

Detecção pré-natal das cardiopatias congênitas pela ecocardiografia fetal

Prenatal detection of congenital heart disease by fetal echocardiography

Márcia Abdalla Teixeira da COSTA¹, Oscar Francisco Sanchez OSELLA²

RESUMO

Objetivo: Análise da detecção pré-natal de cardiopatias congênitas com a ecocardiografia fetal, dos fatores de risco associados e da evolução intra-uterina e neonatal. **Métodos:** Análise retrospectiva de 1.583 exames de ecocardiografia fetal realizados em 1.546 fetos. Os diagnósticos obtidos intra-útero foram confirmados após o nascimento, seja por ecocardiograma ou por necropsia. As cardiopatias foram classificadas segundo o estudo da análise seqüencial. Foram avaliadas, também, a presença de fatores de risco para cardiopatias congênitas e a evolução dessas malformações, sendo calculada a ocorrência de óbitos intra-útero e no período neonatal para cada tipo de cardiopatia. **Resultados:** A idade gestacional foi em média de 28 semanas. Foram detectados 101 casos de cardiopatia congênita nos 1.546 fetos estudados (6,5%). As malformações mais freqüentes foram defeito do septo atrioventricular (21,7%), hipoplasia do coração esquerdo (15,8%), dupla via de saída do ventrículo direito (9,9%) e anomalias da válvula tricúspide (5,9%). Em 46,5% dos casos, não havia evidência de fator de risco para cardiopatia congênita; 19 fetos foram a óbito intra-útero (18,8%) e 33 no período neonatal (32,6%). **Conclusão:** nesta amostra referenciada de gestações a ecocardiografia fetal detectou malformações cardíacas fetais em 6,5%, consideravelmente maior que a estimada para crianças nascidas vivas. As malformações diagnosticadas foram graves, complexas e com elevada mortalidade pré-natal e neonatal.

Descritores: Ecocardiografia fetal; Cardiopatias congênitas; Diagnóstico pré-natal; Fatores de risco; Malformações cardíacas.

SUMMARY

Objective: To investigate prenatal incidence of congenital heart disease by fetal echocardiography, as well as risk factors associated and in uterus and neonatal mortality. **Methods:** Retrospective analysis of 1,583 echocardiograms performed in 1,546 fetuses. All cardiac malformations detected were confirmed by postnatal echocardiogram or by necropsy and were classified by segmental approach. Outcome data included the risk factors for congenital heart disease and prenatal and neonatal death incidence for each type of congenital heart disease. **Results:** Mean gestational age was 28 weeks. 101 cases of congenital heart disease were diagnosed, with a rate of 6.5%. The most frequent anomalies were atrioventricular septal defect (21.7%), hypoplastic left heart syndrome (15.8%), double outlet right ventricle (9.9%) and anomalies of tricuspid valve (5.9%). There were no risk factors for congenital heart disease in 46.5% of cases. Prenatal death was 18,8% (19 fetuses) and 33 fetuses died in neonatal period (32.6%). **Conclusion:** In the pregnancies analyzed in this study by fetal echocardiography, the incidence of congenital heart disease was 6.5%, which is considerable higher than the incidence of congenital heart disease in the population of neonates. The malformations found were complex and severe with high prenatal and neonatal mortality rates.

Descriptors: Fetal Echocardiography; Congenital Heart Disease; Prenatal Diagnosis; Risk Factors; Cardiac Malformations

Instituição:

CLINECO - Centro Clínico e Ecocardiográfico de Brasília
- Brasília (DF)

Correspondência:

Márcia Abdalla Teixeira da Costa
Centro Clínico e Ecocardiográfico de Brasília
SEPS 714/914 - Centro Executivo Sabin, 1o. andar
Brasília - DF CEP 70390-145
Tel.: (61) 3445.1500 FAX: (61) 3245.5367
e-mail: marciabdalla@uol.com.br

