FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOANA CARDOSO RAMOS

CARDIOPATIAS CONGÉNITAS NO PERÍODO NEONATAL – ESTUDO RETROSPECTIVO

PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA SOFIA GABRIELA AZEVEDO MORAIS

PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO MANUEL GUERRA SANTOS PIRES

ABRIL/2019

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

CARDIOPATIAS CONGÉNITAS NO PERÍODO NEONATAL – ESTUDO RETROSPECTIVO

Congenital Heart Diseases in neonatal period – retrospective study

JOANA CARDOSO RAMOS[1]

[1]Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
joanacramos16@gmail.com

The work was performed under the supervision of
SOFIA GABRIELA AZEVEDO MORAIS[2] e ANTÓNIO MANUEL GUERRA SANTOS PIRES[3]
[2]Serviço de Neonatologia B, CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
[3] Serviço de Cardiologia Pediátrica, CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....4

RESUMO.....5

ABSTRACT.....7

INTRODUÇÃO.....9

MATERIAL E MÉTODOS.....11

RESULTADOS.....13

DISCUSSÃO.....19

CONCLUSÃO.....23

AGRADECIMENTOS.....24

BIBLIOGRAFIA.....25

ABREVIATURAS e SIGLAS:

CIV - Comunicação interventricular

CIA - Comunicação interauricular

TGA - Transposição das grandes artérias

PCA - Canal arterial patente

EP - Estenose da pulmonar

TF - Tetralogia de Fallot

CoAo - Coartação da aorta

DSAV - Defeito completo do septo aurículo-ventricular

AP - Atrésia pulmonar

RVPAT - Retorno venoso pulmonar anómalo total

Sling AP - *Sling* da artéria pulmonar

SCEH - Síndrome do coração esquerdo hipoplásico

Fístula Ao-RDAP - Fístula da aorta-ramo direito da pulmonar

RESUMO

Introdução

A cardiopatia é a anomalia congénita mais frequente no recém-nascido e uma das principais causas de mortalidade no período neonatal. O prognóstico está dependente do diagnóstico no período pré-natal e pós-natal imediato, nomeadamente em cardiopatias congénitas críticas ou nas que estão associadas a alterações extra-cardíacas, sendo objetivo deste trabalho avaliar a prevalência e caracterizar os recém-nascidos com cardiopatia congénita, com diagnóstico pré ou pós-natal, numa maternidade de nível III.

Material e Métodos

Estudo retrospetivo, descritivo de carácter exploratório, com revisão dos processos clínicos de recém-nascidos com diagnóstico de cardiopatia congénita numa Maternidade de nível III. Foram incluídas as crianças nascidas entre 1 de Janeiro de 2012 e 31 de Dezembro de 2017. Foram analisadas características demográficas, o tipo de cardiopatia congénita, diagnóstico pré-natal, malformações extracardíacas associadas, síndromes ou alterações genéticas. Foi considerado o tratamento realizado nas cardiopatias congénitas críticas e a mortalidade no primeiro mês de vida.

Resultados

A amostra analisada foi de 143 recém-nascidos, sendo a prevalência de cardiopatia congénita de 9.5/1000 nados vivos e a mortalidade devido a cardiopatia de 2,1%. A cardiopatia mais frequente foi a CIV (53,5%), seguindo-se a CIA (16,8%). As cardiopatias congénitas críticas representaram 20% da amostra e 67,7% destas tinham diagnóstico pré-natal, sendo a mais frequente a TGA. Identificaram-se alterações fenotípicas ou anomalias malformativas *major* extra-cardíacas em 46 doentes, havendo um diagnóstico etiológico específico em 13 casos (9,8%).

Discussão

A prevalência das cardiopatias congénitas foi sobreponível ao reportado na literatura, assim como a maior frequência de CIV e CIA, com uma mortalidade devido à patologia inferior aos 4% documentados. As cardiopatias congénitas críticas mais frequentemente encontradas também foram as mais comuns neste estudo, com uma taxa elevada de deteção pré-natal; a frequência de malformações extra-cardíacas foi sobreponível ao descrito na literatura, porém houve um baixo diagnóstico etiológico genético.

Conclusão

Seria importante desenhar um estudo, com registo prospetivo dos vários fatores de risco ambientais, assim como da existência de patologia cardíaca nos pais ou em familiares, para que seja possível intervir na prevenção do aparecimento de cardiopatias ou levar ao seu diagnóstico precoce, de forma a instituir terapêutica e vigilância adequadas, assim como das suas comorbilidades, quando presentes.

Palavras-chave

cardiopatia congénita, prevalência, diagnóstico pré-natal, mortalidade, fatores de risco

ABSTRACT

Introduction

Congenital heart disease is the most frequent congenital anomaly in the newborn and a major cause of mortality in the neonatal period. The prognosis depends on the prenatal diagnosis and immediate postnatal periods, especially in critical congenital heart diseases or in those associated with extra-cardiac abnormalities. The objective of this study is to evaluate the prevalence, risk factors and to characterize newborns with congenital heart disease, with pre or postnatal diagnosis in a level III maternity hospital.

Methods

Retrospective, descriptive, exploratory study with review of the clinical processes of newborns diagnosed with congenital heart disease in a Level III Maternity. Neonates born between January 1, 2012 and December 31, 2017 were included. The parameters analysed were: demographic characteristics; congenital heart disease type; prenatal diagnosis; associated extracardiac malformations; syndromes or genetic alterations.Management in critical congenital heart diseases and mortality in the first month of life were considered.

Results

The sample was made up of 143 newborns. The prevalence of congenital heart disease was 9.5 / 1000 live births and the mortality due to heart disease ~~of~~ 2.1%. The most frequent malformation was ventricular septal defect (53.5%), followed by atrial septal defect (16.8%). Critical congenital heart diseases accounted for 20% of the sample, 67.7% had prenatal diagnosis, and the most frequent was the transposition of great arteries. Phenotypic abnormalities or extra-cardiac major malformative anomalies were identified in 46 patients, with a specific etiological diagnosis in 13 cases (9.8%).

