

Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal – 2019

Realização: Departamento de Cardiopatias Congênitas e Cardiologia Pediátrica (DCC-CP) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Conselho de Normatizações e Diretrizes: Fernando Bacal, Leandro Ioschpe Zimmerman, Paulo Ricardo Avancini Caramori e Pedro A. Lemos

Coordenador de Normatizações e Diretrizes: Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenadores: Simone R. F. Fontes Pedra e Paulo Zielinsky

Autores da Diretriz: Simone R. F. Fontes Pedra,^{1,2} Paulo Zielinsky,³ Cristiane Nogueira Binotto,^{4,5} Cristiane Nunes Martins,⁶ Eduardo Sérgio Valério Borges da Fonseca,⁷ Isabel Cristina Britto Guimarães,^{8,9} Izabele Vian da Silveira Corrêa,³ Karla Luiza Matos Pedrosa,⁹ Lilian Maria Lopes,¹⁰ Luiz Henrique Soares Nicoloso,³ Marcia Ferreira Alves Barberato,¹¹ Marina Maccagnano Zamith¹²

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCor),² São Paulo, SP – Brasil

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Pequeno Príncipe,⁴ Curitiba, PR – Brasil

Universidade Positivo,⁵ Curitiba, PR – Brasil

Biocor Instituto,⁶ Nova Lima, MG – Brasil

Universidade Federal da Paraíba (UFPB),⁷ João Pessoa, PB – Brasil

Universidade Federal da Bahia (UFBA),⁸ Salvador, BA – Brasil

Hospital Ana Nery,⁹ Salvador, BA – Brasil

Ecokidgrafia Serviços Médicos,¹⁰ São Paulo, SP – Brasil

Cardioeco Centro de Diagnóstico Cardiovascular,¹¹ Curitiba, PR – Brasil

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),¹² São Paulo, SP – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:

Pedra SRFF, Zielinsky P, Binotto CN, Martins CN, Fonseca ESVB, Guimarães ICB et al. Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal - 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):600-648.

Nota: estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência:

Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: sbc@cardiol.br.

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores da Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal – 2019

Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador das Diretrizes:

Nomes Integrantes da Diretriz	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Cristiane Nogueira Binotto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cristiane Nunes Martins	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Sérgio Valério Borges da Fonseca	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Isabel Cristina Britto Guimarães	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Izabele Vian da Silveira Corrêa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Karla Luiza Matos Pedrosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lilian Maria Lopes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Henrique Soares Nicoloso	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcia Ferreira Alves Barberato	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marina Maccagnano Zamith	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Paulo Zielinsky	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Simone R. F. Fontes Pedra	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Sumário

