

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Janaina Borges Polli

**Importância da ultrassonografia
obstétrica de rotina
na identificação pré-natal
de defeitos cardíacos congênitos:
eficácia e avaliação de
fatores associados**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2016**

Janaina Borges Polli

Importância da ultrassonografia obstétrica de rotina na identificação pré-natal de defeitos cardíacos congênitos: acurácia e avaliação de fatores associados

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Mestre

Orientador: Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen
Co-orientador: Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa

**Porto Alegre
2016**

“Há uma força motriz mais poderosa que o vapor,
a eletricidade e a energia atômica: a vontade.”

Albert Einstein

Agradecimentos

Gostaria de destacar algumas pessoas a quem devo uma palavra muito especial de reconhecimento.

Ao Prof. Doutor Paulo Ricardo Gazzola Zen, pela disponibilidade, análise crítica e sugestões, que contribuíram para o aprimoramento desta dissertação. O seu constante apoio, incentivo, orientação e exemplo de rigor foram fundamentais para a concretização do mesmo.

Ao Prof. Doutor Rafael Fabiano Machado Rosa, pelo exemplo de professor e pessoa que és, pelo constante apoio, orientação e estímulo demonstrado ao longo da realização deste trabalho. Sempre apresentando orientações claras e objetivas e objetivando a excelência em tudo que faz. Minha imensa gratidão pelo incentivo e confiança depositada em mim.

À UFCSPA por ter permitido o acesso à informação e oportunidade de realizar uma excelente formação de pós graduação, através de um grupo docente de grande nível.

Aos pacientes e seus pais, pela compreensão e indispensável colaboração, mesmo em momentos difíceis de doença e sofrimento.

Aos meus colegas de Mestrado pelo companheirismo, troca de experiências, incentivos e lembranças agradáveis de um período inesquecível da minha vida.

Aos meus pais, Jorge e Neuza, que sempre apoiaram e incentivaram as minhas escolhas, proporcionando momentos de realização profissional para que me tornasse uma pessoa completa, capaz e independente.

Ao meu esposo Ismael, exemplo de profissional, esposo e ser humano, por todo amor, companheirismo, paciência e apoio que foram fundamentais para a conclusão desta jornada. Por todos momentos que passamos juntos e pelos muitos que ainda iremos passar com a nossa Luiza (que vem aí).

Á Deus por me iluminar a mente nos momentos que mais precisei, mostrando-me a direção certa a seguir.

Enfim, a todos que contribuíram direta e indiretamente para que este trabalho fosse concretizado, o meu Muito Obrigada!

Sumário

| | |
|--|----|
| 1. Introdução | 9 |
| 1.1. Epidemiologia das cardiopatias congênitas | 11 |
| 1.2. Etiologia das cardiopatias congênitas | 14 |
| 1.3. Diagnóstico pós-natal das cardiopatias congênitas | 18 |
| 1.4. Diagnóstico pré-natal das cardiopatias congênitas | 19 |
| 1.5. Importância da detecção pré-natal das cardiopatias congênitas | 31 |
| 1.6. Referências bibliográficas | 39 |
| 2. Objetivos | 50 |
| 3. Artigo científico redigido em inglês | 51 |
| 4. Considerações finais | 70 |
| 5. Anexos | |
| 5.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA | 72 |

Lista de abreviaturas utilizadas

AINEs: anti-inflamatórios

AD: átrio direito

AE: átrio esquerdo

Ao: aorta descendente

Ao root: raiz da aorta

Asc Ao: aorta ascendente

BSID: Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil

CC: cardiopatia congênita

CCs: cardiopatias congênitas

CHD: congenital heart disease

CHDs: congenital heart diseases

CIA: comunicação interatrial

CIV: comunicação interventricular

D: direita

DA: ducto arterioso

Desc Ao: aorta descendente

E: esquerda

FISH: técnica de hibridização *in situ* fluorescente

HCSA: Hospital da Criança Santo Antônio

ICU: intensive care unit

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina

IVC: veia cava inferior

LA: átrio esquerdo

LDDB: Banco de Dados de Dismorfologia de Londres

LV: ventrículo esquerdo

PA: artéria pulmonar

PCA: persistência do canal arterial

PV: válvula pulmonar

RA: átrio direito

ROUS: routine obstetric ultrasound

RPA: artéria pulmonar direita

RV: ventrículo direito

SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde

SVC: veia cava superior

TGV: transposição dos grandes vasos

Tra: traqueia

US: ultrassonografia

USOR: ultrassonografia obstétrica de rotina

UTI: unidade de terapia intensiva

VD: ventrículo direito

VE: ventrículo esquerdo

Resumo da Dissertação

Introdução:

Existem poucos estudos descrevendo a situação do diagnóstico pré-natal de cardiopatia congênita (CC), através da ultrassonografia obstétrica de rotina (USOR) no Brasil e na América Latina.

Objetivos:

Nosso objetivo foi avaliar o papel da USOR na detecção de fetos com CC em nosso meio.

Material e Métodos:

A amostra foi composta de pacientes com CC menores de dois anos de idade, consecutivamente admitidas pela primeira vez na unidade de terapia intensiva (UTI) cardíaca do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), RS, Brasil, submetidos ao menos a uma USOR após a 18^a semana de gravidez. Pacientes com defeitos difíceis ou mesmo impossíveis de serem diagnosticados no período pré-natal foram excluídos. Foram coletados dados clínicos sobre a família, história gestacional e parto. Todos os pacientes foram submetidos a exame dismorfológico por um geneticista, ultrassom abdominal e análise citogenética através do cariótipo de alta resolução e hibridização in situ fluorescente (FISH) para microdeleção 22q11.2.

Resultados:

A amostra foi composta de 110 pacientes, 63 (57%) meninos, com idades variando de 1 a 725 dias (média de 154,4 dias). Apenas 13 pacientes (12%) tiveram a CC identificada através da USOR. Os pacientes com CC cianótica e complexa foram mais diagnosticados no período pré-natal. Trinta e nove

pacientes (35,5%) apresentavam ao menos um fator de risco para CC. No entanto, o diagnóstico pré-natal de CC não foi mais comum entre eles.

Conclusões:

A taxa de detecção de CC observada em nosso estudo foi semelhante ao descrito em outros estudos brasileiros e menor do que o esperado em condições ideais, indicando que o USOR não foi suficientemente capaz de detectar esses defeitos durante o rastreio pré-natal.

Palavras-chave: cardiopatias congênitas; diagnóstico pré-natal; ultrassonografia obstétrica; triagem; fatores de risco; anormalidades extracardíacas .

1. Introdução

A cardiopatia congênita (CC) é considerada a anomalia congênita mais comum e representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade na infância (Khoo e cols., 2008). Esta malformação é definida como uma anormalidade na estrutura do coração e dos grandes vasos, ou na função cardiovascular presente ao nascer, oriunda de alteração embrionária de uma estrutura ou falta de progressão desta para um estágio mais desenvolvido (Trevisan e cols., 2014). Geralmente, esta anormalidade estrutural altera ou é potencialmente capaz de modificar a funcionalidade do coração (Mitchell e cols., 1971). Existem anormalidades, todavia, que não alteram a função, mas que são extremamente importantes em uma cirurgia, como a persistência da veia cava superior esquerda (Hoffman e cols., 2002). Outras lesões que já são determinadas geneticamente, como, por exemplo, a ectasia aórtica na síndrome de Marfan, geralmente são incluídas como CCs, porque seu fenótipo pode estar presente ao nascimento. No entanto, pelo fato das lesões aórticas em alguns pacientes manifestarem-se somente ao longo da vida, nem todos os estudos as incluem (Hoffman e cols., 2002).

As CCs podem não ser alterações estruturais estáticas e sofrerem um remodelamento com o passar dos anos. Não só os padrões de fluxo, como eventos pós-natais podem influenciar a apresentação clínica de uma malformação “isolada” específica. Por exemplo, portadores de uma comunicação interventricular (CIV), especialmente pequena, podem ter o fechamento espontâneo do seu defeito (Rivera e cols., 2008).

Nos anos de 1960 e 1970, cardiologistas pediátricos dependiam da realização de um longo e difícil procedimento de cateterismo cardíaco nas crianças que pareciam estar doentes, para fazer o correto diagnóstico. Frequentemente, estes procedimentos eram realizados em situação de emergência, para serem encaminhados à cirurgia (Hunter, 2000; Jacobs, 2015). Ao surgir a ecocardiografia com Doppler, em 1982, a qual consegue estimar as pressões intracardíacas, e analisar a circulação cardíaca com maior acurácia (Chaoui e cols., 1990), a necessidade de realização de cateterismo tornou-se ainda mais rara (Hunter, 2001). Faz parte da ecocardiografia fetal avaliar arritmias fetais, as quais podem ter associação com CCs estruturais. Esta avaliação pode ser realizada através do modo M da ecocardiografia, e, se arritmias forem verificadas, deve-se procurar pela presença de hidropsia fetal, uma condição grave na qual há edema subcutâneo, além de derrames pleural e pericárdico (Satomi e cols., 1999; Maeno e cols., 2003; Simpson, 2004). O eletrocardiograma fetal também pode ser usado; porém, atualmente ainda não é padronizado para uso clínico (Wakai e cols., 2003).

As CCs podem ser classificadas de diferentes formas. As classificações baseadas no tipo de vascularização pulmonar e na presença de cianose são as mais utilizadas. As CCs cianóticas são aquelas com vascularização pulmonar reduzida, como, por exemplo, a obstrução do fluxo pulmonar associado a *shunt* intracardíaco, a tetralogia de Fallot e a anomalia de Ebstein, ou com vascularização pulmonar aumentada, como a transposição dos grandes vasos (TGV), o *truncus arteriosus* e o retorno venoso pulmonar anômalo. As CCs não cianóticas podem apresentar vascularização pulmonar normal, como a estenose aórtica, a coarctação de aorta, a CIV, a comunicação interatrial e o

defeito de septo atrioventricular (Zielinski, 1997). Há um modo de dividi-las, com vistas à cirurgia cardíaca, em 4 grupos: 1) correção de defeitos de septo isolados (CIV); 2) reparo dos dois ventrículos e normalização de suas fisiologias (TGV); 3) reparo dos dois ventrículos mantendo suas fisiologias "anormais" (tetralogia de Fallot), e 4) reparo do ventrículo único para se tornar um ventrículo único funcional (hipoplasia de ventrículo esquerdo). Pacientes do terceiro e quarto grupos são os que mais frequentemente necessitam de tratamento prolongado e tardio, podendo ter como consequência insuficiência pulmonar, arritmias, endocardites e defeitos da função ventricular (Winlaw e cols., 2007).

1.1. Epidemiologia das cardiopatias congênitas

As CCs são responsáveis por aproximadamente 40% de todos os defeitos congênitos e são consideradas as malformações mais frequentemente observadas ao nascimento (Grech, 1999; Jenkins e cols., 2007; Khoo e cols., 2008). A incidência de CCs em diferentes estudos varia de 4 a 50/1.000 nascimentos, sendo as formas moderadas a graves observadas em aproximadamente 6/1.000 nascimentos (Hoffman e cols., 2002). Esta incidência é independente de fatores como etnia, condição socioeconômica e situação geográfica (Quiroz e cols., 2006). A incidência pode ser afetada em estudos de grandes centros, pois estes dependem muito do encaminhamento de médicos locais. Muitos destes se sentem confortáveis com pequenas cardiopatias, como CIVs pequenas, ou estenoses pulmonares leves, e não

encaminham estes pacientes ao hospital de referência. Assim, estes indivíduos não são também muitas vezes contabilizados.

Há também algumas lesões que não são detectadas ou que são tardiamente reconhecidas (Hoffman e cols., 2002). Comparativamente, as CCs são 4 vezes mais frequentes que defeitos do fechamento do tubo neural, uma condição na qual o rastreio universal já está bem estabelecido (Simpson., 2004). Mesmo assim, as CCs são as lesões menos frequentemente diagnosticadas nas triagens durante o período pré-natal (Horger e Tsai, 1989; Donofrio e cols., 2014). A detecção pré-natal efetiva das CCs aumenta significativamente quando se incluiu o corte de 4 câmaras e de vias de saída no ultrassom (Bromley e cols., 1992; Kirk e cols., 1994; Stoll e cols., 1998; Donofrio e cols., 2014). Há evidência suficiente que o reconhecimento precoce das CCs antes do nascimento pode alterar a prevalência dos defeitos cardíacos complexos (Hunter, 2001). O diagnóstico pela ecocardiografia fetal também ajuda a reduzir a incidência de algumas lesões específicas ou até mesmo a incidência total em países nos quais o aborto para cardiopatias severas é legalizado (Allan e cols., 1994; Daubeney e cols., 1998). A incidência total das CCs em fetos tem sido relatada como até 5 vezes maior àquela encontrada em recém nascidos (Allan e cols., 1985; Hoffman e cols., 1995).

As CCs são também uma das principais causas de morbidade e mortalidade na infância (Grech, 1999; Jenkins e cols., 2007; Khoo e cols., 2008). No Brasil, desde 2001 as CCs são a segunda causa de mortalidade em menores de 1 ano, de acordo com o Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM) (Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul, 2007). Entre 20 e 32% das mortes perinatais são devidas a doenças

congenitas do coração. Contudo, este número pode ser subestimado se contarmos, por exemplo, o número de mortes fetais que têm como causa as CCs (Achiron e cols., 1992; Crane e cols., 1994). Em torno de 15 a 20% dos abortos espontâneos são decorrentes de anomalias cardíacas (Zielinsky, 1997). Muitos são o resultado de defeitos cardíacos complexos ou de defeitos cromossômicos associados, os quais não são submetidos à autópsia (por exemplo, por não autorização dos pais), tornando os defeitos cardíacos subdiagnosticados (Aguilera e cols., 2006).

Apesar de tudo isto, o número de adultos com algum tipo de CC está crescendo rapidamente em função da melhoria do manejo destes defeitos (Hoffman e cols., 2002; Germanakis e Sifakis, 2006). A CIV é o tipo mais comum de CC. Ao redor de 85 a 90% destes defeitos fecham espontaneamente no primeiro ano de idade (Hoffman e cols., 2002). Por conseguinte, a incidência da CIV vai ser muito maior em todos recém-nascidos examinados precocemente (Hoffman e cols., 2002). Além disso, em alguns estudos em que há um grande número de recém-nascidos prematuros, há um aumento na incidência da persistência do canal arterial (PCA), uma alteração relacionada à prematuridade (Bacaltchuk e cols., 2001). No recém-nascido a termo, o canal arterial usualmente fecha 4 a 7 dias após o nascimento. Por este motivo, estudos realizados poucos dias após o nascimento podem revelar uma incidência muito maior de PCA do que aqueles realizados 3 semanas depois (Ooshima e cols., 1995).