Discussion

The prevalence of congenital heart disease was similar to that reported in the literature, as well as the higher frequency of ventricular septal defect and atrial septal defect, with the related mortality rate below the 4% reported. The most common critical congenital heart diseases found in this study were as reported in the literature, with a high rate of prenatal detection; the frequency of extra-cardiac malformations was overlapping with that described in the literature but there was a lower genetic etiological diagnosis.

Conclusion

It would be important to design a local prospective study focusing on environmental risk factors as well as the presence of parents or familial cardiac diseases in order to prevent the cardiopathies onset or lead to their early diagnosis, so it would be possible to institute specialized therapy and adequate vigilance, including to their comorbidities, when presents.

Keywords: congenital heart disease, prevalence, prenatal diagnosis, mortality, risk factors

INTRODUÇÃO

A cardiopatia congénita é definida como uma anomalia estrutural do coração e/ou dos grandes vasos presente antes do nascimento, com potencial impacto hemodinâmico, sendo uma das principais causas de mortalidade no período neonatal[1,2]. Trata-se da anomalia congénita mais frequente, tendo uma prevalência de 6-13 por 1000 nados vivos[3–5] Em cerca de 10-20% dos recém-nascidos, cursam com colapso hemodinâmico, tornando necessário a instituição precoce de medidas terapêuticas a fim de minimizar potenciais sequelas multisistémicas[6].

Podemos classificar as cardiopatias congénitas tendo em conta a sua forma de apresentação: cianóticas e acianóticas. As principais cardiopatias congénitas ameaçadoras de vida são frequentemente canal-dependentes, sendo necessário intervenção terapêutica precoce para manter a patência do canal arterial (terapêutica com prostaglandina E1)[7].

Se considerarmos a sua gravidade, as cardiopatias congénitas críticas caracterizam-se por lesões cardíacas que necessitam de cirurgia ou cateterismo de intervenção no primeiro ano de vida, correspondendo a vinte cinco por cento dos doentes com cardiopatia congénita[5].

O prognóstico das cardiopatias congénitas é condicionado por vários fatores, em particular pela capacidade diagnóstica no período pré-natal. O diagnóstico pré-natal ecográfico permite uma planificação adequada do parto, com acesso imediato a neonatologistas e a cardiologistas pediátricos, em centros de apoio perinatal diferenciado[8,9]. Os recém-nascidos com cardiopatia sem diagnóstico pré-natal têm um elevado risco de alta hospitalar sem que a sua condição morfológica seja identificada[10,11]. A avaliação clínica e o rastreio de cardiopatias congénitas por oximetria de pulso, não torna universal o diagnóstico, podendo ocorrer a admissão hospitalar emergente por compromisso hemodinâmico, que conduz a um risco mortalidade de até 30%[6,12].

Entre 20-40% dos doentes com cardiopatia congénita, esta faz parte de uma síndrome genética ou associa-se a uma anomalia extra-cardíaca[5,13–16]. A relação genótipo-fenótipo pode ser evidente e útil, tanto no período pré-natal como pós-natal, para tentar prever e modificar o prognóstico, principalmente em determinadas síndromes como: síndrome de Down, síndrome DiGeorge-velocardiofacial, (microdeleção na região critica

22q11.2), síndrome de Williams, síndrome de Holt-Oram, síndrome Ellis-Van Creveld; síndrome de Marfan, síndrome de Noonan e síndrome de Turner[13–16].

Apesar da relevância da hereditariedade nas cardiopatias congénitas isoladas, a etiologia genética encontra-se apenas em cerca de 20% dos casos[13]. A história pessoal e familiar da grávida e do cônjuge, nomeadamente se os próprios tiveram cardiopatia congénita ou outras anomalias, é um indicador de risco aumentado da mesma na descendência[17].

Existem diferentes estudos sobre a influência de fatores ambientais, salientando a importância de conhecer a história materna, mais concretamente a idade, a existência de diabetes prévia ou gestacional, deficiências nutricionais, elevado índice de massa corporal, hábitos tabágicos, etílicos ou medicamentosos. O tabagismo materno é um dos fatores que está mais associado a todos os tipos de cardiopatias congénitas.[18]

Relativamente ao recém-nascido, existe um aumento da incidência das cardiopatias congénitas na prematuridade, nos muito baixo peso e baixo peso ao nascimento e na gemelaridade [19,20].

Assim sendo, é importante conhecer os fatores de risco na prevalência das diferentes cardiopatias congénitas, não esquecendo também a sua etiologia multifatorial, na tentativa de conseguir fazer um diagnóstico atempado, idealmente no período pré-natal.

É objetivo deste trabalho avaliar a prevalência e caracterizar os recém-nascidos com cardiopatia congénita, com diagnóstico pré ou pós-natal, numa maternidade de nível III.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospetivo, descritivo de carácter exploratório, com análise de uma base de dados anónima, construída a partir de uma revisão dos processos clínicos de recém-nascidos com diagnóstico de cardiopatia congénita, internados na Maternidade Bissaya Barreto (MBB) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, uma maternidade de apoio perinatal diferenciado.

A colheita de dados compreendeu o período entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2017, tendo sido incluídos todos os recém-nascidos diagnosticados com cardiopatia congénita (pré ou pós-natal).

Foram excluídos os recém-nascidos com diagnóstico de *foramen ovale* patente, persistência do canal arterial em prematuros (<37 semanas), estenose fisiológica dos ramos da artéria pulmonar, estenose aórtica/estenose pulmonar com gradiente transvalvular <20 mmHg e comunicação interauricular pequena (< 5 mm). Foram igualmente excluídos todos os recém-nascidos suspeitos de cardiopatia congénita no período neonatal que, nas avaliações posteriores em consulta, se confirmou serem corações estruturalmente normais.

As variáveis maternas avaliadas foram: idade materna, diabetes gestacional ou diabetes prévia, vigilância da gravidez e gemelaridade. No recém-nascido, foi considerado a idade de gestação, o tipo de parto, o sexo, o peso de nascimento e o índice de Apgar ao 5º minuto.