Recebido em: 09/12/2005 - Aceito em: 31/07/2006

1 - Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília - DF

2 - Doutor em Medicina pela Universidade de Córdoba

Introdução

As anomalias estruturais do coração são as malformações congênitas mais comuns. A incidência de cardiopatias congênitas, se considerado somente o período pós-natal, varia de 3 a 12 por 1.000 nascimentos vivos¹. Em Londrina (PR), estudo recente de Guitti² estimou a prevalência de cardiopatias congênitas em 5,4 por 1000 crianças nascidas vivas no período de 1989 a 1998. No entanto, se considerarmos os casos em que a gravidez não chega a termo por morte intra-uterina ou mesmo aqueles em que ocorre interrupção espontânea da gestação, a incidência real das cardiopatias congênitas pode ser significativamente mais elevada.

Gerlis³, avaliando a necropsia de 247 fetos, notou a incidência de 15,4% de malformações cardíacas em abortos ocorridos com menos de 25 semanas de gestação, sendo que, naqueles com menos de 10 semanas, a incidência foi maior (39,5%) do que nos fetos com 20-25 semanas (7,1%). Hoffman⁴ observou a incidência de 7,9% de malformações cardíacas em necropsias de fetos com mais de 20 semanas de gestação. Esse mesmo autor, em estudo de metanálise⁵, concluiu que a incidência de cardiopatias congênitas é muito maior em fetos que morrem no período pré-natal do que em crianças nascidas vivas, sendo que a incidência varia de 0,5 a 39,5% (média de 7,3%), dependendo da idade gestacional em que a morte fetal ocorre.

O advento da ecocardiografia trouxe uma inestimável contribuição para o diagnóstico e acompanhamento das malformações cardíacas, possibilitando o estudo das alterações hemodinâmicas de cada tipo de defeito e dispensando, na maioria dos casos, o exame por métodos invasivos. O ecocardiograma fetal, por sua vez, possibilitou a detecção precoce dessas anomalias⁶, inclusive de malformações mais complexas e de prognóstico mais reservado, principalmente se não diagnosticadas no período pré-natal.

O objetivo do presente estudo foi analisar, numa amostra de gestantes, a ocorrência de doença cardíaca congênita ao ecocardiograma fetal, identificar fatores de risco associados e a evolução dessas cardiopatias na vida intra-uterina e no período neonatal imediato.

Métodos

Pacientes: Foram estudados, em análise retrospectiva, os resultados de 1.583 exames de ecocardiografia fetal realizados em gestantes provenientes do Hospital Universitário de Brasília, da rede hospitalar pública do Distrito Federal e de centros clínicos particulares. Foram considerados para inclusão no estudo, os casos em que a cardiopatia congênita detectada intra-útero foi confirmada após o nascimento, seja através do ecocardiograma pós-natal ou por necropsia. Antes da realização do exame ecocardiográfico, foi feita a anamnese da paciente, na qual constava idade materna, história obstétrica, idade gestacional pela data da última menstruação ou pelo ultra-som obstétrico, evolução da gestação atual e presença de fatores de risco para malformações congênitas.

As indicações para realização dos exames foram suspeita de malformações cardíacas no ultra-som obstétrico e presença de fatores de risco para malformações. Em muitos casos, o exame foi realizado sem indicação formal, apenas por desejo dos pais ou por se tratar de rotina obstétrica do médico assistente. Foram considerados fatores de risco para o desenvolvimento de cardiopatias congênitas a presença de diabetes melitus materno (tipos I ou gestacional), idade materna acima de 35 anos, abortos de repetição, exposição materna a drogas ou a agentes virais, colagenose materna, história familiar de cardiopatias congênitas, presença de hidropsia fetal, gemelaridade, arritmia fetal, malformações extracardíacas, cromossomopatia evidenciada pelo estudo do cariótipo e aumento da translucência nucal detectada no primeiro trimestre da gestação. A presença de colagenose materna foi confirmada por diagnóstico clínico prévio à gestação ou pelo exame sorológico confirmando a existência do antígeno anti-SSA/Ro.