1.2. Etiologia das cardiopatias congênitas

A maior parte das anomalias cardíacas ocorre de forma isolada (80 a 85%). Contudo, ela pode fazer parte do quadro clínico de algumas síndromes cromossômicas (5 a 10%), ou gênicas (3 a 5%), ou ser decorrente da exposição a alguns teratógenos (2% dos casos) (Morris e Pelech, 2006; Kuciene e Dulskiene, 2008). Anomalias cardiovasculares são frequentemente associadas com outras anormalidades congênitas, porque o coração começa a se desenvolver na terceira semana de concepção e continua até o final da oitava semana, durante praticamente todo o período da organogênese (Barboza e cols., 2002).

A incidência das CCs manteve-se relativamente constante ao longo do tempo, com pouca variação entre as populações, sugerindo que há uma maior contribuição etiológica genética do que ambiental. Esta hipótese é apoiada por estudos com gêmeares, que mostram uma maior concordância de CC em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos (Brennan e Young, 2001). Centenas de genes já foram propostos como candidatos para o desenvolvimento de diversos tipos de CC (Brennan e Young, 2001; Aracena, 2003). Por exemplo, a edição de 1999 do Banco de Dados de Dismorfologia de Londres (LDDDB) lista um total de 679 síndromes em que uma anormalidade cardíaca pode ocorrer (Guest e cols, 1999). Microdeleções de determinadas regiões cromossômicas são também uma importante causa de CC (Brennan e Young, 2001).

Os fatores de risco apresentam um importante papel na detecção das cardiopatias fetais (Donofrio e cols., 2014). Quando há pais ou irmãos com CC,

o risco de CC aumenta entre 1 a 4% (Ramirez e cols., 2002). Fatores considerados de alto risco fetal incluem a presença de polidrâmnio, de alterações da frequência cardíaca fetal, de aumento da translucência nucal e de hidropsia. Considera-se como alto risco materno, quando a gestante é acometida por *diabetes mellitus*, lúpus eritematoso sistêmico, fenilcetonúria, rubéola, epilepsias e possui idade avançada (Ramirez e cols., 2002; Donofrio e cols., 2014). Álcool, antibióticos e anti-hipertensivos utilizados no primeiro trimestre da gravidez vêm sendo também considerados em alguns estudos como fatores de risco independentes para um aumento de chance para o surgimento de CCs no feto (Zen e cols., 2011).

Porém, a maioria dos bebês com diagnóstico de cardiopatia usualmente não apresenta um fator de risco conhecido (Bromley e cols., 1992; Ott e cols., 1995; Stumpflen e cols., 1996). Portanto, estudos prévios têm concluído que a análise de fatores de risco gestacional auxiliaria muito pouco no diagnóstico pré-natal das CCs (Wittkopf e cols., 2001). Todavia, há ainda muitos trabalhos enfatizando a importância dos fatores de risco na gênese das CCs. De acordo com as últimas diretrizes do *American Heart Association*, mulheres consideradas em risco caracterizam-se por serem diabéticas prévias à gestação ou diagnosticadas com *diabetes mellitus* no primeiro trimestre; por terem utilizado anti-inflamatórios (AINEs) no terceiro trimestre de gravidez; por possuírem ou terem um parente próximo com CC, e, possivelmente, por engravidarem através da fertilização *in vitro* (Donofrio e cols., 2014). A exposição no primeiro trimestre aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) está associada a um aumento de chance de CC, com uma razão de risco de 3,72 (95% CI, 1,89 – 7,30) (Cooper e cols., 2006). A maioria

das CCs nestes casos constitui-se de comunicações interatriais (CIA) e de PCA.

O risco de recorrência de CC não sindrômica e não cromossômica é duas vezes maior se uma mãe é cardiopata, comparado a situações onde o pai ou outros parentes são portadores deste defeito (Burn e cols., 1998; Oyen e cols., 2009). O risco é maior nos casos de heterotaxia e de defeitos do septo atrioventricular (cerca de 10 a 14%) (Emanuel e cols., 1983; Nora e cols., 1987; Burn e cols., 1998; Oyen e cols., 2009). Para a maioria dos diagnósticos maternos, o risco de recorrência varia entre 3 e 7%. O risco de recorrência isolada de tetralogia de Fallot e d-TGA é reportado como $\leq 3\%$ (Nora e cols., 1987; Burn e cols., 1998). Por outro lado, quando o pai é cardiopata não sindrômico, a maioria dos estudos cita uma chance de risco de 2 a 3% para CCs nos filhos (Rose e cols., 1985; Nora e cols., 1987; Gil e cols., 2003). Nestes casos, a avaliação através do ecocardiograma está também indicada (Donofrio e cols., 2014). Já o risco de recorrência de CC para parentes de segundo grau varia entre 2 a 6% (Rose e cols., 1985; Hoffman, 1990; Burn e cols., 1998; Hinton e cols., 2007), e este risco aumenta se mais de um parente é afetado (Calcagni e cols., 2007; Fesslova e cols., 2011). Portanto, a ecocardiografia está indicada especialmente se houver mais de um parente portador de CC (Donofrio e cols., 2014). O risco de recorrência de parentes de segundo e terceiro grau não é bem conhecido. Apesar disso, nestes casos a realização da ecocardiografia está indicada apenas para aqueles com parentes de segundo grau com CC (Donofrio e cols., 2014).

A taxa de detecção de CC aumenta significativamente quando é detectada uma anomalia cromossômica associada (Wong e cols., 2003).

Defeitos de septo atrioventricular têm uma incidência que varia com a idade materna. Este fato é explicado pela alta frequência deste defeito em indivíduos com trissomia do 21 (síndrome de Down), uma condição genética sabidamente relacionada a gestantes com idade avançada (Hoffman e cols., 2002).

A síndrome de deleção 22q11, também conhecida como velocardiofacial ou DiGeorge, é considerada a causa mais comum de CCs depois da trissomia do cromossomo 21. Achados comuns na síndrome incluem a fenda palatina, as dismorfias faciais, a aplasia/hipoplasia de timo e a hipocalcemia (Brennan e Young, 2001; Grassi e cols., 2014). Ela é considerada uma das mais frequentes microdeleções descritas e acomete 1 a cada 4000 a 4500 crianças (Schinke e Izumo, 2001). Alterações cardíacas são encontradas em 85% a 91% dos pacientes com esta cromossomopatia (Driscoll, 2001), e consistem especialmente em defeitos do tipo conotruncal (Hartman e cols., 2011). O espectro das CCs observado em indivíduos com a síndrome de deleção 22q11 é similar àquele observado em recém-nascidos expostos ao ácido retinóico, o qual interfere com a migração de células derivadas da parte anterior da crista neural e altera o desenvolvimento da região aortopulmonar (Brennan e Young, 2001).

Pacientes com CCs apresentam também uma frequência elevada de anomalias extracardíacas detectadas pela ultrassonografia abdominal, um método diagnóstico barato e não invasivo, com boa sensibilidade (Garne e cols., 2001; Mone e cols., 2015). O custo da triagem para esses defeitos é consideravelmente menor que o custo para tratar as complicações do diagnóstico tardio de malformações abdominais, como a doença renal (Rosa e cols., 2012).

1.3. Diagnóstico pós-natal das cardiopatias congênitas

Ao avaliar um paciente com CC é importante obter um exame cardiológico e físico detalhado, avaliando aspectos importantes, como o *situs* cardíaco e visceral; a presença de dismorfias e de cianose central; palpação de pulsos periféricos; *ictus*; detecção de frêmitos sistólicos ou diastólicos, e desenvolvimento pômbero-estatural (Miyague e cols., 2003). A maioria das crianças com CC é encaminhada para avaliação cardíaca principalmente nos períodos neonatal e lactente, por apresentarem um comprometimento no desenvolvimento ponderal, sendo a CIV a cardiopatia mais frequente (Miyague e cols., 2003). As características dismórficas às vezes podem ser muito sutis. Se as mesmas forem detectadas, elas podem fornecer informações bastante úteis para o diagnóstico de uma síndrome associada (Brennan e Young, 2001).

Exames de imagem também são grandes auxiliares na avaliação das CCs. Dentre eles podemos destacar o eletrocardiograma, no qual se avalia o ritmo, a frequência e a condução atrioventricular do coração. A radiografia de tórax, mesmo sendo um exame mais simples, ainda tem seu valor, podendo elucidar vários casos com sua interpretação.

Nos anos 60 e 70, como já mencionado, os cardiologistas pediátricos dependiam de um longo e difícil cateterismo em lactentes doentes e cianóticos, para fazer o diagnóstico de CC com melhor acurácia (Hunter, 2000). Assim, muitos pacientes que apresentavam uma doença cardíaca não estrutural eram submetidos também ao cateterismo (Hunter, 2000), ao lado de outros que obviamente pelo exame clínico possuíam um pequeno defeito. Por isso, muitos

cardiologistas eram relutantes em realizar tal procedimento para o diagnóstico (Hoffman e cols., 2002).

Em um estudo retrospectivo australiano, lactentes com diagnóstico pós-natal de CC eram mais propensos a serem submetidos à cirurgia quando comparados àqueles com diagnóstico pré-natal. Além disso, lactentes nos quais nenhuma intervenção havia sido planejada ou realizada, eram mais propensos a morrer (Jaeggi e cols., 2001).

O avanço tecnológico e o uso rotineiro da ecocardiografia pediátrica têm contribuído para a melhoria do diagnóstico, sendo este um dos fatores que levou a um aumento da prevalência de inúmeras cardiopatias nos dias de hoje (Miyague e cols., 2003). A ressonância magnética cardiovascular, de importância irrevogável principalmente quando a ecocardiografia transtorácica não pode proporcionar a necessária informação diagnóstica, consiste em uma alternativa para o cateterismo cardíaco, pois fornece uma melhor imagem tecidual e permite a quantificação do fluxo dos vasos (Miyague e cols., 2003).

1.4. Diagnóstico pré-natal das cardiopatias congênitas

Hofmann e Holländer Weiser publicaram pela primeira vez o uso do equipamento de ultrassom em Ginecologia e Obstetrícia em 1966. Em 1968, eles publicaram o artigo "Diagnóstico intrauterino de feto com hidropsia *universalis* através do ultrassom", em alemão. Este é provavelmente o primeiro estudo na literatura médica que descreveu formalmente o diagnóstico de uma malformação fetal através do ultrassom (Hofmann e cols., 1967). O diagnóstico

pré-natal das CCs estruturais foi bem estabelecido a partir de meados de 1980 (Lange e cols., 1980; Kleinman e cols., 1980; Allan e cols., 1980).

A aplicação da ultrassonografia na Medicina do Brasil iniciou-se nos anos de 1970, como um novo campo profissional, ligado principalmente à ultrassonografia obstétrica. Interessantemente, o ultrassom já no início foi considerado uma ferramenta de valor diagnóstico para o acompanhamento pré-natal (Chazan e Caetano, 2008).

A maioria dos casos de CC (90%) ocorre em gestantes sem fatores de risco conhecidos (Copel e cols., 1987; Allan, 1995; Meyer e cols., 2001). Por isso, o rastreamento ultrassonográfico ainda é considerado a melhor forma de detecção destas malformações antes do nascimento (Carvalho e cols., 2006). Quando usado como rastreamento populacional, o corte de 4 câmaras pode detectar aproximadamente 40 a 50% das CCs (Allan e cols., 1986; Kirk e cols., 1997). Depois de se referenciar adequadamente a uma unidade especializada, a ecocardiografia fetal pode evidenciar um diagnóstico completo em 85 a 95% dos casos (Meyer-Wittkopf e cols., 2001; Tegnander e Eik-Nes, 2006; Berkley e cols., 2009; Nelle e cols., 2009). Chew e cols. (2006) referem que uma taxa de detecção pré-natal de CC esperada em condições ideais de diagnóstico ecocardiográfico seria de 83,6%.

A estratégia de diagnóstico de rastreio considerada mais custo-efetiva seria a realização de ecografia obstétrica com corte de 4 câmaras e de vias de saída, e, se alterada, referir a um médico especialista em medicina fetal. A ecocardiografia fetal seria a estratégia mais efetiva, porém mais custosa (Pinto e cols., 2014).

No início dos anos 1980, reconheceu-se que o diagnóstico pré-natal das CCs era possível através da ultrassonografia transabdominal (Wong e cols., 2003). Hoje, o rastreamento ultrassonográfico para CCs é geralmente realizado entre a 24^a e a 28^a semanas de gestação, pela maior facilidade de obtenção dos cortes ecocardiográficos necessários (Brick e cols., 2002; Allan e cols., 2004). Nesta época da gestação, há escassa refringência pulmonar, existência de abundante líquido amniótico e menor grau de calcificação das estruturas da caixa torácica (Ramirez e cols., 2002).

Alguns estudos referem que entre a 18^a e o início da 20^a semana de gestação já é possível detectar a maioria dos defeitos cardíacos congênitos, com a vantagem de haver menor distância entre a parede abdominal materna e fetal. Nesta época, podem-se utilizar maiores frequências de ultrassom (5-7,5 Hz), com melhor definição da imagem (Sharland e cols., 1992), sugerindo um segundo exame de triagem perto das 30 semanas (Satomi e cols., 2015). Muitas publicações têm reportado a associação de anormalidades no início do primeiro trimestre, como aumento da translucência nucal e traçado anormal do fluxo no ducto venoso através da válvula tricúspide, com aumento do risco de CC (Makrydimas e cols., 2003; Clur e cols., 2009; Papatheodorou e cols., 2011).

Nicolaidis (2011) propôs que a tradicional pirâmide de cuidados do pré-natal, inclusive cardíaco, devesse ser invertida, dando-se ênfase aos cuidados diagnósticos colocado no primeiro trimestre de gravidez, ao invés do terceiro. Todavia, no segundo trimestre é também possível realizar o diagnóstico de determinadas CCs, que não são perceptíveis no primeiro trimestre, sendo que a taxa de detecção destas entre a 16^a e a 28^a semana é descrita como 17%

maior (Yagel e cols., 1997). A estenose da válvula semilunar e o refluxo da válvula átrio ventricular, por exemplo, não podem ser detectados antes das 28 semanas de gestação (Sharland e cols., 1992). Variáveis independentes que afetam a taxa de detecção das CCs incluem: complexidade da lesão cardíaca, experiência do operador e detecção de anomalias cromossômicas (Wong e cols., 2003).