As cardiopatias congénitas críticas consideradas neste estudo foram as seguintes [5]:

- Anomalia de Ebstein (EBSTEIN)
- Atresia pulmonar (AP)
- Coartação da Aorta (CoAo)
- Defeito completo de septo síndrome ventricular (DSAVC)
- Estenose Pulmonar grave (EP)
- Estenose Aórtica grave (Eao)
- Interrupção do Aao (IAAo)
- Retorno Venoso Pulmonar Anómalo total (RVPAT)
- Síndrome do Coração Esquerdo Hipoplásico (SCEH)
- Sling da Artéria Pulmonar (Sling AP)

- Tetralogia de Fallot (TF)
- Transposição de Grandes Artérias (TGA)
- Truncus Arteriosus (TA)
- Ventrículo Direito de Dupla Saída (VDDS)
- Ventrículo Único (VU)

Foram igualmente incluídas as arritmias que tinham sido diagnosticadas no período pré-natal ou logo após o nascimento.

Foram consideradas as alterações cardíacas isoladas ou múltiplas (associadas a outras malformações cardiovasculares) e avaliadas as alterações morfológicas extra-cardíacas, que podiam levar à suspeita de uma síndrome genética, tenso sido excluídas as anomalias *minor*. Foi analisado o exame utilizado para concluir ou excluir o diagnóstico de uma síndrome específica, nomeadamente cariótipo, array CGH, MLPA, FISH e estudo molecular (sequenciação de um único gene ou múltiplos em painel) e, a partir do ano 2015, o exoma.

Neste estudo, foram ainda considerados os tratamentos realizados no primeiro mês de vida, nomeadamente médicos, cirúrgicos e cateterismo de intervenção.

A mortalidade foi considerada apenas no período neonatal (primeiros 28 dias após o nascimento), especificando a causa de morte.

Para a avaliação estatística recorreu-se ao programa aplicativo SPSS (Statistical Package for the Social Sciences versão 23.0).

RESULTADOS

Foram incluídos nesta análise 143 recém-nascidos com cardiopatia congénita, após exclusão daqueles previamente mencionados.

A prevalência de cardiopatia congénita foi de 9.5 por 1000 nados vivos, sendo a das cardiopatias congénitas críticas de 2.3/1000. Houve uma variação da prevalência de cardiopatia congénita ao longo dos anos. (Figura 1).

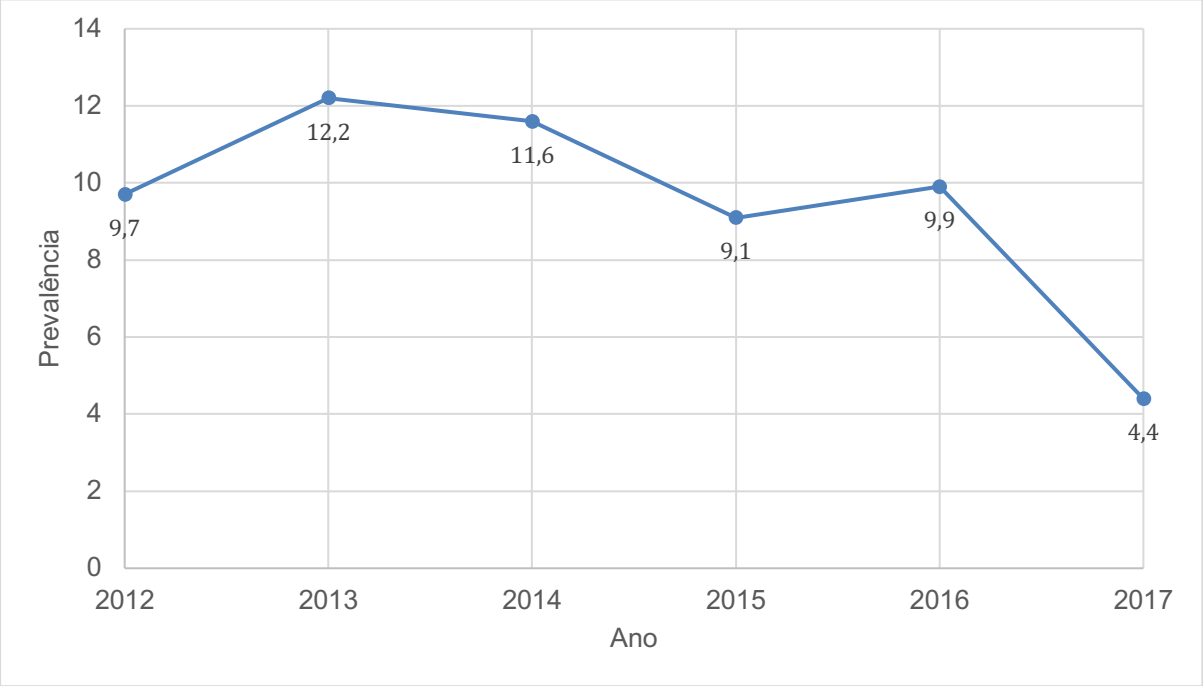

Figura 1 – Prevalência de cardiopatias congénitas por 1000 nados vivos

As características gerais da amostra estão descritas na Tabela 1. Apenas 2 casos tiveram uma gravidez não vigiada. O sexo feminino foi mais frequente (1:0.8). A idade gestacional variou entre as 24 e as 41 semanas de gestação, com uma mediana de 39 semanas. Aproximadamente um quinto da amostra correspondeu a recém-nascidos prematuros, o que equivale a praticamente 22% dos casos. O peso de nascimento variou entre 645g e 4325g com uma mediana de 3080 gramas. Quanto a fatores de risco conhecidos para a cardiopatia congénita, a gemelaridade esteve presente em cerca de 2% da amostra e a diabetes em 11,2% dos casos. A idade materna superior a 35 anos observou-se em 24,5% dos casos.