Ecocardiografia fetal: Na realização do exame ecocardiográfico, a anatomia cardíaca foi estudada seguindo-se a análise seqüencial segmentar, sendo avaliados o situs atrial, a drenagem venosa sistêmica e pulmonar, a conexão atrioventricular e ventrículo-arterial, o arco aórtico, o arco ductal e os septos interatrial, atrioventricular e interventricular. A classificação das cardiopatias obedeceu à análise

	Número de casos	Óbito intra-útero	Óbito neonatal
Conexão atrioventricular			
Atresia tricúspide	2		
Ventrículo único	5	2	
Conexão ventrículo-arterial			
DVSVD isolado	10	2	3
Truncus arteriosus	4	2	
Tetralogia de Fallot	3		2
Transposição dos grandes vasos	1		
Valvas atrioventriculares			
Anomalia de Ebstein	3		2
Displasia da válvula tricúspide	3	1	2
Septo atrioventricular			
DSAV isolado	15	1	1
DSAV + DVSVD	2		1
DSAV + isomerismo esquerdo	4	1	2
DSAV + isomerismo direito	1		1
Ventrículos			
Hipoplasia do coração esquerdo	16	2	12
Septo interventricular			
CIV muscular	4		
Via de saída do ventrículo esquerdo			
Estenose aórtica	3	2	
Via de saída do ventrículo direito			
Estenose pulmonar valvar	1		
Atresia pulmonar com septo íntegro	5	1	3
Tumores cardíacos (rabdomiomas)	4		
Bloqueio AV total isolado	5		2
Outras	10	3	4
TOTAL	101	19	33

Tabela 1 Distribuição das frequências das cardiopatias congênitas e dos casos de óbitos intra-útero e neonatal

Tipos de cardiopatia	Número	%
Defeito do septo atrioventricular	22	21,7
Hipoplasia do coração esquerdo	16	15,8
Dupla via de saída do ventrículo direito	10	9,9
Anomalia Ebstein/Displasia tricúspide	6	5,9
Atresia pulmonar com septo íntegro	5	4,9
Ventrículo único	5	4,9
Comunicação interventricular	4	3,9
Truncus arteriosus	4	3,9
Tetralogia de Fallot	3	2,9
Estenose aórtica	3	2,9
Atresia tricúspide	2	1,9
Estenose pulmonar valvar	1	0,9
Transposição dos grandes vasos	1	0,9

Tabela 2 – Frequência das principais cardiopatias congênitas

seqüencial, segundo a nomenclatura da European Paediatric Cardiac Code⁷.

Uma vez detectada a malformação cardíaca congênita, era feito o acompanhamento da gestante, observando-se a evolução até o final da gestação e no período neonatal (até 28 dias de vida).

Resultados

Foram estudados 1.546 fetos, cuja idade gestacional variou de 16 a 43 semanas (média de 28 semanas). Desses, 101 fetos apresentavam cardiopatias congênitas, o que corresponde a um percentual de 6,5%.

Na (Tabela 1) estão as cardiopatias encontradas no estudo, bem como o número de casos que tiveram morte intra-uterina ou no período neonatal. Dos 101 casos, 19 tiveram morte intra-uterina (18,8%) e 33 foram a óbito no período neonatal (32,6%). A (Tabela 2) mostra a frequência das principais cardiopatias congênitas encontradas nesta pesquisa, de acordo com o tipo de malformação. As malformações mais frequentemente encontradas, nesta casuística, foram defeito do septo atrioventricular (21,7%), hipoplasia do coração esquerdo (15,8%), dupla via de saída do ventrículo direito - DVSVD (9,9%) e anomalias da válvula tricúspide (5,9%).