Defeitos cardíacos que afetam o tamanho dos ventrículos têm uma das maiores taxas de detecção (Stoll e cols., 2002). No estudo de Stoll e cols. (1998), a taxa de detecção de CC isolada foi três vezes menor do que a múltipla (33%), resultado que corrobora com a maioria dos estudos, que concluem que os defeitos múltiplos são mais diagnosticados. Outro fator de interferência na sensibilidade da detecção das CCs é o local de realização da mesma, a qual é mais alta quando o estudo é feito em uma única unidade de ultrassonografia, e mais baixo quando vem de estudos multicêntricos (Todros e cols., 1997). Com os avanços da era digital, em algumas unidades de saúde há a possibilidade de transferir e de analisar dados de um centro para o outro através da telemedicina, onde imagens podem ser enviadas para profissionais mais capacitados em ecocardiografia fetal (Michelfelder e cols., 2009). Além disso, as novas modalidades de ultrassonografia, como a tridimensional (3D) e a tetradimensional (4D), permitem captar melhor a movimentação e o volume cardíacos, através da análise dinâmica realizada através de diferentes planos e cortes na superfície do coração (Nelson e cols., 1996; DeVore e cols., 2003; Chaoui e cols., 2005; DeVore e Polanko, 2005), trazendo cada vez mais melhorias ao diagnóstico precoce das CCs.

Há aproximadamente 10 estudos na literatura descrevendo o desempenho da ecocardiografia fetal precoce na detecção das CCs. Estes mostram uma variabilidade de taxas de detecção entre 50 e 95% (McAuliffe e cols., 2005). No estudo de Wong e cols. (2003), realizado em um centro de cardiologia fetal, verificou-se que a maioria das CC (81%) foi detectada no pré-natal utilizando-se apenas a abordagem do corte de 4 câmaras. Neste corte, realizado acima do diafragma, em uma imagem transversa do tórax, podemos analisar o tamanho, a posição anatomia e a função das 4 câmaras do coração (Simpson., 2004). A visão de 4 câmaras está relacionada com um alto valor preditivo negativo (99,4%) (Copel e cols., 1987) (Figura 1).

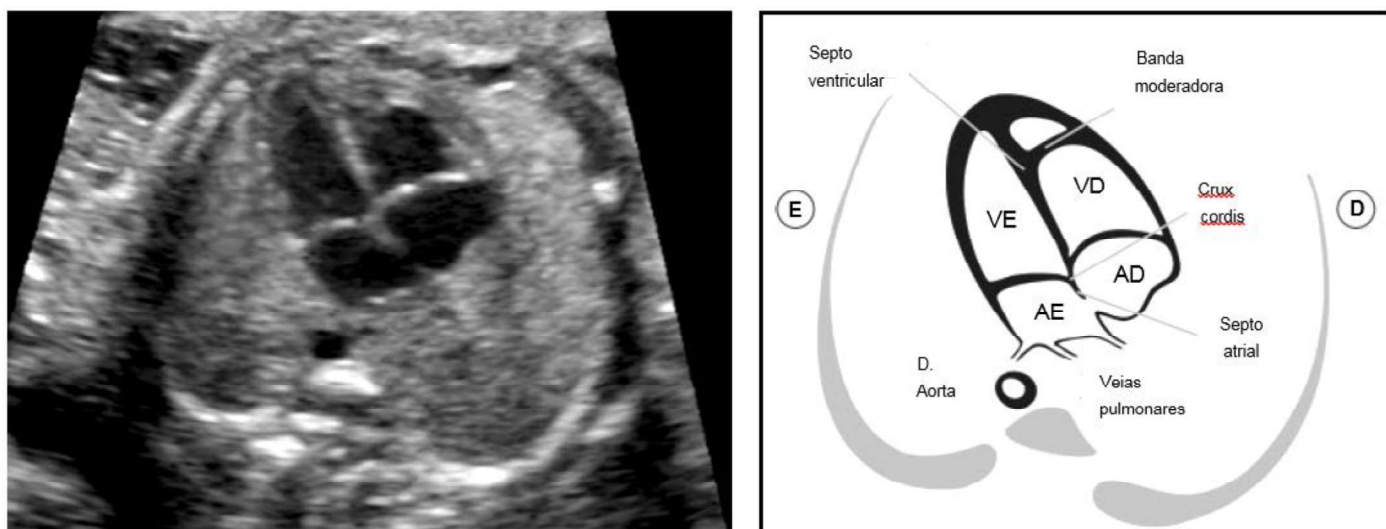


Figura 1. Imagem obtida através do ultrassom bidimensional e ideograma mostrando o corte de 4 câmaras (E: esquerda; D: direita; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito) (Modificado de Carvalho e cols., 2013).

A hipoplasia ventricular e os defeitos do septo atrioventricular são os defeitos mais frequentemente detectados no pré-natal através do corte de 4

câmaras (Devore e cols., 1992; Allan e cols., 1994; Kirk e cols., 1997). Contudo, no estudo de Meyer-Wittkopf e cols. (2001), mais da metade das CCs, onde estavam presentes anomalias que comprometem a via de saída dos ventrículos e das grandes artérias, como a tetralogia de Fallot, o *truncus arteriosus*, a estenose pulmonar, a TGV, a coarctação da aorta e a dupla via de saída do ventrículo direito, apresentaram uma ecocardiografia de 4 câmaras normal. Achados similares foram encontrados no estudo de Kirk e cols. (1997), no qual a triagem com o corte de 4 câmaras foi efetiva para a detecção de menos da metade das CCs (Kirk e cols., 1997) (Quadro 1).

Quadro 1. Cardiopatias congênitas detectadas no pré-natal através da ecografia obstétrica pelo corte de 4 câmaras (Sharland., 2001).

Lesões associadas ao corte de 4 câmaras anormal

- a. Na junção venosa-atrial
 - drenagem venosa anômala pulmonar total
 - b. Na junção atrioventricular
 - atresia mitral
 - atresia tricúspide
 - defeito septal atrioventricular
 - anomalia de Ebstein/displasia da válvula tricúspide
 - c. Na junção ventrículo-arterial
 - estenose aórtica
 - atresia aórtica
 - atresia pulmonar com septo interventricular intacto
 - d. Outros
 - defeitos septais interventriculares e interatriais
 - cardiomiopatia
-

A taxa de detecção das lesões com alteração no corte de quatro câmaras é maior quando comparado àquelas com este corte normal, tanto em

ecografias realizadas em instituições terciárias quanto em secundárias (Jaeggi e cols., 2001; Wong e cols., 2003). Assim, estes defeitos podem ser subdiagnosticados sem uma avaliação detalhada dos grandes vasos, ou obscurecidos pela fisiologia circulatória pré-natal, fazendo com que muitos defeitos dependentes do ducto arterioso não sejam detectados e, conseqüentemente, tenham uma intervenção pós-natal tardia (Jaeggi e cols., 2001; Meyer-Wittkopf e cols., 2001).

Apesar de diversos estudos de avaliação diagnóstica de rotina não poderem ser comparáveis devido a diferenças populacionais, metodológicas e na idade gestacional de realização do rastreamento, existe um consenso de que a sensibilidade diagnóstica em todos os relatórios é baixa, particularmente naqueles em que a detecção se faz abaixo das 24 semanas de gestação (Stoll e cols., 1998). Por isso, para melhorar a detecção das CCs através da ultrassonografia de rotina, propõe-se o uso combinado do corte de 4 câmaras com a visão das vias de saída do coração, além dos eixos longo e curto (Bromley e cols., 1992; Kirk e cols., 1994) (Figura 2 e Quadro 2).

Além da preocupação com os cortes ecocardiográficos para melhorar a taxa de detecção, pode-se acrescentar a análise do ritmo cardíaco para se orientar a realização de uma avaliação mais completa e detalhada. A presença de alteração de ritmo cardíaco durante o exame ecográfico obstétrico de rotina é uma variável independentemente associada à suspeita pré-natal de uma CC (Bacaltchuk e cols., 2001). A criação de centros de treinamento, além de aprendizado constante, vem sendo associados a uma melhora significativa nas taxas de detecção pré-natal das CCs (Pézard e cols., 2008).



Figura 2. Imagem obtida através do ultrassom bidimensional mostrando o corte do eixo longo da via de saída do ventrículo esquerdo. Note-se a continuidade entre o septo interventricular e a aorta (Simpson, 2004).

Quadro 2. Cardiopatias congênitas detectadas apenas através de cortes adicionais, de vias de saída (Modificado de Sharland, 2001).

Lesões associadas ao corte de 4 câmaras normal

- transposição de grandes artérias
 - dupla via de saída do ventrículo direito
 - duplo arco aórtico
 - tetralogia de fallot
 - atresia pulmonar com defeito do septo ventricular
 - tronco arterial comum
 - síndrome da ausência da válvula pulmonar
-

Há poucos estudos brasileiros retratando o subdiagnóstico das CCs frente à relevância desta para o sistema de saúde. No estudo de Oliveira e

cols. (1997), foram avaliados 80 recém-nascidos cardiopatas internados no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul\Fundação Universitária de Cardiologia, sendo que 74% destes haviam descrição de terem sido rastreados com pelo menos uma ecografia obstétrica durante a gestação. Contudo, somente em 8% dos casos se suspeitou da presença de CC. Além disso, 22,5% das gestantes apresentavam fatores de risco para CC e somente 2 delas foram encaminhadas para um exame mais detalhado, através da ecocardiografia fetal.

No estudo de Bacalthuk e cols. (2001), realizado no Sul do Brasil, de 19 pacientes que tiveram suspeita pré-natal de anormalidade cardíaca à ultrassonografia obstétrica, 14 (73,7%) apresentavam defeitos detectáveis com o uso do corte de 4 câmaras. Os demais teriam sido detectados se um corte que pudesse identificar as vias de saída dos ventrículos direito e esquerdo, além das artérias pulmonares e a aorta, tivesse sido acrescentado. Quase três quartos das mães entrevistadas (73,4%), em que se suspeitou de alguma anomalia cardíaca nos fetos, eram primíparas. Talvez, isto tenha relação com a atenção dedicada a estes casos, pela maior preocupação destas mães. Este estudo também revelou que 94,7% das crianças que tiveram suspeita de CC nasceram de parto cesáreo, mostrando a tendência de organizar melhor o atendimento dispensado durante o nascimento destas crianças que possuíam “hora marcada” com equipe multidisciplinar e vaga assegurada na unidade de tratamento intensivo neonatal (Zielinsky, 1997; Bacalthuk e cols.,2001).

O estudo prospectivo de Ott (1995) concluiu que a visão de 4 câmaras e tratos de saída em uma população de baixo risco teria uma sensibilidade muito abaixo daquela reportada em uma população de alto risco avaliada por uma

ecocardiografia detalhada (14,3% versus 62,5%). Estudos posteriores mostraram também taxas de detecção menores quando esta prática se generalizou. Por essas e outras limitações, há estudos que, além de delimitarem melhor os fatores de risco, reservam a ecocardiografia fetal precoce para casos de grande risco cardíaco, incluindo aumento de translucência nucal ou presença de lesões extracardíacas (McAuliffe e cols., 2005; Clur e cols., 2012). Como a taxa de detecção pelo rastreamento populacional mostra-se insatisfatória, é importante determinar os fatores que afetam estas taxas de detecção (Wong e cols., 2003). Por exemplo, a taxa de detecção significativamente melhora com a identificação de outras anomalias congênitas (Wong e cols., 2003).

No estudo de Aguilera e cols. (2006), o maior número de casos sem diagnóstico pré-natal foi de defeitos do septo interventricular. Isto talvez tenha relação com o fato de que equipamentos de ultrassom da atenção primária não continham Doppler, uma situação comum em nosso meio. No entanto, muitos destes defeitos se fecham espontaneamente, não sendo de uma forma geral uma urgência cirúrgica imediata (Wong e cols., 2003). Outros fatores, como idade gestacional precoce, tecido adiposo materno e cirurgia abdominal baixa prévia, também podem influenciar na qualidade das imagens do coração fetal (DeVore e cols., 1993, Wong e cols., 2003, Clur e cols., 2012).

Segundo alguns autores, uma maior precisão diagnóstica pode ser obtida se um cardiologista pediátrico com habilidades na realização da ecocardiografia fetal trabalhar cooperativamente com o ultrassonografista obstétrico (Jaeggi e cols., 2001). O estudo de Meyer-Wittkopf e cols. (2001)

revelou que a detecção das CCs pelo ultrassom obstétrico foi de 59% e pela ecocardiografia fetal, de 95% (Figuras 3 e 4).

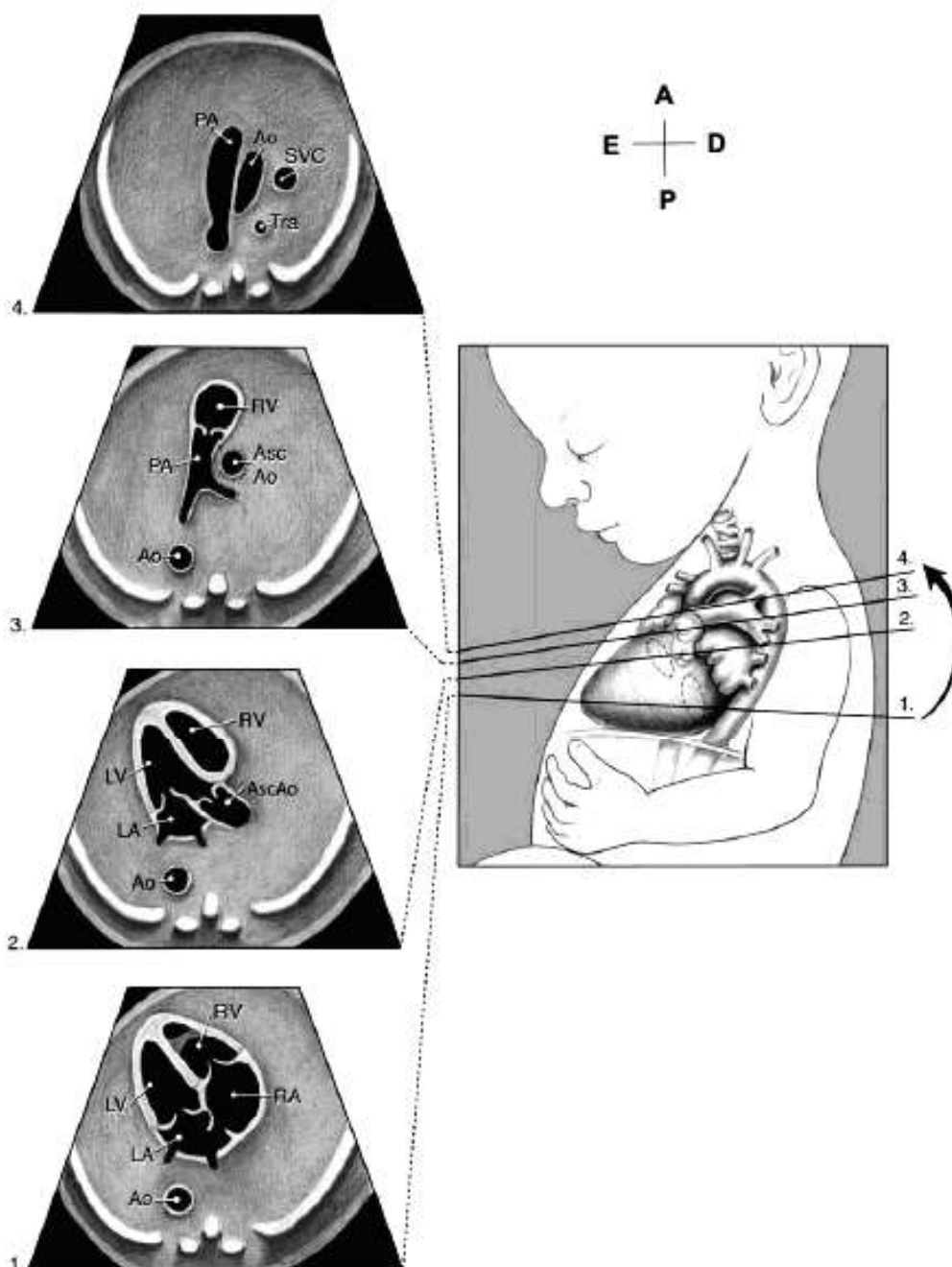


Figura 3. Ilustração mostrando os cortes transversais obtidos através da ecocardiografia fetal, incluindo o corte de 4 câmaras (1) de vias de saída arteriais (2,3), e de três vasos e traqueia (4). Ao: aorta descendente; Asc Ao: aorta ascendente; LA: átrio esquerdo; LV: Ventrículo esquerdo; PA: artéria pulmonar; RA: átrio direito;

RV: ventrículo direito; SVC: veia cava superior; Tra: traqueia. (Modificado de Donofrio e cols., 2014).

