

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor António Marinho pela simpatia e apoio prestado e por ter aceitado ser meu orientador neste projeto.

À Professora Doutora Maria João Ferreira pelo profissionalismo e por ter aceitado ser minha co-orientadora.

À Doutora Helena Andrade pela simpatia e ajuda indispensável na concretização deste projeto, não tendo sido possível a sua realização sem a sua presença.

À Enfermeira Ana Cristino, do Serviço de Neonatologia da Maternidade Daniel de Matos, pela simpatia e pela disponibilidade.

A todo o pessoal da Maternidade Daniel de Matos que, de certa forma, contribuiu para que este trabalho fosse possível.

A todos os meus amigos de curso por todas as partilhas e vivências ao longo deste percurso.

Aos meus pais por me terem proporcionado a oportunidade de ter o percurso académico que até aqui me trouxe.

À Susana Vieira por toda a dedicação e apoio incondicional.

RESUMO

Introdução: A Comunicação interventricular (CIV) é a mais frequente das cardiopatias congênitas na infância. O quadro clínico varia consoante a dimensão, localização e número de lesões, porém é quase sempre assintomática. A sua incidência tem vindo a aumentar graças ao diagnóstico precoce por ecocardiografia 2D com Doppler. O encerramento espontâneo das CIV é bastante comum, optando-se pela correção cirúrgica essencialmente nos casos gravemente sintomáticos.

Objetivos: Avaliar a incidência, clínica e características anatómicas das CIV isoladas.

Material e Métodos: Na Maternidade Daniel de Matos, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2010, dos 146 recém-nascidos (RN) com CIV isolada, foram analisados 130 processos, tendo em conta as características do RN, a idade de diagnóstico, as características das CIV, as características do encerramento e as características clínicas associadas. Os dados recolhidos foram introduzidos e processados numa base informática de análise estatística.

Resultados: A CIV teve uma incidência de 0,75%. A proporção ♀:♂ é de aproximadamente 1:1. Os RN de termo totalizam 86,2%. Por cada 100 RN, 94,6 apresentam peso normal para a idade gestacional. Todas as CIV foram diagnosticadas até ao primeiro ano de vida, sendo que 73,1% foram detetadas nos primeiros sete dias de vida. As CIV musculares prevalecem com uma incidência de 79%, seguidas das sub-arteriais com 16%. A maioria (94,6%) apresentou lesões únicas. O encerramento espontâneo verificou-se em 98% dos casos contrastando com apenas 2% em que houve necessidade de encerramento cirúrgico. Em 62,9% dos casos, a resolução observou-se durante o primeiro ano de vida. As CIV assintomáticas somaram 84,6%. Somente 6,9% dos indivíduos apresentou complicações do foro cardíaco. Em 29,2% das CIV constataram-se outras pequenas malformações cardíacas. As CIV sub-arteriais foram as lesões mais predisponentes a causar sinais/sintomas e

complicações com uma prevalência de 44,6% e 28,6% respectivamente, registrando os únicos casos com necessidade de intervenção cirúrgica corretiva (9,5%).

Conclusões: Observou-se um aumento da incidência das CIV (0,75%) quando comparada com a literatura atual, sendo as musculares as mais prevalentes, seguindo-se as sub-arteriais com uma prevalência muito superior às perimembranasas. A maioria encerra espontaneamente durante o primeiro ano de vida. As sub-arteriais e múltiplas são as mais problemáticas sendo, poucas vezes, necessário o recurso à cirurgia. Apesar disso, estas malformações não devem ser negligenciadas na medida em que é sempre necessário um diagnóstico precoce com posterior controlo médico rigoroso de forma a detetar, o mais precocemente possível, alterações clínicas que possam providenciar um tratamento médico e/ou cirúrgico.

Palavras-chave: Comunicação interventricular, Cardiopatia congénita, Recém-nascido, Incidência, Encerramento.

ABSTRACT

Introduction: Interventricular septal defect (CIV) is the most frequent congenital heart disease in childhood. The clinical presentation varies depending on the size, location and number of lesions, but is almost always asymptomatic. Its incidence has been increasing owing to early diagnosis by 2D Echo Doppler. The spontaneous closure of CIV is quite common, opting for surgical correction only in severely symptomatic cases.

Objectives: Evaluate the incidence, clinical and anatomical features of isolated CIV.

Material and Methods: In Maternidade Daniel de Matos, from January 2005 to December 2010, of 146 newborns with isolated CIV, 130 cases were analyzed, taking into account the characteristics of newborns, age of diagnosis, CIV characteristics, the closure's characteristics and the associated clinical features. The data collected were introduced and processed in a computer database of statistical analysis.

