Restam trinta e dois mil afetados, que serão responsáveis por vinte e cinco a trinta por cento das admissões nos hospitais pediátricos, com custo anual de cerca de um bilhão de dólares. Estatísticas similares são relatadas em países europeus (Dees et al,

2000; Hoffman et al, 2004; Perinatal Mortality Study Group, 2003; Upham et al, 2005; Yoon et al, 1997). As malformações do sistema cardiovascular, como um grupo foi, isoladamente, o que mais freqüentemente levou ao óbito, independentemente do grupo racial/étnico. A hipoplasia de ventrículo esquerdo foi a causa mais freqüente, seguida da transposição de grandes vasos e defeitos átrio ventriculares (Cleves et al, 2003; De Galan-Roosen et al, 1998; Gillum et al, 1994; Julian et al, 1986; Perinatal Mortality Study Group, 2003; Stevenson et al, 2004).

Em Belo Horizonte no período de 1996 a 2001 as cardiopatias tiveram a participação média de 2,5% na taxa de mortalidade neonatal precoce, 7,6% na mortalidade neonatal tardia, com o percentual de 5,1% na mortalidade infantil. (MS/SVS/DASIS SIM).

A literatura mostra que, ao se considerar a tendência evolutiva da prevalência das anomalias congênitas, as malformações cardíacas, dentre todas as anomalias, são aquelas com caráter mais fortemente ascendente. Essa tendência pode estar associada aos avanços nas técnicas diagnósticas e terapêuticas, que por um lado permitem o diagnóstico de casos mais leves e assintomáticos, por outro permitem o diagnóstico de casos graves que, de outra forma poderiam não ser diagnosticados antes do êxito letal (Hoffman et al, 2002; Johnson et al, 1997; Lotti et al, 2000).

Independentemente dos bancos de dados utilizados, a prevalência das cardiopatias congênitas em diferentes países tem sido semelhante, em geral, à encontrada em estudos realizados nos Estados Unidos da América. Excetuando-se a valva aórtica bivalvular e o prolapso mitral, o defeito do septo ventricular é a cardiopatia congênita mais freqüente (Alexis et al, 1992; Bosi et al, 1999; Calzolari et al, 2003; Chehab et al, 2004; Forrester et al, 2004; Grech, 1998; Hoffman et al, 2002; Miyague et al, 2003; Nora, 1968).

1.5. PATOGENIA

Em relação à possível alteração no curso do desenvolvimento cardíaco na vida embrionário e fetal verificamos cinco possibilidades:

- haver uma migração anormal das células do tecido ectomesenquimal, como por exemplo, nos defeitos conotruncais e do arco aórtico.

- ocorrer, por diferentes motivos, uma alteração no fluxo de sangue intracardíaco, como na hipoplasia do coração esquerdo e nos defeitos septais.

- ocorrer a morte celular em número ou momento inadequado, com alterações no remodelamento ventricular e na formação das cavidades ventriculares levando a defeitos septais e valvares, por exemplo, anomalia de Ebstein.

- ocorrer a formação anormal da matriz extracelular, extensão da membrana basal do miocárdio, como por exemplo, nos defeitos do septo atrioventricular.

- haver um crescimento anormal por erro de rotação na formação das câmaras cardíacas espacialmente, ou na inclusão dos grandes vasos, como na transposição dos grandes vasos e no retorno pulmonar anômalo (Bonnet, 2003; Jones, 2005; Marino et al, 2000; Moore et al, 1998; Winter et al, 1988).

1.6. ETIOLOGIA

As cardiopatias, do ponto de vista etiológico, são heterogêneas (Icardo et al, 2002; Jones, 2005; Marino et al, 2000; Nora, 1968). Isto significa que uma mesma cardiopatia pode ser determinada por várias causas, e que uma mesma causa pode determinar diversas cardiopatias. Do ponto de vista geral elas podem ser determinadas por fatores ambientais ou genéticos. Uma vez feito o diagnóstico torna-se imperativo o estudo criterioso da história da gestação e parto, assim como da história familiar, na tentativa de esclarecer a causa específica em um dado caso, permitindo o aconselhamento genético. Estudos têm demonstrado uma recorrência média de 2,7% em irmãos de afetados, com cerca de 50% de

concordância quanto ao grupo da anomalia, confirmando a importância do aconselhamento aos pais. A avaliação citogenética e a biologia molecular vêm, em ritmo crescente, reconhecendo a importância da herança genética nas cardiopatias (Beke et al, 2001; Belmont, 1998; Bonnet, 2003; Bristow, 1995; Calzolari et al, 2003; Caputo et al, 2005; Gill et al, 2003; Goldmuntz, 2004; Loffredo, 2000; Nora, 1968; Magnani et al, 2000; Manning et al, 2005; Marino et al, 2000; Watler, 1960).

O ser humano carrega em seus genes sua herança genética, em 22 pares de cromossomos autossômicos e um par de cromossomos sexuais. A prole recebe de cada ascendente direto metade das cópias de seus genes e os possíveis potenciais de malformações. A expressão desses genes é regulada por fatores tanto ambientais, quanto da interação entre os próprios genes. Há décadas vem sendo comprovada a origem genética de algumas cardiopatias, como por exemplo, a cardiomiopatia hipertrófica, e a associação de síndromes com anomalias do coração e vasos da base (Beke et al, 2001; Belmont, 1998; Benson, 2000; Benson, 2002; Botto et al, 2003; Gelb, 2001; Gelb, 2004; Goldmuntz, 1999; Goldmuntz, 2001; Jones, 1997; Manning et al, 2005; Moore et al, 1998; Sassolas et al, 2003; Watler, 1960).

As doenças genéticas podem se originar de anormalidades cromossômicas (doenças cromossômicas), de anormalidades de um único gene ou de um par de genes (doenças monogênicas), ou da interação entre vários genes e o ambiente com doenças multifatoriais, poligênicas ou de herança complexa (Belmont, 1998; Benson, 2000; Benson, 2002; Bristow, 1995; Burn, 1996; Gelb, 2001; Gelb, 2004; Goldmuntz, 1999; Goldmuntz, 2004; Icardo et al, 2002; Nora, 1968; Sassolas et al, 2003).

Vários são os fatores que podem atuar interagindo com os genes e determinando alterações variáveis na morfogênese. Doenças maternas, uso de drogas, atuação de forças mecânicas externas, gênero, raça ou etnia e o próprio conjunto de herança genética são alguns desses fatores. Em muitas situações não é possível definir qual dessas variáveis seria a de maior importância no desenvolvimento de um fenótipo mais ou menos alterado (Bonnet, 2003; Bristow,

1995; Goldmuntz, 2001; Manning et al, 2005; Nora, 1968). A literatura mostra a associação entre algumas doenças maternas, assim como o uso abusivo de vitaminas, ou a carência de algumas delas, e o consumo de álcool com maior risco de cardiopatias (Botto et al, 2000; Botto et al, 2001 a e b; Carmichael et al, 2003; Ferencz et al, 1990; Forrester, 2004).

As cardiopatias podem se apresentar como anomalia isolada, como defeito estrutural único ou defeitos múltiplos, ou podem estar associadas a anomalias de outros órgãos e sistemas (Aracena, 2003; Belmont, 1998; Brennan et al, 2001; Nora, 1968).

As cardiopatias isoladas, na maioria das vezes, têm etiologia multifatorial ou poligênica. Este é um mecanismo de herança ainda não bem compreendido em detalhes, acreditando-se que nele interviriam diversos genes, em uma interação complexa com fatores ambientais. Centenas de genes já foram propostos como genes candidatos, ou seja, genes que predisporiam ao desenvolvimento de diversos tipos de cardiopatias. Há, em menor percentual, a evidência de herança monogênica, como no caso da miocardiopatia hipertrófica, que é autossômica dominante (Belmont, 1998; Benson, 2002; Brennan et al, 2001; Brent et al, 2004; Bruneau, 2003; Burn, 1996; Nora, 1968; Winter et al, 1988).

Quando as cardiopatias se associam a anomalias de outros órgãos e sistemas, podem ocorrer três situações: fazem parte de uma síndrome, são determinadas por fatores ambientais em entidades descritas como rupturas, ou fazem parte de associações conhecidas ou ocasionais (Aracena, 2003; Brennan et al, 2001; Ferencz et al, 1989; Goldmuntz, 2001; Marino et al, 2000; Winter et al, 1988).

Cardiopatias fazem parte do fenótipo de diversas síndromes cromossômicas, como síndrome de Down, trissomia 18, trissomia 13; síndromes monogênicas, como síndrome de Marfan; síndromes de genes contíguos, como síndrome de Miller Dieker. Diversos tipos de defeitos conotrunciais são determinados por microdeleções no braço longo do cromossomo 22 (22q11), região também associada à síndrome velo-cardiofacial (Anaclerio et al, 2004; Botto et al, 2003; Jones, 2005; Soares, 2005). Em cerca de 39% dos fetos

diagnosticados afetados por uma cardiopatia, entre 18 a 20 semanas de vida, há associação com anomalias cromossômicas. Após o nascimento esse percentual se reduz para 5%, o que confirma o elevado percentual de perdas fetais por incompatibilidade com a vida dessas doenças cromossômicas (Welch et al, 2000).

Algumas cardiopatias podem estar associadas a síndromes específicas. Está documentada na literatura a maior freqüência de defeito do septo atrioventricular na trissomia 21, assim como a associação entre síndrome de Turner e coarctação da aorta (Anaclerio et al, 2004; Aracena, 2003; Brennan et al, 2001; Goldmuntz, 2001).

A rubéola fetal, a síndrome fetal alcoólica, os efeitos do ácido valpróico, do lítio, da trimetadiona, do ácido retinóico, da talidomida sobre o feto são exemplos de ruptura. Também entre as rupturas é possível observar a associação entre alguns tipos anatômicos e determinados teratógenos. Os defeitos conotrunciais são anomalias freqüentes no uso de álcool e do ácido retinóico as anomalias conotrunciais. A síndrome de Ebstein é freqüente no uso de lítio na gestação (Brent, 2004; Caputo et al, 2005; Goldmuntz, 2001; Mone et al, 2004).

Duas associações bem definidas apresentam cardiopatias em seu espectro. A associação VACTERL (acrônimo de defeitos vertebrais, ânus imperfurado, cardiopatia congênita, atresia de esôfago com fístula traqueo-esofágica, defeitos renais e de membros, em inglês limbs), e a associação CHARGE (acrônimo de colobomas, cardiopatia, atraso de crescimento e desenvolvimento, anomalias genitais e de ouvido, respectivamente em inglês, colobomatous malformation, hear defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital anomalies e ear). Pode, no entanto, haver associação de cardiopatias com diversas outras anomalias em vários órgãos e sistemas, sendo praticamente infinitas as possíveis combinações (Brennan et al, 2001; Moore et al, 1998; Winter et al, 1988).

O impacto do diagnóstico para a família dos afetados não pode ser minimizado. Na dependência da gravidade da cardiopatia, de sua expressividade clínica e na possibilidade de associações com outras anomalias ou síndromes, deverá haver estudo cuidadoso priorizando otimizar a qualidade de vida dos

afetados e familiares. Em qualquer situação, o risco de recorrência deve ser informado à família (Ardinger, 1997; Goldmuntz, 2001; Horovitz et al, 2005).

Estudos têm demonstrado a interferência de várias cardiopatias no crescimento somático e no desenvolvimento psíquico, intelectual e social dos afetados. Também é evidente o maior percentual de alterações psicológicas, como depressão, a desestruturação familiar, assim como suicídio em pais de afetados por qualquer malformação congênita. A discussão da anomalia e sua repercussão devem ser feitas com clareza e objetividade, visando minorar os sofrimentos da criança e de seus familiares (Brown et al, 2005; Coleman, 2002; Rempel et al, 2004; Upham et al, 2005).

O presente estudo tem como objetivo principal estabelecer a prevalência das cardiopatias diagnosticadas ao nascimento no Hospital das Clínicas da UFMG, classificá-las quanto à apresentação clínica e buscar fatores de risco associados às mesmas. Trata-se de hospital universitário público, referência para gestação de alto risco. Esses dados poderão auxiliar em estudos e projetos que visem otimizar a assistência aos afetados e suas famílias, assim como medidas preventivas quando existirem, e medidas terapêuticas.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- Determinar a prevalência das cardiopatias congênitas, entre os recém-nascidos vivos e recém-nascidos mortos, na Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de agosto de 1990 a dezembro de 2003.
- Classificar as cardiopatias encontradas de acordo com sua apresentação em: isoladas; associadas a malformações de outros órgãos e sistemas; componentes de síndromes e outras apresentações.
- Verificar os diferentes defeitos anatômicos encontrados.
- Verificar entre os recém-nascidos vivos a associação entre a presença de cardiopatia ao nascimento e gênero, peso ao nascer, idade e paridade materna.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo e descritivo, que utilizou o banco de dados criado com a inclusão da Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG no Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas – ECLAMC – a partir de agosto de 1990. Esse banco de dados inclui o registro de todos os recém-nascidos vivos e recém-nascidos mortos, nascidos na maternidade com anomalias congênitas, detectadas ao nascimento.

O Hospital das Clínicas é hospital público, vinculado a Universidade Federal de Minas Gerais, com sua clientela composta quase exclusivamente de pacientes vinculados ao Sistema Único de Saúde, com pequena parcela de pacientes vinculados a planos de saúde privados ou de particulares.

O ECLAMC é um programa de registro de malformações para a investigação clínica e epidemiológica de fatores de risco na etiologia das anomalias congênitas em hospitais da América Latina, usando uma metodologia de caso-controle (Castilla et al, 2004).

É preenchida uma ficha, seguindo um protocolo, para todo recém-nascido vivo ou recém-nascido morto com malformações congênitas. São descritas as anomalias encontradas, os exames laboratoriais realizados para o seu diagnóstico, incluindo necropsia e a época do diagnóstico. São também registrados dados da mãe, do pai, da gravidez, do parto e do neonato. (ANEXO 1)

Os dados maternos incluem: nome, endereço, idade, local de nascimento, antepassados, escolaridade, profissão, paridade. Dados do pré-natal: consultas,

uso de medicamentos, de álcool, de tabaco, outras drogas, doenças agudas e crônicas, imunizações, ultra-som, outros exames complementares. História obstétrica: gestações anteriores, paternidade, sexo, data dos partos, características dos conceptos, infertilidade, grupo sangüíneo.