Na (Tabela 3), observa-se que 46,5% das gestações não tinham evidências de fatores de risco para cardiopatias congênitas, sendo que a existência de malformações extra-cardíacas (30,6% dos

Fatores de risco	Número casos	%
Sem fatores de risco	47	46,5
Malformações extra-cardíacas	31	30,6
Cromossomopatias	10	9,9
Gestação tardia	6	5,1
Diabetes melitus	6	5,1
Gemelaridade	2	2
História familiar de cardiopatia congênita	2	2
Consangüinidade	2	2
Translucência nucal aumentada	2	2

Tabela 3 – Distribuição das cardiopatias congênitas associadas a fatores de risco

Observação: alguns casos apresentam concomitância de dois ou mais fatores de risco presentes na mesma gestação.

casos) foi o fator de risco mais freqüente. A evidência de anomalias cromossômicas, avaliada por cariotipagem, foi observada em 10 casos (9,9% da casuística) de um total de 16 exames realizados. A gestação tardia, caracterizada por idade materna acima de 35 anos, esteve presente em 6 fetos com cardiopatia congênita (5,9%). Outros fatores de risco presentes nesta pesquisa foram: diabetes mellitus (5,9% dos casos), gemelaridade (2,0%), história familiar de cardiopatia congênita (2,0%), consangüinidade (2%) e aumento da translucência nucal (2%). Nos casos de bloqueio atrioventricular total isolado (total de 5 fetos) foi observada a associação com colagenose materna (sorologia para anti-SSA/Ro positiva) em 4 fetos. Vale ressaltar que em 9 casos havia a presença concomitante de dois ou mais fatores de risco na mesma gestação.

Discussão

A real incidência pré-natal das cardiopatias congênitas é de difícil avaliação, pois teríamos que considerar o período desde a concepção até o termo da gestação. A principal causa de abortos espontâneos é devida a malformações fetais, muitas vezes associadas a defeitos cromossômicos⁵. Estudo de Roberts e Lowe⁸ afirma que cerca de 78% de todas as concepções humanas são abortadas. Miller et al⁹ observaram que 43% das gestações são abortadas antes mesmo de serem clinicamente detectáveis; os autores afirmam ainda que 10% das gestações sofrem abortos espontâneos em gestações já evidentes clinicamente.

Existem várias situações em que existe risco aumentado de malformação cardíaca durante a gravidez. Os fatores de risco podem ser de origem materna ou fetal. O diabetes melitus parece aumentar em cerca de três a cinco vezes o risco de cardiopatia fetal^{10,11}. Exposição a drogas teratogênicas, infecções virais, colagenoses, abortos de repetição, história familiar de cardiopatia congênita e gestação tardia (idade materna acima de 35 anos) são também fatores maternos considerados responsáveis pelo aumento do risco de cardiopatia fetal.

O bloqueio atrioventricular congênito pode ser uma manifestação do lupus eritematoso neonatal,

estando associado à presença no soro materno de anticorpos SSA/Ro^{12,13}. Trabalhos recentes mostram, ainda, que outras anormalidades cardíacas parecem estar associadas à presença desses anticorpos, tais como fibroelastose endocárdica, prolongamento do intervalo QT, bradicardia sinusal^{14,15}.

Os fatores de risco de origem fetal incluem: presença de hidropsia fetal, malformações extra-cardíacas, especialmente aquelas do aparelho gastro-intestinal, cromossomopatia, gemelaridade, arritmia e aumento da translucência nucal detectada no primeiro trimestre da gestação. Para Berg et al¹⁶, 40% dos fetos com malformação cardíaca têm alterações cromossômicas. Raymond et al¹⁷ recomendam o estudo citogenético quando há evidência de cardiopatia fetal, independentemente do tipo de malformação.

O aumento da translucência nucal observado entre a 11^a. e a 14^a. semanas de gestação tem sido relacionado à presença de cromossomopatia^{18,19}. Vários autores²⁰⁻²² estudaram fetos com aumento da translucência nucal na ausência de anomalias cromossômicas e observaram aumento do risco de malformações cardíacas nesses casos, mostrando, ainda, que o risco aumenta exponencialmente com a espessura da translucência nucal.