Results: The CIV had an incidence of 0.75%. The proportion ♀: ♂ is approximately 1:1. The term newborns totalled 86.2%. For every 100 newborns, 94,6 have normal weight for gestational age. All CIV were diagnosed in the first year, of which 73.1% were detected in the first seven days. The muscular CIV prevail with an incidence of 79%, followed by subarterial with 16%. Most (94.6%) had single lesions. Spontaneous closure occurred in 98% of cases in contrast to only 2% with surgical closure. In 62.9% of cases, the resolution was observed during the first year of life. The asymptomatic CIV totalled 84.6%. Only 6.9% of subjects had cardiac complications. In 29.2% of CIV were noted other minor cardiac malformations. The subarterial CIV were more predisposing to cause signs/symptoms and complications with a prevalence of 44.6% and 28.6% respectively and recorded the only cases with corrective surgery (9.5%).

Conclusions: There was an increased incidence of CIV (0.75%), being the muscular type the most prevalent, followed by the subarterial with a rate much higher than the perimembranous. Most closes spontaneously during the first year of life. The subarterial and those with multiple lesions were the most problematic, being rarely necessary to resort to surgery. Nevertheless, these malformations should not be neglected as it is always necessary an early diagnosis with subsequent strict medical control in order to detect, as early as possible, clinical changes which may provide medical treatment and/or surgery.

Keywords: Interventricular septal defect, Congenital heart disease, Newborn, Incidence, Closure.

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	7
Índice de Figuras.....	8
Índice de Tabelas	9
I. INTRODUÇÃO.....	10
II. MATERIAL E MÉTODOS	13
III. RESULTADOS.....	15
1. Características do RN.....	16
2. Idade de diagnóstico	16
3. Características das CIV.....	17
4. Tipo de encerramento.....	17
5. Características clínicas associadas.....	18
6. CIV vs. Clínica.....	19
6.1. CIV vs. Sinais/sintomas.....	19
6.2. CIV vs. Complicações.....	20
7. CIV vs. Tipo de encerramento.....	21
IV. DISCUSSÃO.....	22
1. Características do RN.....	23
2. Idade de diagnóstico	23
3. Características das CIV.....	24
4. Tipo de encerramento.....	24
5. Características clínicas associadas.....	24
6. CIV vs. Clínica.....	25
7. CIV vs. Tipo de encerramento.....	26

V. CONCLUSÕES.....	28
Referências bibliográficas.....	29

Lista de Abreviaturas

CIV – Comunicação interventricular

CIA – Comunicação interauricular

CoA – Coartação da aorta

RN – Recém-nascido

IG – Idade gestacional

SDR – Sinais de dificuldade respiratória

IC – Insuficiência cardíaca

HTP – Hipertensão pulmonar

FOP – *Foramen ovale* patente

PCA – Persistência do canal arterial

Índice de Figuras

Figura 1 – Idade de diagnóstico (%).....	16
Figura 2 – Tipo de CIV (%).....	17
Figura 3 – Idade de Encerramento (%).....	18
Figura 4 – Tipo de CIV vs. Sinais/sintomas (%).....	20

Índice de Tabelas

Tabela I – Sinais/sintomas (%).....	18
Tabela II – Complicações de origem cardíaca (%).....	19
Tabela III – Patologias não-cardíacas <i>major</i> (%).....	19

I. INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

As cardiopatias congênitas lideram as malformações congênitas *major*, com uma prevalência de 28% (van der Linde et al., 2011). Destas, a Comunicação Interventricular (CIV) isolada é a mais frequente na infância (30 a 40%) (Chantepie, 2005). No entanto, esta anomalia pode, por vezes, ser uma integrante de cardiopatias complexas [Síndrome de Eisenmenger (Berman Rosenzweig, Gersony, & Barst, 2001), Tetralogia de Fallot, coração univentricular (Penny & Vick, 2011)] ou estar associada a outras malformações [persistência do canal arterial (PCA), coarctação da aorta (CoA), comunicação interauricular (CIA), transposição dos grandes vasos] (Chantepie, 2005).

Segundo a literatura atual, propõe-se a divisão das CIV segundo a sua localização. As mais frequentes são as musculares (60 a 70%), as quais se subdividem em: CIV de admissão (à entrada do ventrículo direito), trabeculares (centrais ou apicais) e infundibulares. Seguem-se as perimembranasas com uma frequência de 20 a 35 %. Por último, as sub-arteriais que contabilizam menos de 1% dos casos (Chantepie, 2005).