Tabela1: Características gerais da amostra

Amostra	n = 143
Idade Gestacional (semanas), média ± DP	37,3± 3.5
Prematuridade (<37 semanas de gestação) n(%)	31 (21.7%)
Peso de nascimento, média ± DP	2866 ± 799
Apgar ao 5º', média ± DP	8.85 ± 1.71
Sexo masculino, n (%)	65 (45.5%)
Gestação gemelar, n (%)	3 (2.1%)
Tipo de parto	
Eutócico n (%)	57 (39.9%)
Cesariana n (%)	57 (39.9%)
Fórceps n (%)	14 (9.8%)
Ventosa n (%)	15 (10.5%)
Idade Materna, média ± DP	31.7 ± 5.2
Diabetes materna	
Diabetes gestacional n (%)	13 (9.1%)
Diabetes prévia n (%)	3 (2.1%)

n – número; DP – desvio padrão

As patologias mais frequentemente encontradas nesta amostra corresponderam a cardiopatias não críticas, sendo a CIV a mais comum, com uma frequência de 58%. Seguiu-se a CIA, com uma frequência de 18,2% do total de cardiopatias (Figura 2).

Do total das cardiopatias diagnosticadas, foram identificadas 31 (20%) cardiopatias congénitas críticas, em 29 recém-nascidos, sendo a mais frequente a TGA (Figura 2). As arritmias encontradas foram quatro: 1 taquiarritmia ventricular sustentada, 2 *flutters auricular* e 1 taquiarritmia auricular.

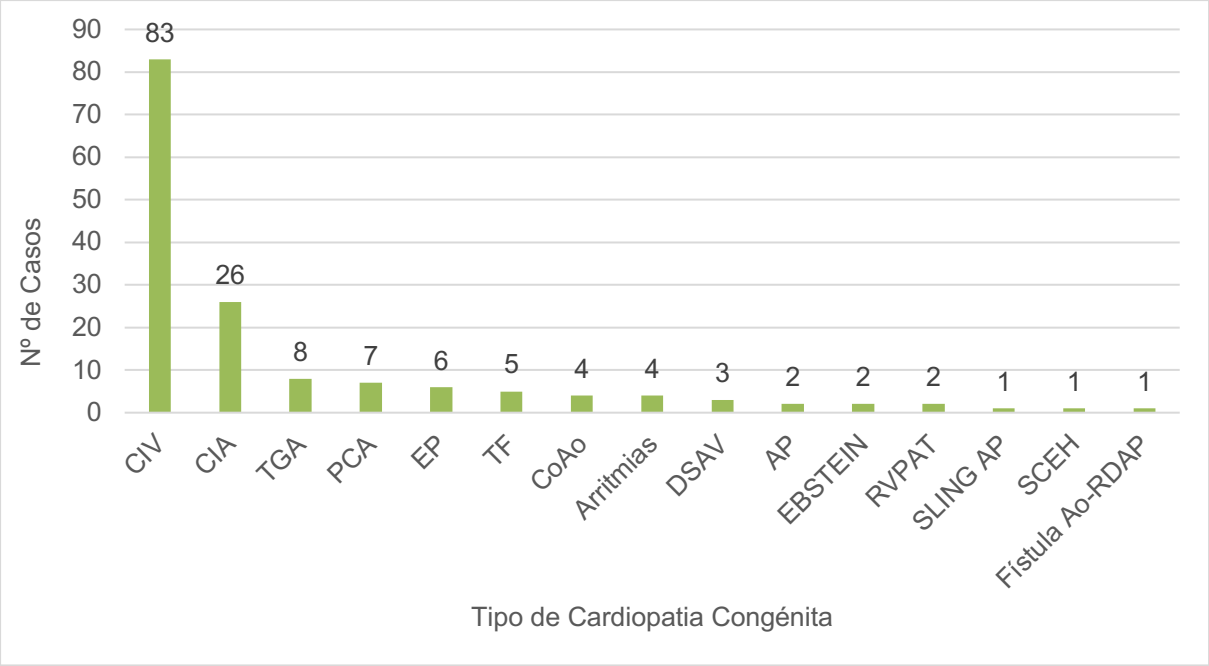

Figura 2: Cardiopatias congénitas encontradas e a sua frequência

CIV – Comunicação interventricular; CIA – Comunicação interauricular; TGA - Transposição das grandes artérias; PCA – Canal arterial patente; EP – Estenose da pulmonar; TF- Tetralogia de Fallot; CoAo- Coartação da aorta; DSAV – Defeito completo do septo aurículo-ventricular; AP – Atrésia pulmonar; RVPAT- Retorno venoso pulmonar anómalo total; *Sling* AP – sling da artéria pulmonar; SCEH – Síndrome do coração esquerdo hipoplásico; Fístula Ao-RDAP - fístula da aorta-ramo direito da pulmonar

Verificou-se que 12 (8,4%) dos recém-nascidos apresentavam mais do que uma malformação cardíaca.

Identificaram-se alterações fenotípicas ou anomalias malformativas *major* em 46 doentes (32,2%). Na figura 3, estão assinalados os sistemas onde ocorreram as anomalias extra-cardíacas. Ao todo, foram identificadas 68 anomalias, uma vez que alguns recém-nascidos tinham mais do que uma malformação.