Dados paternos incluem: idade, local de nascimento, antepassados, grupo sangüíneo, escolaridade e profissão.

Dados do parto e do neonato incluem: ordem de nascimento, gênero, idade gestacional, peso, classificação do peso em relação à idade gestacional, tipo de parto, apresentação, peso da placenta, características do cordão umbilical, gemelaridade e dados do gêmeo, idade da alta e se na mesma o recém-nascido estava vivo ou morto, idade gestacional, grupo sangüíneo, evidências da malformação, idade do diagnóstico da malformação, descrição das malformações e exames complementares com seus resultados.

Entre agosto de 1990 e fevereiro de 1996, como o hospital participava do ECLAMC na modalidade *coorte* (Castilla et al, 2004), só eram registrados os recém-nascidos vivos e mortos com malformações. A partir de março de 1996, quando o hospital passou a integrar o ECLAMC na modalidade *caso-controle* (Castilla et al, 2004), cada recém-nascido vivo malformado passou a originar um recém-nascido controle, que é o recém-nascido vivo, do mesmo gênero, sem malformações congênitas, nascido imediatamente após o caso detectado, com o preenchimento do mesmo protocolo, identificado como controle. (ANEXO 1). Nos casos em que a malformação não for detectada precocemente, o controle, considerado não seguinte, será o primeiro recém-nascido vivo, do mesmo gênero, nascido no dia em que a malformação foi diagnosticada. Os recém-nascidos mortos não geram controles.

Mensalmente é elaborado um informe de nascimentos com o total de recém-nascidos vivos e recém-nascidos mortos, com e sem malformações, classificados por gênero, peso (em grupos de 500 gramas), número daqueles que receberam alta, alta morto, ou continuaram internados. São registradas também

paridade e idade (por intervalos de cinco anos) materna, o número de recém-nascidos vivos e recém-nascidos mortos com malformações, o número de necropsias realizadas em recém-nascidos vivos e recém-nascidos mortos, o número total de gêmeos e sua classificação de acordo com o número e gênero (ANEXO 2).

Foram estudados todos os recém-nascidos vivos e recém-nascidos mortos, cujos partos ocorreram no período de agosto de 1990 a dezembro de 2003, e os informes mensais do mesmo período. Foram incluídos recém-nascidos vivos e recém-nascidos mortos com cardiopatia.

Critérios de inclusão:

- Recém-nascido vivo no Hospital das Clínicas da UFMG com diagnóstico de cardiopatia congênita confirmada pelo Dopplerecociograma no período de agosto de 1990 a dezembro de 2003.

- Recém-nascido morto no Hospital das Clínicas da UFMG com diagnóstico de cardiopatia congênita confirmada por dados de necropsia, no período de agosto de 1990 a dezembro de 2003.

- Recém-nascido vivo no Hospital das Clínicas da UFMG, que evoluiu para óbito, com diagnóstico de cardiopatia congênita confirmada pelo Dopplerecociograma ou dados de necropsia, no período de agosto de 1990 a dezembro de 2003.

Critérios de exclusão:

- Recém-nascido vivo ou morto no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de agosto de 1990 a dezembro de 2003, cujas mães não autorizaram a inclusão no ECLAMC.

- Recém-nascido no Hospital das Clínicas da UFMG, cujo diagnóstico de cardiopatia congênita não tinha sido confirmado com dados de

Dopplerecociograma ou dados de necropsia, no período de agosto de 1990 a dezembro de 2003.

- Patência de canal arterial em associação exclusiva com a prematuridade.

Para cada recém-nascido vivo ou recém-nascido morto foi preenchido o protocolo de pesquisa. (ANEXO 3)

As cardiopatias foram classificadas quanto à apresentação clínica como:

- Isoladas, quando a cardiopatia era o único tipo de malformação encontrada

- Associadas a malformações em outros órgãos e sistemas sem diagnóstico sindrômico definido

- Cardiopatia como componente de síndromes cromossômicas ou gênicas, quando a cardiopatia fazia parte do fenótipo de uma síndrome genética, fosse ela cromossômica ou gênica.

- Cardiopatia como componente de rupturas, quando a cardiopatia fazia parte do fenótipo de uma ruptura.

- Outros tipos de cardiopatia, quando a cardiopatia encontrada não podia ser classificada nos grupos anteriormente descritos, como os defeitos de condução, tumores, miocardiopatia e malformações registradas nos casos de gemelaridade incompleta.

Em cada grupo as cardiopatias foram classificadas anatomicamente como:

- únicas, quando verificado uma única malformação cardíaca.

- múltiplas, quando verificado mais de uma malformação cardíaca.

Todo recém-nascido vivo ou recém-nascido morto com cardiopatia teve registrado o diagnóstico de sua cardiopatia, sua apresentação clínica, seu peso e gênero, idade e paridade materna.

Foram anotados os resultados de ultra-sons, Dopplerecocardiograma fetal e Dopplerecocardiograma pós-natal, assim como dados de necropsia, quando realizada.

Para o estudo da associação entre presença de cardiopatias e idade materna, os recém-nascidos vivos foram classificados em dois grupos. Um grupo com aqueles com a idade materna menor que 35 anos e outro com a idade materna igual ou maior que 35 anos.

Para o estudo da associação entre a presença de cardiopatia e a paridade materna, os recém-nascidos vivos foram classificados em dois grupos. Um grupo com mães primíparas e outro cujas mães tinham uma ou mais gestações anteriores, chamadas no estudo de múltiparas.

Para o estudo da associação entre a presença de cardiopatia e peso ao nascimento, os recém-nascidos vivos foram divididos em dois grupos. Um grupo com os que apresentaram ao nascimento peso igual ou menor que 2.500 gramas outro com aqueles com peso ao nascer maior que 2.500 gramas.

Para o cálculo da prevalência das anomalias cardíacas ao nascimento foi considerada a totalidade dos nascimentos, no período estudado, tanto recém-nascidos vivos como recém-nascidos mortos.

Para medidas de associação foram realizados testes de qui-quadrado de Pearson, disponível no programa EPIINFO 6.0, com correção de Yates e *odds ratio*. Nos recém-nascidos vivos foi feita análise multivariada, através de regressão logística multinomial, utilizando o *software* Minitab 14. Foi considerado o valor de 5% ($p < 0,05$) como limiar de significância estatística. Foram excluídos da análise estatística aqueles recém-nascidos sem anotação de qualquer um dos fatores estudados, e os recém-nascidos vivos com intersexo.

Para realização dos testes de associação no grupo de recém-nascidos vivos, o grupo controle foi constituído com todos os 1853 recém-nascidos vivos, sem qualquer malformação congênita, sejam isoladas, em associações, componentes de síndromes ou quaisquer outras apresentações, nascidos entre março de 1996 e dezembro de 2003, na mesma maternidade, que estavam incluídos como controles no banco de dados do ECLAMC.

No grupo de recém-nascidos mortos não foram realizados testes de associação, devido à ausência de grupo controle.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 PREVALÊNCIA

No período estudado foram realizados 29.770 partos na Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG, 28.915 de recém-nascidos vivos (RNV) e 855 de recém-nascidos mortos (RNM). Foram encontrados 352 casos, com diagnóstico confirmado, pelo Dopplerecocardiógrama ou dados de necropsia, de cardiopatia congênita com prevalência de 11,82:1000 nascimentos. Entre os recém-nascidos vivos, 277 apresentavam cardiopatia com uma prevalência de 9,58:1000, e entre os recém-nascidos mortos 75, com prevalência de 87,72:1000.

4.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DAS CARDIOPATIAS

4.2.1 RECÉM-NASCIDOS VIVOS

Dos 277 casos de cardiopatia em recém-nascidos vivos, 103 (37,2%) apresentavam a cardiopatia como única malformação, em 87 (31,4%) a cardiopatia se apresentava conjuntamente com malformações de outros órgãos e sistemas, sem diagnóstico sindrômico definido. A cardiopatia como componente de uma síndrome cromossômica ou gênica ocorreu em 64 casos (23,1%). Em quatro (1,4%), a cardiopatia se apresentou como componente de ruptura. Dezenove recém-nascidos vivos apresentavam outros tipos de cardiopatias, dos quais nove (3,2%) apresentavam miocardiopatia hipertrófica, quatro (1,4%) apresentavam bloqueio atrioventricular sem anomalia estrutural, três (1,3%) recém-nascidos vivos com rabiomioma e dois casos de gemelaridade imperfeita

(xifoabdominal) com um coração sem anomalia e três corações (1,1%) com malformações complexas. A Tabela 1 mostra a apresentação clínica das cardiopatias entre os recém-nascidos vivos.

Tabela 1 – Apresentação clínica das cardiopatias entre os recém-nascidos vivos

	Número absoluto (N)	Percentual (%)
Isolada	103	37,2
Associada a malformações de outros órgãos e sistemas	87	31,4
Componentes de síndromes	64	23,2
Componentes de rupturas	4	1,4
Miocardiomatia hipertrófica	9	3,2
BAVT	4	1,4
Rabdomioma	3	1,1
Malformações cardíacas na gemelaridade imperfeita	3	1,1
Total	277	100,0

4.2.1.1 CARDIOPATIAS ISOLADAS

Entre os 103 recém-nascidos vivos com cardiopatia isolada, 38 (36,9%) apresentavam defeito anatômico único e 65 (63,1%) defeitos anatômicos múltiplos.

Os defeitos anatômicos únicos mais comuns nos recém-nascidos vivos com cardiopatia isolada foram CIA em 15 casos (39,5%); CIV em 10 casos (26,3%) e PCA em sete casos (18,4%).

Os defeitos anatômicos múltiplos mais comuns nos recém-nascidos vivos com cardiopatia isolada foram a associação CIA+PCA em oito casos (12,3%), a associação CIA+CIV em seis casos (9,2%), a hipoplasia do coração esquerdo em cinco casos (7,7%), a tetralogia de Fallot em quatro casos (6,2%), a associação atresia pulmonar+CIA em quatro casos (6,2%), a associação atresia pulmonar+PCA em três casos (4,6%) e a associação atresia pulmonar+displasia tricúspide+CIA em três casos (4,6%).

As Tabelas 2 e 3 mostram, respectivamente, as anomalias anatômicas encontrados como defeito único e como defeitos múltiplos em recém-nascidos vivos com cardiopatias isoladas.

Tabela 2 – Defeitos anatômicos únicos encontrados entre os recém-nascidos vivos com cardiopatia isolada

	Número absoluto (N)	Percentual (%)
CIA	15	39,5
CIV	10	26,3
PCA	7	18,4
AP	3	7,9
DT	1	2,6
TGVB	1	2,6
CoaAo	1	2,6
Total	38	99,9

Tabela 3 – Defeitos anatômicos múltiplos encontrados entre os recém-nascidos vivos com cardiopatia isolada

	Número absoluto (N)	Percentual (%)
PCA+CIA	8	12,3
CIA+CIV	6	9,2
Hip CE	5	7,7
AP+CIA	4	6,2
Tetralogia de Fallot	4	6,2
AP+PCA	3	4,6
DT+AP+CIA	3	4,6
PCA+CIV	2	3,1
PCA+CIA+CIV	2	3,1
DT+AP	2	3,1
TGVB+CIA+CIV+PCA	2	3,1
Outras associações	24	36,9
Total	65	100,1

4.2.1.2 CARDIOPATIAS ASSOCIADAS A ANOMALIAS DE OUTROS ÓRGÃOS E SISTEMAS SEM DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO ESTABELECIDO

Nos casos de recém-nascidos vivos em que as cardiopatias se encontravam associadas a anomalias de outros órgãos e sistemas, sem um diagnóstico sindrômico estabelecido, os outros órgãos ou sistemas mais freqüentemente envolvidos foram o sistema gênito-urinário (37,9%) e o sistema nervoso central (35,6%).

Em 47 (54,0%) existia apenas um outro órgão ou sistema envolvido e em 40 (46,0%) existiam mais de um órgão ou sistemas envolvidos. A Tabela 4 lista os órgãos e sistemas encontrados isoladamente em associação com as cardiopatias.

Tabela 4 – Órgãos e sistemas como única outra anomalia associada às cardiopatias entre recém-nascidos vivos

Sistema	NV (%)
Sistema nervoso central	14 (29,8%)
Sistema gênito-urinário	12 (25,5%)
Sistema gastro-intestinal	13 (27,6%)
Sistema ósteo-muscular	6 (12,8%)
Olhos e anexos	2 (4,3%)
Total	47 (100%)

Nos 40 recém-nascidos vivos com cardiopatias associadas a anomalias em mais de um órgão ou sistema, sem diagnóstico sindrômico definido, os órgãos e sistemas acometidos mais frequentemente foram sistema ósteo-muscular, sistema gênito-urinário e sistema nervoso central. A associação VACTERL (defeitos vertebrais, ânus imperfurado, cardiopatia, atresia de esôfago com ou sem fístula traqueoesofágica, defeitos renais e de membros) foi encontrada em sete casos (8,0%) e a associação CHARGE (colobomas, cardiopatia, atresia de coanas, retardo do crescimento e desenvolvimento, anomalias genitais e defeitos auditivos) em dois casos (2,3%). A Tabela 5 lista os órgão e sistemas envolvidos em associações múltiplas com cardiopatias em recém-nascidos vivos.

Tabela 5 – Órgãos e sistemas envolvidos em associações múltiplas às cardiopatias entre recém-nascidos vivos

Sistema	NV (N)
Sistema ósteo-muscular	20
Sistema gênito-urinário	21
Sistema nervoso central	17
Sistema gastro-intestinal	15
Sistema respiratório	14
Associação VACTERL	7
Olhos e anexos	2
Associação CHARGE	2

4.2.1.3 CARDIOPATIA COMO COMPONENTE DE SÍNDROMES

Nos casos em que a cardiopatia fazia parte de uma síndrome, 31 (48,4%) tinham síndrome de Down, 16 (25%) apresentavam trissomia do cromossomo 18 e três (4,7%) apresentavam trissomia do cromossomo 13. Nos demais 14 casos (21,9%), um tinha síndrome de Turner, e 13 tinham outras síndromes gênicas.