Apesar de serem reconhecidas as situações em que o risco de malformação cardíaca está aumentado, é importante ressaltar o fato de que, de acordo com a literatura, na maioria das crianças portadoras de cardiopatias congênitas não se identificam fatores de risco materno-fetais durante a vida intra-uterina^{23,24}. Hageman e Zielinsky²⁵ estudaram 3.980 fetos de gestantes sem evidências de risco obstétrico ou cardiológico e encontraram 103 casos de malformações cardíacas, o que corresponde a um percentual de 2,58% da população estudada.

Neste estudo foram detectados 101 casos de malformações cardíacas, o que corresponde a um percentual de 6,5% dos fetos avaliados. Desses, 46,5% eram gestações sem evidências de fatores de risco para cardiopatias congênitas, sendo que na maioria dos casos de malformação (53,5%) se detectava pelo menos um fator de risco. Isto se deve, provavelmente, a viés de encaminhamento, pois grande número das pacientes referenciadas ao nos-

so serviço para o exame de ecocardiografia fetal era proveniente de centros médicos terciários, alguns casos devidos à presença de fatores de risco, outros já com suspeita de malformação cardíaca ao ultrassom obstétrico.

Em 31 fetos com cardiopatia congênita (30,6%), foi encontrada associação com malformações extra-cardíacas, sendo, com maior frequência, as malformações múltiplas (9 casos), as anomalias do aparelho gastro-intestinal (8 casos) e as do aparelho locomotor (5 casos). Em 16 pacientes portadores de cardiopatia foi possível realizar o estudo do cariótipo durante a gestação, sendo constatada a presença de cromossomopatia em 10 fetos. A trissomia do 21 foi a alteração cromossômica mais frequente (7 casos) e, em todos esses fetos, a malformação detectada foi o defeito do septo atrioventricular forma total. Dos 5 fetos que apresentavam bloqueio atrioventricular total sem associação com malformação cardíaca, 4 tiveram sorologia positiva para o antígeno SSA/Ro, confirmando a presença de colagenose materna.

Em estudo epidemiológico de Miyague et al.²⁶, na cidade de Curitiba (PR), as cardiopatias congênitas acianóticas mais frequentes, quando avaliada a incidência pós-natal, são: comunicação interventricular perimembranosa (30,5%), comunicação interatrial tipo fossa oval (19,1%), persistência do canal arterial (17,0%) e estenose pulmonar valvar (11,3%). Das cardiopatias congênitas cianóticas, a tetralogia de Fallot (6,9%) e a transposição dos grandes vasos (4,1%) são as de maior prevalência.

As malformações mais frequentemente observadas no período pós-natal são de difícil diagnóstico na vida fetal. Os pequenos defeitos do septo interventricular, na maioria dos casos, são detectados pela presença de fluxo através da comunicação. No coração fetal, devido às pressões intracavitárias serem semelhantes, o "shunt" interventricular dificilmente é observado. Por outro lado, a pressão pulmonar fetal elevada e a presença do canal arterial dificultam a detecção de gradiente sistólico através da válvula pulmonar e, assim, o diagnóstico de estenose valvar.

Um dos maiores desafios para o ecocardiografia fetal é o diagnóstico de coarctação da aorta,

malformação cardíaca frequente (6,3% dos casos na série de Miyague), mas de difícil detecção na vida pré-natal²⁷. Segundo Head et al²⁸, em alguns casos a coarctação da aorta pode se tornar evidente somente após várias semanas do fechamento do canal arterial.

Os estudos que analisaram a incidência pré-natal das cardiopatias congênitas mostram que a frequência das malformações difere daquela encontrada na vida pós-natal. Smythe et al²⁹ observaram que as cardiopatias de maior frequência encontradas em 170 fetos foram: defeito do septo atrioventricular (21,7%), hipoplasia das câmaras esquerdas (12,9%) e dupla via de saída do ventrículo direito (8,8%).