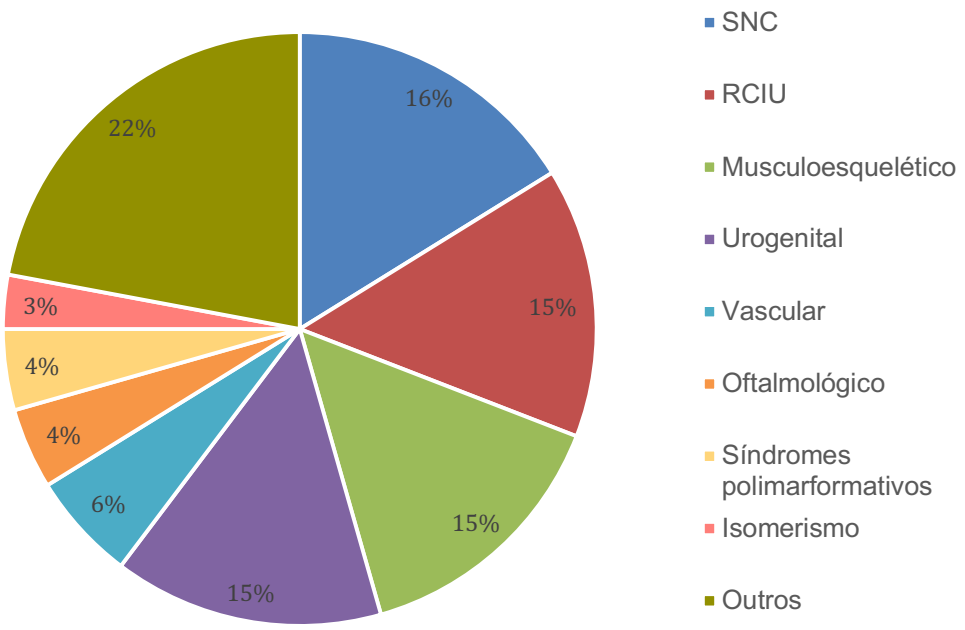

Figura 3: Fatores/anomalias extra-cardíacas associadas à cardiopatia

Na legenda é apresentado o número de casos encontrados em cada e no gráfico a percentagem. SNC – Sistema nervoso central; RCIU – restrição de crescimento intrauterino

Os estudos genéticos efetuados permitiram o diagnóstico etiológico específico em 13 casos (9,1%), como pode ser observado na tabela 2.

Tabela 2: Diagnóstico genético e exame de diagnóstico realizado

Diagnóstico	Exame realizado
Síndrome de Jacobsen	Array
Síndrome de Pallister-Hall	Array
Síndrome Smith-Magenis	Array
Trissomia 21	Cariótipo
Trissomia parcial cr. 20	Array
Del parcial do cr. 13	Array
Dup 22q11.2	MLPA
Del 22q11.2	FISH
Del 22q11.2	Array
Tetrassomia 22q11.2	MLPA
Síndrome de Noonan	Exoma
Síndrome de heterotopia periventricular	Exoma
Síndrome de Kabuki	Exoma

Dup – duplicação; Del – deleção

No entanto, 27 casos (27/46) com cardiopatia e outras anomalias congénitas não tinham, à data da recolha dos dados, efetuado exames complementares no sentido de obter um diagnóstico etiológico. Seis casos (6/46) tinham estudo genético em curso.

Cerca de 67,7% das cardiopatias congénitas críticas tinham diagnóstico pré-natal das mesmas (Figura 4).

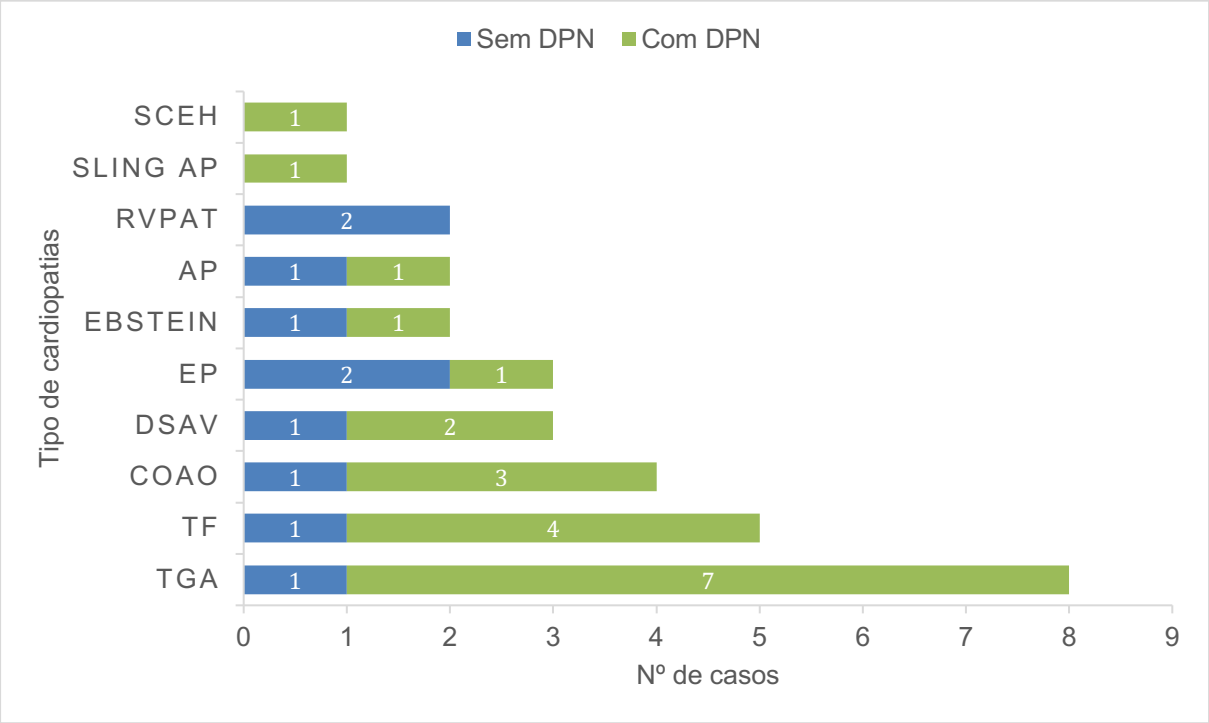

Figura 4: Diagnóstico pré-natal em relação às cardiopatias críticas

SCEH – Síndrome do coração esquerdo hipoplásico; *Sling* AP – *Sling* da artéria pulmonar; RVPAT- Retorno venoso pulmonar anómalo total; AP – Atrésia da Pulmonar; EP – Estenose da pulmonar; DSAV – Defeito completo do septo aurículo-ventricular; CoAo- Coartação da aorta; TF- Tetralogia de Fallot; TGA - Transposição das grandes artérias

Considerando a abordagem terapêutica nas cardiopatias congénitas críticas, no primeiro mês de vida, foi realizado tratamento médico a 17 (58,6%) dos recém-nascidos. Quinze (51,7%) foram submetidos a correção cirúrgica e 6 (20,7%) a cateterismo cardíaco de intervenção (5 atriosseptostomia de Rashkind, 1 encerramento do canal arterial).