A Tabela 6 lista as síndromes encontradas nas quais as cardiopatias eram um de seus sinais.

Tabela 6 – Síndromes com cardiopatia entre recém-nascidos vivos

<u>Síndrome</u>	<u>NV (%)</u>
Trissomia 21	31 (48,4)
Trissomia 18	16 (25,0)
Trissomia 13	3 (4,7)
Monossomia X	1 (1,6)
Outras	13 (20,3)
<u>Total</u>	<u>64 (100)</u>

Dos 31 casos com trissomia do cromossomo 21, excluídos os casos com tetralogia de Fallot e PCA isolado, 28 (90,3%) apresentavam lesões septais, dos quais 12 (42,8%) tinham DSAV.

A Tabela 7 lista os defeitos anatômicos encontrados nos pacientes com síndrome de Down.

Tabela 7 – Defeitos anatômicos na trissomia 21
entre os recém-nascidos vivos

	Nascidos vivos (N)	Total (%)
DSAV total	7	22,5
CIA + CIV	5	16,1
PCA + CIA	3	9,7
DSAV total + PCA	3	9,7
CIA	2	6,5
CIV	2	6,5
CIA + CIV + PCA	2	6,5
DSAV parcial + PCA + CIV	2	6,5
Tetralogia de Fallot	2	6,5
PCA	1	3,2
DT + PCA + CIA	1	3,2
PCA + CIV	1	3,2
Total	31	100,1

Na trissomia do cromossomo 18 os defeitos anatômicos mais freqüentes foram: CIV em 14 casos, PCA em quatro casos e CIA em três casos.

A Tabela 8 lista os defeitos anatômicos encontrados nos recém-nascidos vivos com trissomia do cromossomo 18.

Tabela 8 – Defeitos anatômicos na trissomia 18
entre recém-nascidos vivos

	Nascidos vivos (N)	Total (%)
CIV	5	31,3
CIV + PCA	4	25,0
CIA + CIV	2	12,4
EP + CIV	2	12,4
Dextrocardia	1	6,3
CIV + CIA + Aobiv	1	6,3
Ectopia <i>cordis</i>	1	6,3
Total	16	100,0

Na trissomia do cromossomo 13 os defeitos encontrados foram: um caso com a associação CIV+PCA, um com displasia tricúspide e um com a associação atresia pulmonar+dextroposição da aorta+CIV.

4.2.2 RECÉM-NASCIDOS MORTOS

Entre os 75 casos de cardiopatia em recém-nascidos mortos, em 36 (48,0%) a cardiopatia se apresentava em associação com malformações de outros órgãos ou sistemas, sem diagnóstico sindrômico definido. A cardiopatia ocorreu como componente de síndromes cromossômicas ou gênicas em 24 recém-nascidos mortos (32,0%). Em 14 (18,7%) a cardiopatia foi a única malformação encontrada. Em um recém-nascido morto (1,3%) a cardiopatia se apresentava como componente de uma ruptura. A Tabela 9 lista as apresentações clínicas das cardiopatias entre recém-nascidos mortos.

Tabela 9 – Distribuição da apresentação clínica das cardiopatias entre os recém-nascidos mortos

	Número absoluto (N)	Percentual (%)
Associada a malformações de outros órgãos e sistemas	36	48,0
Componentes de síndromes	24	32,0
Isolada	14	18,7
Componente de rupturas	1	1,3
Total	75	100,0

4.2.2.1 CARDIOPATIAS ASSOCIADAS A ANOMALIAS DE OUTROS ÓRGÃOS E SISTEMAS SEM DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO ESTABELECIDO

Entre os 36 recém-nascidos mortos com cardiopatias associadas a anomalias de outros órgãos e sistemas, sem um diagnóstico sindrômico definido, dez apresentavam apenas um outro órgão ou sistema envolvido. Entre esses, os mais envolvidos foram o sistema nervoso central e sistema gênito-urinário. A Tabela 10 lista os diversos órgãos e sistemas encontrados, isoladamente, em associação com as cardiopatias entre os recém-nascidos mortos.

Tabela 10 – Órgãos e sistemas como única outra anomalia associada as cardiopatias entre recém-nascidos mortos

Sistema	NM (%)
Sistema nervoso central	4 (40%)
Sistema genito-urinário	3 (30%)
Sistema gastro-intestinal	1 (10%)
Sistema osteo-muscular	1 (10%)
Sistema respiratório	1 (10%)
Total	10 (100%)

Nos 26 recém-nascidos mortos com cardiopatias associadas a anomalias em mais de um órgão ou sistema, sem diagnóstico definido, os órgãos ou sistemas acometidos mais freqüentemente foram o sistema ósteo-muscular e gênito-urinário.

A Tabela 11 lista os órgãos e sistemas envolvidos em associações múltiplas com cardiopatias em recém nascidos mortos.

Tabela 11 – Órgãos e sistemas envolvidos em associações múltiplas com as cardiopatias entre recém-nascidos mortos

Sistema	NM
Sistema ósteo-muscular	18
Sistema gênito-urinário	16
Sistema nervoso central	11
Sistema gastrointestinal	10
Sistema respiratório	8
Associação VACTERL	2
Olhos e anexos	1

4.2.2.2 CARDIOPATIAS COMO COMPONENTE DE SÍNDROMES

Entre os recém-nascidos mortos, as síndromes mais comuns, nas quais a cardiopatia era um de seus componentes, foram trissomia do cromossomo 18 (54,1%) e trissomia do cromossomo 21 (25%).

As síndromes encontradas nos casos de cardiopatia entre os recém-nascidos mortos estão discriminadas na Tabela 12.

Tabela 12 – Síndromes com cardiopatia entre recém-nascidos mortos

Síndrome	Número (%)
Trissomia 18	13 (54,1%)
Trissomia 21	6 (25%)
Trissomia 13	1 (4,2%)
Síndrome de Turner	1 (4,2%)
Outras síndromes	3 (12,5%)
Total	24 (100)

Os defeitos mais freqüentes na trissomia do cromossomo 18 foram: CIV e PCA. A Tabela 13 lista os defeitos anatômicos encontrados nos recém-nascidos mortos com trissomia do cromossomo 18.

Tabela 13 – Defeitos anatômicos na trissomia 18 entre recém-nascidos mortos

	Nascidos mortos	Total (%)
CIV	5	38,4
CIV + PCA	3	23,1
CIA + CIV	2	15,4
Dextrocardia	1	7,7
Cardiopatia complexa	1	7,7
PCA	1	7,7
Total	13	100,0

Na trissomia do cromossomo 21 os defeitos anatômicos mais freqüentes foram: CIV em três casos e CIA em dois casos. A Tabela 14 lista os defeitos anatômicos encontrados nos recém-nascidos mortos com trissomia do cromossomo 21.

Tabela 14 – Defeitos anatômicos na trissomia do cromossomo 21 entre recém-nascidos mortos

	Nascidos mortos	Total (%)
CIV	2	33,2
CIA + CIV	1	16,7
Tetralogia de Fallot	1	16,7
PCA	1	16,7
DavvP + CIA	1	16,7
Total	6	100,0

4.2.2.3 CARDIOPATIAS ISOLADAS

Nos 14 recém-nascidos mortos em que a cardiopatia se apresentou como anomalia isolada sete (50%) apresentavam defeitos anatômicos únicos e sete (50%) apresentavam defeitos anatômicos múltiplos.

A Tabela 15 mostra as defeitos anatômicas encontrados em recém-nascidos mortos com cardiopatia isolada.

Tabela 15 – Defeitos anatômicos encontrados nas cardiopatias isoladas entre recém-nascidos mortos

	Nascidos mortos	Total (%)
CIV	2	14,30
CIA	1	7,14
PCA + CIA	1	7,14
PCA	1	7,14
AP + CIA	1	7,14
DT	1	7,14
TGVB	1	7,14
Anomalia de Ebstein	1	7,14
DSAV total	1	7,14
AP + CIV	1	7,14
DT + CIV	1	7,14
Dextrocardia + átrio comum + AP	1	7,14
<i>Truncus arteriosus</i>	1	7,14
Total	14	99,98

4.3 CARDIOPATIAS ENCONTRADAS

4.3.1 RECÉM-NASCIDOS VIVOS

Quando foram estudadas as cardiopatias, independentemente da apresentação clínica, as mais freqüentes entre os recém-nascidos vivos foram comunicação interatrial, patência do canal arterial e comunicação interventricular representando 63,5% de todos os defeitos encontrados. Em vários casos havia mais de um defeito anatômico. A Tabela 16 lista as cardiopatias encontradas entre recém nascidos vivos.

Tabela 16 – Cardiopatias
entre recém-nascidos vivos

Defeitos anatômicos	Número
CIA	110
PCA	95
CIV	91
EP/AP	38
DT/AT	20
DSAV	20
HipCE	14
Miocardiomatia hipertrófica	11
TGVB	9
Tetralogia de Fallot	9
Dextrocardia	7
BAVT	6
DextrAo	5
HipopVD	5
CoaAo/HipAo/Inter.arco Ao	4
Ectopia <i>cordis</i>	4
Cardiopatias complexas	3
Conexão AV univentricular	3
Rabdomioma	3
DVSvd	2
Anomalia de Ebstein	2
DavvP	2
<i>Truncus arteriosus</i>	2
Aorta bivalvular	1
Total	466

4.3.2 RECÉM-NASCIDOS MORTOS

Entre os recém-nascidos mortos as cardiopatias mais freqüentemente encontradas, independentemente da apresentação clínica da cardiopatia, foram comunicação interventricular, patência do canal arterial e comunicação interatrial representando 58% de todos os defeitos encontrados. Em vários casos havia mais de um defeito anatômico. A Tabela 17 lista as cardiopatias encontradas entre recém-nascidos mortos.

Tabela 17 – Cardiopatias entre recém-nascidos mortos

Defeitos	Número
CIV	22
PCA	17
CIA	12
CoaAo/HipAo/Inter.arco Ao	6
EP/AP	5
DextrAo	4
DT/AT	2
DSAV	2
HipCE	2
TGVB	2
DVSvd	2
Átrio comum	2
Tetralogia de Fallot	1
Dextrocardia	1
Ectopia <i>cordis</i>	1
Cardiopatias complexas	1
Anomalia de Ebstein	1
DavvP	1
<i>Truncus arteriosus</i>	1
Conexão AV univentricular	1
HipopAP	1
Acardia	1
Total	88

4.4 ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO

4.4.1 RECÉM-NASCIDOS VIVOS – ANÁLISE UNIVARIADA

Pela análise univariada, registrada nas Tabelas 18, 19 e 20, houve associação entre a presença de cardiopatia e peso ao nascimento igual ou menor que 2.500 gramas ($p < 0,0001$), *odds ratio* 5,19 (IC95% 3,92-6,87), com a idade materna maior ou igual a 35 anos ($p < 0,05$) *odds ratio* 1,60 (IC95% 1,10-2,33) e com o gênero feminino ($p < 0,05$), *odds ratio* 1,40 (IC95% 1,07-1,82). Não houve associação entre a presença de cardiopatia e paridade materna ($p = 0,0743$).

Tabela 18 – Resultado do estudo de associação (análise univariada) das cardiopatias congênitas e peso ao nascimento em recém-nascidos vivos

Fator	Anomalia cardíaca		Total	Valor de P**
	+	-		
≤ 2.500 g	134	313	447	< 0,0001
> 2.500 g	127	1540	1667	
Total	261*	1853	2114	

OR=5,19 IC95% (3,92-6,87)

*Excluídos onze casos com anomalia cardíaca e intersexo, quatro sem anotação da idade materna e um caso sem anotação da paridade materna (total de 16 casos)

** teste qui-quadrado de Pearson, com correção de Yates

Tabela 19 – Resultado do estudo de associação (análise univariada) das cardiopatias congênitas e idade materna em recém-nascidos vivos

Fator	Anomalia cardíaca		Total	Valor de P**
	+	-		
≥ 35 anos	42	198	240	< 0,05
< 35 anos	219	1655	1874	
Totais	261*	1853	2114	

OR=1,60 IC95% (1,10-2,33)

*Excluídos onze casos com anomalia cardíaca e intersexo, quatro sem anotação da idade materna e um caso sem anotação da paridade materna (total de 16 casos)

** teste qui-quadrado de Pearson, com correção de Yates

Tabela 20 – Resultado do estudo de associação (análise univariada) das cardiopatias congênitas e gênero em recém-nascidos vivos

Fator	Anomalia cardíaca		Total	Valor de P**
	+	-		
Feminino	140	840	980	<0,05
Masculino	121	1013	1134	
Totais	261*	1853	2114	

OR=1,40 IC95% (1,07-1,82)

*Excluídos onze casos com anomalia cardíaca e intersexo, quatro sem anotação da idade materna e um caso sem anotação da paridade materna (total de 16 casos)

** teste qui-quadrado de Pearson, com correção de Yates

4.4.2 RECÉM-NASCIDOS VIVOS – ANÁLISE MULTIVARIADA

A análise multivariada através da regressão logística multinomial teve como variável resposta as seguintes categorias: ausência de cardiopatia, cardiopatia isolada, cardiopatia em associação com malformações de outros órgãos e sistemas, cardiopatia como componente de síndromes e um conjunto com os casos outros casos.

Quando utilizada a regressão logística multinomial houve associação das cardiopatias com peso ao nascimento igual ou menor que 2.500 gramas em todas as apresentações clínicas estudadas.

A associação com a idade materna maior ou igual a 35 anos foi verificada apenas nas cardiopatias como componentes de síndromes cromossômicas ou gênicas.

A associação com o gênero feminino foi encontrada apenas nas cardiopatias isoladas.