A etiologia é maioritariamente desconhecida, sendo que existem estudos que demonstram haver uma correlação entre fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento desta cardiopatia (Kuciene & Dulskiene, 2010)(Lee, Hsieh, Chen, & Shiue, 2009), assim como parece relação com a idade gestacional e peso dos recém-nascidos (RN) (Reller, Strickland, Riehle-Colarusso, Mahle, & Correa, 2008).

A clínica varia consoante a dimensão, localização e número de lesões (U, 2001), os quais influenciam o *shunt* esquerdo-direito e, conseqüentemente, as resistências vasculares pulmonares (Chantepie, 2005). Setenta a 80% das CIV são pequenas e assintomáticas (Chantepie, 2005), todavia, os sinais/sintomas, quando presentes (taquipneia, dispneia durante a alimentação, baixa ingestão calórica, dificuldade de crescimento), surgem apenas e

habitualmente entre o primeiro e o terceiro mês de vida como resultado da insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar (U, 2001).

O diagnóstico destas malformações tem vindo a aumentar, muito graças à ecocardiografia 2D com Doppler, a qual permite detetar pequenas CIV no período pré e neonatal, justificando assim o aumento da sua incidência. Quando não é detetada na fase pré-natal, a ecografia é realizada no RN após a deteção de um sopro, geralmente pansistólico (Chang, Jien, Chen, & Hsieh, 2011).

A maioria das CIV encerra espontaneamente nos primeiros dois anos de vida (U, 2001), principalmente se forem musculares e unitárias, sendo que as perimembranasas e, particularmente, as sub-arteriais apresentam maior taxa de correção cirúrgica (Chantepie, 2005). No entanto, quando tal não acontece, mesmo após instituição de terapêutica médica, ou quando a CIV se apresenta sintomática com risco de sequelas/morte é, por vezes, necessário recorrer à sua correção por via percutânea ou cirúrgica (Penny & Vick, 2011).

À exceção das CIV assintomáticas, as que se refletem na clínica podem, se não resolvidas, cursar com complicações como insuficiência cardíaca e insuficiência respiratória, sendo a taxa de mortalidade de 3% (Chantepie, 2005).

Tratando-se portanto de uma patologia frequente, pretendeu-se, com este estudo, avaliar a incidência e características anatómicas das CIV isoladas (não associadas a malformações complexas) e verificar se, de facto, a prevalência e as taxas de complicações e de resolução espontânea se equiparam às constatadas na literatura atual. Tratou-se de um estudo retrospectivo e transversal que incluiu a população de RN da Maternidade Daniel de Matos no período compreendido entre janeiro de 2005 e dezembro de 2010.

De forma a prevenir as possíveis complicações acima citadas e havendo, atualmente, meios complementares com excelente acuidade diagnóstica, as CIV devem ser alvo de um diagnóstico precoce e seguimento cuidadoso.

II. MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo retrospectivo e transversal, no qual se procedeu a uma análise processual no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2010. Neste mesmo intervalo de tempo, a Maternidade Daniel de Matos totalizou 19469 nados vivos, dos quais foram diagnosticados 146 com CIV isolada como principal anomalia cardíaca. Destes, 16 foram perdidos para follow-up. Foram analisados 130 processos, tendo em conta os seguintes aspetos: características do RN (género; nascimento termo ou pré-termo; peso ao nascimento); idade de diagnóstico; características das CIV (tipo; número de lesões); características do encerramento (espontâneo/cirúrgico; idade em que se constatou); características clínicas associadas (sinais/sintomas; complicações relacionados com a patologia cardíaca; outras patologias cardíacas/não cardíacas *major* associadas).

Foi considerado como nascimento pré-termo, os que decorreram antes das 37 semanas de gestação e como nascimento de termo os que decorreram a partir das 37 semanas e um dia (Lissauer & Clayden, 2009). A classificação do peso ao nascimento foi baseada num gráfico que correlaciona o peso com a idade gestacional ao nascimento (Cunha, Marques, Carreiro, & Machado, 2007). A escolha deste gráfico assenta no facto deste ter sido construído com base numa população portuguesa e heterogénea, num período de cinco anos. Quanto à idade de diagnóstico, foram utilizadas as definições período neonatal precoce (primeiros sete dias de vida) e período neonatal tardio (entre o sétimo dia de vida e o primeiro mês)

Para a realização deste estudo foi feita uma recolha e introdução de dados numa base informática de análise estatística, o *SPSS® Statistics 19*.

III. RESULTADOS

RESULTADOS

Dos 19469 nados vivos, foram diagnosticados 146 casos de CIV isolada (0,75%).

1. Características do RN

Dos 130 casos, 67 são do género feminino e 63 são do género masculino. A proporção ♀:♂ é, portanto, de aproximadamente 1:1.