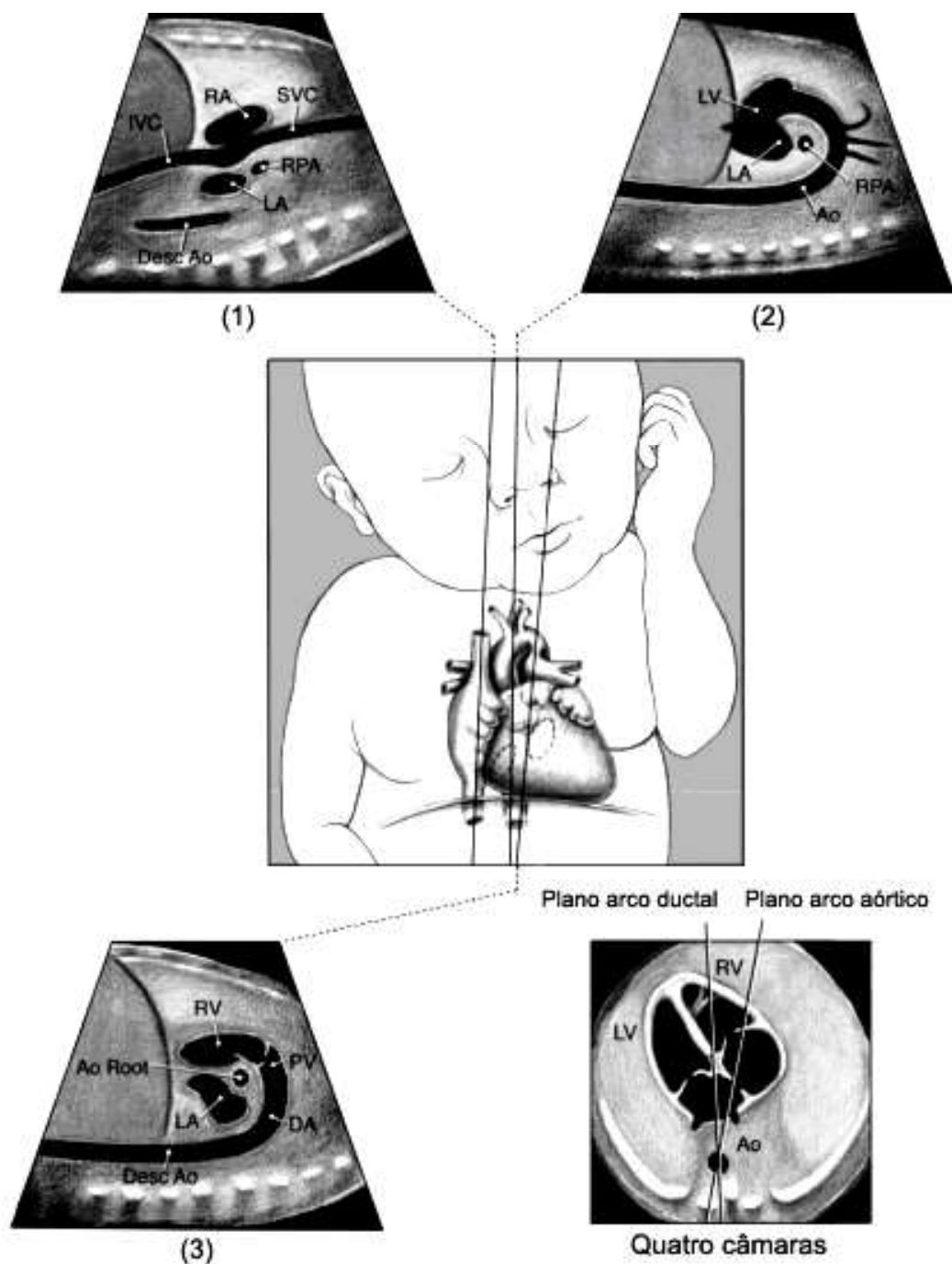


Figura 4 Ilustração mostrando cortes sagitais obtidos através da ecocardiografia fetal: veia cava superior e inferior (1), arco aórtico (2), e arco ductal (3). O ângulo entre o arco ductal e a aorta torácica é de 10 a 19 graus durante a gestação, como ilustrado

no corte de 4 câmaras. Ao root: raiz da aorta; Desc Ao : aorta descendente; DA: ducto arterioso; IVC: veia cava inferior; LA: átrio esquerdo; LV: ventrículo esquerdo; PV: válvula pulmonar; RA: átrio direito; RPA: artéria pulmonar direita; RV: ventrículo direito; e SVC: veia cava superior (Modificado de Donofrio e cols., 2014).

Em um estudo retrospectivo de rastreamento e diagnóstico das CCs realizado por Carvalho e cols. (2006), em São Paulo, Brasil, no qual 1159 gestantes foram submetidas à ultrassonografia morfológica com o objetivo de rastrear a presença de uma alteração cardíaca, verificou-se uma sensibilidade de 72% e uma especificidade de 98% para a detecção de CCs, com 28% de falsos-positivos. Contudo, com a ecocardiografia fetal, estes parâmetros foram, respectivamente, de 100 e 99%, sendo que 51% das CCs detectadas nesta série necessitaram de intervenção farmacológica ou invasiva no período neonatal.

Segundo as orientações de ecocardiografia fetal da Sociedade Japonesa de Cardiologia Fetal de 2015 (Satomi e cols., 2015), a ecocardiografia fetal realizada por especialistas em cardiologia é indispensável em um segundo nível de rastreio, quando não se pode fazer rastreio cardiológico adequado no pré-natal básico. Gestantes que possuem fatores de risco bem delimitados devem ser referenciadas e serem submetidas a, no mínimo, duas ecocardiografias fetais realizadas por um especialista.

1.5. Importância da detecção pré-natal das cardiopatias congênitas

As crianças com CC utilizam 25 a 30% dos leitos nas unidades de tratamento intensivo pediátricas e neonatais, consumindo grande parte dos

recursos existentes, destinados à assistência desta faixa etária, para todas as outras doenças (Fixler e cols., 1990). A demora de deslocamento dos pacientes até o centro terciário é identificada como um dos fatores de risco de morte pré-operatória (Franklin e cols., 2002).

A melhora do diagnóstico pré-natal favorece casos selecionados em que há a presença de aneuploidias incompatíveis com a vida ou cardiopatias que não requerem cirurgia imediata, para que possam voltar a seus hospitais de origem antes do parto (Aguilera e cols., 2006). A ocorrência de perdas fetais de primeiro trimestre e de natimortos tende a elevar a incidência de CCs em aproximadamente cinco vezes à estimada. Cerca de metade destas malformações é complexa e necessitaria de tratamento intervencionista após o nascimento (Allan, 1995).

O diagnóstico pré-natal também reduz a morbimortalidade de algumas CCs, em particular as dependentes de canal arterial (Bonnet e cols., 1999; Franklin e cols., 2002; Clur e cols., 2012). Por exemplo, o diagnóstico pré-natal do defeito do septo atrioventricular proporciona um reparo completo mais precoce, em comparação àqueles casos com diagnóstico apenas no período pós-natal (nos 6 meses de idade: 100% vs. 54,5%; $p < 0,05$) (Jaeggi e cols., 2001). Bonnet e cols. (1999) realizaram um estudo no qual 68 pacientes tiveram diagnóstico pré-natal de TGV e 250, pós-natal. Os pacientes com diagnóstico pré-natal apresentaram uma menor taxa de mortalidade pré- e pós-operatória, e menor tempo pré-operatório (Bonnet e cols., 1999). Houve também uma associação significativa com redução da morbidade neonatal, em termos de redução do uso pré-operatório de ventilação mecânica, de administração de antibióticos, de cateterismo cardíaco e de cirurgias de

emergência (Levey e cols., 2010). Outros estudos evidenciaram a redução da acidose metabólica neonatal associada ao diagnóstico precoce da CC (Bonnet e cols., 1999; Satomi e cols., 1999).

Também há estudos com outras CCs, como o *truncus arteriosus*, no qual a taxa de sobrevida pós-cirurgia é significativamente mais elevada nos pacientes com diagnóstico pré-natal (Duke e cols., 2001), e a tetralogia de Fallot, no qual há melhora do tratamento pós-natal nos pacientes com diagnóstico precoce (Franklin e cols., 2002). Em uma meta-análise realizada por Holland e cols. (2015), na qual 8 estudos foram avaliados, os recém-nascidos com diagnóstico pré-natal de CC crítica foram significativamente menos propensos a morrer antes da cirurgia cardíaca do que aqueles com um diagnóstico pós-natal.

Além disso, há evidências de que o nascimento de neonatos com CC antes das 39 semanas de idade gestacional aumenta o risco de morbimortalidade quando comparado com pacientes que nascem entre 37 e 38 semanas, corroborando para a importância do diagnóstico precoce para, se possível, planejar a data de parto (Costello e cols., 2010). Isto tudo eleva a importância do rastreamento precoce para CCs, para a sua identificação e melhor manejo.

As CCs que têm a maior possibilidade de diagnóstico pré-natal são aquelas consideradas mais graves e associadas com óbito neonatal. Estas muitas vezes se associam a anormalidades cromossômicas e a outras malformações cardíacas. Os custos associados com o tratamento de crianças com CC são elevados (Hartman e cols 2011). Por estas e outras razões, tem

sido difícil demonstrar uma vantagem na obtenção do diagnóstico pré-natal de CCs (Aguilera e cols., 2006).

No entanto, este diagnóstico precoce, além de todas vantagens supracitadas, possibilita que se proceda um aconselhamento adequado e permite que a família possa, por exemplo, decidir em continuar ou terminar a gestação (nos países nos quais o aborto é permitido), entender melhor as terapêuticas médicas, preparar-se para uma possível cirurgia cardíaca e até possibilitar à equipe médica oferecer intervenções intrauterinas, como em casos de valvuloplastias (McAuliffe e cols., 2005). No entanto, mesmo que o cateterismo cardíaco e os procedimentos cirúrgicos já estejam sendo realizados intraútero, eles ainda são considerados incipientes e experimentais (Donofrio e cols., 2014). Cerca de um terço dos pacientes com CC necessita de cirurgia ou intervenção por cateterismo no primeiro ano de vida (Winlaw, 2007). Quanto à via de parto, o vaginal sempre é o eleito, exceto em situações na qual a cesariana tenha vantagem, como, por exemplo, nos casos de necessidade de cirurgia fetal de emergência para implante de marcapasso, de valvuloplastia com balão, de monitorização cardíaca contínua e de menor tempo expulsivo (Satomi e cols., 2015).

Há evidências de que crianças com diagnóstico pré-natal de CCs graves têm uma melhor condição no momento da cirurgia e menor tempo de estadia em uma unidade de tratamento intensivo, o que melhora a morbidade e o desenvolvimento neurológico a longo prazo destes pacientes (Newburger e cols., 2003; Marino e cols., 2012). Todavia, ainda não foi descoberta uma associação entre o tempo de diagnóstico de CC com melhores escores de

neurodesenvolvimento (Gaynor e cols., 2015), sendo que este tópico merece ainda mais estudos para se estabelecer uma significância.

O que se pode afirmar no momento é que, mesmo na ausência de anomalias cromossômicas ou de síndromes genéticas, as crianças com CC estão em maior risco de lesões cerebrais, como revelado por estudos de neuroimagem e pela verificação de atraso no desenvolvimento neurológico (Khalil e cols., 2014). No entanto, a identificação precoce destes recém-nascidos permite que se faça precocemente a triagem direcionada e, idealmente, submeta-se a intervenções intraútero (Miller e cols., 2007), como a plastia valvar aórtica fetal, que está sendo estudada para melhorar a circulação cerebral fetal (Marshall e cols., 2005). A ressonância magnética pode também quantificar a lesão cerebral em um momento em que as intervenções clínica e cirúrgica são possíveis. A microestrutura cerebral anormal e o metabolismo alterado logo após o nascimento em recém-nascidos com CC é estabelecida com evidências de que esses recém-nascidos têm desenvolvimento cerebral prejudicado no útero, possivelmente relacionado à baixa oxigenação do substrato cerebral (Jouannic e cols., 2002; Miller e cols., 2011).

Em recém-nascidos com TGV e ventrículo único, especialmente na hipoplasia do coração esquerdo, o cérebro recebe níveis mais baixos de oxigenação como consequência de uma circulação fetal desordenada (Donofrio e cols., 2014). A gravidade e a frequência do déficit de desenvolvimento neurológico aumentam com a complexidade da CC (Mahle e cols., 2001) e associa-se com inúmeras síndromes genéticas (Moss e cols., 1999; Byrne e cols., 2002; Grossfeld e cols., 2004; Marino e cols., 2012).

Estudos recentes têm mostrado que crianças com CCs complexas têm um risco aumentado de distúrbios neurológicos nas áreas da inteligência, da linguagem (desenvolvimento, expressão e receptividade), da construção visual, da percepção, da atenção, das funções executivas, das habilidades motoras finas e grosseiras, e dos desajustes psicossociais (Rappaport e cols., 1998; Bellinger e cols., 1999; Forbess e cols., 2001; Mahle e cols., 2001; Wernovsky e cols., 2001; Brosig e cols., 2007; Miatton e cols., 2007; Shillingford e cols., 2008; Marino e cols., 2012). Devido à relação já bem estabelecida entre CCs e déficits neurológicos, elaborou-se um guia prático para estratificar riscos, promovendo reconhecimento precoce e implementação de terapias de suporte neurológico (Marino e cols., 2012).