A Tabela 21 apresenta a análise multivariada dos fatores estudados de acordo com os quatro grupos de apresentações clínicas estudadas.

Tabela 21 – Resultados da análise multivariada através de regressão logística multinomial tendo como resposta as formas de apresentação clínica das cardiopatias em recém-nascidos vivos

Fator	Apresentação clínica da cardiopatia	Valor de p	Odds ratio	IC95%
Peso ao nascimento* (\leq 2.500g e > 2.500 g)	Isolada	<0,0001	2,78	1,81-4,24
	Associada a malformações de outros órgãos e sistemas	<0,0001	6,42	4,03-10,23
	Componente de síndromes	<0,0001	11,14	6,26-19,83
	Outras apresentações	<0,0001	5,39	2,35-12,38
Gênero* (Feminino e masculino)	Isolada	0,044	1,52	1,01-2,29
	Associada a malformações de outros órgãos e sistemas	0,856	0,96	0,60-1,52
	Componente de síndromes	0,408	1,26	0,73-2,17
	Outras apresentações	0,730	1,16	0,50-2,66
Idade materna* (\geq 35 anos e < 35 anos)	Isolada	0,826	1,07	0,57-2,02
	Associada a malformações de outros órgãos e sistemas	0,373	0,67	0,28-1,60
	Componente de síndromes	<0,0001	3,85	2,10-7,05
	Outras apresentações	0,420	1,58	0,52-4,83
Paridade materna* (1 gestação e > 1 gestação)	Isolada	0,328	1,24	0,81-1,90
	Associada a malformações de outros órgãos e sistemas	0,574	1,15	0,71-1,85
	Componente de síndromes	0,169	1,54	0,83-2,86
	Outras apresentações	0,352	1,54	0,62-3,85

*Excluídos onze casos com anomalia cardíaca e intersexo, quatro sem anotação da idade materna e um caso sem anotação da paridade materna (total de 16 casos)

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O conhecimento da prevalência e das apresentações clínicas das cardiopatias congênitas no nosso meio tem especial importância pela frequência dessa anomalia entre as malformações congênitas. As malformações congênitas são a segunda causa de mortalidade infantil em Belo Horizonte, Minas Gerais e no Brasil, com as anomalias cardíacas contribuindo com importante percentual nesse índice. (SIM – MS/SVS/DASIS)

As cardiopatias congênitas, pela complexidade da embriologia cardíaca, resultam de múltiplas causas, com diferentes genes influenciando na formação das estruturas do coração e vasos da base muitos ainda não identificados ou adequadamente compreendidos. Assim, as etiologias são heterogêneas, levando a diferentes fenótipos, com variadas associações com malformações de outros órgãos e sistemas, componentes ou não de síndromes cromossômicas ou gênicas. O conhecimento das diversas entidades envolvidas vem evoluindo muito com os avanços dos métodos propedêuticos. (Winter et al, 1988)

Com os avanços propedêuticos a necessidade do diagnóstico precoce das cardiopatias congênitas se faz cada vez mais importante para o planejamento de medidas terapêuticas e orientação às famílias assim como o planejamento de medidas terapêuticas viáveis. (Riopel, 1993)

A prevalência das cardiopatias congênitas entre os recém-nascidos vivos e recém-nascidos mortos encontrada está dentro da variação publicada na literatura, apesar das diferentes metodologias utilizadas, que podem influenciar na prevalência calculada (Aguila et al, 2000; Bosi et al, 1999; Forrester et al, 2004; Goldmuntz, 2001; Gonzalez-Cordero et al, 2000; Grabitz et al, 1988; Grech, 1998; Grech et al, 1999; Julian et al, 1986; Magnani et al, 2000; Manetti et al, 1993;

Petersen et al, 2003; Pradat et al, 2003; Samanek et al, 1999; Smeeton et al, 1999; Stephensen et al, 2004; Velasco-Sanchez et al, 1987; Watler, 1960).

Ao incluir somente os recém-nascidos com diagnóstico ao nascimento, sem acompanhamento longitudinal, pode ter havido perda daqueles casos em que os diagnósticos das cardiopatias, pelas suas características clínicas, só podem ser realizados após o período neonatal imediato. (Alexis et al, 1992; Chehab et al, 2004; Coleman, 2002; Petersen et al, 2003; Zimmerman et al, 2003)

Por outro lado, ao definir como critério de inclusão o diagnóstico confirmado pelo Dopplerecordercardiograma e/ou dados de necropsia evitou-se a inclusão de casos falso-positivos, possibilidade existente quando se incluem casos com diagnóstico clínico, baseados na presença de sopros ou outros sinais clínicos, radiológicos e eletrocardiográficos, posteriormente não confirmados pelos métodos propedêuticos específicos (Manetti et al, 1993)

Ocorre ainda que, em países onde é permitido o aborto terapêutico após o diagnóstico de malformação fetal, a prevalência, tanto em recém-nascidos vivos como recém-nascidos mortos, ser afetada, sobretudo se forem considerados os casos de aborto, ou se forem excluídos casos com idade gestacional inferior a 28 semanas. É evidente que ao se incluir abortos a prevalência em recém-nascidos mortos será maior, enquanto a prevalência em recém-nascidos vivos, sobretudo dos casos em associação com outras malformações, sejam componentes de síndromes ou não, será menor (Calzolari et al, 2003; Goetzova et al, 1981; Gonzalez-Cordero et al, 2000; Jullian et al, 1986; Khoshnood et al, 2005; Tennstedt et al, 1999).

Portanto, as taxas de prevalência são dependentes dos critérios utilizados para inclusão, entre eles especialmente o momento do diagnóstico e os métodos de confirmação do mesmo. Embora seja importante o diagnóstico evolutivo, para medidas preventivas e de saúde pública, o diagnóstico ao nascimento ocupa um papel importante, pois permite melhor avaliação do impacto das mesmas nos cuidados aos recém-nascidos e na avaliação do risco de recorrência. (Coleman, 2002; Gill, 2003)

A prevalência das malformações congênitas é reconhecidamente maior entre os recém-nascidos mortos. Novamente é importante analisar os critérios de inclusão, em especial o momento do diagnóstico, o limite de idade gestacional ou peso ao nascer, utilizados, que interferem sobremaneira na prevalência (Goetzova et al, 1981, Tennstedt et al, 1999).

Goldenberg et al (1983) estimou que 20 a 25% das mortes perinatais são causadas por malformações letais. Como as cardiopatias são uma das malformações mais freqüentes e estão presentes em centenas de síndromes (Possum, 2003), é de se esperar que sua prevalência seja maior neste grupo.

A comparação dos resultados deste estudo com outras investigações em populações brasileiras foi dificultada pelo pequeno número de estudos, nenhum com critérios semelhantes aos aqui utilizados. Guitti (2000) incluiu no estudo crianças maiores com cardiopatia, encontrando prevalência de 5,5%. Cardoso (1983) estudou pacientes com cardiopatias como componentes de síndromes. Sadeck (1997) estudou somente os neonatos considerados de risco para cardiopatia congênita. No seu estudo, Miyague (2003) incluiu infância e adolescência, enquanto Hagemann (2004) utilizou rastreamento com Dopplerecardiograma após a alta da maternidade.

O estudo entre os recém-nascidos vivos encontrou a apresentação da cardiopatia isolada como a forma mais comum, concordante com a literatura. Entretanto, o percentual dessa apresentação foi menor que o descrito, enquanto os percentuais de cardiopatias associadas a anomalias em outros órgãos e sistemas e componentes de síndromes foram maiores (Calzolari et al, 2003; Eskedal et al, 2004; Julian et al, 1986; Magnani et al, 2000; Tennstedt et al, 1999). Isto pode se dever a um possível subdiagnóstico, assim como pela possibilidade de alguns pacientes com anomalias múltiplas e doenças cromossômicas evoluírem para o óbito, mais precocemente, antes do diagnóstico ser estabelecido, ou não serem identificados quando o diagnóstico é estabelecido mais tardiamente. O neonatologista, o geneticista e demais profissionais envolvidos na atenção ao recém-nascido devem levar em conta estes fatos.

Como no hospital onde se realizou esse estudo não há métodos mais sofisticados de diagnóstico, como estudos moleculares ou FISH, e a supervisão por dismorfologistas experientes ainda ser limitada, é possível que algumas síndromes não identificadas tenham sido incluídas no grupo das cardiopatias associadas a malformações de outros órgãos e sistemas. Foram detectados nove casos da associação VACTERL e dois casos da associação CHARGE. Apesar de alguns autores definirem as associações VACTERL e CHARGE como síndromes, optamos por manter a classificação tradicional de associação de malformações (Brennan et al, 2001; Jones et al, 2005).

Já entre os recém-nascidos mortos, a distribuição das apresentações clínicas das cardiopatias foi diferente da encontrada entre os recém-nascidos vivos. Dessa forma as cardiopatias associadas a anomalias de outros órgãos e sistemas e como componentes de síndromes foram mais freqüentes que as isoladas, em conformidade com a literatura (Eskedal et al, 2004). Esses dados reforçam o conceito de que se deve levar em conta o momento do diagnóstico para se avaliar a prevalência das diversas apresentações clínicas e sua etiologia. Também deve ser considerado a importância do conjunto de malformações, sejam componentes de síndromes ou não, para o óbito fetal, com a cardiopatia tendo pouca representação nesse contexto quando isolada, de acordo com a fisiologia do desenvolvimento humano nessa etapa da vida (Julian et al, 1986; Magnani et al, 2000; Tennstedt et al, 1999).

Tanto em recém-nascidos vivos como em recém-nascidos mortos, a associação da cardiopatia com malformações em mais de um outro órgão ou sistema predominou. O sistema mais freqüentemente envolvido em ambos os grupos foi o gênito-urinário, em contraste com o relato do predomínio do comprometimento gastrointestinal nessa forma de apresentação clínica. (Bosi et al, 1999; Gelb, 2004; Grech et al, 1999; Julian et al, 1986). Isto pode se relacionar ao fato do Hospital das Clínicas ser referência para doenças fetais, com linhas de pesquisas envolvendo o sistema urinário.

A grande predominância de doenças cromossômicas nas apresentações sindrômicas, embora descrita na literatura (Allan et al, 1994; Cardoso, 1983;

Hoffman et al, 2002; Aracena, 2003; Bosi et al, 1999; Calzolari et al, 2003; De Rubens Figueroa et al, 2003; Grech et al, 1999; Nazer et al, 2003; Venugopalan et al, 2003), pode ter sido superestimada pela maior disponibilidade do estudo cromossômico e pela pouca experiência em dismorfologia dos neonatologistas que atuam na maternidade.

Como descrito, a síndrome de Down foi a síndrome mais freqüente entre os recém-nascidos vivos, concordante com a literatura, sendo ainda os defeitos anatômicos mais encontrados nessa síndrome – CIA, CIV e DSAV – também concordante com a maioria dos estudos publicados.

Entre os recém-nascidos mortos predominou a trissomia 18, confirmando a conhecida gravidade prognóstica dessa trissomia (Aracema, 2003). Os defeitos anatômicos encontrados na trissomia do cromossomo 18 correspondem aos descritos na literatura. (Jones, 2005).

Esses achados reforçam a recomendação de se realizar estudo cromossômico em todo recém-nascido vivo e recém-nascido morto com anomalias múltiplas.

Pode ter ocorrido uma subestimação de outras síndromes genéticas, uma vez que o diagnóstico de muitas delas só seria possível posteriormente, quando algumas manifestações ocorressem, ou porque dependem do reconhecimento de parâmetros dismórficos, de difícil identificação no período neonatal precoce, ou dependem de procedimentos diagnósticos ainda não disponibilizados amplamente em nosso meio, como pesquisa de microdeleções e estudos moleculares.

Os principais defeitos anatômicos observados foram CIA, CIV e PCA, sendo 63,5% dos defeitos encontrados entre os recém-nascidos vivos, e 58,0% entre os recém-nascidos mortos, em concordância com a literatura. Entretanto entre os recém-nascidos vivos observam-se outros defeitos anatômicos com número de casos significativos como DSAV, atresia pulmonar ou displasia ou atresia tricúspide. O percentual de casos com DSAV pode se relacionar à prevalência de trissomia 21, visto ser esse defeito freqüentemente relacionado a essa cromossomopatia. (Alexis et al, 1992; Bosi et al, 1999; Calzolari et al, 2003;

Chehab et al, 2004; Forrester et al, 2004; Grech, 1998; Hoffman et al, 2002; Miyague et al, 2003; Nora, 1968).

Quando a cardiopatia se apresentou isoladamente os defeitos anatômicos predominantes foram CIA, CIV e PCA, como descrito na literatura. Entretanto, nesse estudo o CIA foi mais freqüente que CIV, diferente do descrito (Aléxis et al, 1992; Goetzova et al, 1981; Julian et al, 1986; Myague et al, 2003; Stephensen et al, 2004). Isso pode estar relacionado, mais uma vez, ao momento do diagnóstico, uma vez que muitos casos afetados por esse defeito anatômico são assintomáticos ao nascimento (Santana, 2000).

A associação entre cardiopatia congênita e peso ao nascimento menor ou igual a 2.500 gramas, gênero feminino e idade materna igual ou maior que 35 anos encontrada na análise univariada, é compatível com os achados da literatura (Hoffman et al 1995 b; Francannet et al, 1993; Pradat et al, 2003). No entanto a análise multivariada trouxe informações adicionais importantes.

A associação com o peso ao nascer menor ou igual a 2.500 gramas se manteve para todas as apresentações clínicas das cardiopatias, como é descrito na literatura. (Hoffman, 1995 b; Francannet et al, 1993; Kramer et al, 1990). Entretanto, a associação com a idade materna maior ou igual a 35 anos, descrita na literatura, (Forrester et al, 2004; Reefhuis et al, 2004) só se manteve nas cardiopatias como componentes de síndromes. É bem conhecida a associação entre as aneuploidias, especialmente a síndrome de Down, e a idade materna elevada. A prevalência das aneuploidias nesse trabalho pode ter influenciado a análise univariada. O resultado da análise multivariada foi compatível com a heterogenicidade etiológica das cardiopatias, separando as cardiopatias sindrômicas das demais. (Hoffman et al, 2002; Jones, 2005; Nora, 1968).