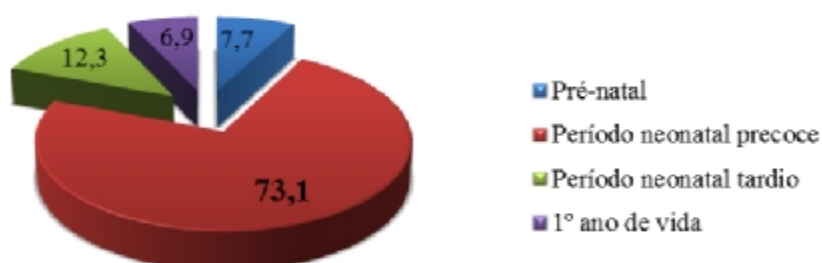
Os RN de termo contabilizam 112 casos (86,2%) e os prematuros representam apenas 18 casos (13,8%).

Quanto ao peso de nascimento, a grande maioria apresenta um peso normal para a IG (94,6%), sendo uma pequena parte correspondente aos RN com baixo peso (5,4%).

2. Idade de diagnóstico

Todos os RN com CIV obtiveram um diagnóstico até ao primeiro ano de vida sendo que, o mesmo, foi realizado no período neonatal precoce em 73,1% dos casos (Figura 1).

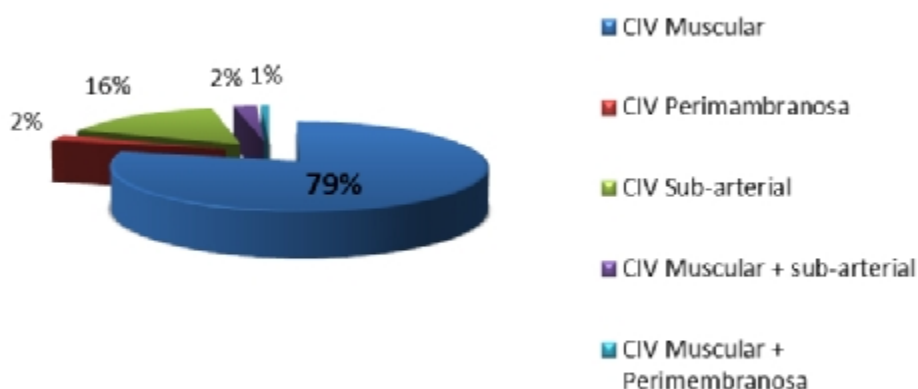
Figura 1 – Idade de diagnóstico (%)



3. Características das CIV

As CIV musculares lideram com uma frequência de 79% (102 casos), sendo que outros 3% também a apresentam em combinação com outro tipo de CIV. (Figura 2).

Figura 2 – Tipo de CIV (%)



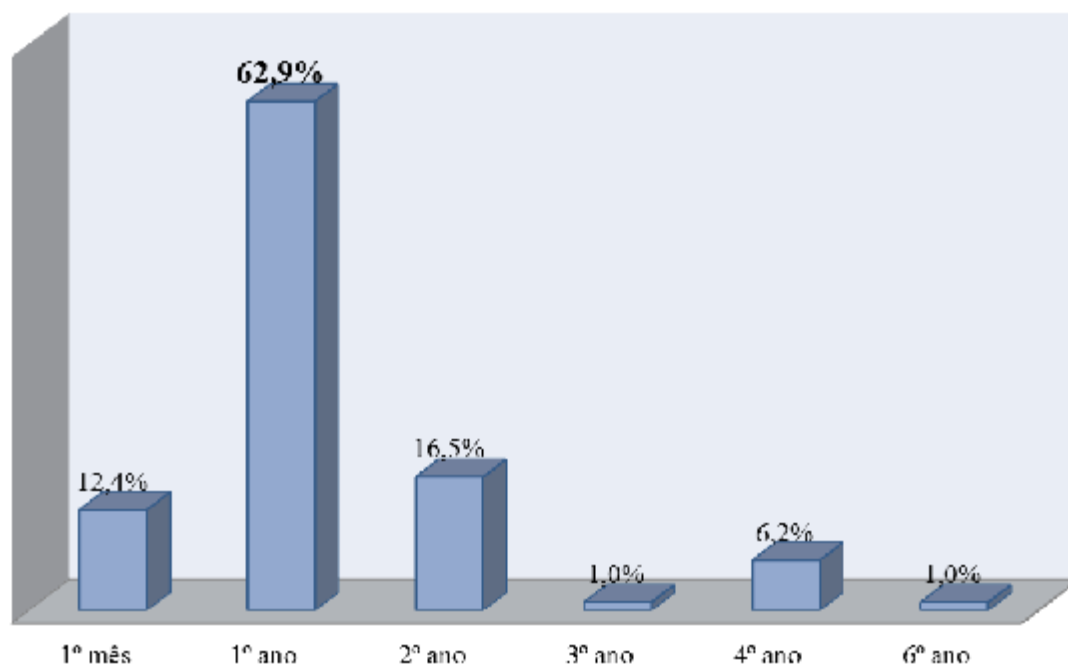
Entre os RN com CIV, constam somente 5,4% de casos com lesões múltiplas, contrapondo com uma frequência de apenas 94,6% dos indivíduos com lesões únicas.