A mortalidade global no período neonatal foi de 7%. Apenas em 2,1% (3) dos casos o óbito ocorreu devido à patologia cardíaca: um caso de taquidisrritmia, que faleceu por taquicardia ventricular sustentada com insuficiência cardíaca associada, sem resposta a

pacemaker externo e manobras de reanimação; uma síndrome de ventrículo esquerdo hipoplásico e um caso de estenose crítica da válvula pulmonar, que faleceu com uma paragem cardiorrespiratória durante uma tentativa de dilatação percutânea da válvula. Todos estes casos tinham diagnóstico pré-natal da cardiopatia. No que concerne à mortalidade não diretamente relacionada com a patologia cardíaca, 3 tinham cardiopatia congénita crítica, nomeadamente uma TGA e dois defeitos do septo aurículo-ventricular, um dos quais associado a estenose da válvula pulmonar. Os restantes 4 casos, eram cardiopatias não críticas associadas a outras malformações extra-cardíacas: 2 cromossomopatias, 1 doença com compromisso musculo-esquelético e 1 com doença neurológica.

Dos recém-nascidos que morreram no período neonatal, 50% tinham um peso de nascimento menor do que 2500g e 30% eram prematuros.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a prevalência de cardiopatias congénitas foi de 9,5 por 1000 nados-vivos, sendo sobreponível ao valor de 6-13 por 1000 nados vivos, encontrado na bibliografia[3–5]. Desde 2013 que assistimos a uma diminuição progressiva da prevalência de cardiopatia congénita sendo que, no ano de 2017, este valor foi inferior ao descrito na literatura. Não foi objetivo deste estudo analisar as suas causas, mas seria interessante perceber se correspondem a uma melhoria do diagnóstico pré-natal e a um correspondente aumento do número de interrupções médicas da gravidez de cardiopatias congénitas críticas. No futuro, poderia ser importante a realização de outros estudos para avaliar se existe um padrão decrescente ou se o ano de 2017 foi excecional.

Relativamente às características do recém-nascido, a maioria dos estudos refere que são mais frequentes no sexo masculino[21–23]. No entanto, na nossa análise, o sexo feminino teve uma frequência ligeiramente superior (54,5%).

Estudos recentes sugerem que gestações monocoriónicas e biamnióticas parecem estar associadas a um aumento do risco de todas as anomalias congénitas e, especialmente, a uma maior incidência de cardiopatias congénitas. Uma revisão sistematizada da literatura permitiu verificar uma frequência entre 3,8-11,2% de cardiopatias congénitas associadas a uma gravidez gemelar[24]. No nosso estudo a frequência foi menor, apresentando apenas 2,1%.

A idade materna avançada, é um fator inequívoco para uma incidência maior de aneuploidias que, por sua vez, são causa frequente de cardiopatias congénitas[14,18]. Neste estudo, a mediana de idade das grávidas foi de 32 anos, o que é superior à reportada por outros autores[25,26]. Quanto à idade paterna, esta não foi avaliada. Este aspeto poderia não ser negligenciável, porque se conhece a sua relação com mutações na linha germinativa específicas de algumas cardiopatias congénitas[18].

A diabetes na gravidez, quer seja prévia à gestação ou gestacional, aumenta o risco de anomalias congénitas em três a cinco vezes. Encontrámos uma frequência de 11,2% de diabetes materna, que é praticamente o dobro dos 2-5% documentado na literatura[14,18].

A cardiopatia congénita mais frequente é a CIV, com uma frequência que varia entre 30-50%[21,27,28]. Neste estudo, a CIV também foi a mais encontrada, correspondendo a uma frequência de 58%. Seguiu-se a CIA, com uma frequência de 18,2%, sendo semelhante aos 10-20% descritos[21,27]. Cerca de 85-90% destes defeitos encerram espontaneamente até ao primeiro ano de vida, não comprometendo hemodinâmicamente o recém-nascido[27].

As cardiopatias congénitas críticas, caracterizadas por lesões cardíacas que necessitam de cirurgia ou cateterismo de intervenção no primeiro ano de vida, representaram 20% das cardiopatias congénitas, que é um valor ligeiramente inferior aos 25% já reportados[5,7].

Muitos estudos referem que as três cardiopatias congénitas críticas mais frequentes são a TGA, a TF e a estenose crítica da artéria pulmonar, sendo que a quarta mais comum varia ente o SCEH e a interrupção do arco aórtico/CoAo crítica[4,5,29,30]. Nesta análise, essas mesmas patologias tiveram uma frequência superior, porém a quarta mais frequente foi a CoAo, havendo apenas um caso de SCEH.

Vinte a quarenta por cento das cardiopatias congénitas estão relacionadas com defeitos genéticos ou com malformações extra-cardíacas[13–16]. Em cerca de 20% é possível encontrar um diagnóstico de etiologia genética. No presente estudo, foi possível diagnosticar, apenas em 9,1% (13/143) dos casos, alterações cromossómicas ou monogénicas, provavelmente porque em alguns deles não foi realizado estudo genético. Para além disso, existem muitas alterações genéticas que não são detetadas pelos exames de diagnósticos convencionais, usados exclusivamente nos primeiros anos englobados nesta amostra, principalmente alterações *de novo* submicroscópicas[13] e doenças de hereditariedade mendeliana[31]. Com a utilização de paneis multigene e exoma global, exames que apenas passaram a ser mais utilizados a partir do ano de 2015, outros diagnósticos poderão ser conseguidos[31].