A associação com o gênero feminino, na análise multivariada, se mantém somente quando a cardiopatia se apresenta na forma isolada. Esse fato é concordante com a etiologia multifatorial das cardiopatias isoladas. Há relatos de predominância de um gênero nas diferentes cardiopatias quando isoladas. (Forrester et al, 2004; Francannet et al, 1993). Por outro lado é conhecido o maior risco de recorrência de diversas cardiopatias quando a mãe é afetada, o que de

certa maneira fortalece esse conceito (Ardinger, 1997; Goldmuntz, 2001; Magnani et al, 2000).

Em conclusão a análise multivariada, de uma certa forma, referenda o aspecto heterogêneo das cardiopatias. As cardiopatias sindrômicas se distinguiram das isoladas. As primeiras associadas à idade materna elevada, enquanto as últimas associadas ao gênero feminino.

Os resultados deste trabalho demonstram que a prevalência e a apresentação das cardiopatias congênitas, em nosso meio, mesmo com as diferenças metodológicas, embora com algumas peculiaridades, são semelhantes às encontradas nos países mais desenvolvidos.

A continuidade desse estudo, assim como sua ampliação, com a inclusão de outras maternidades, poderá confirmar os achados atuais que alertam para a necessidade do sistema de saúde se preparar para diagnosticar e tratar mais precocemente esses pacientes, reduzindo os gastos econômicos posteriores com as possíveis seqüelas e desgaste emocional dos afetados e de suas famílias. Uma vez conhecida a magnitude do desafio restará propor medidas que permitam enfrentá-lo.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- ✓ A prevalência das cardiopatias congênitas nesse estudo foi de 11,82:1000, sendo em recém-nascidos vivos de 9,58:1000, e entre os recém-nascidos mortos de 87,72:1000.
- ✓ Houve associação entre a presença de cardiopatia e peso ao nascimento igual ou menor que 2.500 gramas em todas as apresentações clínicas estudadas nos recém-nascidos vivos.
- ✓ Houve associação entre a presença de cardiopatia e idade materna igual ou maior a 35 anos em recém nascidos vivos apenas nas cardiopatias sindrômicas.
- ✓ Houve associação com o gênero feminino nas cardiopatias isoladas em recém-nascidos vivos
- ✓ As síndromes envolvendo cardiopatias mais freqüentes foram a trissomia do cromossomo 21 em recém-nascidos vivos, e a trissomia do cromossomo 18 entre os recém-nascidos mortos.
- ✓ Os defeitos anatômicos mais comuns foram comunicação interatrial, comunicação interventricular e patência do canal arterial.
- ✓ Há necessidade de estudos envolvendo maior número de maternidades para melhor compreensão da prevalência, apresentação clínica e fatores associadas às cardiopatias congênitas em nosso meio.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguila A, Nazer J, Cifuentes L, Mella P, De La Barra P, Gutierrez D. Prevalencia de malformaciones congénitas al nacer y factores asociados em Isla de Pascua, Chile (1988-1998). Rev Med Chile 2000 Feb;128(2):162-166.

Alexis CA, Ishmael RG. The incidence of congenital heart disease in Barbados. West Indian Med J 1992 Apr;41(1):44.

Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, et al. Prospective diagnosis of 1006 consecutive cases of congenital heart diseases in the fetus. J Am Coll Cardiol.1994 May;23(6):1452-1458.

Amaral F, Granzotti JA, Manso PH, Conti LS. Quando suspeitar de cardiopatia congênita no recém-nascido. Medicina (Ribeirão Preto) 2002 Abr-Jun;35(2):192-197.

Anaclerio S, Di Ciommo V, Michielon G, Digilio MC, Formigari R, Picchio FM, et al. Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality. Ital Heart J 2004 Aug;5(8):624-628.

Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2001. Natl Vital Stat Rep 2003 Nov;52(9):1-85.

Aracena M. Cardiopatias congénitas y síndromes malformativos-genéticos. Rev Chil Pediatr 2003 Jul;74(4):426-431.

Ardinger RH Jr. Genetic counseling in congenital heart disease. *Pediatr Ann* 1997 Feb;26(2):99-104.

Beke A, Papp Z. Genetic components of perinatal morbidity and mortality. *J Perinat Med* 2001;29(3):230-234.

Belmont JW. Recent progress in the molecular genetics of congenital heart defects. *Clin Genet* 1998 Jul;54(1):11-19.

Benacerraf BR, Pober BR, Sanders SP. Accuracy of fetal echocardiography. *Radiology* 1987 Dec;165(3):847-849.

Benson DW. Advances in cardiovascular genetics and embryology: role of transcription factors in congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr* 2000 Oct;12(5):497-500.

Benson DW. The genetics of congenital heart disease: a point in the revolution. *Cardiol Clin* 2002 Aug;20(3):385-394.

Bonnet D. Genetics of congenital heart diseases. *Arch Pediatr* 2003 Apr;10(7):635-639.

Bosi G, Scorrano M, Tosato G, Forini E, Chakrokh R. The Italian multicentric study on epidemiology of congenital heart disease: first step of the analysis. Working party of the Italian Society of Pediatric Cardiology. *Cardiol Young* 1999 May;9(3):291-299.

Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol* 2000 May;151(9):878-884.

Botto LD, Loffredo C, Scanlon KS, Ferencz C, Khoury MJ, David Wilson P, et al. Vitamina A and cardiac outflow tract defects. *Epidemiology* 2001 Sep;12(5):491-496a.

Botto LD, Lynberg MC, Erickson JD. Congenital heart defects, maternal febrile illness and multivitamin use: a population-based study. *Epidemiology* 2001 Sep;12(5):485-490b.

Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003 Jul;112(1 Pt 1):101-107.

Brennan P, Young ID. Congenital heart malformations: aetiology and associations. *Semin Neonatol* 2001 Feb;6(1):17-25.

Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics* 2004 Apr;113(4):957-968.

Bristow J. The search for genetic mechanisms of congenital heart disease. *Cell Mol Biol Res* 1995;41(4):307-319.

Brown MD, Wernovsky G, Mussato KA, Berger S. Long-term and development outcomes of children with complex congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2005 Dec;32(4):1043-1057.

Bruneau BG. The developing heart and congenital heart defects: a make or break situation. *Clin Genet* 2003 Apr;63(4):252-261.

Buendia Hernandez A, Gloss G. Management of congenital cardiopathies: state of the art. Arch Cardiol Mex 2003 Apr-Jun;73(suppl 1):S21-525.

Burn J, Goodship J. Congenital Heart Disease, In: Rimoin DL; Connor JM; Pyeritz RE. Emery and Rimoin's Principle and practice of medical genetics. 3th ed. New York;;Churchill Livingstone;1996. P.767-828.

Calzolari E, Garani G, Cocchi G, Magnani C, Rivieri F, Neville A, et al. Congenital heart defects: 15 years of experience of the Emilia-Romagna registry (Italy). Eur J Epidemiol 2003;18(8);773-780.

Caputo S, Russo MG, Capozzi G, Morelli C, Argiento P, Di Salvo G, et al. Congenital heart disease in a population of dizygotic twins: an echocardiographic study. Int J Cardiol 2005 Jul 10;102(2):293-296.

Cardoso CR. Malformações cardíacas e síndromes genéticas. Arq Bras Cardiol 1983 Sep;41(3):167-170.

Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, Lammer EJ. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for conotruncal heart defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003 Oct;67(10):875-878

Castilla EE, Oriolli IM. ECLAMC: The Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. Community Genet 2004;7(2-3):76-94.

Chehab G, Bittar Z. Cumulative incidence and distribution of congenital heart disease in newborns in Beirut and its southern suburb (1999-2002). J Med Liban 2004 Jul-Sep;52(3):121-125.

Cleves MA, Ghaffar S, Zhao W, Mosley BS, Hobbs CA. First year survival of infants born with congenital heart defects in Arkansas (1993-1998): a survival analysis using registry data. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003 Sep;67(9):662-668.

Coleman KB. Genetic counseling in congenital heart disease. *Crit Care Nurs Q* 2002 Nov;25(3):8-16.

Collins-Nakai R, McLaughlin P. How congenital heart disease originates in fetal life. *Cardiol Clin* 2002 Aug;20(3):367-383.

De Galan-Roosen AE, Kuijpers JC, Meershoek AP, Van Velzen D. Contribution of congenital malformations to perinatal mortality. A 10 years prospective regional study in the Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998 Sep;80(1):55-61.

De Rubens Figueroa J, Del Pozzo Magaña B, Pablos Hach JL, Calderon Jimenéz C, Castrejon Urbina R. Heart malformations in children with Down syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2003 Sep;56(9):894-899.

Dees E, Lin H, Cotton RB, Graham TP, Dodd DA. Outcome of preterm infants with congenital heart disease. *J Pediatr* 2000 Nov;137(5):653-659.

Eskedal L, Hagemo P, Eskild A, Amodt G, Seiler KS, Thaulow E. A population-based study of extra-cardiac anomalies in children with congenital cardiac malformations. *Cardiol Young* 2004 Dec;14(6):600-607.

Ferencz C, Rubin JD; McCarter RJ; Brenner JI, Neill CA; Perry LW; et al. Downing JW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington infant study. *Am J Epidemiol* 1985;121(1):31-36.

Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LE. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr* 1989 Jan;114(1):79-86.

Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Clarck EB. Maternal diabetes and cardiovascular malformations: predominance of double outlet right ventricle and truncus arteriosus. *Teratology* 1990 Mar;41(3):319-326.

Forrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of selected congenital heart defects, Hawaii, 1986-1999. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18(6):415-424.

Francannet C, Lancaster PA, Pradat P, Cocchi G, Stoll C. The epidemiology of three serious cardiac defects. A joint study between five centers. *Eur J Epidemiol* 1993 Nov;9(6):607-616.

Gelb BD. Genetic basis of syndromes associated with congenital heart diseases. *Curr Opin Cardiol* 2001 May;16(3):188-194.

Gelb BD. Genetic basis of congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2004 Mar;19(2):110-115.

Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease: an analysis of 6640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003 Sep;42(5):923-929.

Gillum RF. Epidemiology of congenital heart disease in the United States. *Am Heart J* 1994 Apr;127(4 Pt 1):919-927.

Goetzova J, Benesova D. Congenital heart diseases at autopsy of stillborn and deceased children in the Central Bohemian Region. *Cor Vasa* 1981;23(1):8-13.

Goldenberg RL, Humphrey JI, Hale CB, Wayne JB. Lethal congenital anomalies as a cause of birth-weight-specific neonatal mortality. *JAMA* 1983 Jul; 250(4):513-515.

Goldmuntz E. Recent advances in understanding the genetic etiology of congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr* 1999 Oct;11(5):437-443.

Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2001 Mar;28(1):1-10.

Goldmuntz E. The genetic contribution to congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 2004 Dec;51(6):1721-1737.

Gonzalez Cordero L, Salazar Brenes L, Salazar Vargas C. Cardiopatías congénitas en el Hospital México. *Rev Med Costa Rica Centroam* 2000 Abr-Jun;57(551):47-57.

Grabitz RG, Joffres MR, Collins-Nakai RL. Congenital heart disease: incidence in the first year of life. The Alberta Heritage Pediatric Cardiology Program. *Am J Epidemiol* 1988 Aug;128(2):381-388.

Grech V. Epidemiology and diagnosis of ventricular septal defect in Malta. *Cardiol Young* 1998 Jul;8(3):329-336.

Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. *Int J Cardiol* 1999 Feb;68(2):151-156.

Gucer S, Ince T, Kale G, Akcoren Z, Oskutlu S, et al. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr* 2005 Apr-Jun;47(2):159-166.

Guitti JCS. Epidemiological characteristics of congenital heart diseases in Londrina, Paraná south Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2000 May;74(5):395-404.

Hagemann LL, Zielinsky P. Population screening of fetal cardiac abnormalities through prenatal echocardiography in low-risk pregnancies in the municipality of Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol* 2004 Apr;82(4):313-320.

Head CE, Thorne SA. Congenital heart disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2005 May;81(955):292-298.

Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995 May-Jun;16(3):103-113a.

Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995 Jul-Aug;16(4):155-165b.

Hoffman JI, Kalan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jun;39(12):1890-1900.

Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 2004 Mar;147(3):425-439.

Horovitz DD, Lierena JC Jr, Mattos RA. Birth defects and health strategies in Brazil: an overview. *Cad Saúde Pública* 2005 Jul-Aug;21(4):1055-64.

Icardo JM, Garcia Rincon JM, Ros MA. Congenital heart disease, heterotaxi and laterality. *Rev Esp Cardiol* 2002 Sep;55(9):962-974.

Johnson KC, Rouleau J. Temporal trends in Canadian birth defects birth prevalence, 1997-1993. *Can J Public Health* 1997 May-Jun;88(3):169-176.

Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.

Julian M, Farrú O. Defectos congénitos extra cardíacos asociados a malformaciones cardíacas. Rev Chil Pediatr 1986 Sep-Oct;57(5):430-433.

Khoshnood B, De Vigan C, Vodvar V, Goujard J, Lhomme A, Bonnet D, et al. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based evaluation. Pediatrics 2005 Jan;115(1):95-101.

Kramer HH, Trampisch HJ, Rammos S, Giese A. Birth weight of children with congenital heart disease. Eur J Pediatr 1990 Aug;149(11):752-757.

Loffredo CA. Epidemiology of cardiovascular malformations: prevalence and risk factors. Am J Med Genet 2000;97(4):319-325.

Lotti FA, Muñiz IC, Oteiza MEF, Ortiz JR, Serrano DS, Bertot MT, et al. Comportamiento de los defectos congénitos aislados más frecuentes em Cuba. Rev Cubana Pediatr 2000;72(2):87-93.