O estresse vivenciado pelas famílias que recebem o diagnóstico de CC não deve ser negligenciado, nem deixado em segundo plano. A insatisfação materna com o parceiro foi apontada em um estudo como um fator de risco para depressão e ansiedade. Neste mesmo estudo, a "negação" foi mais associada com aumento de estresse traumático, de ansiedade e de depressão. Evidências mostram que as mães conseguem lidar melhor emocionalmente com doenças cardíacas graves ou outras anormalidades congênitas quando tiveram mais tempo para se preparar no período pré-natal (Rychik e cols., 2013). A exposição a concentrações elevadas de cortisol no início da gestação foi associada com uma taxa mais lenta de desenvolvimento durante o primeiro ano pós-natal e pontuações mais baixas no índice de desenvolvimento mental da Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil (BSID), com um ano de idade (Davis e cols., 2010).

O diagnóstico pré-natal de CCs isoladas, ducto dependentes, como a síndrome do ventrículo esquerdo hipoplásico, a D-TGV e a coarctação de aorta grave, tem sido associado a uma melhora significativa do prognóstico (Bonnet e cols., 1999; Franklin e cols., 2002). Há algumas CCs que necessitam de tratamento cirúrgico imediato após o nascimento, como nos casos de TGV com necessidade do fechamento precoce do canal arterial, onde se precisa realizar a septostomia atrial com balão (Maeno e cols., 1999).

Em um estudo do Chile, com 4691 gestantes, um grupo de pacientes foi submetido ao ultrassom obstétrico de rotina entre as 16 e 20 semanas de gravidez, e o outro, a uma avaliação ultrassonográfica segundo a suspeita médica do obstetra. A mortalidade perinatal foi significativamente menor no grupo submetido à ultrassonografia de rotina. No entanto, deve-se lembrar de que a redução da mortalidade pode ter sido influenciada pela maior taxa de abortos provocados pela detecção precoce de malformações congênitas maiores. O grupo de pacientes submetido ao diagnóstico pré-natal apresentou menor frequência de acidose metabólica e menos episódios de parada cardíaca, assim como melhora neurológica em curto prazo (Quiroz e cols., 2006).

No estudo de Bacaltchuk e cols. (2001) observou-se que os pacientes com suspeita de CC no período pré-natal apresentaram uma maior chance de hospitalização em unidade de tratamento intensivo (84,2%). Aqueles que somente tiveram o seu diagnóstico no período pós-natal apresentaram maior percentual de hospitalização em enfermaria (89,7%). Talvez, este achado possa estar relacionado à gravidade dos defeitos observados em ambos os grupos (Bacaltchuk e cols., 2001).

No estudo realizado no Chile por Aguilera e cols. (2006), no qual foram analisados 94 casos de CC fetal, referenciados de diversas regiões do país ao centro de referência perinatal do Oriente, entre abril de 2003 e junho de 2005, a sobrevida global foi de 46,1%, similar àquela observada em outras séries internacionais publicadas. Como resultado, há um aumento no número de adultos com CC tratada, tendo assim uma qualidade de vida cada vez maior (Winlaw, 2007; Gilboa e cols., 2010).

Todavia, deve-se informar aos pais que o ecocardiograma fetal é um exame de rastreio, que possui suas limitações, com possibilidade de erro e de diagnóstico incerto. Outra limitação deste estudo é que o canal arterial e o forame oval, que devem fechar após o nascimento, estão pérvios intraútero, e a coluna e o úmero fetal podem interferir nas imagens do exame. Sem falar que os progenitores têm o direito de optar por não fazer o exame, caso não queiram (Satomi e cols., 2015).

Assim, neste projeto avaliaremos o papel da ultrassonografia obstétrica de rotina na identificação de fetos portadores de CCs e o grau de influência da presença de fatores de risco sobre o diagnóstico pré-natal.

1.6. Referências

- Allan LD, Tynan MJ, Campbell S, Wilkinson JAR. Echocardiographic and anatomical correlate in the fetus. *Br Heart J*. 1980;44:444–51.
- Allan LD, Crawford DC, Anderson RH, Tynan M. Spectrum of congenital heart disease detected echocardiographically in prenatal life. *Br Hear J*. 1985;54(5):523–6.
- Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Tynan MJ. Prenatal screening for congenital heart disease. *BMJ*. 1986 Jun 28;292(6537):1717–9.
- Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, *et al*. Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol*. 1994 May;23(6):1452–8.
- Allan LD. Echocardiographic detection of congenital heart disease in the fetus: present and future. *Br Heart J*. 1995 Aug;74(2):103–6.
- Allan L, Dangel J, Fesslova V, Marek J, Mellander M, Oberhänsli I, *et al*. Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe. *Cardiol Young*. 2004 Feb;14(1):109–14.
- Achiron R, Glaser J, Gelernter I, Hegesh J, Yagel S. Extended fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies. *BMJ*. 1992;304:671–4.
- Aguilera PS, Rodríguez AJG, Enríquez GG, Vascope MX, Pizarro RO, Almuna VR. Cardiopatías congénitas con diagnóstico prenatal: Seguimiento. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2006;71:320–6.
- Aracena AM. Cardiopatías congénitas y síndromes malformativos-genéticos. *Rev Chil pediatría*. 2003 Jul 10;74(4):3554–64.
- Bacaltchuk T, Antunes P, Zielinsky P. Rastreamento pré-natal de anormalidades cardíacas: Papel da ultrassonografia obstétrica de rotina. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2001 Oct;23(9):553–8.
- Barboza JM, Dajani NK, Glenn LG, Angtuaco TL. Prenatal diagnosis of congenital cardiac anomalies: a practical approach using two basic views. *Radiographics*. 2002;22(5):1125–37.
- Bellinger DC, Wypij D, Kuban KC, Rappaport LA, Hickey PR, Wernovsky G, *et al*. Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1999 Aug 3;100(5):526–32.
- Berkley EMF, Goens MB, Karr S, Rappaport V. Utility of fetal echocardiography in postnatal management of infants with prenatally diagnosed congenital heart

disease. *Prenat Diagn.* 2009 Jul; 29(7):654–8.

Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, *et al.* Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation.* 1999 Feb 23;99(7):916–8.

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

Bromley B, Estroff JA, Sanders SP, Parad R, Roberts D, Frigoletto FD, *et al.* Fetal echocardiography: Accuracy and limitations in a population at high and low risk for heart defects. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 May;166(5):1473–81.

Brick DH, Allan LD. Outcome of prenatally diagnosed congenital heart disease: An update. *Pediatr Cardiol.* 2002;23(4):449–53.

Brosig CL, Mussatto KA, Kuhn EM, Tweddell JS. Neurodevelopmental outcome in preschool survivors of complex congenital heart disease: Implications for clinical practice. *J Pediatr Health Care.* 2007;21(1):3–12.

Burn J, Brennan P, Little J, Holloway S, Coffey R, Somerville J, *et al.* Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: Results from first cohort of british collaborative study. *Lancet.* 1998 Jan 31;351(9099):311–6.

Byrne A, MacDonald J, Buckley S. Reading, language and memory skills: A comparative longitudinal study of children with down syndrome and their mainstream peers. *Br J Educ Psychol.* 2002 Dec;72(4):513–29.

Calcagni G, Digilio MC, Sarkozy A, Dallapiccola B, Marino B. Familial recurrence of congenital heart disease: An overview and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2007 Feb;166(2):111–6.

Carvalho SRM, Mendes MC, Cavalli RC, Machado JC, Duarte G, Berezowski AT. Rastreamento e diagnóstico ecocardiográfico das arritmias e cardiopatias congênitas fetais. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2006;28(5):304–9.

Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, *et al.* ISUOG practice guidelines (updated): Sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:348–359.

Chaoui R, Bollmann R, Hoffmann H. Fetal echocardiography. I: Methods, limitations and indications. *Zentralblatt für Gynäkologie.* 1990;112(19):1197–208.

Chaoui R, Heling KS. New developments in fetal heart scanning: Three- and four-dimensional fetal echocardiography. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005 Dec;10(6):567–77.

Chazan LK, Caetano R. Pioneiros da ultrassonografia obstétrica no Brasil. Relatório de pesquisa de pós-doutorado, Universidade do Estado do Rio de

Janeiro, Instituto de Medicina Social, 2008.

Chew C, Stone S, Donath SM, Penny DJ. Impact of antenatal screening on the presentation of infants with congenital heart disease to a cardiology unit. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(11):704–8.

Clur SA, Ottenkamp J, Bilardo CM. The nuchal translucency and the fetal heart: A literature review. *Prenat Diagn*. 2009 Aug;29(8):739–48.

Clur SA, Van Brussel PM, Ottenkamp J, Bilardo CM. Prenatal diagnosis of cardiac defects: Accuracy and benefit. *Prenat Diagn*. 2012;32(5):450–5.

Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, *et al*. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354(23):2443–51.

Copel JA, Pilu G, Green J, Hobbins JC, Kleinman CS. Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease: The importance of the four-chamber view. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Sep;157(3):648–55.

Costello JM, Polito A, Brown DW, McElrath TF, Graham DA, Thiagarajan RR, *et al*. Birth before 39 weeks gestation is associated with worse outcomes in neonates with heart disease. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):277–84.

Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP, *et al*. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: Impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Aug;171(2):392–9.

Daubeney PE, Sharland GK, Cook AC, Keeton BR, Anderson RH, Webber SA. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: Impact of fetal echocardiography on incidence at birth and postnatal outcome. UK and Eire Collaborative Study of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum. *Circulation*. 1998 Aug 11;98(6):562–6.

Davis EP, Sandman CA. The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Dev*. 2010 Jan;81(1):131–48.

DeVore GR. The aortic and pulmonary outflow tract screening examination in the human fetus. *J Ultrasound Med*. 1992 Jul;11(7):345–8.

DeVore GR, Medearis AL, Bear MB, Horenstein J, Platt LD. Fetal echocardiography: Factors that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med*. 1993 Nov;12(11):659–63.

DeVore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, Platt LD. Spatio-temporal image correlation (STIC): New technology for evaluation of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Oct;22(4):380–7.

Devore GR, Polanko B. Tomographic ultrasound imaging of the fetal heart: A new technique for identifying normal and abnormal cardiac anatomy. *J Ultrasound Med.* 2005 Dec;24(12):1685–96.

Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, *et al.* Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(21):2183–242.

Driscoll DA. Prenatal diagnosis of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2001 Feb;3(1):14–8.

Duke C, Sharland GK, Jones AM, Simpson JM. Echocardiographic features and outcome of truncus arteriosus diagnosed during fetal life. *Am J Cardiol.* 2001 Dec 15;88(12):1379–84.

Emanuel R, Somerville J, Inns A, Withers R. Evidence of congenital heart disease in the offspring of parents with atrioventricular defects. *Heart.* 1983 Feb 1;49(2):144–7.

Fesslova V, Brankovic J, Lalatta F, Villa L, Meli V, Piazza L, *et al.* Recurrence of congenital heart disease in cases with familial risk screened prenatally by echocardiography. *J Pregnancy.* 2011;2011:1–9.

Fixler DE, Pastor P, Chamberlin M, Sigman E, Eifler CW. Trends in congenital heart disease in Dallas County births. 1971-1984. *Circulation.* 1990 Jan;81(1):137–42.

Forbess JM, Visconti KJ, Bellinger DC, Jonas RA. Neurodevelopmental outcomes in children after the fontan operation. *Circulation.* 2001 Sep 18;104(1):127–132.

Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart.* 2002 Jan;87(1):67–9.

Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, Atallah J, Atz AM, *et al.* Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics.* 2015 May 1;135(5):816–25.

Garne E, Stoll C, Clementi M. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: Experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(5):386–91.

Germanakis I, Sifakis S. The impact of fetal echocardiography on the prevalence of liveborn congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2006;27(4):465–72.

Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, Fixler DE, Correa A. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States,

1999 to 2006. *Circulation*. 2010;122(22):2254–63.

Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease: an analysis of 6,640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep 3;42(5):923–9.

Grassi MS, Jacob CMA, Kulikowski LD, Pastorino AC, Dutra RL, Miura N, *et al*. Congenital heart disease as a warning sign for the diagnosis of the 22q11.2 deletion. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(5):382–90.

Grech V. The evolution of diagnostic trends in congenital heart disease: A population-based study. *J Paediatr Child Health*. 1999 Aug;35(4):387–91.

Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, *et al*. The 11q terminal deletion disorder: A prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet A*. 2004 Aug 15;129A(1):51–61.

Guest SS, Evans CD, Winter RM. The online London dysmorphology database. *Genet Med*. 1999;1(5):207–12.

Hanson-Morris KA, Pelech AN. The wisconsin pediatric cardiac registry: A mechanism for exploring etiologies of congenital heart defects. *WMJ*. 2006 May;105(3):45–8.

Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, Riehle-Colarusso T, Martin CL, Cragan JD, *et al*. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol*. 2011 Dec;32(8):1147–57.

Hinton RB, Martin LJ, Tabangin ME, Mazwi ML, Cripe LH, Benson DW. Hypoplastic left heart syndrome is heritable. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 16;50(16):1590–5.

Hofmann D, Holländer HJ, Weiser P. Über die geburtshilfliche bedeutung der ultraschalldiagnostik. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1967; 164:24–36.

Hoffman JI. Congenital heart disease: incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am*. 1990 Feb;37(1):25–43.

Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: I. postnatal incidence. *Pediatr Cardiol*. 1995 Jun;16(3):103–13.

Hoffman JIE, Hoffman JIE, Kaplan S, Kaplan S. The Incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890–900.

Holland BJ, Myers J a., Woods CR. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(6):631–8.

Horger EO, Tsai CC. Ultrasound and the prenatal diagnosis of congenital anomalies: A medicolegal perspective. *Obstet Gynecol.* 1989 Oct;74(4):617–9.

Hunter S, Heads A, Wyllie J, Robson S. Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the northern region of England: Benefits of a training programme for obstetric ultrasonographers. *Heart.* 2000;84(3):294–8.

Jacobs ML. Pediatric cardiac surgery: The long view. *Circulation.* 2015 Jan 27;131(4):328–30.

Jaeggi ET, Sholler GF, Jones ODH, Cooper SG. Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre- versus postnatally diagnosed major congenital heart disease: A population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:380–5.

Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, *et al.* Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2007 Jun 12;115(23):2995–3014.

Jouannic J-M, Benachi A, Bonnet D, Fermont L, Le Bidois J, Dumez Y, *et al.* Middle cerebral artery doppler in fetuses with transposition of the great arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Aug;20(2):122–4.