4. Características do encerramento

Dos 130 casos observados, 33 ainda se encontram em seguimento por encerramento incompleto. Posto isto, e tendo em conta os restantes 97, o encerramento espontâneo foi observado em 98% dos casos, contrastando com os 2% com necessidade de encerramento cirúrgico.

Relativamente à idade em que se constatou a resolução completa da CIV, a maioria (62,9%) resolveu-se no primeiro ano de vida (entre o primeiro mês e o décimo-segundo mês) (Figura 3).

Figura 3 – Idade de encerramento da CIV (%)



5. Características clínicas associadas

A maioria dos RN com CIV apresentaram-se sem sinais/sintomas (84,6%), sendo que apenas 15,4% mostraram SDR e/ou déficit de crescimento (Tabela I). A taxa de mortalidade foi de 0%.

Tabela I – Sinais/sintomas (%)

SINAIS/SINTOMAS	%
Ausentes	84,6%
SDR	9,2%
SDR + Déficit de crescimento	3,9%
Déficit de crescimento	2,3%

Somente em 6,9% se constataram complicações de origem cardíaca (Tabela II).

Tabela II – Complicações de origem cardíaca (%)

COMPLICAÇÕES	%
Ausentes	93,1%
HTP	3,1%
IC	1,5%
HTP + IC	1,5%
HTP + Infecções respiratórias	0,8%

As patologias cardíacas adjacentes estavam ausentes em 70,8% dos casos. Porém, em 19,2% observou-se FOP, em 5,4% uma combinação de FOP com PCA, em 2,3% PCA e em 2,3% CIA.

Em 4,6% dos RN com CIV foi observada a coexistência de patologias não-cardíacas *major*. Estas encontram-se descritas na Tabela III.

Tabela III – Patologias não-cardíacas *major* (%)

PATOLOGIAS NÃO-CARDÍACAS	%
Ausentes	95,4%
Trissomia 21	1,5%
Síndrome de Williams	1,5%
Hipotireoidismo	0,8%
Doença renal poliquística	0,8%