Magnani C, Bussolati G, Gambini L, Garani GP, Bosi G, Cocchi G, et al. Congenital cardiopathy in a data-based population. Acta Biomed Ateneo Parmense 2000;71(suppl 1):483-486.

Manetti A, Pollini I, Cecchi F, De Simone L, Cianciulli D, Carbone C, et al. The epidemiology of cardiovascular malformations III. The prevalence and follow-up of 46.895 live births at the Careggi Maternity Hospital, Florence, in 1975-1984. G Ital Cardiol 1993 Feb;23(2):145-152.

Manning N, Kaufman L, Roberts P. Genetics of cardiological disorders. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005 Jun;10(3):259-269.

Marino B, Digilio MC. Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype. *Cardiovasc Pathol* 2000 Nov-Dec;9(6):303-315.

Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2003 period: linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2006 May;54(16):1-29.

McConnell ME, Elixson EM. The neonate with suspected congenital heart disease. *Crit Care Nurs Q* 2002 Nov;25(1):17-26.

Meberg A, Lindberg H, Thaulow E. Congenital heart diseases: the patients who die. *Acta Paediatr* 2005 Aug;94(8):1060-1065.

Miyague NI, Cardoso SM, Meyer F, Ultramari FT, Araújo FH, Rozkowisk I, et al. Epidemiological study of congenital heart defects in children and adolescents. Analysis of 4538 cases. *Arq Bras Cardiol* 2003 Mar;80(3):269-278.

Mone SM, Gillman MW, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Effects of environmental exposures on the cardiovascular system: prenatal through adolescence. *Pediatrics* 2004 Apr;113(4 Suppl):1058-1069.

Moore KL, Persaud TVN. *The developing human: clinically oriented embryology*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998.

Brasil. Ministério da Saúde. MS/SVS/DASIS – Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br>>. Acesso em 07 set. 2006.

Nazer J, Antolini M, Juarez ME, Cifuentes L, Hubner ME, Pardo A et al. Prevalencia al nacimiento de aberraciones cromossómicas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Periodo 1990-2001. Rev Med Chile 2003 Jun;131(6):651-658.

Nora JJ. Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. The genetic environmental interaction. Circulation 1968 Sep;38:604-617.

Perinatal Mortality Study Group. Perinatal mortality rate-hospital based study during 1998-2001 at Hacettepe University. J Perinat Med 2003;31(5):435-440.

PETERSEN S, PETO V, RAYNER MIKE Congenital heart disease statistics 2003. Disponível em <<http://www.heartstats.org>>. Acesso em 07 set. 2006.

Pinar H. Postmortem findings in term neonates. Semin Neonatol 2004 Aug;9(4):289-302.

Possum FA. Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations 5.7. Murdoch children research Institute. 2003. CDROM

Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part I: a study based on data from three large registries of congenital malformations. Pediatr Cardiol 2003 May-Jun;24(3):195-221.

Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. Pediatrics 2003 Apr;111(4 Pt 1):777-784.

Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta 1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004 Sep;70(9):572-579.

Rempel GR, Cender LM, Lynam MJ, Sandor GG, Farquharson D. Parents' perspectives on decision making after antenatal diagnosis of congenital heart disease. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004 Jan-Feb;33(1):64-70.

Riopel DA. The heart. In: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM. *Human malformations and related anomalies*. New York: Oxford University Press; 1993. P237-253.

Rosenthal GL, Wilson PD, Permutt T, Boughman JA, Ferencz C. Birth weight and cardiovascular malformations: a population-based study. The Baltimore-Washington infant study. *Am J Epidemiol* 1991 Jun;133(12):1273-1281.

Sadeck LSR, Azevedo R, Barbato AJG, Calil VMLT, Latorre MRDO, Leorre CR, et al. Indicações clínico-epidemiológicas para investigação ecocardiográfica no período neonatal. Valor dos grupos de risco. *Arq Bras Cardiol* 1997;69(5):301-307.

Samanek M, Voriskova M. Congenital heart disease among 815.569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. *Pediatr Cardiol* 1999 Nov-Dec;20(6):411-7.

Sands A, Craig B, Mulholland C, Patterson C, Dornan J, Casey F. Echocardiographic screening for congenital heart disease: a randomized study. *J Perinat Med* 2002;30(4):307-312.

Santana, MVT. *Cardiopatia congênita no recém-nascido*. São Paulo: Editora Atheneu; 2000.

Sassolas F, Akhavi A, Mestrallet C, Raboisson MJ, Di Felippo S, Bozio A, et al. Genetics and congenital heart disease. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003 Nov;96(11):1033-1041.

Smeeton NC, Rona RJ, Sharland G, Botting BJ, Barnett A, Dundas R. Estimating the prevalence of malformation of the heart in the first year of life using capture-recapture methods. *Am J Epidemiol* 1999;150(7):778-785.

Soares G, Alvares S, Rocha C, Teixeira MF, Mota MC, Reis MI, et al. Congenital heart defects and chromosomal anomalies including 22q11 microdeletion (CATCH 22). *Rev Port Cardiol* 2005 Mar;24(3):349-371.

Stauffer NR, Murphy K. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: the beginning. *Crit Care Nurs Q* 2002 Nov;25(3):1-7.

Stephensen SS, Sigfusson G, Eiriksson H, Sverrisson JT, Torfason B, Haraldsson A, et al. Congenital cardiac malformations in Iceland from 1990 through 1999. *Cardiol Young* 2004 Aug;14(4):396-401.

Stevenson DA, Carey JC. Contribution of malformations and genetic disorders to mortality in a children's hospital. *Am J Med Genet A* 2004 May 1;126(4):393-397.

Stewart DL, Hersh JH. The impact of major congenital malformations on mortality in a neonatal care unit. *J Ky Med Assoc* 1995 Aug;93(8):329-332.

Suddaby EC, Grenier MA. The embryology of congenital heart defects. *Pediatr Nurs* 1999 Sep-Oct;25(5):499-504.

Suddaby EC. Contemporary thinking for congenital heart disease. *Pediatr Nurs* 2001 May-Jun;27(3):233-238.

Temtamy SA, Meguid NA, Mazen I, Ismail SR, Kassen NS, Bassiouni R. A genetic epidemiological study of malformations at birth in Egypt. *East Mediterr Health J* 1998;4(2):252-259.

Tennstedt C, Chaoui R, Körner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart* 1999 Jul;82(1):34-39.

Therrien J, Webb G. Clinical update on adults with congenital heart disease. *Lancet* 2003 Oct; 362(9392):1305-1313.

Upham M, Medoff-Cooper B. What are the responses & needs of mothers of infants diagnosed with congenital heart disease. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2005 Jan-Feb;30(1):24-29.

Velasco-Sánchez R, Santamaria-Díaz H, Gómez-Gómez M, Alva-Espinosa C, Jimenez-Arteaga S, Martinez-Sanchez A. Cardiopatías congénitas y síndromes genéticas. *Bol Méd Hosp Infant Mex* 1987 Jun;44(6):332-336.

Venugopalan P, Agarwal AK. Spectrum of congenital heart defects associated with Down syndrome in high consanguineous Omani population. *Indian Pediatrics* 2003 May;40:398-403.

Watler DC. Congenital heart disease in Jamaica: observations on post mortem incidence, with a report of an unusual case of cor trilobulate biatriatum. *West Indian Med J* 1960 Sep;9(3):194-200.

Welch KK, Brown SA. The role of genetic counseling in the management of prenatally detected congenital heart defects. *Semin Perinatol* 2000 Oct;24(5):373-379.

Winter RM, Knowles SAS, Bieber FR, Barataiser M. The malformed fetus and stillbirth. A diagnostic approach. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 1988.

Yoon PW, Olney RS, Khoury MJ, Sappenfield WM, Chavez GF, Taylor D. Contribution of birth defects and genetic disease to pediatric hospitalizations. A population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997 Nov;151(11):1096-1103.

Zielinsky P. Malformações cardíacas fetais. Diagnóstico e conduta. *Arq Bras Cardiol* 1997;69(3):209-218.

Zimmerman DR, Klinger G, Merlob P. Early discharge after delivery. A study of safety and risk factors. *Scientific World Journal* 2003 Dec;3:1363-1369.

8. ANEXOS

ANEXO 2

E C L A M C

INFORME MENSAL DE NASCIMENTOS

HOSPITAL MES ANO

Dr. _____

		NATIVIVOS	NATIMORTOS			NATIVIVOS	NATIMORTOS
S E X O	MASCULINO			ALTA VIVO		////	////
	FEMININO			ALTA MORTO		////	////
	INTERSEXO			SEM ALTA		////	////
	NÃO ESPECIF.			TOTAL		////	////
	TOTAL						
				AUTOPSIAS			
				MALFORMADOS			
P E S O	< 500		////	G R A V I D A	1		
	500-1000				2		
	1001-1500				3		
	1501-2000				4		
	2001-2500				5		
	2501-3000				6		
	3001-3500				7		
	3501-4000				8		
	4001-4500				9		
	4501-5000				10 ou MAIS		
	5001- +				Não ESPECIF.		
NÃO ESPECIF.			TOTAL				
TOTAL							
				RN GEMEOS			
				Especifique-os abaixo por tipo de Pares			
				Pares Masc/Masc			
				Pares Fem/Fem			
				Pares Masc/Fem			
				Outros pares			
				TRIPLOS			
				QUADRUPLOS			
				QUINTUPLOS			

ANEXO 3

PROCOLO DE PESQUISA N.º _____

PREVALÊNCIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS DIAGNOSTICADAS AO NASCIMENTO NA MATERNIDADE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG – PERÍODO 08/1990 A 12/2003

Nome _____

Data de nascimento ____/____/____

Prontuário _____

Idade Materna _____ anos ign. Paridade materna _____ ign.

Nascido vivo nascido morto

Uso de medicamentos não ign. sim _____

Doença materna não ign. sim _____

Tabagista não sim ign. Etilista não sim ign.

Uso de drogas ilícitas não ign. sim _____

Gênero: Feminino Masculino Intersexo Ign.

Peso de nascimento _____ g ign.

Cardiopatia isolada

componente de síndromes genéticas _____

componente de rupturas _____

associada a outra(s) malformação(ões) _____

apresentação de difícil classificação _____

Cardiopatia única _____

múltipla _____

Descrição da ultrasonografia fetal _____

Descrição de ecocardiograma pré-natal _____

Descrição do ecocardiograma pós-natal com _____ dias de vida

Descrição dos dados de necropsia _____

Diagnóstico final da cardiopatia _____

:

ANEXO 4 – Artigo a ser enviado para publicação

APRESENTAÇÃO DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS **DIAGNOSTICADAS AO NASCIMENTO**

Autores: Lúcia de Fátima Pais de Amorim; Catarina Amorim B. Pires; Ângela Soares Campos; Ana Maria A. Lana; Regina Amélia L. P. Aguiar; Jacqueline Domingues Tibúrcio; Arminda Lúcia Siqueira; Cleonice Coelho de Carvalho Mota; Marcos José Burle de Aguiar

Instituição: Departamentos de Pediatria, Ginecologia e Obstetrícia e Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina, Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas, UFMG.

RESUMO: OBJETIVOS: estimar a prevalência e estudar apresentações clínicas e fatores associados às cardiopatias congênitas, diagnosticadas ao nascimento, entre 08/1990 e 12/2003, na Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG. METODOLOGIA: estudo retrospectivo, baseado no banco de dados, vinculado ao ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas). Identificados os recém-nascidos vivos (RNV) e recém-nascidos mortos (RNM) com cardiopatias congênitas, diagnosticadas pelo ecocardiograma pós-natal ou dados de necropsia. Entre os RNV foram estudadas associações com peso ao nascer, gênero, idade e paridade materna. Para análise estatística foram utilizados o teste do qui-quadrado de Pearson e regressão logística multinomial. RESULTADOS: no período ocorreram 29.770 nascimentos (28.915 NV e 855 NM). Entre RNV a prevalência das cardiopatias foi de 9,58:1000 (277/28915) e entre RNM de 87,72:1000 (75/855). A cardiopatia isolada ocorreu em 37,2% dos casos entre RNV e 18,7% entre RNM; associada a anomalias de outros órgãos e sistemas sem diagnóstico síndrome em 31,4% entre RNV e 48,0% entre RNM; era componente de síndromes em 23,1% dos RNV e 32,0% dos RNM. A análise multivariada mostrou associação entre cardiopatia e peso ao nascer igual ou menor que 2.500g em todas as formas de apresentações clínicas, entre idade materna igual ou maior que 35 anos nas cardiopatias componentes de síndromes, e entre o gênero feminino nas cardiopatias isoladas. CONCLUSÕES: As cardiopatias congênitas são heterogêneas, sua prevalência depende da idade do diagnóstico. Foi observada associação com peso ao nascer $\leq 2.500g$ em todas as apresentações, com idade materna elevada apenas nas síndromicas e com o gênero feminino nas isoladas.

INTRODUÇÃO: estima-se que a cada vinte recém-nascidos vivos um apresenta alguma doença genética, e, a cada trinta e três, um apresenta um grave defeito ao nascimento. Serão responsáveis por óbitos no primeiro ano de vida, hospitalizações e elevados custos financeiros e emocionais. Em países onde a mortalidade infantil é baixa, as malformações congênitas são a principal causa de mortalidade infantil^{1,2,3,4}. No Brasil desde 2001 as anomalias congênitas são a segunda causa de mortalidade em menores de um ano, de acordo com o SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde, o mesmo ocorrendo na região metropolitana de Belo Horizonte⁵.

Anomalia cardíaca, definida como anormalidade estrutural do coração ou dos vasos intratorácicos, nas diferentes formas anatômicas, é uma das anomalias congênitas mais freqüentes ao nascimento. Estima-se que a cada 1.000 recém-nascidos vivos dois a dez são afetados por alguma malformação cardíaca, na dependência dos critérios diagnósticos e métodos de investigação utilizados^{6,7}. Um terço dos afetados apresenta malformações cardíacas críticas, definidas como aquelas que exigem propedêutica e terapêutica imediata, ou que levarão ao óbito no primeiro ano de vida. Com o avanço da medicina e a detecção precoce, muitos desses recém-nascidos sobreviverão, vindo a aumentar o grupo de adultos com cardiopatia congênita^{7,8,9,10}.