As cardiopatias congênitas mais frequentemente encontradas em nosso estudo foram semelhantes ao estudo de Smythe, ou seja, defeito do septo atrioventricular (21,7%), seja de forma isolada, seja associado a outros defeitos, como o isomerismo atrial esquerdo; hipoplasia do coração esquerdo (15,8%), na forma isolada ou associada a compressões extrínsecas do coração, como a hérnia diafragmática; dupla via de saída do ventrículo direito (9,9%), nos seus diversos tipos anatômicos; e anomalias da válvula tricúspide (5,9%).

Dentre o total de exames realizados em nossa pesquisa, houve dois casos de diagnóstico falso-negativos (1 caso de comunicação interventricular perimembranosa e um de coarctação da aorta em criança portadora de Síndrome de Turner) e dois casos falso-positivos (suspeita de coarctação da aorta não confirmada após o nascimento). Esses casos não foram incluídos na nossa casuística, de acordo com os critérios metodológicos. Não era objetivo desse estudo avaliar a especificidade e a sensibilidade do método. Os fetos considerados normais no exame cardiológico pré-natal não tiveram acompanhamento pós-natal, sendo considerada casual a descoberta dos dois casos falso-negativos.

A suspeita de malformação cardíaca ao ultrassom obstétrico é uma das principais indicações para a realização do ecocardiograma fetal e acontece, principalmente, quando se nota desproporção das quatro câmaras cardíacas ou na impossibilidade de se identificar adequadamente a saída dos grandes

vasos, o que ocorre mais comumente nas malformações graves. Tendo em vista que, sob o aspecto técnico, muitas vezes é difícil para o ultra-sonografista obstétrico visibilizar a relação anatômica dos grandes vasos do coração, muitas malformações podem passar despercebidas quando a imagem de quatro câmaras tem aspecto normal.

A tetralogia de Fallot e a transposição dos grandes vasos são as cardiopatias congênitas cianóticas mais freqüentes (6,9% e 4,1% na série de Miyague, respectivamente) e a imagem de quatro câmaras nessas patologias pode ser aparentemente normal. A freqüência de detecção dessas patologias no nosso estudo foi pequena (2,9% e 0,9%, respectivamente), semelhante à de outros estudos que também analisaram a freqüência pré-natal²⁹, provavelmente devido ao não reconhecimento das características dessas malformações no ultra-som obstétrico.

O fato assume particular interesse quando se sabe que a transposição dos grandes vasos é uma malformação que, apesar de haver possibilidade de reparo cirúrgico total, apresenta alta mortalidade no período neonatal se não diagnosticada precocemente. Bonnet et al³⁰ observaram que a detecção pré-natal da transposição dos grandes vasos reduz a mortalidade e a morbidade pré-operatória e pós-operatória dos neonatos. De uma forma geral, o diagnóstico pré-natal das lesões cardíacas dependentes da patência do canal arterial tem importante implicação na conduta e no prognóstico pós-natal³¹.

Existe uma prevalência maior de malformações complexas e severas nos diagnósticos feitos intra-útero do que na vida pós-natal^{32,33}, em parte porque defeitos menores são de difícil diagnóstico na vida pré-natal, mas também porque um percentual significativo vai a óbito antes do nascimento (18,8% no nosso estudo).

A acurácia na detecção pré-natal das cardiopatias congênitas depende de fatores tais como o tipo de malformação e a habilidade e experiência do

examinador. Nesse contexto, ressaltamos de vital importância o treinamento dos profissionais que realizam o ultra-som obstétrico no que se refere ao exame do coração fetal. Estudos que comparam a detecção pré-natal com o diagnóstico pós-natal das cardiopatias congênitas concluem ser a experiência do ultrassonografista um dos fatores principais para a acurácia do diagnóstico³⁴⁻³⁶. A visibilização somente da imagem de quatro câmaras não é suficiente, como já salientado, havendo necessidade, em todos os casos, de se obter as imagens das vias de saídas dos ventrículos^{37,38}.