Khalil a, Suff N, Thilaganathan B, Hurrell a, Cooper D, Carvalho JS. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(1):14–24.

Khoo NS, Van Essen P, Richardson M, Robertson T. Effectiveness of prenatal diagnosis of congenital heart defects in South Australia: A population analysis 1999-2003. *Aust N Z J Obs Gynaecol.* 2008;48(6):559–63.

Kirk JS, Riggs TW, Comstock CH, Lee W, Yang SS, Weinhouse E. Prenatal screening for cardiac anomalies: The value of routine addition of the aortic root to the four-chamber view. *Obstet Gynecol.* 1994 Sep;84(3):427–31.

Kirk JS, Comstock CH, Lee W, Smith RS, Riggs TW, Weinhouse E. Sonographic screening to detect fetal cardiac anomalies: A 5-year experience with 111 abnormal cases. *Obstet Gynecol.* 1997 Feb;89(2):227–32.

Kleinman CS, Hobbins JC, Jaffe CC, Lynch DC, Talner NS. Echocardiographic studies of the human fetus: Prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias. *Pediatr Int.* 1980;65:1059–67.

Kuciene R, Dulskiene V. Selected environmental risk factors and congenital heart defects. *Medicina.* 2008;44(11):827–32.

Lange LW, Sahn DJ, Allen HD, Golberd SJ, Anderson C GH. Qualitative real-

time cross-section echocardiographic imaging of the human fetus during the second half of pregnancy. *Circulation*. 1980;62:799–806.

Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS, Levasseur SM, Chen J, Gersony WM, et al. The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes. *Pediatr Cardiol*. 2010 Jul;31(5):587–97.

Maeno Y V, Kamenir SA, Sinclair B, Van der Velde ME, Smallhorn JF, Hornberger LK. Prenatal features of ductus arteriosus constriction and restrictive foramen ovale in d-transposition of the great arteries. *Circulation*. 1999 Mar 9;99(9):1209–14.

Maeno Y, Rikitake N TO *et al*. Prenatal diagnosis of sustained bradycardia with 1:1 atrioventricular conduction. *Ultrasound Obs Gynecol*. 2003;21:234–8.

Mahle WT, Wernovsky G. Long-term developmental outcome of children with complex congenital heart disease. *Clin Perinatol*. 2001 Mar;28(1):235–47.

Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JPA. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Nov;189(5):1330–5

Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, *et al*. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: Evaluation and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(9):1143–72.

Marshall AC, Tworetzky W, Bergersen L, McElhinney DB, Benson CB, Jennings RW, *et al*. Aortic valvuloplasty in the fetus: Technical characteristics of successful balloon dilation. *J Pediatr*. 2005 Oct;147(4):535–9.

McAuliffe FM, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Keating S, Johnson J-A. Ultrasound detection of fetal anomalies in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening: A feasibility study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Pt 2):1260–5.

Meyer-Wittkopf M, Cooper S, Sholler G. Correlation between fetal cardiac diagnosis by obstetric and pediatric cardiologist sonographers and comparison with postnatal findings. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(5):392–7.

Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *J Pediatr*. 2007 Jul;151(1):73–8.

Michelfelder EC, Cnota JF. Prenatal diagnosis of congenital heart disease in an era of near-universal ultrasound screening: Room for improvement. *J Pediatr*. 2009 Jul;155(1):9–11.

Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, *et al*. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl*

J Med. 2007;357(19):1928–38.

Miller A, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, Frías JL, Correa A. Congenital heart defects and major structural noncardiac anomalies, Atlanta, Georgia, 1968 to 2005. *J Pediatr* 2011 Jul;159(1):70–8.

Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital Heart Disease in 56,109 Births incidence and natural history. *Circulation*. 1971 Mar 1;43(3):323–32.

Miyague NI, Cardoso SM, Meyer F, Ultramari FT, Araújo FH, Rozkowisk I, *et al*. Estudo epidemiológico de cardiopatias congênitas na infância e adolescência. *Arq brasileiros Cardiol*. 2003;80(3):269–73.

Mone F, Walsh C, Mulcahy C, McMahon CJ, Farrell S, MacTiernan A, *et al*. Prenatal detection of structural cardiac defects and presence of associated anomalies: A retrospective observational study of 1262 fetal echocardiograms. *Prenat Diagn*. 2015 Jun;35(6):577–82.

Moss EM, Batshaw ML, Solot CB, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, *et al*. Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: A complex pattern. *J Pediatr*. 1999 Feb;134(2):193–8.

Nelle M, Raio L, Pavlovic M, Carrel T, Surbek D, Meyer-Wittkopf M. Prenatal diagnosis and treatment planning of congenital heart defects-possibilities and limits. *World J Pediatr*. 2009 Feb;5(1):18–22.

Nelson TR, Pretorius DH, Sklansky M, Hagen-Ansert S. Three-dimensional echocardiographic evaluation of fetal heart anatomy and function: Acquisition, analysis, and display. *J Ultrasound Med*. 1996 Jan;15(1):1–9.

Newburger JW, Wypij D, Bellinger DC, du Plessis AJ, Kuban KCK, Rappaport LA, *et al*. Length of stay after infant heart surgery is related to cognitive outcome at age 8 years. *J Pediatr*. 2003 Jul;143(1):67–73.

Nicolaidis KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(3):183–96.

Nora JJ, Nora AH. Maternal transmission of congenital heart diseases: New recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. *Am J Cardiol*. 1987 Feb 15;59(5):459–63.

Oliveira LT, Turra L, Bonow FP, Ceccon G, Zimmer LP, Hagemann LL, *et al*. O papel da ultra-sonografia obstétrica de rotina no diagnóstico presuntivo de cardiopatias. *Rev AMRIGS*. 1997;41:181–6.

Ooshima A, Fukushige J, Ueda K. Incidence of structural cardiac disorders in neonates: An evaluation by color doppler echocardiography and the results of a 1-year follow-up. *Cardiology*. 1995;86(5):402–6.

Ott WJ. The accuracy of antenatal fetal echocardiography screening in high-

and low-risk patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jun;172(6):1741–7; discussed 1747–9.

Oyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PKA, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation.* 2009 Jul 28;120(4):295–301.

Papathodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis JPA. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: A meta-analysis. *BJOG.* 2011 Nov;118(12):1438–45.

Pérez Ramírez Miguel, Mulet Matos Eugenio HGA. Diagnóstico ecocardiográfico de cardiopatías complejas fetales: Estudio de 9 años. *Rev Cuba Pediatr.* 2002;74(4).

Pézard P, Bonnemains L, BouSSION F, Sentilhes L, Allory P, Lépinard C, *et al.* Influence of ultrasonographers training on prenatal diagnosis of congenital heart diseases: A 12-year population-based study. *Prenat Diagn.* 2008 Nov;28(11):1016–22.

Pinto NM, Nelson R, Puchalski M, Metz TD, Smith KJ. Cost-effectiveness of prenatal screening strategies for congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Jul;44(1):50–7.

Quiroz VL, Siebald CE, Belmar JC, Urcelay MG, Carvajal CJ. El diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas mejora el pronóstico neonatal. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2006;71(4):267–73.

Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, Helmers SL, Holmes GL, Barnes PD, *et al.* Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group. *Circulation.* 1998 Mar 3;97(8):773–9.

Rivera IR, Mendon MA. Ventricular septal communications: Small defects, big complications. *Rev Bras Ecocardiogr.* 2008;21 (3):41–5.

Rosa RCM, Rosa RFM, Flores JAM, Golendziner E, de Oliveira CAV, Varellagarcia M, *et al.* Malformações detectadas pelo ultrassom abdominal em crianças com cardiopatia congênita. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(6):1092–9.

Rose V, Gold RJM, Lindsay G, Allen M. A possible increase in the incidence of congenital heart defects among the offspring of affected parents. *J Am Coll Cardiol.* 1985 Aug;6(2):376–82

Rychik J, Donaghue DD, Levy S, Fajardo C, Combs J, Zhang X, *et al.* Maternal Psychological stress after prenatal diagnosis of congenital heart disease. *J Pediatr.* 2013 Feb;162(2):302–7.

Satomi G. Diagnostic methods of fetal arrhythmias. Tokyo: Vector-core; 1999.

Satomi G. Guidelines for fetal echocardiography. *Pediatr Int.* 2015;57(1):1–21.

Schinke M, Izumo S. Deconstructing digeorge syndrome. *Nat Genet.* 2001 Mar 1;27(3):238–40.

Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul. Núcleo de Informações em Saúde. Estatísticas de saúde: Mortalidade 2007. Porto Alegre, 2008. 200p.

Sharland GK, Allan LD. Normal fetal cardiac measurements derived by cross-sectional echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992 May;2(3):175–81.

Sharland G. Fetal cardiology. *Semin neonatol.* 2001; 6:3-15.

Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics.* 2008 Apr;121(4):759–67.

Simpson LL. Screening for congenital heart disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004;31(1):51–9.

Stoll C, Alembik Y, Dott B, Meyer MJ, Pennerath A, Peter MO, *et al.* Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn.* 1998;18(8):801–7.

Stoll C, Dott B, Alembik Y, De Geeter B. Evaluation and evolution during time of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by routine fetal ultrasonographic examination. *Ann génétique.* 2002;45(1):21–7.

Stümpflen I, Stümpflen A, Wimmer M, Bernaschek G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet.* 1996 Sep 28;348(9031):854–7.

Tegnander E, Eik-Nes SH. The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jul;28(1):8–14.

Todros T, Faggiano F, Chiappa E, Gaglioti P, Mitola B, Sciarrone A. Accuracy of routine ultrasonography in screening heart disease prenatally. Gruppo Piemontese for Prenatal Screening of Congenital Heart Disease. *Prenat Diagn.* 1997 Oct;17(10):901–6

Trevisan P, Rosa RFM, Koshiyama DB, Zen TD, Paskulin GA, Zen PRG. Congenital heart disease and chromossomopathies detected by the karyotype. *Rev Paul Pediatr.* 2014 Jun;32(2):262–71.

Wakai RT, Strasburger JF, Li Z, Deal BJ, Gotteiner NL. Magnetocardiographic rhythm patterns at initiation and termination of fetal supraventricular tachycardia. *Circulation.* 2003 Jan 21;107(2):307–12.

Wernovsky G, Tiles KM, Gauvreau K. Cognitive development after the fontan operation. *ACC Curr J Rev.* 2001 Jan;10(1):82.

Winlaw D. Congenital heart disease in the 21st century. *Crit Care Resusc.* 2007 Sep;9(3):270–4.

Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, Lee-Tannock a, Ward C. Factors influencing the prenatal detection of structural congenital heart diseases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(1):19–25.

Yagel S, Weissman A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, *et al.* Congenital heart defects : Natural course and in utero development. *Circulation.* 1997 Jul 15;96(2):550–5.

Zen TD, Rosa RFM, Zen PRG, Trevisan P, da Silva AP, Ricachinevsky CP, *et al.* Gestational and family risk factors for carriers of congenital heart defects in southern Brazil. *Pediatr Int.* 2011;53(4):551–7.

Zielinsky P. Malformações cardíacas fetais. Diagnóstico e conduta. *Arq Bras Cardiol.* 1997;69 (3):209–18.

2. Objetivos

Após revisão da literatura, através dos bancos de dados PubMed, LILACS e SciELO, evidenciamos a escassez de estudos avaliando a eficácia do diagnóstico pré-natal de cardiopatias congênitas em nosso meio. Devido a oportunidade de desenvolver o estudo no Serviço de Cardiologia do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), o qual é um centro de referência tratamento de pacientes com cardiopatia congênita, oriundos tanto do Estado como de outras partes do país. O diagnóstico pré-natal destes pacientes apresenta importantes implicações, uma vez que sua identificação possibilita, por exemplo, o planejamento do nascimento. Definimos como objetivos específicos deste projeto :

- a) Avaliar o papel da US obstétrica de rotina na identificação de fetos portadores de CC.
- b) Avaliar a presença de fatores de risco para CC e sua influência sobre o diagnóstico pré-natal deste defeito.

3. Artigo científico redigido em inglês

**Role of routine obstetric ultrasound in prenatal detection
of congenital heart defects in Southern Brazil**

Janaina Borges Polli

Julia Santana Trombetta

Luciano Pereira Bender

Tatiana Diehl Zen

Rafael Fabiano Machado da Rosa

Paulo Ricardo Gazzola Zen

Enviado para publicação na Revista “European Heart Journal”

ABSTRACT

Aims: There are few studies describing the situation of prenatal diagnosis of congenital heart disease (CHD) through routine obstetric ultrasound (ROUS) in Brazil and Latin America. Our aim was to evaluate the role of the ROUS in detection of fetuses with CHD in our midst.

Methods and Results: The sample consisted of patients with CHD younger than two years old, consecutively admitted for the first time at the cardiac intensive care unit (ICU) of the Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), RS, Brazil, who underwent at least one ROUS after the 18th week of pregnancy. Patients with defects that are difficult or even impossible to be prenatally diagnosed were excluded. We collected clinical data about family, gestational history and birth. All patients underwent dysmorphological examination by a geneticist, abdominal ultrasound and cytogenetic analysis through high-resolution karyotype and fluorescent in situ hybridization (FISH) for 22q11.2 microdeletion. The sample consisted of 110 patients, 63 (57%) boys, ages ranging from 1 to 725 days (mean 154.4 days). Only 13 patients (12%) had the CHD identified through ROUS. Patients with cyanotic and complex CHDs were those more prenatally diagnosed. Thirty nine patients (35.5%) had a risk factor for CHD. However, prenatal diagnosis of CHD was not more common among them.

Conclusion: The detection rate of CHDs observed in our study was similar to that described in other Brazilian studies and was lower than that expected in ideal conditions, indicating that ROUS has not been sufficiently able to detect these defects during prenatal screening.

Keywords: congenital heart disease; prenatal diagnosis; obstetric ultrasound; screening; risk factors; extracardiac abnormalities.

INTRODUCTION

Congenital heart disease (CHD) is considered the most common congenital anomaly and a major cause of morbidity and mortality in childhood.¹ Nowadays, prenatal diagnosis of CHD is usually performed between the 24th and 28th week of pregnancy, because it is easier to obtain the necessary echocardiographic views.² As the majority of CHD cases (about 90%) has been described in pregnant women without known risk factors,³⁻⁵ routine obstetric ultrasound (ROUS) is considered the best way for detection of these defects before birth.⁶

There are few studies describing the situation of prenatal diagnosis of CHD through ROUS in Brazil and Latin America.^{7,8} Thus, our aim was to evaluate the role of the ROUS in detection of fetuses with CHD in our midst, analyzing the presence of known risk factors and their influence over the diagnosis of this defect.