As anomalias cardíacas podem se apresentar isoladamente (80 a 85%), fazer parte de síndromes cromossômicas (5 a 10%) ou gênicas (3 a 5%), de associações bem estabelecidas ou ocasionais, serem determinadas por fatores ambientais, infecciosos ou não, em entidades reconhecidas como rupturas. Quando isoladas, na maioria das vezes, têm herança multifatorial ou poligênica. Centenas de genes já foram propostos como genes candidatos, ou seja, genes que predisporiam ao desenvolvimento de diversos tipos de cardiopatias^{11,12,13}.

Conhecer a prevalência das cardiopatias congênitas e os principais fatores associados às mesmas tem papel importante na sua prevenção, tratamento e melhoria da qualidade de vida dos afetados, especialmente quando se espera que a sua prevalência aumente, como é o caso do nosso país. No entanto, em pesquisa no MEDLINE e LILACS foram encontrados poucos trabalhos realizados no Brasil nesta área, e a prevalência das cardiopatias congênitas entre nós ainda não é bem estabelecida^{14,15,16}. Esse trabalho busca

contribuir para esse conhecimento, verificando a prevalência das cardiopatias em um hospital público, universitário, em 29.770 partos consecutivos, em um período de 13 anos.

OBJETIVOS: determinar a prevalência das cardiopatias congênitas diagnosticadas ao nascimento, em recém-nascidos vivos (RNV) e recém-nascidos mortos (RNM), descrever suas apresentações clínicas mais frequentes e verificar, entre os RNV, a associação com peso ao nascimento, gênero, idade e paridade materna, na Maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), entre agosto de 1990 e dezembro de 2003.

MÉTODOS: trata-se de estudo retrospectivo e observacional, que utilizou o banco de dados criado com a inclusão da Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG no Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas – ECLAMC – a partir de agosto de 1990. Esse banco de dados inclui o registro de todos os recém-nascidos vivos (RNV) e recém-nascidos mortos (RNM) com anomalias congênitas¹⁷. O Hospital das Clínicas é hospital público, universitário, com atendimento principalmente ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Para todo RNV ou RNM com malformações há anotações de sua descrição morfológica, dados de necropsia, resultados de exames complementares, intercorrências durante a gravidez, história familiar de malformações congênitas, consangüinidade entre os genitores, gênero e peso ao nascimento, gemelaridade, paridade e idade maternas, tipo de parto, apresentação e aspectos sócio-econômicos. Para fins de registro, cada RNV malformado dá origem a um controle, definido como sendo o primeiro RNV após o mesmo do mesmo gênero e sem malformações. De cada recém-nascido vivo controle são colhidos os mesmos dados. Para os recém-nascidos mortos não são feitos controles.

Ao final de cada mês é elaborado um informe de nascimentos, com os números de RNV e RNM, discriminando gênero, peso ao nascer classificados por grupo de 500 gramas, idade materna classificadas em grupos de cinco anos e paridade materna. Assinala também a frequência, gênero e tipos de gêmeos.

Através da análise dos informes mensais foram obtidos os totais de recém-nascidos vivos e recém-nascidos mortos no período e dados relativos ao gênero, peso, paridade e idade materna de todos os recém-nascidos no período.

No estudo foram incluídos os recém-nascidos vivos e mortos com diagnóstico de cardiopatia congênita ao nascimento, confirmada pelo Dopplerecordercardiograma pós-natal, realizado pela equipe de ecocardiografia pediátrica e fetal do Hospital das Clínicas da UFMG. Foram também incluídos os recém-nascidos mortos e neomortos, cuja cardiopatia tenha sido confirmada por dados de necropsia.

As cardiopatias identificadas foram classificadas como: isoladas, quando o defeito cardíaco era o único encontrado; associadas a malformações de outros órgãos e sistemas; componentes de síndromes cromossômicas ou gênicas; componentes de rupturas e outras formas não incluídas nas anteriores. As cardiopatias foram ainda classificadas em anomalias únicas, quando só havia um defeito cardíaco, e múltiplas quando havia mais de um defeito cardíaco.

Os resultados de ultra-sons obstétricos, Dopplerecordercardiogramas fetais e Dopplerecordercardiogramas pós-natais foram estudados, assim como os dados de necropsias.

Foram excluídos do estudo os recém-nascidos cujas mães não autorizaram sua inclusão, aqueles com patência de canal arterial (PCA) associado a prematuridade e os pacientes sem dados do Dopplerecordercardiograma ou da necropsia.

Para fins de análise estatística foram considerados como controles todos os 1.853 recém-nascidos vivos incluídos no banco de dados do ECLAMC sem qualquer malformação congênita.

Para verificar a associação entre a presença de cardiopatia congênita com gênero, peso ao nascimento, paridade e idade materna foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson, disponível no programa EPIINFO 6.0. Para verificar se aquelas associações ocorriam em cada uma das apresentações clínicas das cardiopatias foi realizada análise multivariada, através da regressão logística multinomial (isto é, a variável resposta apresenta várias classificações quanto à cardiopatia), utilizando o *software* Minitab 14. Foi considerado o valor de 5% ($p < 0,05$) como limiar de significância estatística.

Nos recém-nascidos mortos não foram realizados estudos estatísticos pela não existência de controles.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), sob o parecer nº. ETIC 305/04.

RESULTADOS: no período de 01 de agosto de 1990 a 31 de dezembro de 2003, ocorreram na Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG 29.770 partos, 28.915 RNV e 855 RNM. Foram encontrados 352 casos de cardiopatia congênita com prevalência de 11,82‰ nascimentos.

Entre os recém-nascidos vivos 277 apresentavam cardiopatia, com prevalência de 9,58‰, e entre os recém-nascidos mortos 75, com prevalência de 87,72‰ nascidos mortos.

Entre os 277 RNV com cardiopatia, em 103 (37,2%) as cardiopatias se apresentaram como malformação isolada; 87 (31,4%) se encontravam associadas a malformações em outros órgãos e sistemas; 64 (23,1%) as cardiopatias faziam parte de síndromes de anomalias múltiplas. Foram ainda encontrados nove casos (3,2%) de miocardiopatia hipertrófica, quatro casos (1,4%) fazendo parte de um quadro de ruptura, quatro casos (1,4%) de bloqueio atrioventricular total (BAVT) sem anomalia estrutural, três (1,1%) de rabdomioma e três (1,1%) de cardiopatia na presença de gemelaridade imperfeita.

Nos 103 casos em que a cardiopatia se apresentou como anomalia isolada 38 (36,9%) apresentavam defeito único e 65 (63,1%) defeitos múltiplos.

Nos 87 casos em que as cardiopatias se encontravam associadas a anomalias de outros órgãos e sistemas, sem um diagnóstico sindrômico estabelecido, os outros órgãos e sistemas mais frequentemente envolvidos foram o sistema gênito-urinário (48,3%) e o sistema nervoso central (45,9%). A maioria dos RNV apresentava mais de um sistema ou órgão com malformação. A associação VACTERL (defeitos vertebrais, ânus imperfurado, cardiopatia, atresia de esôfago com ou sem fístula traqueo-esofágica, defeitos renais e de membros) foi encontrada em sete casos (8,0%) e a associação CHARGE (colobomas, cardiopatia, atresia de coanas, retardo do crescimento e desenvolvimento, anomalias genitais e defeitos auditivos) em dois casos (2,3%).

Nos 64 casos em que a cardiopatia fazia parte de uma síndrome, 31 (48,4%) tinham síndrome de Down, dos quais 28 apresentavam lesões septais (90,3%), doze dos quais apresentavam defeito do septo atrioventricular (42,8%). Dezesesseis (25%) apresentavam

trissomia do cromossomo 18 e três (4,7%) apresentavam trissomia do cromossomo 13. Nos demais 14 casos (21,9%), um tinha síndrome de Turner, e 13 outras síndromes cromossômicas ou gênicas.

Entre os 75 RNM com cardiopatia, em 36 (48%) a cardiopatia estava associada a anomalias de outros órgãos e sistemas sem um diagnóstico sindrômico definido, em 24 (32%) a cardiopatia fazia parte de uma síndrome de anomalias múltiplas, em 14 (18,7%) a cardiopatia se apresentou como anomalia única e em um caso (1,3%) a cardiopatia era componente de uma ruptura.

Nos 36 casos onde a cardiopatia se encontrava associada a malformações de outros órgãos e sistemas, sem um diagnóstico sindrômico definido, os órgãos e sistemas mais frequentemente envolvidos foram o sistema ósteo-muscular (52,8%), gênito-urinário (52,8%) e sistema nervoso central (41,7%). Também entre os RNM foi comum a associação da cardiopatia com malformações em mais de um sistema ou órgão.

Dos 24 casos em que a cardiopatia fazia parte de uma síndrome de anomalias múltiplas, 13 (54,2%) apresentavam trissomia do cromossomo 18, todos com defeitos cardíacos múltiplos. A trissomia 21 foi encontrada em seis casos (25%) e a trissomia 13 em um caso (4,2%), nos quatro casos restantes (16,7%), um tinha síndrome de Turner e três apresentavam outras síndromes cromossômicas ou gênicas.

A cardiopatia se apresentou como anomalia única em 14 recém-nascidos mortos (18,7%), três com defeito único e onze com defeitos múltiplos.

Quando analisados as cardiopatias encontradas em todas as apresentações clínicas, comunicação interatrial, comunicação interventricular e patência do canal arterial representam 62,6% de todos os defeitos encontrados, tendo prevalecido tanto entre recém-nascidos vivos (63,5%) como entre recém-nascidos mortos (58%). A Tabela 1 descreve as cardiopatias encontradas.

Entre os RNV, pela análise univariada, como registrado na Tabela 2, houve associação entre a presença de cardiopatia e peso ao nascimento menor ou igual a 2.500 gramas ($p < 0,0001$), com odds ratio de 5,19 (IC95% 3,92 < OR < 6,87), com a idade materna maior ou igual a 35 anos ($p < 0,05$) com odds ratio de 1,60 (IC95% 1,10 < OR < 2,33) e com o gênero feminino ($p < 0,05$), com odds ratio de 1,40 (IC95% 1,07 < OR < 1,82). Não houve associação paridade materna ($p = 0,0743$).

A análise multivariada através da regressão logística multinomial teve como variável resposta as seguintes categorias: ausência de cardiopatia, cardiopatia como malformação isolada, cardiopatia em associação com malformações em outros órgãos e sistemas, cardiopatia como componente de síndrome de malformações múltiplas e um conjunto com as demais apresentações encontradas. Foi demonstrada associação entre peso ao nascimento menor ou igual a 2.500 gramas e a presença de cardiopatia congênita em todas as suas apresentações clínicas. A idade materna maior ou igual a 35 anos associou-se à presença de cardiopatia apenas quando a mesma era componente de uma síndrome. Foi verificada associação entre o gênero feminino e a presença de cardiopatia apenas nas cardiopatias isoladas (Tabela 3).

DISCUSSÃO: o estudo das cardiopatias é uma das áreas mais difíceis para os não especialistas. Na verdade as cardiopatias congênitas resultam de múltiplas causas que atuam na embriologia do coração. Assim, são heterogêneas e o conhecimento das diversas entidades envolvidas vem evoluindo muito com os avanços dos métodos propedêuticos. A complexidade da embriologia cardíaca indica que numerosos genes atuam na mesma, e muitos desses genes ainda não foram identificados ou tiveram sua fisiologia compreendida completamente^{18,31}.

Freqüentemente é necessário o diagnóstico precoce das cardiopatias congênitas para a comunicação às famílias e o planejamento de medidas terapêuticas viáveis. Muitas cardiopatias e síndromes das quais elas fazem parte são incompatíveis com a vida extra-uterina, o que também deve ser levado em conta nos cuidados imediatos aos afetados¹⁹. De acordo com dados do Ministério da Saúde do Brasil as anomalias congênitas são a segunda causa de mortalidade neonatal no Brasil, em Minas Gerais e em Belo Horizonte⁵.

A comparação dos resultados do presente estudo com os outros encontrados na literatura é dificultada pelo mesmo estar restrito ao diagnóstico ao nascimento, sem acompanhamento longitudinal e pelos diferentes critérios de inclusão nos vários estudos^{20,21,22}.

O fato de considerar o diagnóstico ao nascimento pode ter subestimado a prevalência de algumas cardiopatias que, pelas suas características clínicas, não apresentam sintomas ou sinais ao nascimento. Por outro lado, a inclusão somente dos recém-nascidos

com confirmação por meio do Dopplerecardiograma ou pela necropsia, reduziu o número de diagnósticos falso positivos que poderiam ocorrer com o diagnóstico exclusivamente clínico⁸.

A prevalência das cardiopatias congênitas entre recém-nascidos vivos encontrada nesse estudo está em concordância com as apresentadas na literatura. A elevada prevalência nos recém-nascidos mortos também é concordante com a encontrada na literatura, relatada entre 20 a 60 por mil nascidos mortos. Entre abortamentos sua prevalência é ainda maior^{6,7,11,12,13,20,21,22,26,27}. Esse fato demonstra que ao se discutir a prevalência das apresentações das cardiopatias congênitas é preciso também considerar a época do diagnóstico.

Embora entre RNV as cardiopatias isoladas tenham sido mais comuns do que as associadas a anomalias em outros órgãos e sistemas e componentes de síndromes, como descrito na literatura, o percentual da apresentação isolada foi menor do que aquele descrito e os percentuais das apresentações associadas a anomalias de outros órgãos e sistemas e constituintes de síndromes foram maiores do que o descrito na literatura^{11,12,19,21}. Isto poderia ser explicado pelo fato de alguns pacientes com anomalias múltiplas e doenças cromossômicas evoluírem para o óbito mais precocemente antes do diagnóstico ser estabelecido. O neonatologista, o geneticista e demais profissionais envolvidos na atenção ao recém-nascido devem levar em conta estes fatos.