A trissomia 21 é a alteração genética que mais se relaciona com cardiopatias congénitas, seguindo-se as alterações no cromossoma 22, sendo a mais frequente a microdeleção 22q11.2. Outras síndromes também são reportadas, como a síndrome de Jacobsen e a síndrome de Noonan[13–16]. Estas alterações genéticas foram encontradas no nosso estudo, assim como a síndrome de heterotopia periventricular, já conhecida por causar lesões no sistema nervoso central, e que, recentemente, foi reportada na literatura como podendo cursar com alterações cardíacas congénitas[32].

As malformações extra-cardíacas estavam presentes em 32,2% dos casos, valor semelhante ao 20-40% reportado[5,15]. As anomalias extra-cardíacas mais frequentemente encontradas na literatura estão relacionadas com o sistema génito-urinário, sistema nervoso central e musculo esquelético tal como descrito neste trabalho[15,16].

O índice de diagnóstico pré-natal de cardiopatia congénita está relacionado com a gravidade da cardiopatia e com a presença de outras alterações extra-cardíacas[9,25]. Neste estudo, dentro das patologias cardíacas críticas, 67,7% tinham sido diagnosticadas no período pré-natal, encontrando-se este número no limite superior do que está descrito na literatura, que varia entre 44-69%[5,33]. Um diagnóstico pré-natal de cardiopatia congénita, permite planear o parto e preparar o acesso imediato a cuidados médicos especializados, reduzindo a morbilidade como a acidose metabólica, a hipoxemia, a necessidade de ventilação respiratória invasiva e a lesão multiorgânica, melhorando igualmente a taxa de mortalidade[8,9,11]. Todavia, existem lesões em que o diagnóstico pré-natal é difícil, sendo o RVPAT um dos principais casos[25,29]. Sendo assim, é compreensível que nenhum dos RVPAT encontrados neste estudo tenha sido diagnosticado em pré-natal.

Existem cardiopatias congénitas críticas que necessitam de tratamento médico, cirúrgico ou cateterismo de intervenção precoce, de forma a diminuir a taxa de mortalidade e problemas do desenvolvimento neuronal a longo-prazo, principalmente em patologias canal-dependentes[26,34]. Neste estudo, um grande número de casos necessitou de intervenções no primeiro mês de vida - 51,7% foram submetidos a correção cirúrgica e 20,7% a cateterismo de intervenção.

A mortalidade relacionada com a cardiopatia no período neonatal foi de 2,1%, valor este que é inferior ao 4% reportado[34,35].

Relativamente às limitações deste estudo, é importante referir que, por ser retrospetivo, não houve a possibilidade de recolhermos dados que consideramos importantes introduzir no desenho de um estudo desta índole. Poderia ser interessante o conhecimento mais pormenorizado de alguns fatores de risco, alguns deles com efeito teratogénico e, eventualmente, a comparação com um grupo de controlo, para podermos determinar a sua contribuição para o aparecimento de uma cardiopatia congénita. O conhecimento da história familiar também seria importante, de forma a podermos averiguar a existência de risco acrescido para cardiopatia familiar ou hereditária.

O pequeno número da amostra também limita a discussão e a comparação com outros estudos publicados, que frequentemente têm um universo mais amplo.

CONCLUSÃO

A prevalência das cardiopatias congénitas foi sobreponível ao reportado na literatura, mas está a diminuir ao longo dos anos. As cardiopatias congénitas mais frequentes foram a CIV e CIA, coincidente com a bibliografia, com uma mortalidade devido à patologia inferior aos 4% documentados. As cardiopatas congénitas críticas tiveram uma incidência ligeiramente menor do que o esperado, sendo que o diagnóstico pré-natal ecográfico foi eficaz na identificação numa percentagem elevada. As alterações extracardíacas tiveram o índice de diagnóstico esperado. A mortalidade relacionada diretamente com a cardiopatia foi inferior à encontrada na literatura. O diagnóstico etiológico apenas foi possível num baixo número de casos, ficando aquém do descrito na literatura. O recurso a novas tecnologias de diagnóstico permitirá o seu incremento no futuro.

Deste modo, seria importante desenhar um estudo, preferencialmente nacional e não regional, com registo prospetivo de várias variáveis, nomeadamente o álcool, tabaco e estupefacientes e a existência de patologia cardíaca materna ou nos familiares, que não foram avaliadas no presente estudo. Os resultados poderão ser úteis na formulação de protocolos de atuação, quer em pré-natal quer após o nascimento. Ao ser analisado um grupo alargado de doentes portugueses com cardiopatia, podem ser identificadas particularidades genéticas ou fatores ambientais predisponentes diferentes dos registados na bibliografia internacional. O interesse maior seria prevenir o aparecimento de cardiopatias ou levar ao seu diagnóstico precoce de forma a instituir terapêuticas e vigilância da própria cardiopatia e das comorbilidades, quando presentes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço

À Doutora Sofia Morais pela sua disponibilidade, profissionalismo e competência;

Ao Professor Doutor António Pires pela sua co-orientação;

À minha família, por me ajudar a completar os meus projetos, motivando-me e não me deixando “claudicar”;

Ao António José, pelo apoio constante, companheirismo e por continuar a alimentar os meus sonhos;

Aos meus amigos pela amizade e força que me deram;

A todos os que me acompanharam nesta caminhada e acharam que eu era capaz mesmo quando eu duvidava

Obrigada.