A ecocardiografia fetal tem como meta principal o diagnóstico precoce das malformações cardíacas, especialmente naqueles casos em que será necessária intervenção imediata logo após o nascimento, a fim de diminuir a mortalidade neonatal ou mesmo melhorar o prognóstico, como é o caso de defeitos dependentes da permeabilidade de comunicações entre as duas circulações sistêmica e pulmonar. Por outro lado, o diagnóstico pré-natal das cardiopatias congênitas permite o aconselhamento e o preparo emocional da família no que se refere ao planejamento terapêutico e ao prognóstico da doença. Embora os resultados atuais de intervenções terapêuticas no feto ainda não apresentem resultados satisfatórios³⁹⁻⁴³, há perspectiva de que, no futuro, muitos defeitos possam ser corrigidos ou atenuados, possibilitando uma melhor sobrevida para o feto cardiopata.

Com os dados do presente estudo pode-se dizer que em 46,5% dos ecocardiogramas fetais realizados, não se identificaram fatores de risco de cardiopatia congênita durante a gravidez, o que evidencia a importância da avaliação do coração fetal, principalmente durante o exame de ultra-som obstétrico. As malformações cardíacas mais freqüentes no período pré-natal foram graves e complexas, com elevada mortalidade intra-útero e neonatal. Sendo assim, a ecocardiografia fetal adquire relevância especial no diagnóstico preciso intra-útero das malformações cardíacas.

Referências

- Hoffman JIE. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol.* 1995; **16**:103-13.
- Guitti JCS. Epidemiological characteristics of congenital heart diseases in Londrina, Paraná South Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2000; **74**: 400-4.
- Gerlis LM. Cardiac malformations in spontaneous abortions. *Int J Cardiol.* 1985; **7**: 29-43.
- Hoffman JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 1978; **42**: 641-7.
- Hoffman JIE. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol.* 1995; **16**: 155-65.
- Kovalchin JP, Silverman NH. The impact of fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol.* 2004; **25**: 299-306.
- Franklin RCG, Anderson RH, Daniëls O, Elliot M. Report of the Coding Committee of the Association for European Paediatric Cardiology. *Cardiol Young.* 1999; **9**: 633-57.
- Roberts CJ, Lowe CR. Where have all the conceptions gone? *Lancet.* 1975; **1**: 636-7.
- Miller JF, Williamson E, Glue J, Gordon YB, Grudzinskas JG, Sykes A. Fetal loss after implantation. A prospective study. *Lancet.* 1980; **2**: 554-6.
- Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Q J M.* 2001; **94**:435-44.
- Meyer-Wittkopf M, Simpson JM, Sharland GK. Incidence of congenital heart defects in fetuses of diabetic mothers: a retrospective study of 326 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; **8**: 8-10.
- Silverman E, Mamula M, Hardin JA, Laxer R. Importance of the immune response to the Ro/La particle in the development of congenital heart block and neonatal lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1991; **18**:120-4.
- Lopes LM, Cha SC, Sadek L, Iwahashi ER, Aiello VD, Zugaib M. Bloqueio atrioventricular fetal. *Arq Bras Cardiol.* 1992; **59**: 261-4.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, Cohen L, Piette JC. Anti-SSA/Ro antibodies and the heart: more than complete congenital heart block? A review of electrocardiographic and myocardial abnormalities and of treatment options. *Arthritis Res Ther.* 2005; **7**: 69-73.
- Iida M, Inamura N, Takeuchi M. Newborn infant with anti-SSA antibody-complete heart block accompanying cardiomyopathy. *Circ J.* 2006; **70**: 147-9.
- Berg KA, Clark EBC, Astemborski JA, Boughman JA. Prenatal detection of cardiovascular malformations by echocardiography: an indication for cytogenetic evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; **159**: 477-81.
- Raymond FL, Simpson JM, Sharland GK, Mackie Ogilvie CM. Fetal echocardiography as a predictor of chromosomal abnormality. *Lancet.* 1997; **350**: 930.
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992; **304**: 867-9.
- Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; **18**: 652-5.
- McAuliffe FM, Hornberger LK, Winsor S, Chitayat D, Chong K, Johnson JA. Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; **191**: 1486-90.
- Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, Zachary J, Platt L, Mahoney MJ, First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening Study Group. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; **192**: 1357-61.
- Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; **26**:154-7.
- Mattos SS. Evolução da cardiologia fetal. In: Mattos SS. O coração fetal. Rio de Janeiro: Editora Revinter. 1999.p. 3-15.
- Perri T, Cohen-Sacher B, HodM, Berant M, Meizner I, Bar J. Risk factors for cardiac malformations detected by fetal echocardiography in a tertiary center. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; **17**: 123-8.
- Hagemann LL, Zielinsky P. Rastreamento populacional de anormalidades cardíacas fetais por ecocardiografia pré-natal em gestações de baixo risco no Município de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol.* 2004; **82**: 313-26.
- Miyague NI, Cardoso SM, Meyer F, Ultramari FT, Araújo FH, Rozkowisk I, et al. Estudo epidemiológico de cardiopatias congênicas na infância e adolescência. Análise em 4.538 casos. *Arq Bras Cardiol.* 2003; **80**: 269-73.
- Sharland GK, Chan KY, Allan LD. Coarctation of the aorta: difficulties in prenatal diagnosis. *Br Heart J.* 1994; **71**: 70-5.
- Head CE, Jowett VC, Sharland GK, Simpson JM. Timing of presentation and postnatal outcome of infants suspected of having coarctation of the aorta during fetal life. *Heart.* 2005; **91**: 1070-4.