Entre RNM a distribuição das apresentações clínicas das cardiopatias foi diferente da encontrada entre RNV, com as cardiopatias associadas a anomalias de outros órgãos e sistemas e como componentes de síndromes sendo mais frequentes que as isoladas. Isto é descrito na literatura^{28,29,30} e reforça o conceito de que se deve levar em conta o momento do diagnóstico para se avaliar a prevalência das diversas apresentações clínicas e sua etiologia.

Os órgãos e sistemas com anomalias mais frequentemente associadas às cardiopatias congênitas neste trabalho foram, em ordem decrescente: sistema gênito-urinário, sistema nervoso, sistema ósteo-muscular e gastrointestinal. Os registros de outros estudos relatam uma associação mais frequente com o sistema gastrointestinal^{11,12,22,26,28}. Este achado pode se relacionar às características do serviço, pois uma das áreas de interesse no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas é a nefrologia pediátrica.

Nas cardiopatias como componentes de síndromes chamou a atenção a prevalência das doenças cromossômicas, especialmente as aneuploidias, 82,8% entre os RNV e 87,5% entre os RNM. Isto reforça a recomendação de realizar estudo cromossômico em todo RNV ou RNM com anomalias múltiplas. Embora a alta prevalência de doenças cromossômicas entre RNV com cardiopatia e anomalias múltiplas seja descrita na literatura^{10,11,12}, os percentuais encontrados foram muito elevados. Isto pode ter sido determinado não apenas pela época do diagnóstico, mas também porque este trabalho ter sido realizado em um hospital que é referência para doenças fetais.

Entre RNV, a síndrome cromossômica mais comum foi a síndrome de Down, como descrito na literatura, e o defeito do septo AV estava presente em 38,7% desses pacientes, confirmando que esta é a malformação mais comum naquela síndrome^{11,12,13}. Entre RNM a trissomia do cromossomo 18 foi a mais freqüente concordante com conhecimento atual da gravidade prognóstica dessa trissomia¹². Pode ter ocorrido uma subestimação das demais síndromes genéticas, uma vez que o diagnóstico de muitas delas só é possível posteriormente, porque algumas manifestações só ocorrerão mais tardiamente, ou porque dependem do reconhecimento de parâmetros dismórficos, difícil nesta idade, ou de procedimentos diagnósticos ainda não generalizados em nosso meio, como pesquisa de microdeleções e estudos moleculares.

Quando analisados os defeitos anatômicos encontrados foi observado que CIA, CIV e PCA foram mais freqüentes entre os RNV e entre os RNM em concordância com a literatura^{12,20,22,28,29,30}.

A associação entre cardiopatia congênita e peso ao nascimento menor ou igual a 2.500gramas, encontrada na análise univariada, é compatível com os achados da literatura^{23,24,25}. No entanto, a análise multivariada trouxe algumas informações adicionais importantes. Ela demonstrou que a associação com o peso menor ou igual a 2.500gramas existe em todas as apresentações clínicas das cardiopatias. No entanto, a associação com a idade materna maior ou igual a 35 anos, descrita na literatura^{6,26}, só se mantém nas apresentações em que a cardiopatia é componente de uma síndrome. A associação com o gênero feminino, quando se estudou o conjunto de todas as apresentações clínicas na análise univariada, mantém-se somente quando a cardiopatia se apresenta na forma isolada na análise multivariada.

Estes achados reforçam o aspecto heterogêneo das cardiopatias. As cardiopatias sindrômicas se distinguiram das cardiopatias isoladas. A associação das cardiopatias à idade materna, encontrada na análise univariada pode ter resultado da prevalência relativa das cardiopatias resultantes de doenças cromossômicas. Com efeito, a alta prevalência das aneuploidias, especialmente da síndrome de Down, que se associam à idade materna elevada, pode ter influído naquela análise.

Está bem estabelecido na literatura que as cardiopatias isoladas, do ponto de vista etiológico são heterogêneas, com a prevalência daquelas resultantes da herança multifatorial. Por outro lado a associação entre cardiopatias isoladas e gênero feminino, encontrada, tanto na análise univariada quanto na multivariada, reforça a hipótese da prevalência herança multifatorial neste tipo de cardiopatia. Esta associação pode também refletir a alta prevalência da PCA, que é mais freqüente no sexo feminino^{11,12,13,31}.

Foram encontrados em pesquisa no MEDLINE e LILACS poucos trabalhos com dados do Brasil^{14,15,16}, nenhum que permitisse a comparação com esse estudo. Os resultados deste trabalho, no entanto, demonstram que a prevalência e a apresentação das cardiopatias congênitas em nosso meio são semelhantes ao que se encontra nos países mais desenvolvidos, alertando para a necessidade do sistema de saúde se preparar para diagnosticar e tratar mais precocemente esses pacientes, reduzindo os gastos econômicos posteriores com as possíveis seqüelas e desgaste emocional dos afetados e de suas famílias. Se considerarmos que as anomalias congênitas já se constituem na segunda causa de mortalidade no primeiro ano de vida em nosso país e que a sua importância relativa tende a crescer, esse desafio se torna ainda mais importante de ser enfrentado.

Tabela 1 – Número de ocorrências de cardiopatias entre recém-nascidos vivos e mortos

	Nascidos vivos	Nascidos mortos
CIA	109	12
CIV	92	22
PCA	94	17
EP/AP	37	5
DT/AT	20	2
DSAV	20	2
HipCE	14	2
Miocardiomatia hipertrófica	11	0
Tetralogia de Fallot	10	1
TGVB	9	2
CoaAo/HipAo/Inter.arco Ao	4	6
DextrAo	5	4
Dextrocardia	7	1
BAVT	6	0
HipopVD	5	0
Ectopia cordis	4	1
Anomalias múltiplas	3	1
DVSvd	2	2
Rabdomioma	3	0
Anomalia de Ebstein	2	1
DavvP	2	1
<i>Truncus arteriosus</i>	2	1
Conexão AV univentricular	3	1
Átrio comum	0	2
Aorta bivalvular	1	0
HipopAP	0	1
Acardia	0	1

BAVT – bloqueio átrio ventricular total; CIA – comunicação inter-atrial;

CIV – comunicação inter-ventricular;

CoaAo/HipAo/Inter.arco Ao – coarctação/hipoplasia/interrupção do arco aórtico;

DavvP – drenagem anômala de veias pulmonares; DextrAo – dextroposição da aorta;

DSAV – defeito do septo átrio ventricular; DVSvd – dupla via de saída de ventrículo direito;

Ep/AP – estenose ou atresia pulmonar; HipopAP – hipoplasia de artéria pulmonar;

HipopVD – hipoplasia de ventrículo direito; HipCE – hipoplasia do coração esquerdo;

DT/AT displasia/atresia tricúspide; PCA – patência do canal arterial;

TGVB – transposição dos vasos da base

Tabela 2 – Resultados do estudo de associação (análise univariada) das cardiopatias congênitas e alguns fatores nos recém-nascidos vivos

Fator	Anomalia cardíaca +	Anomalia cardíaca -	Total	Valor-p ^{**}
Peso ao nascimento				
≤ 2.500 g	134	313	447	
> 2.500 g	127	1540	1667	< 0,0001
Total	261 [*]	1853	2114	
OR=5,19 IC95% (3,92-6,87)				
Idade materna				
≥ 35 anos	42	198	240	
< 35 anos	219	1655	1874	<0,05
Total	261 [*]	1853	2114	
OR=1,60 IC95% (1,10-2,33)				
Gênero				
Feminino	140	840	980	
Masculino	121	1013	1134	<0,05
Total	261 [*]	1853	2114	
OR=1,40 IC95% (1,07-1,82)				

*Excluídos onze casos com anomalia cardíaca e intersexo, quatro sem anotação da idade materna e um caso sem anotação da paridade materna

**Teste qui-quadrado de Pearson

Tabela 3 – Resultados da análise multivariada através de regressão logística multinomial tendo como resposta as formas de apresentação clínica das cardiopatias em recém-nascidos vivos

Variável	Apresentação clínica da cardiopatia	Valor-p	Odds ratio	IC95%
Peso ao nascimento (\leq 2.500gramas e > 2.500 gramas)	Isolada	<0,0001	2,78	1,81-4,24
	Associada a malformações de outros órgãos e sistemas	<0,0001	6,42	4,03-10,23
	Componente de síndromes	<0,0001	11,14	6,26-19,83
	Outras apresentações	<0,0001	5,39	2,35-12,38
Gênero (Feminino e masculino)	Isolada	0,044	1,52	1,01-2,29
	Associada a malformações de outros órgãos e sistemas	0,856	0,96	0,60-1,52
	Componente de síndromes	0,408	1,26	0,73-2,17
	Outras apresentações	0,730	1,16	0,50-2,66
Idade materna (\geq 35 anos e < 35 anos)	Isolada	0,826	1,07	0,57-2,02
	Associada a malformações de outros órgãos e sistemas	0,373	0,67	0,28-1,60
	Componente de síndromes	<0,0001	3,85	2,10-7,05
	Outras apresentações	0,420	1,58	0,52-4,83
Paridade materna (1 gestação e > 1 gestação)	Isolada	0,328	1,24	0,81-1,90
	Associada a malformações de outros órgãos e sistemas	0,574	1,15	0,71-1,85
	Componente de síndromes	0,169	1,54	0,83-2,86
	Outras apresentações	0,352	1,54	0,62-3,85

*Excluídos onze casos com anomalia cardíaca e intersexo, quatro sem anotação da idade materna e um caso sem anotação da paridade materna

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart DL, Hersh JH. The impact of major congenital malformations on mortality in a neonatal care unit. *J Ky Med Assoc* 1995;93(8):329-332.
2. Anderson RN, Smith BL. National Vital Statistics Reports CDC 2003;52(9):1-86.
3. Stevenson DA, Corey JC. Contribution of malformations and genetic disorders to mortality in a children's hospital. *Am J Med Genet A* 2004;126(4):393-397.
4. Pinar H. Postmortem findings in term neonates. *Semin Neonatol* 2004;9(4):228-302.
5. Brasil. Ministério da Saúde. MS/SVS/DASIS – Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). <<http://tabnet.datasus.gov.br>>. Acesso em 23 jun. 2006.
6. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-1900.
7. Gillium RF. Epidemiology of congenital heart disease in the United States. *Am Heart J* 1994;127:919-927.
8. Kuehl KS, Loffredo CA, Ferencz C. Failure to diagnose congenital heart disease in infancy. *Pediatrics* 1999;103,743-747.
9. Samanek KM, Goetzova J, Benesova D. Causes of death in neonates born with a heart malformation. *Int J Cardiol* 1986;11(1):63-74.
10. Petersen S, Peto V, Rayner M. Congenital heart diseases statistics. Disponível em <www.heartstats.org>. Acesso em 23 jun. 2006.
11. Nora JJ. Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. *The Genetic-environmental interaction Circulation* 1968;38:614-617.
12. Aracena M. Cardiopatías congênicas y síndromes malformativos-genéticos. *Rev Chil Pediatr* 2003;74(4):426-431.
13. Brennan P, Young ID. Congenital heart malformations: aetiology and associations. *Semin Neonatol* 2001;6:17-25.
14. Guitti JCS. Epidemiological characteristics of congenital heart diseases in Londrina, Paraná South Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2000;74(5):400-404.
15. Hagemann LL, Zielinsky P. Rastreamento populacional de anormalidades fetais por ecocardiografia pré-natal em gestações de baixo risco no município de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol* 2004;82(4):313-319.

16. Myague NI, Cardoso SM, Meyer F, Ultramari FT, Araújo FH, Rozkowisk I, Toschi AP. Epidemiological study of congenital heart defects in children and adolescents. Analysis of 4538 cases. *Arq Bras Cardiol* 2003;80(3):274-278.
17. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genet* 2004;7:76-94.
18. Winter RM, Knowles SAS, Bieber FR, Baraitser M. The malformed fetus and stillbirth. A diagnostic approach. Chichester. John Wiley & Sons. 1989.
19. Riopel DA. The heart. In: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM. Human malformations and related anomalies. New York. Oxford University Press. 1993;237-253.
20. Manetti A, Pollini I, Cechi F et al. Epidemiologia delle malformazioni cardiovascolari. III. Prevalenza e decorso in 46.895 nati vivi alla Maternità Di Careggi, Firenze, nel periodo 1975-1984. *G Ital Cardiol* 1993;23:145-152.
21. Calzolari E, Garani G, Cocchi G et al. Congenital heart defects: 15 years of experience of the Emilia-Romagna registry (Italy). *Eur J Epidemiol* 2003;18:773-780
22. Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The Epidemiology of Cardiovascular defects, part I: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr cardiol* 2003;24(3):195-221.
23. Kramer HH, Trampisch HJ, Rammos S, Giese A. Birth weight of children with congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 1990;149:752-757.
24. Tanner K, Sabrine N, Wern C. Cardiovascular malformations among preterm infants *Pediatrics* 2005;116:833-838
25. Rosenthal GL, Wilson PD, Permutt T, Boughman JA, Ferencz C. Birth weight and cardiovascular malformations: A population-based study. *American Journal of Epidemiology* 1991;133(12):1273-1281.
26. Jullian M, Farrú O. Defectos congénitos extra cardíacos asociados a malformaciones cardíacas. *Rev Chil Pediatr* 1986;57(5):430-433.
27. Mota CCC, Oliveira EC, Horta MGC. Cardiopatias Congênitas. In: Leão E, Corrêa EJ, Viana MB, Mota JAC. *Pediatria Ambulatorial* 4^a ed. Belo Horizonte. COOPMED. 2005:721-732.
28. Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2001;28(1):1-10.

29. Goetzova J, Benesova D. Congenital heart diseases at autopsy of still-born and deceased children in the central Bohemia Region. *Cor Vasa* 1981;23(1):8-13.
30. Tennstedt C, Chaoui R, Körner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart* 1999;34-39.
31. Burn, J; Goodship, J. Congenital Heart Disease, In: Rimoin DL; Connor JM; Pyeritz RE. Emery and Rimoin's. Principle and practice of medical genetics. 3rd ed. New York, 1996;767-828.