BIBLIOGRAFIA

1. Krishnamurthy G, Ratner V, Levasseur S, Rubenstein SD. Congenital Heart Disease in the Newborn Period. In: Polin R, Yoder M, eds. *Workbook in Practical Neonatology*. 5 th. ; 2015. p 244-269.
2. Hoffman JI. Epidemiology of congenital heart disease: etiology, pathogenesis, and incidence. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U, eds. *Fetal Cardiology*. 2nd ed. Informa healthcare; 2009. p 101-110.
3. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *J Am Coll Cardiol*. 2011. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.025
4. Ashraf M, Jan M, Rasool S, Shahzad N, Wanni K, Ahmed K. Prevalence and spectrum of congenital heart diseases in children. *Hear India*. 2014. doi:10.4103/2321-449X.140230
5. Altman C. Identifying newborns with critical congenital heart disease. Post TW, ed. UpToDate. 2018. Available from: www.uptodate.com
6. Mellander M. Diagnosis and management of life-threatening cardiac malformations in the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013. doi:10.1016/j.siny.2013.04.007
7. Fuchs IB, Müller H, Abdul-Khaliq H, Harder T, Dudenhausen JW, Henrich W. Immediate and long-term outcomes in children with prenatal diagnosis of selected isolated congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007. doi:10.1002/uog.3900
8. Quartermain MD, Pasquali SK, Hill KD, et al. Variation in Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease in Infants. *Pediatrics*. 2015. doi:10.1542/peds.2014-3783
9. Landis BJ, Levey A, Levasseur SM, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease and birth outcomes. *Pediatr Cardiol*. 2013. doi:10.1007/s00246-012-0504-4
10. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, et al. Impact of prenatal diagnosis on survival of newborns with four congenital heart defects: A prospective, population-based cohort study in France (the EPICARD Study). *BMJ Open*. 2017. doi:10.1136/bmjopen-2017-018285
11. Peake LK, Draper ES, Budd JLS, Field D. Outcomes when congenital heart disease is diagnosed antenatally versus postnatally in the UK: A retrospective population-based study. *BMC Pediatr*. 2015. doi:10.1186/s12887-015-0370-3
12. Oster M. Newborn screening for critical congenital heart disease using pulse oximetry. Post TW, ed. UpToDate. 2019. Available from: www.uptodate.com
13. Formigari R, Michielon G, Digilio MC, et al. Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected? *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2009. doi:10.1016/j.ejcts.2008.11.005

14. Fung A, Manlhiot C, Naik S, et al. Impact of prenatal risk factors on congenital heart disease in the current era. *J Am Heart Assoc*. 2013. doi:10.1161/JAHA.113.000064
15. Eskedal L, Hagemo P, Eskild A, Aamodt G, Seiler KS, Thaulow E. A population-based study of extra-cardiac anomalies in children with congenital cardiac malformations. *Cardiol Young*. 2004. doi:10.1017/S1047951104006043
16. Vijayalakshmi IB, Natraj Setty HSS, Ramegowda RT, V V, Gouda Patil SS. Comprehensive Approach to Congenital Heart Defects. *J Cardiovasc Dis Res*. 2017. doi:10.5530/jcdr.2017.1.1
17. Harper PS, ed. Cardiovascular and Respiratory Disorders. In: *Practical Genetic Counselling*. 7th ed. London, UK: Hodder Arnold; 2010:271-286.
18. Yates RW. Cardiovascular disease. In: Rennie JM, ed. *Rennie and Roberton's Textbook of Neonatology*. 5th ed. Elsevier Limited; 2012. p 617-669.
19. Wogu AF, Loffredo CA, Bebu I, Luta G. Mediation analysis of gestational age, congenital heart defects, and infant birth-weight. *BMC Res Notes*. 2014. doi:10.1186/1756-0500-7-926
20. Anderson AW, Smith PB, Corey KM, et al. Clinical outcomes in very low birth weight infants with major congenital heart defects. *Early Hum Dev*. 2014. doi:10.1016/j.earlhumdev.2014.09.006
21. Mahapatra A, Sarangi R, Mahapatra PP. Spectrum of congenital heart disease in a tertiary care centre of Eastern India. *Int J Contemp Pediatr*. 2017.
22. Wright LK, Ehrlich A, Stauffer N, Samai C, Kogon B, Oster ME. Relation of prenatal diagnosis with one-year survival rate for infants with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2014. doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.065
23. Zhao W, Cleves MA, Malik S, Hobbs CA, Correa A. Association Between Congenital Heart Defects and Small for Gestational Age. *Pediatrics*. 2007. doi:10.1542/peds.2006-2742
24. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of Congenital Heart Defects in Monochorionic/Diamniotic Twin Gestations. *J Ultrasound Med*. 2017;26(11):1491-1498. doi:10.7863/jum.2007.26.11.1491
25. Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS, et al. The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes. *Pediatr Cardiol*. 2010. doi:10.1007/s00246-010-9648-2
26. Oster ME, Kim CH, Kusano AS, et al. A population-based study of the association of prenatal diagnosis with survival rate for infants with congenital heart defects. *Am J Cardiol*. 2014. doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.066
27. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002. doi:10.1016/S0735-1097(02)01886-7

28. Tanner K. Cardiovascular Malformations Among Preterm Infants. *Pediatrics*. 2005. doi:10.1542/peds.2005-0397
29. Dasgupta S, Bhargava V, Huff M, Jiwani AK, Aly AM. Evaluation of the cyanotic newborn: Part 2 - a cardiologist's prespective. *NeoReviwes*. 2016;17. doi:10.1542/neo.17-10-e605
30. Hoffman JIE. It is time for routine neonatal screening by pulse oximetry. *Neonatology*. 2010. doi:10.1159/000311216
31. Lamont RE, Xi Y, Popko C, et al. Next-Generation Sequencing Using a Cardiac Gene Panel in Prenatally Diagnosed Cardiac Anomalies. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2018;40(11):1417-1423. doi:10.1016/j.jogc.2018.02.002
32. Cannaerts E, Shukla A, Hasanhodzic M, et al. FLNA mutations in surviving males presenting with connective tissue findings: two new case reports and review of the literature. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):140. doi:10.1186/s12881-018-0655-0
33. Mouledoux JH, Walsh WF. Evaluating the diagnostic gap: Statewide incidence of undiagnosed critical congenital heart disease before newborn screening with pulse oximetry. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(7):1680-1686. doi:10.1007/s00246-013-0697-1
34. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: A population-based study. *Heart*. 2012. doi:10.1136/heartjnl-2012-302543
35. Laas E, Lelong N, Ancel PY, et al. Impact of preterm birth on infant mortality for newborns with congenital heart defects: The EPICARD population-based cohort study. *BMC Pediatr*. 2017. doi:10.1186/s12887-017-0875-z