29. Smythe JF, Copel JA, Kleiman CS. Outcome of prenatally detected cardiac malformations. *Am J Cardiol.* 1992; **69**: 1471-4.
30. Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Bidois JL, Kachaner J, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation.* 1999; **99**: 916-8.
31. Jaeggi ET, Sholler GF, Jones OD, 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.
32. 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**: 19-25.
33. Levi S, Zhang WH, Alexander S, Viart P, Grandjean H, The Eurofetus Study Group. Short-term outcome of isolated and associated congenital heart defects in relation to antenatal ultrasound screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; **21**: 532-8.
34. Shub A, Ward C, Lee-Tannock A, Justo R, Cincotta R. Fetal echocardiography: are we getting it right? *Prenat Diagn.* 2004; **24**: 972-6.
35. Perolo A, Prandstraller D, Ghi T, Gargiulo G, Leone O, Bovicelli L, et al. Diagnosis and management of fetal cardiac anomalies: 10 years of experience at a single institution. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; **18**: 615-8.
36. Sharland GK. Routine fetal cardiac screening: what are we doing and what should we do? *Prenat Diagn.* 2004; **30**: 1123-9.
37. Gardiner HM. Fetal echocardiography: 20 years of progress. *Heart.* 2001; **86**(Suppl 2): 12-22.
38. Chaoui R. The four-chamber view: four reasons why it seems to fail in screening for cardiac abnormalities and suggestions to improve detection rate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; **22**: 3-10.
39. Maxwell D, Allan L, Tynan MJ. Balloon dilatation of the aortic valve in the fetus: a report of two cases. *Br Heart J.* 1991; **65**: 256-8.
40. Lopes LM, Cha SC, Kajita LJ, Aiello VD, Jatene A, Zugaib M. Balloon dilatation of the aortic valve in the fetus. A case report. *Fetal Diagn Ther.* 1996; **11**: 296-300.
41. Kohl T, Sharland G, Allan LD, Gembruch U, Chaoui R, Lopes LM, et al. World Experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol.* 2000; **85**: 1230-3.
42. Satomi G, Yasukochi S, Imai T, Takigiku K, Tekehiko I, Harada Y, et al. Interventional treatment for fetus and newborn infant with congenital heart disease. *Pediatr Int.* 2001; **43**: 553-7.
43. Kohl T, Müller A, Tchatcheve K, Achenback S, Gembruch U. Fetal transesophageal echocardiography: clinical introduction as a monitoring tool during cardiac intervention in a human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; **26**: 780-5.