1. Introdução.....	602
2. Rastreamento e Diagnóstico das Cardiopatias Fetais.....	603
2.1. Introdução.....	603
2.2. Rastreamento do Coração Fetal ao Ultrassom Morfológico.....	605
2.2.1. Etapa 1 – 1º Andar: Avaliação do Abdome para Determinar o Situs Cardiovisceral.....	605
2.2.2. Etapa 2 – 2º Andar: Projeção de Quatro Câmaras.....	605
2.2.3. Etapa 3 – 3º Andar: Via de Saída do Ventrículo Esquerdo.....	606
2.2.4. Etapa 4 – 4º Andar: Via de Saída do Ventrículo Direito.....	607
2.2.5. Etapa 5 – 5º Andar: Projeção dos Três Vasos.....	607
2.2.6. Etapa 6 – 6º Andar: Projeção dos Três Vasos e Traqueia (3VT).....	607
2.3. Rastreamento das Cardiopatias Congênitas pelo Ultrassom Morfológico de Primeiro Trimestre.....	608
2.4. Ecocardiografia Fetal.....	608
2.5. Ecocardiografia Fetal e Técnicas de Imagem a Serem Usadas.....	609
3. Estratificação dos Serviços que Trabalham com Cardiologia Fetal e seus Potenciais Terapêuticos.....	612
4. Classificação e Hierarquização da Gravidade das Cardiopatias Fetais.....	616
4.1. Grupo I – Cardiopatias sem Repercussão Hemodinâmica Fetal.....	616
4.1.1. Estruturais.....	616
4.1.2. Não Estruturais.....	616
4.2. Grupo II – Cardiopatias com Repercussão Hemodinâmica no Feto.....	616
4.2.1. Estruturais.....	616
4.2.2. Funcionais.....	617
4.3. Grupo III – Cardiopatias em Fetos com Prognóstico Pós-natal Reservado.....	617
5. Condutas nas Principais Cardiopatias Fetais.....	617
6. Constrição Ductal Fetal: Tratamento e Prevenção.....	620
6.1. Prevalência, Diagnóstico, Repercussão e Prognóstico da Constrição do Ducto Arterioso Fetal.....	620
6.2. Papel das Substâncias Anti-Inflamatórias na Gênese da Constrição Ductal Fetal.....	622
6.3. Ações Anti-Inflamatórias e Antioxidantes dos Polifenóis.....	622
6.4. Resumo das Evidências para o Manejo da Constrição Ductal.....	622
6.5. Conclusões.....	623
6.5.1. Recomendações para o Tratamento da Constrição Ductal.....	623
6.5.2. Recomendações para a Prevenção da Constrição Ductal.....	624
7. Arritmias Cardíacas no Feto: Diagnóstico e Tratamento.....	624
7.1. Avaliação do Ritmo Cardíaco Fetal e Diagnóstico das Arritmias Cardíacas no Feto.....	627
7.2. Extrassístolia.....	628
7.2.1. Extrassístoles Supraventriculares Isoladas.....	628
7.2.2. Extrassístoles Ventriculares.....	628
7.3. Bradicardia Fetal.....	629
7.3.1. Bradicardia Sinusal.....	629
7.3.2. Ritmo Atrial Baixo.....	629
7.3.3. Extrassístole Supraventricular Bigeminada Bloqueada.....	629
7.3.4. Bloqueio atrioventricular total.....	629
7.4. Taquicardia Fetal.....	630
7.4.1. Taquicardias Intermitentes.....	631
7.4.2. Taquicardias Sustentadas.....	631
7.4.2.1. Diagnóstico.....	632
7.4.2.2. Tratamento.....	636
8. Intervenções Cardíacas Fetais.....	637
8.1. Indicações.....	637
8.1.1. Estenose Aórtica Crítica com Sinais Indicativos de Evolução para a Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo.....	637
8.1.2. Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo com Septo Interatrial Íntegro ou Comunicação Interatrial/Forame Oval Significativamente Restritivos.....	638

8.1.3. Atresia Pulmonar com Septo Íntegro ou Estenose Valvar Pulmonar Crítica com Sinais de Evolução para Hipoplasia do Coração Direito.....	638
8.1.4. Estenose Aórtica Crítica com Insuficiência Mitral Maciça e Átrio Esquerdo Gigante.....	639
8.2. Aspectos Técnicos.....	639
8.3. Valvoplastia Aórtica.....	640
8.4. Estenose Aórtica Crítica com Átrio Esquerdo Gigante.....	640
8.5. Valvoplastia Pulmonar Fetal.....	641
8.6. Atriostomia Fetal.....	641
8.7. Considerações Sobre as Intervenções Cardíacas Fetais.....	642
9. Agradecimentos.....	642
Referências.....	643

1. Introdução

Ao longo dos anos, temos observado a incorporação da Cardiologia Fetal na prática diária da Cardiologia Pediátrica. O que antes era restrito a poucos estudiosos do coração fetal lentamente incorporou-se aos serviços que lidam com cardiopatia congênita (CC). Além do conhecimento da fisiologia e da anatomia cardíaca fetal normais, a ecocardiografia fetal gerou amplo conhecimento da história natural e modificada das anomalias do coração intraútero. O benefício do diagnóstico fetal tornou-se inquestionável ao longo dos anos. Pioneiros na área trataram de desmistificar o exame do coração do feto e provar a importância do rastreamento das anomalias cardíacas em exames obstétricos. As taxas de detecção pré-natal cresceram e, com isso, o interesse da ecocardiografia fetal deixou de ser apenas um instrumento diagnóstico, passando a uma ferramenta importantíssima para auxiliar o tratamento medicamentoso e, progressivamente, intervencionista de anomalias específicas, que se apresentam na vida fetal.