METHODS

The sample consisted of patients with CHD younger than two years old, consecutively admitted for the first time at the cardiac intensive care unit (ICU) of the Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), RS, Brazil, who underwent at least one ROUS after the 18th week of pregnancy. Those patients with defects that are difficult or even impossible to be prenatally diagnosed (i.e., atrial septal defect *ostium secundum* type, patent ductus arteriosus and small ventricular septal defects) were excluded from analysis. The patients in our sample were part of the study developed by Rosa et al.⁹

Patients were evaluated by applying a standard clinical protocol. This was filled by a clinical geneticist through direct interview with parents, review of hospital records and clinical examination of patients. Data consisted of sex, ethnicity and age of the patients; origin; presence of health insurance; reason for ICU hospitalization; results of

obstetric ultrasound examinations; family data such as maternal age, consanguinity and family history of CHD; gestational and birth data.

As for diseases and drugs, we considered at risk those observed by Zen et al.,¹⁰ whose case-control study evaluated etiological factors associated with CHD and encompassed patients of our sample. These consisted of exposure in the first trimester to antihypertensive medicines, antibiotics and alcohol.¹⁰ In addition, we consider the risk factors for CHDs described by Donofrio et al.,¹¹ endorsed by the American Society of Echocardiography and Pediatric and Congenital Electrophysiology. These are divided into high (estimated risk >2% absolute risk) and low risk (estimated >1% but <2% absolute risk).

The performance of fetal echocardiography, nuchal translucency and prenatal cytogenetic diagnosis was also verified. The patients underwent abdominal ultrasound, and it was checked for the presence of major extracardiac anomalies. The syndromic diagnosis was performed by a clinical geneticist prior to the cytogenetic analyses, based exclusively on physical/dysmorphological examination.

The cardiological diagnosis was made based on echocardiography results and confirmed in most cases by surgical/catheterization description. For this, it was considered the classification suggested by Botto et al.¹² Heart defects were also divided into cyanotic and complex, following classic patterns. CHDs were also classified, according to the view detection used in prenatal sonographic evaluation, in defects only detected through four chambers view and only diagnosed by outflow tract view, following Zielinsky et al.³

All patients also underwent cytogenetic analysis through high-resolution karyotype and fluorescent in situ hybridization (FISH) for 22q11.2 microdeletion using

the commercially available DNA probe DiGeorge/VCFS Region Probe (TUPLE 1) (Vysis, Abbott Molecular Inc.).

Data processing and analysis were performed using Portable PASW 18. The frequencies were compared through the two-tailed Fisher's exact and Chi-square tests. Independent means was compared using t test. P-values of <0.05 were considered significant. The relative risk was used as the measure to estimate the risk. The study was approved by the ethics committee of the hospital.

RESULTS

The sample consisted of 110 patients, 63 (57%) boys and 47 (43%) girls. Regarding ethnicity, most of them was Caucasian (82%). Their ages ranged from 1 to 725 days (mean of 154.4 days and median of 109 days). Most patients (61%) were originated from countryside towns from Rio Grande do Sul. Twenty-two (20%) had a private health plan. The main reason for ICU admission was cardiac surgery (74%). The age of their mothers ranged from 15 to 42 years (21% aged >35 years). All patients received prenatal care. Around half of them (57%) was born by cesarean section and 14% were premature. Consanguinity between parents was observed in 5 cases (4.5%).

The different types of CHD observed, according to the Botto et al.¹² classification, can be seen in Table 1. The most common group consisted of outflow tract defects ($n=28$) and the main anatomical type was the ventricular septal defect ($n=24$) (Table 1). Cyanotic CHDs were observed in 48% of cases and complex in 47%.

The number of ROUS performed ranged from 1 to 12 (median 3.3). Fifty-six patients (50%) had CHDs detected through four chambers view and 38 (34.5%) through outflow tract view. The remaining patients (14.5%) consisted of individuals with coarctation of the aorta, a defect not diagnosed by the ultrasound views mentioned

above. Overall, only 13 patients (12%) had the CHD identified through ROUS (Table 1). Extracardiac abnormalities visualized by ultrasound were observed in 10% of cases. Additional assessments, such as fetal echocardiography (n=4), nuchal translucency (n=1) and amniocentesis for fetal karyotyping (n=2) were performed only in cases of prenatal diagnosis of CHD.

Abnormalities in postnatal abdominal ultrasound were observed in 15% of cases, and extracardiac abnormalities potentially diagnosed through ROUS were observed in 22% of the total sample. From all postnatal extracardiac abnormalities identified (n=34), only 5 (14.7%) presented a prenatal diagnosis. All central nervous system (n=7) and craniofacial abnormalities (n=4) and the majority of abdominal (2/14) and musculoskeletal abnormalities (1/4) were not detected through ROUS (Table 2). Thirty four patients (31%) were classified as syndromic, with 59% of them with a recognized classic pattern. Chromosomal abnormalities detected by karyotyping were identified in 14% patients and by FISH for 22q11 deletion in 3% (Table 1).

Statistically significant difference in the prenatal diagnosis of CHD was observed only in relation to the origin [patients originated from Porto Alegre were more frequently diagnosed than the rest (P=0.019)] and CHD subtypes [patients with cyanotic (P=0.005) and complex defects (P=0.023), were more detected]. Patients who were born in Porto Alegre were 3.42 times more diagnosed for CHDs, and the chance of detection for cyanotic and complex defects were respectively 7.2 and 4.3 times higher. There was no statistical difference as for the presence of a private health plan in relation to the detection of CHDs (P=0.131). We did not also verify a difference in the number of ROUS performed between the group with and without prenatal detection of CHD (P=0.752). Additionally, there was no statistically significant difference in prenatal

diagnosis rate among CHD detected through ultrasound by four chambers view and by outflow tract view ($P=0.1371$).

From all patients, 35.5 % had a risk factor for CHD. Thirty patients (27.3%) presented a high risk factor for CHD and 17 (15.5%) a low risk factor (Table 1 and 3). The main high risk factors identified consisted of use of alcohol ($n=8$), antihypertensives medicines ($n=7$) and antibiotics ($n=6$) in the first trimester of pregnancy; and CHD in first degree relative of fetus ($n=6$). Low risk factors include CHD in second degree relative of fetus ($n=10$), and use of NSAID in first/second trimester ($n=3$) and anticonvulsivants ($n=3$) (Table 3). Nevertheless, the prenatal diagnosis of CHD was not more common among patients with risk factors for CHD ($P=0.538$), even when we considered chromosomal abnormalities diagnosed in the postnatal period ($P=0.552$).

DISCUSSION

Prenatal diagnosis of CHDs has a great importance. This has been associated with a reduction in morbidity and mortality of some defects, particularly ductus arteriosus dependent that need immediate surgical treatment after birth.¹³ It is known that a delay of the patients travel to a tertiary center is identified as one of the pre-operative death risk factor among patients with CHD.¹⁴ Prenatal diagnosis of CHDs has also been related to a decrease of several complications, such as preoperative use of mechanical ventilation, length of stay in a ICU, need of an emergency surgery and brain injury.^{15,16} In addition, this early diagnosis allows the family to better understand the medical therapies and prepare for a possible cardiac surgery.¹⁷ In our midst, the prenatal detection of CHDs has a main role for planning the birth, since the pregnancy interruption, even for severe defects, is not allowed by law.¹⁸

In our review of the literature, we found only two studies in Latin America, both in Brazil and in the region of our study (South), describing the situation of prenatal diagnosis of CHDs by ROUS. It is noteworthy that both studies described detection index very similar to us. Oliveira et al.⁷ assessed 80 newborns with CHD that need hospitalization, and found that in only 8% there was suspicion of CHD during prenatal care. In the study of Bacaltchuk et al.,⁸ only in 14 from 73 patients with CHD (19.2%) the ROUS was able to raise the suspicion of heart structural abnormalities.⁸ Thus, there seems to have a consensus that the diagnostic sensitivity of ROUS for detecting CHDs in our midst appears to be low. A prenatally CHD detection rate expected by ROUS in optimum diagnosis conditions would be 83.6%.¹⁹

Thus, as this CHD detection rate is considered unsatisfactory, it would be important to determine factors that affect it. We did not find differences associated to the presence of a private health plan or even the number of ROUS performed. However, patients from Porto Alegre were more frequently diagnosed than the rest. Perhaps, this finding may be associated to a greater health care access, since Porto Alegre is the state capital and where is localized all regional fetal medicine centers.

Proper use of sonographic features, including Doppler and different views, are usually necessary for detailed evaluation of fetal cardiovascular structures. Nowadays, the best screening diagnostic strategy would be to conduct obstetric ultrasound with four chamber and outflow tract views.¹¹ This approach has sensitivity for detection of the main CHDs as high as 90%.²⁰ It is noteworthy in our sample that we did not verify a difference of prenatal detection between defects detected by four chambers and outflow tract views, suggesting that both approaches have been used in our midst. However, the rate of detection for each view was separately low (8.9% and 21.1%, respectively), indicating that other variables, such as type of equipment and training, may be

influencing these results. We had a considerable number of patients with coarctation of aorta (14.5%) in our sample. This CHD has the peculiarity of being difficult to identify, requiring the use of additional aortic arch views for its detection.²¹ None of our 16 patients was prenatally diagnosed. Despite this, we verified that the rate of prenatal detection of the remaining defects was still low (13.8%), not justifying the low values found in total. Because these low rates of prenatal detection of CHDs through ROUS, some authors have suggested that fetal echocardiography performed by cardiology specialists would be indispensable in a second level of screening when you can not make proper cardiological screening in basic prenatal care.²² Echocardiography is able to show a complete diagnosis in up to 95% of cases.²³

It was noteworthy that we verified that cyanotic and complex CHDs were significantly more prenatally detected through ROUS than other defects. We believe that this finding may be closely associated to the ultrasonographic aspect of these defects which, due to their complexity and cardiovascular repercussion, may lead to the appearance of ultrasound signals, in different views, that could assist the examiner in their detection.

Many publications have also reported the association of abnormalities verified in the first trimester, as increased nuchal translucency, with occurrence of CHDs.²⁴ In our sample, only one patient underwent to such assessment during pregnancy. We believe that this very low rate may be related to the high proportion of not planning pregnancies verified in our midst (around half of them).²⁵ Perhaps, an increase in the performance of this examination and a greater detection of cases with increased nuchal translucency could indirectly contribute to the further detection of cases of CHDs.

While most cases of CHD (about 90 %) occur in pregnant women without known risk factors,⁵ their presence plays an important role in detecting CHDs.¹¹ It is

noteworthy in our sample the considerable number of patients presenting at least one risk factor for CHD (35.5%). Furthermore, 27.3% had a high risk factor. The main risk factors observed consisted of family history of a first and second degree relative with CHD, and exposure in the first trimester to antihypertensive medicines, antibiotics and alcohol. The presence of risk factors was not associated to a higher index of CHD detection, suggesting that they are not being considered or even checked at moment of the exam. It is also noteworthy in our sample that advanced maternal aged (>35 years), a known factor associated to chromosomal abnormalities, was verified in 21% of the patients, a rate superior to that verified in general population of our region (12.6%).²⁶ Parental consanguinity, a factor also especially related to some specific CHDs²⁷ and to autosomal recessive gene disorders, was also verified in 4.5% of our patients. Perhaps, the evaluation of these risk factors before the performance of the ROUS could help to increase the rate of CHD detection.

Patients with CHD have a high frequency of extracardiac anomalies.²⁸ It was noteworthy that fetal extracardiac abnormalities, as well as CHDs, were underdiagnosed through ROUS in our sample (only 14.7% presented a prenatal diagnosis). This finding shows that the lack of prenatal diagnosis seems not to be restricted to CHDs, and be extended to other extracardiac malformations, which suggest a low efficiency for ROUS to detect congenital anomalies in general in our midst. As CHDs associated with extracardiac abnormalities have the highest possibility of prenatal diagnosis,²⁹ the lack of identification of these defects observed in our study may be contributing to the low detection rate of CHDs.

Although most CHDs occur in isolation, they can be part of the clinical picture of some chromosomal (5-10%) or gene syndromes (3-5%).³⁰ CHDs associated with chromosomal abnormalities often have a largest prenatal diagnosis possibility.²⁹ In our

sample, only 2 patients had history of having undergone fetal karyotyping, and chromosomal abnormalities were identified in 1. We believe that this low number is related not only to the low detection of congenital anomalies in general in our midst, as the small number of fetal medicine centers in our region. On postnatal evaluation, we found in our sample that a significant number of patients had syndromic aspect (31%) and was carrier of a chromosomal abnormality (17%). However, the prenatal diagnosis of CHD was not more common among individuals with syndromic aspect or chromosomal abnormalities.

Thus, the detection rate of CHDs observed in our study (12%) was similar to that described in other Brazilian studies (8 and 19%) and was lower than that expected in ideal diagnosis conditions (83.6%). Furthermore, we verified a low rate of diagnosis of extracardiac abnormalities. These results suggest that ROUS in our country has not been sufficiently able to detect not only CHDs but also congenital anomalies in general during prenatal screening. We believe that professionals who perform ROUS in our country should also be more aware of potential risk factors for CHD, in order to try to increase its detection rate. More planned pregnancies, with the performance of the nuchal translucency measurement, could also have some influence in prenatal detection of CHDs. Moreover, we believe, based on our findings, that the suggestion made by some authors of prenatal screening of CHDs through echocardiography should at least be considered and discussed in our midst.

REFERENCES

1. Khoo NS, Van Essen P, Richardson M, Robertson T. Effectiveness of prenatal diagnosis of congenital heart defects in South Australia: A population analysis 1999-2003. *Aust N Z J Obs Gynaecol* 2008;48:559-563.

2. Allan L, Dangel J, Fesslova V, Marek J, Mellander M, Oberhänsli I, Oberhoffer R, Sharland G, Simpson J, Sonesson SE; Fetal Cardiology Working Group; Association for European Paediatric Cardiology. Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe. *Cardiol Young* 2004;14:109-114.
3. Zielinsky P. Malformações cardíacas fetais: diagnóstico e conduta. *Arq Bras Cardiol* 1997;69:209-218
4. Hagemann L, Zielinsky P. Rastreamento populacional de anormalidades cardíacas fetais por ecocardiografia pré-natal em gestações de baixo risco no município de Porto Alegre. *Arquivos Bras de Cardiol* 2004;82:313- 319.
5. Meyer-Wittkopf M, Cooper S, Sholler G. Correlation between fetal cardiac diagnosis by obstetric and pediatric cardiologist sonographers and comparison with postnatal findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:392-397.
6. Carvalho SRM, Mendes MC, Cavalli RC, Machado JC, Duarte G, Berezowski AT. Rastreamento e diagnóstico ecocardiográfico das arritmias e cardiopatias congênitas fetais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006;28:304-309.
7. Oliveira LT, Turra L, Bonow FP, Ceccon G, Zimmer LP, Hagemann LL, Zielinsky. O papel da ultra-sonografia obstétrica de rotina no diagnóstico presuntivo de cardiopatias. *Rev AMRIGS* 1997;41:181-186.
8. Bacaltchuk T, Antunes P, Zielinsky P. Rastreamento pré-natal de anormalidades cardíacas: Papel da ultrassonografia obstétrica de rotina. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001;23:553-558.
9. Rosa RF, Pilla CB, Pereira VL, Flores JA, Golendziner E, Koshiyama DB, Hertz MT, Ricachinevsky CP, Roman T, Varella-Garcia M, Paskulin GA. 22q11.2 deletion syndrome in patients admitted to a cardiac pediatric intensive care unit in Brazil. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1655-1661.