6. CIV vs. Clínica

6.1. CIV vs. Sinais/sintomas

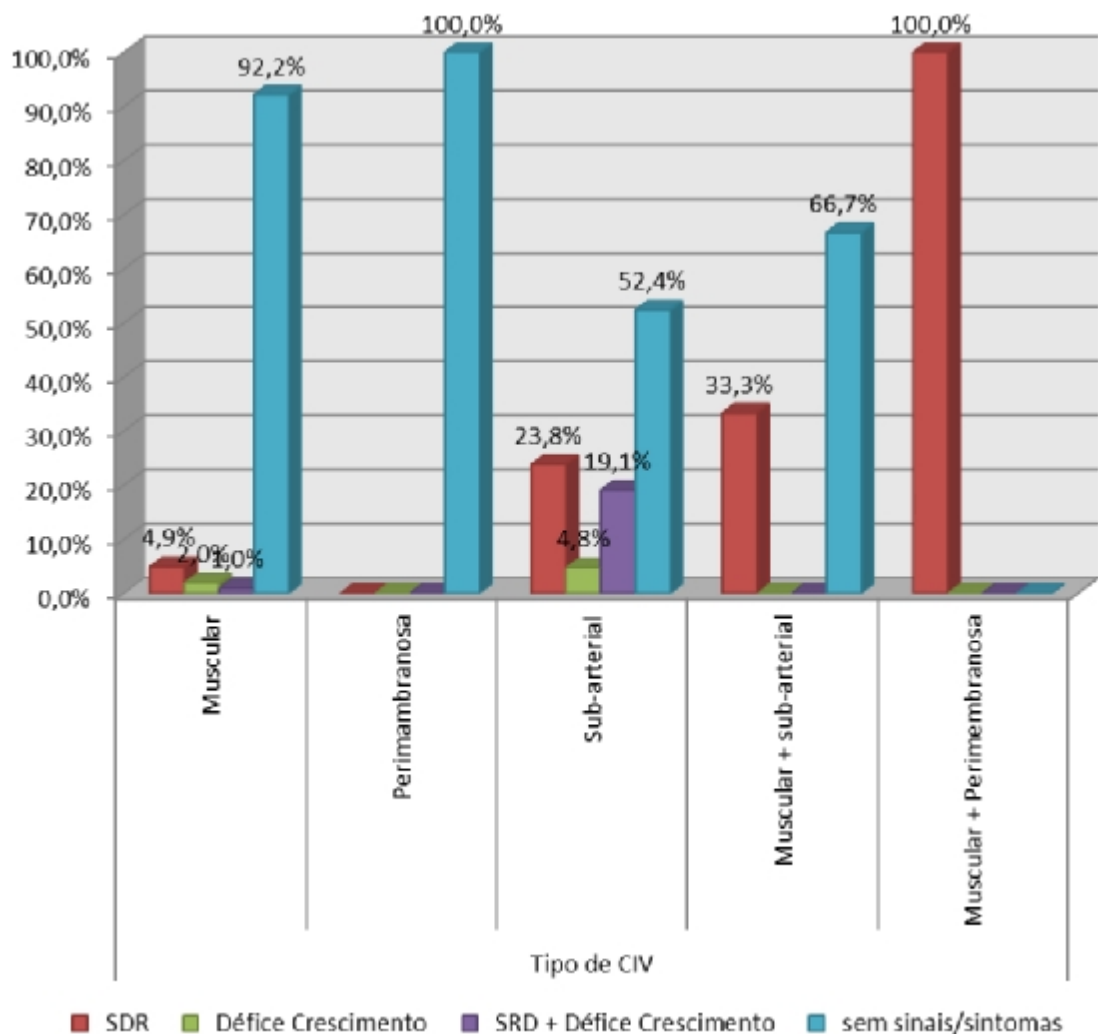
A Figura 4 mostra-nos a relação percentual existente entre o tipo de CIV e os sinais/sintomas que surgiram nos respetivos RN.

Nela, podemos constatar que as CIV musculares e perimembranasas são maioritariamente assintomáticas, ao invés das sub-arteriais que apresentam sinais/sintomas em 47,6%, quando isoladas e em 33,3% dos casos quando acompanhadas de lesões a nível muscular. Só consta um caso com CIV muscular combinada com CIV perimembranosa, tendo este apresentado SDR.

6.2. CIV vs. Complicações

Para além de 2% das musculares, as sub-arteriais foram as únicas que mostraram complicações (28,6%).

Figura 4 – Tipo de CIV vs. Sinais/sintomas



7. *CIV vs. Tipo de encerramento*

A necessidade de intervenção cirúrgica para o encerramento da lesão apenas se verificou nas CIV sub-arteriais num subtotal de 9,5% (dois casos).

IV. DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Os vários estudos sobre prevalência de CIV apresentam resultados diferentes consoante a coexistência de outras malformações e a região em que o estudo foi realizado. Tendo em conta este trabalho incluir apenas RN com CIV como lesão primária e, por vezes, com comorbilidades cardíacas e não-cardíacas associadas, a prevalência obtida (0,75%) é superior à descrita na literatura (0,394%) (Penny & Vick, 2011). Outros estudos apontam para uma prevalência de 0,19%, no entanto, estes não incluem indivíduos com outras malformações (Dolk, Loane, & Garne, 2011).

1. Características do RN

Tanto o *ratio* ♀:♂ (1:1) como a frequência da CIV nos prematuros (13,8%) obtidos vão ao encontro da literatura (Martínez Olorón, Romero Ibarra, & Alzina de Aguilar, 2005) (Tanner, Sabrine, & Wren, 2005).

Existe um estudo que mostra haver uma baixa correlação entre o peso do RN e a CIV (Kramer, Trampisch, Rammos, & Giese, 1990). Isto poderá explicar-se pela baixa influência da CIV sobre o peso do RN e pela maior acessibilidade aos cuidados e seguimento durante a gravidez.

2. Idade de diagnóstico

O diagnóstico precoce observado reflete a qualidade dos meios complementares assim como o cuidado sobre o exame objetivo, principalmente à inspeção e auscultação cardíaca, nos primeiros dias do RN. A deteção de um sopro ou até mesmo a presença de sinais/sintomas cardíacos alertam, de imediato, para a realização de um ecocardiograma transtorácico, exame este que, graças ao baixo custo e boa acessibilidade, permite um diagnóstico atempado e

definitivo de CIV, possibilitando a tomada de medidas necessárias a fim de reduzir as possíveis complicações sobreponentes.