10. Zen TD, Rosa RF, Zen PR, Trevisan P, da Silva AP, Ricachinevsky CP, Paskulin GA. Gestational and family risk factors for carriers of congenital heart defects in southern Brazil. *Pediatr Int* 2011;53:551-557.
11. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, Cuneo BF, Huhta JC, Jonas RA, Krishnan A, Lacey S, Lee W, Michelfelder EC Sr, Rempel GR, Silverman NH, Spray TL, Strasburger JF, Tworetzky W, Rychik J; American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: A scientific statement from the american heart association. *Circulation* 2014;129:2183-2242.
12. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics* 2001;107:E32.
13. Clur, SA, Van Brussel, PM, Ottenkamp, J, Bilardo CM. Prenatal diagnosis of cardiac defects: accuracy and benefit. *Prenat Diagn* 2012;32:450-455.
14. Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002;87:67-69.
15. Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS, Levasseur SM, Chen J, Gersony WM, Williams IA. The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes. *Pediatr Cardiol* 2010;31:587-597.
16. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, Mussatto KA, Uzark K, Goldberg CS, Johnson WH Jr, Li J, Smith SE, Bellinger DC, Mahle WT; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee,

- Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, and Stroke Council. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: Evaluation and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:1143-1172.
17. Hedrick J. The lived experience of pregnancy while carrying a child with a known, nonlethal congenital abnormality. *J Obstet Gynaecol Neonat Nurs* 2005;34:732-740.
 18. Diniz D. Selective abortion in Brazil: The anencephaly case. *Dev World Bioeth* 2007;7:64-67.
 19. Chew C, Stone S, Donath SM, Penny DJ. Impact of antenatal screening on the presentation of infants with congenital heart disease to a cardiology unit. *J Paediatr Child Health* 2006;42:704-708.
 20. Del Bianco A, Russo S, Lacerenza N, Rinaldi M, Rinaldi G, Nappi L, Greco P. Four chamber view plus three-vessel and trachea view for a complete evaluation of the fetal heart during the second trimester. *J Perinat Med* 2006;34:309-312.
 21. Kirk JS, Riggs TW, Comstock CH, Lee W, Yang SS, Weinhouse E. Prenatal screening for cardiac anomalies: the value of routine addition of the aortic root to the four-chamber view. *Obstet Gynecol* 1994;84:427-431.
 22. Satomi G. Guidelines for fetal echocardiography. *Pediatr Int* 2015;57:1-21.
 23. Nelle M, Raio L, Pavlovic M, Carrel T, Surbek D, Meyer-Wittkopf M. Prenatal diagnosis and treatment planning of congenital heart defects-possibilities and limits. *World J Pediatr* 2009;5:18-22.
 24. Papatheodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis JPA. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: A meta-analysis. *BJOG* 2011;118:1438-1445.

25. Mezzomo CL, Garcias Gde L, Sclowitz ML, Sclowitz IT, Brum CB, Fontana T, Unfried RI. Prevention of neural tube defects: prevalence of folic acid supplementation during pregnancy and associated factors in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2007;23:2716-2726.
26. Brasil - Ministério da Saúde - DATASUS [homepage on the Internet]. Informações de Saúde: estatísticas vitais [cited 2016 Mar 1]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
27. Yunis K, Mumtaz G, Bitar F, Chamseddine F, Kassar M, Rashkidi J, Makhoul G, Tamim H. Consanguineous marriage and congenital heart defects: A case-control study in the neonatal period. *Am J Med Genet A* 2006;140:1524–1530.
28. Rosa RC, Rosa RF, Flores JA, Golendziner E, Oliveira CA, Varella-Garcia M, Paskulin GA, Zen PR. Malformações detectadas pelo ultrassom abdominal em crianças com cardiopatia congênita. *Arq Bras Cardiol* 2012;99:1092-1099.
29. Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, Riehle-Colarusso T, Martin CL, Cragan JD, Shin M, Correa A. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol* 2011;32:1147-1157
30. Kuciene R, Dulskiene V. Selected environmental risk factors and congenital heart defects. *Medicina* 2008;44:827-832.

Table 1. Congenital heart defects presented by patients according to prenatal detection, presence of risk factors and chromosomal abnormalities.

| Congenital heart defects | N | CHD detection ROUS | Any risk factor | Higher risk | Lower risk | Chromosomal abnormalities | | | | |
|---|------|--------------------------|--------------------|----------------|---------------|---------------------------|-----|--------|--------|----------|
| | | | | | | +21 | +18 | dup17p | add18p | del22q11 |
| Heterotaxia* | 6 | - | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - |
| Corrected (L) transposition** | 1 | - | 1 | - | 1 | - | - | - | - | - |
| Outflow tract defects | 28 | 6 | 10 | 7 | 7 | 3 | 1 | - | - | 2 |
| Tetralogy of Fallot ** | (17) | (5) | (7) | (4) | (4) | (3) | (1) | - | - | (2) |
| D-transposition of the great arteries ** | (9) | (1) | (2) | (2) | (2) | - | - | - | - | - |
| <i>Truncus arteriosus</i> ** | (2) | - | (1) | (1) | (1) | - | - | - | - | - |
| Atrioventricular septal defect* | 10 | - | 5 | 3 | 3 | 5 | - | - | - | - |
| Total anomalous pulmonary venous return* | 2 | - | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - |
| Ebstein anomaly* | 2 | 1 | 1 | 1 | - | 1 | - | - | - | - |
| Right obstructive defects | 12 | 2 | 2 | 1 | 1 | - | - | - | - | - |
| Tricuspid atresia* | (4) | - | (1) | - | (1) | - | - | - | - | - |
| Pulmonary atresia, intact septum** | (4) | (2) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Pulmonic stenosis, atresia** | (4) | - | (1) | (1) | - | - | - | - | - | - |
| Left obstructive defects | 23 | 2 | 8 | 8 | 3 | - | - | - | - | - |
| Hypoplastic left heart* | (6) | (2) | (1) | (1) | (1) | - | - | - | - | - |
| Coarctation of the aorta # | (16) | - | (7) | (7) | (2) | - | - | - | - | - |
| Aortic valve stenosis* | (1) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Septal defects* | 25 | 2 | 10 | 8 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Ventricular septal defect* | (24) | (2) | (10) | (8) | (2) | (2) | (1) | (1) | (1) | (1) |
| Atrial septal defect* | (1) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Other major heart defects | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Double aortic arch** | (1) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| TOTAL N | 110 | 13 | 39 | 30 | 17 | 11 | 2 | 1 | 1 | 3 |
| % | 100 | 12 | 35.5 | 27.3 | 15.5 | 10 | 2 | 1 | 1 | 3 |

N: number of patients; ROUS: routine obstetrical ultrasound; CHD: congenital heart disease; +21: Down syndrome; +18: Edwards syndrome; dup17p: short arm duplication of chromosome 17; add18p: additional chromosomal fragment in the short arm of chromosome 18; del22q11: microdeletion of region 11 of the chromosome 22 long arm;

* Abnormalities detectable by four chambers view;

** Anomalies detectable through outflow tract view;

Anomalies detectable through aortic arch view.

Table 2. Extracardiac abnormalities potentially detected through ROUS diagnosed in prenatal and postnatal period.

| Extracardiac abnormalities | | Prenatal detection | Posnatal detection | Total |
|----------------------------|--|--------------------|--------------------|-------|
| Amniotic fluid | Oligohydramnios | 3 | NA | 3 |
| | Polyhydramnios | 1 | NA | 1 |
| Umbilical cord | Single umbilical artery | 2 | 2 | 2 |
| Neurologic | Corpus callosum agenesis/disgenesis | - | 2 | 2 |
| | Dilated ventricles | - | 2 | 2 |
| | Arnold-Chiari malformation | - | 1 | 1 |
| | Dandy-Walker malformation | - | 1 | 1 |
| Craniofacial | Myelomeningocele | - | 1 | 1 |
| | Microtia | - | 2 | 2 |
| | Cleft lip/palate | - | 2 | 2 |
| Thoracic | Esophageal atresia | - | 1 | 1 |
| | Thymus agenesis | - | 1 | 1 |
| | Thoracic situs inversus | - | 1 | 1 |
| Abdominal | Mild distension of the renal pelvis | - | 6 | 6 |
| | Moderate dilatation of collectors and renal pelvis | - | 2 | 2 |
| | Multicystic kidney | 1 | 2 | 2 |
| | Ectopic kidney | - | 1 | 1 |
| | Unilateral renal agenesis | - | 1 | 1 |
| | Hepatic calcifications | 1 | - | 1 |
| | Abdominal situs inversus | - | 1 | 1 |
| Musculoskeletal | Bilateral radial agenesis | 1 | 2 | 2 |
| | Thumb agenesis | - | 1 | 1 |
| | Scoliosis | - | 1 | 1 |
| Genital | Penoscrotal hypospadias | - | 1 | 2 |
| TOTAL | | 9 | 34 | 40 |

NA: not applicable.

Table 3. Prenatal detection of congenital heart defects classified by presence of a risk factor according to Donofrio et al. (2014) and Zen et al. (2011).

| Risk Factor | CHD detection | | Total |
|---|---------------|-----------|------------|
| | Yes | No | |
| Higher risk (estimated >2% absolute risk) | 4 | 26 | 30 |
| CHD in first degree relative of fetus [#] | - | 6 | 6 |
| Fetal karyotype abnormality [#] | 1 | - | 1 |
| Fetal extracardiac abnormality suspected on obstetrical ultrasound [#] | 1 | 4 | 5 |
| NSAIDs in third trimester [#] | 1 | - | 1 |
| Diabetes mellitus diagnosed in the first trimester [#] | - | 2 | 2 |
| Antihypertensives [*] | - | 7 | 7 |
| Antibiotics [*] | - | 6 | 6 |
| Alcohol [*] | 1 | 7 | 8 |
| Lower risk (estimated >1% but <2% absolute risk) | 4 | 13 | 17 |
| CHD in second degree relative of fetus [#] | 2 | 8 | 10 |
| Fetal abnormality of the umbilical cord or placenta [#] | 2 | - | 2 |
| Anticonvulsivants [#] | - | 3 | 3 |
| NSAIDs in first\ second trimester [#] | - | 3 | 3 |
| Total | 13 | 97 | 110 |

[#]According to Donofrio et al. (2014);

^{*}According to Zen et al. (2011);

CHD: congenital heart disease; NSAIDS: nonsteroidal anti-inflammatory drug.

4. Considerações finais

O presente estudo faz parte de um projeto maior intitulado “**Incidência e Caracterização clínica de pacientes com cardiopatia congênita que internam na Unidade de Tratamento Intensivo Cardiológica do Hospital da Criança Santo Antônio e detecção da síndrome de deleção 22q11.2 através de exame de cariótipo sincronizado e de técnica de hibridização in situ fluorescente (FISH)**”, aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da UFCSPA (Parecer N°153-06) e do CHSCPA (Carta N° 004/06). Diversos outros trabalhos e projetos derivados deste projeto maior estão sendo desenvolvidos, incluindo outras dissertações de mestrado e de doutorado.

O Serviço de Cardiologia Pediátrica da UTI Cardiológica do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), hospital que integra o Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), é um centro de referência no Sul do Brasil, tanto na avaliação como no tratamento de pacientes com cardiopatia congênita. O vínculo entre uma instituição de ensino, a UFCSPA, e um hospital referência que acolhe pacientes com cardiopatia congênita, oriundos não somente do Estado como de outras partes do país é extremamente promissor para este ramo de pesquisa a qual esta se insere.

O Grupo de Pesquisa da Genética Humana da UFCSPA propôs a construção desta parceria no sentido de desenvolver um melhor entendimento da eficácia do diagnóstico pré-natal de cardiopatias congênitas em nosso meio, para assim podermos procurar auxiliar na otimização deste diagnóstico, seja através da melhor percepção dos fatores de risco para esta anomalia fetal,

como para o melhor julgamento de quais casos se devem encaminhar para serviços terciários de cardiologia.

O aprimoramento do conhecimento das cardiopatias congênitas, assim como do seu diagnóstico pré-natal, nos levará a uma melhoria não só da compreensão acerca das gestantes em risco para esta malformação fetal como do prognóstico fetal e neonatal, o que contribuirá para um avanço no manejo clínico e cirúrgico pós-natal destes pacientes, com conseqüente redução da sua morbidade e mortalidade.

5. Anexos

5.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE PORTO ALEGRE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
APROVADO PELA CARTA Nº 880/2004-CONEP/CNS/MS
RUA SARMENTO LEITE, 245 – FONE: (51) 3224.8822
CEP 90050-170 – PORTO ALEGRE – RS - cep@fffcempa.tche.br

Of. 192/06-CEP

Porto Alegre, 13 de abril de 2006.

Ilmo. Sr.

Prof. Giorgio Adriano Paskulin

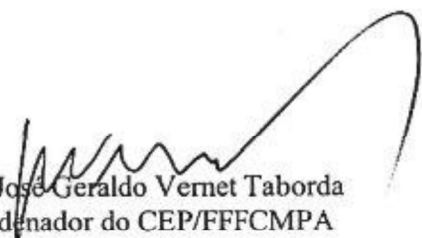
Nesta Faculdade

Senhor Professor

Informamos que seu projeto “Prevalência e Caracterização Clínica dos Pacientes que Internam na Unidade de Tratamento Intensivo Cardiológica do Hospital da Criança Santo Antônio e Detecção da Síndrome de Deleção 22q11 Através de Exame de Cariótipo Sincronizado e de Técnica de Hibridização in situ Fluorescente (FISH).”, Processo nº 048/05, foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, na reunião de 13 de abril de 2006, sendo o projeto aprovado, conforme parecer consubstanciado nº 153-06, em anexo.

Outrossim informamos que de acordo com o Art. 4º, letra c, do Regulamento do CEP, V. Sa. deverá nos encaminhar relatórios semestrais do desenvolvimento do projeto.

Atenciosamente,


Prof. José Geraldo Vernet Taborda
Coordenador do CEP/FFFCMPA