3. Características das CIV

A frequência das CIV musculares (79%) foi relativamente superior à referida nos dados atuais. Tal também aconteceu com as sub-arteriais (16%), cuja incidência foi marcadamente superior, contrastando com a baixa prevalência das CIV perimembranasas (1%) (Chantepie, 2005).

4. Características do encerramento

A taxa de encerramento espontâneo da CIV (98%) superou a verificada num estudo com bases idênticas (71%) (Krovetz, 1998). Isto demonstra que, de certo modo, a opção cirúrgica deve ser criteriosamente elegida visto tratar-se de um procedimento invasivo e portanto com riscos associados. Os principais motivos que levam à sua realização são a IC e a dificuldade de crescimento (Kirklin, Castaneda, Keane, Fellows, & Norwood, 1980).

O encerramento precoce foi outro dos aspetos comprovados neste estudo. Posto isto, podemos considerar que, pelo facto da clínica subjacente à CIV poder aparecer tardiamente, coloca-se a possibilidade da prevalência desta cardiopatia ser superior à observada neste e noutros estudos.

5. Características clínicas associadas

O baixo nível de sinais/sintomas e de complicações encontradas confirma, uma vez mais, a benignidade das CIV. No entanto, apesar de poucos, os casos clinicamente manifestantes devem ser seguidos regularmente em consultas médicas, a fim de confirmar o encerramento da lesão com necessidade ou não de tratamento médico/cirúrgico concomitante.

Existe um estudo que demonstra uma incidência de 45% e 62% em RN (saudáveis e de termo) com PCA e FOP respectivamente (Connuck et al., 2002) mas, neste nosso estudo, apesar da maioria dos RN não apresentar qualquer patologia cardíaca adicional, há que considerar os 29,2% que, pelo contrário, tinham FOP, PCA ou CIA. Deste modo, estas deformidades devem ter mais influência na evolução da CIV do que propriamente na sua etiologia. Este penúltimo aspeto poderá estar relacionado com a maior desorganização do fluxo sanguíneo entre as cavidades cardíacas, dificultando assim as condições para a resolução das lesões septais.

A baixa incidência de patologias não-cardíacas (4,6%) não nos permite relacionar a sua coexistência com a origem da CIV. Para que tal fosse possível, seria necessário um estudo mais alargado e heterogéneo.

6. CIV vs. Clínica

Apesar da taxa de incidência das complicações e dos sinais/sintomas ser inferior à constatada na literatura, o seu aparecimento foi mais evidente nas CIV sub-arteriais isoladas e nas CIV múltiplas. Este facto poderá explicar-se por duas razões. Primeiro, as CIV sub-arteriais, devido à sua localização, têm maior tendência a provocar prolapso das válvulas aórticas, o que explica o aparecimento de IC com conseqüente sintomatologia. Segundo, quando o coração apresenta mais do que uma lesão, estas intensificam o *shunt* esquerdo-direito, aumentando as resistências vasculares sendo necessário um esforço cardíaco aumentado com posterior disfunção (Chantepie, 2005).

Estes acontecimentos não devem ser generalizados para as CIV acima descritas já que este estudo não avaliou a dimensão das lesões, parâmetro este que condiciona a evolução das CIV (Penny & Vick, 2011).

7. CIV vs. Tipo de encerramento

As CIV sub-artérias demonstram, mais uma vez, serem as mais problemáticas, já que foram as únicas que apresentaram uma taxa mínima de necessidade cirúrgica. Deste modo, deve ser reforçada a importância do seguimento neste tipo de malformação, não negligenciando os outros tipos de CIV.

Limitações

Concluída a nossa investigação, verificamos que a dimensão da amostra, reduzida neste estudo, limita a correlação com conclusões mais significativas. Para além disso, seria importante estender o estudo a outras regiões do país de forma a obter populações mais heterogéneas.

Outros pontos que nos parecem importantes aprofundar são o subtipo de CIV musculares assim como a dimensão das lesões. Estes dar-nos-iam uma informação mais precisa sobre a incidência das CIV e permitir-nos-iam correlacionar a sintomatologia com o tamanho da lesão, aspeto que, como referido acima, parece ter grande influência no quadro clínico.

V. CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

Este estudo reforça, uma vez mais, o aumento da incidência das CIV, muito graças ao diagnóstico precoce, pré e pós natal, com o uso do ecocardiograma. Parece haver uma relação escassa entre a IG/Peso ao nascimento e a existência destas malformações. As CIV musculares lideram em grande escala, seguindo-se as sub-arteriais com uma prevalência muito superior às perimembranosas. A grande maioria destas lesões encerra espontaneamente durante o primeiro ano de vida sem qualquer sinal/sintoma ou complicações a longo prazo. As sub-arteriais são das únicas exceções, sendo que podem cursar com um quadro clínico sintomático acompanhado, por vezes, de complicações sendo, em poucos casos, necessário recorrer à correção cirúrgica.

Apesar da CIV ser uma situação geralmente benigna, estas malformações não devem ser negligenciadas na medida em que é sempre necessário um diagnóstico precoce com posterior controlo médico rigoroso de forma a detetar, o mais precocemente possível, alterações clínicas que possam providenciar um tratamento médico e/ou cirúrgico.

Referências bibliográficas

- Berman Rosenzweig, E., Gersony, W. M., & Barst, R. J. (2001). Eisenmenger syndrome in ventricular septal defect patients. *Progress in Pediatric Cardiology*, 14(2), 175-180. doi:10.1016/S1058-9813(01)00130-8
- Chang, J.-kan, Jien, W.-yen, Chen, H.-lan, & Hsieh, K.-sheng. (2011). Color Doppler Echocardiographic Study on the Incidence and Natural History of Early-Infancy Muscular Ventricular Septal Defect. *Pediatrics and Neonatology*, 52(5), 256-260. Elsevier Taiwan LLC. doi:10.1016/j.pedneo.2011.06.003
- Chantepie, a. (2005). Communications interventriculaires. *EMC - Cardiologie-Angéiologie*, 2(2), 202-230. doi:10.1016/j.emcaa.2005.03.001
- Connuck, D., Sun, J. P., Super, D. M., Kirchner, H. L., Fradley, L. G., Harcar-Sevcik, R. a, Salvator, A., et al. (2002). Incidence of patent ductus arteriosus and patent foramen ovale in normal infants. *The American journal of cardiology*, 89(2), 244-7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792356>
- Cunha, M., Marques, A., Carreiro, H., & Machado, C. (2007). Percentis do peso de nascimento para a idade gestacional , numa população de recém-nascidos. *Nutrition*.
- Dolk, H., Loane, M., & Garne, E. (2011). Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*, 123(8), 841-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405
- Kirklin, J. K., Castaneda, a R., Keane, J. F., Fellows, K. E., & Norwood, W. I. (1980). Surgical management of multiple ventricular septal defects. *The Journal of thoracic and*

- cardiovascular surgery*, 80(4), 485-93. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22083689>
- Kramer, H. H., Trampisch, J., Rammos, S., & Giese, A. (1990). Pediatrics 9. *American Journal of Diseases of Children (AJDC)*, 752-757.
- Krovetz, L. J. (1998). Spontaneous closure of ventricular septal defect. *The American journal of cardiology*, 81(1), 100-1. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9462618>.
- Kuciene, R., & Dulskiene, V. (2010). Parental cigarette smoking and the risk of congenital heart septal defects. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 46(9), 635-41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252599>
- Lee, C.-L., Hsieh, K.-S., Chen, Y.-L., & Shiue, Y.-L. (2009). Identification of Candidate Genes for Congenital Ventricular Septal Defects With HSA22q11 Loss of Heterozygosity. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 62(3), 263-272. Elsevier. doi:10.1016/S1885-5857(09)71555-5
- Lissauer, T., & Clayden, G. (2009). *Manual Ilustrado de Pediatría*. (Elsevier, Ed.) (3rd ed., p. 123). Mosby.
- Martínez Olorón, P., Romero Ibarra, C., & Alzina de Aguilar, V. (2005). [Incidence of congenital heart disease in navarra (1989-1998)]. *Revista española de cardiología*, 58(12), 1428-34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371202>
- Penny, D. J., & Vick, G. W. (2011). Ventricular septal defect. *Lancet*, 377(9771), 1103-12. Elsevier Ltd. doi:10.1016/S0140-6736(10)61339-6

- Reller, M. D., Strickland, M. J., Riehle-Colarusso, T., Mahle, W. T., & Correa, A. (2008). Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *The Journal of pediatrics*, 153(6), 807-13. doi:10.1016/j.jpeds.2008.05.059
- Tanner, K., Sabine, N., & Wren, C. (2005). Cardiovascular malformations among preterm infants. *Pediatrics*, 116(6), e833-8. doi:10.1542/peds.2005-0397
- U, W. M. G. (2001). Natural history and decision-making in patients with ventricular septal defect. *Progress in Pediatric Cardiology*, 125-132.
- van der Linde, D., Konings, E. E. M., Slager, M. a, Witsenburg, M., Helbing, W. a, Takkenberg, J. J. M., & Roos-Hesselink, J. W. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(21), 2241-7. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.025