Atualmente, vasta literatura sustenta a prática da Cardiologia Fetal. Além do diagnóstico da anomalia, diferentes particularidades anatômicas e funcionais podem ser identificadas intraútero, com implicações na condução pré-natal, no planejamento do parto e no manejo pós-natal. O diagnóstico pré-natal certamente implicou em um maior número de cardiopatias complexas nos hospitais de Cardiologia Pediátrica. Crianças com cardiopatias complexas, que anteriormente não sobreviviam ao período neonatal imediato e faleciam nas maternidades sem diagnóstico, hoje exigem um manejo cada vez mais cuidadoso e específico daqueles envolvidos com a Cardiologia Pediátrica, modificando a prática da Cardiologia neonatal.

Apesar da vasta literatura pertinente à Cardiologia Fetal, devido ao número restrito de casos, a bibliografia carece de estudos com grandes populações ou processos de comparação e randomização, sendo as

informações muito baseadas em estudos observacionais e de descrição de amostras pequenas ou de casos clínicos. No entanto, o conhecimento acumulado já é suficiente para o desenvolvimento de declarações científicas ou diretrizes.

Em abril de 2014, a *American Heart Association* (AHA) lançou a primeira diretriz de Cardiologia Fetal, englobando todos os aspectos envolvendo a prática nesta área, incluindo rastreamento, diagnóstico, terapêutica medicamentosa e intervencionista, aconselhamento, programação do parto e tratamento neonatal. Diante deste documento extremamente completo e de grande utilidade, aceitamos o desafio de reunir profissionais que se dedicam à Cardiologia Fetal das diferentes regiões do Brasil para estabelecermos, juntos, algumas diretrizes adaptadas à nossa realidade, levando em consideração também o conhecimento gerado em nosso país.

Acreditamos que as informações reunidas neste documento sejam de grande utilidade para os profissionais que enfrentam, em sua prática diária, o desafio de lidar com as possíveis anormalidades que acometem o coração fetal.

2. Rastreamento e Diagnóstico das Cardiopatias Fetais

2.1. Introdução

Um dos grandes objetivos do diagnóstico pré-natal é a detecção das CC graves, cujo prognóstico depende, na maior parte das vezes, do planejamento do parto em centro de referência especializado.¹⁻³ Embora a ecocardiografia fetal, tradicionalmente indicada para gestantes de alto risco, seja bastante acurada, a maioria dos recém-nascidos cardiopatas ainda nasce sem diagnóstico em todas as partes do mundo. Isto porque muitos casos de cardiopatias congênitas ocorrem em grupos de baixo risco e não são detectados pelo rastreamento no momento do ultrassonografia pré-natal.^{4,5}

O conceito de rastreamento pré-natal das CC foi sugerido pela primeira vez em 1985, quando era recomendada a incorporação da projeção de quatro câmaras na rotina ultrassonográfica obstétrica.⁶ Há mais de 25 anos, países como França, Inglaterra e Espanha recomendam que o coração fetal seja examinado no momento da ultrassonografia obstétrica de rotina. No entanto, após tantos anos de investimento em programas educacionais de treinamento, ainda é grande a variação regional nas taxas de detecção pré-natal das cardiopatias. O clássico estudo de Garne et al.,⁷ realizado em 20

centros europeus, mostrou taxa de detecção global de cardiopatias fetais bastante baixa (25%), sendo a França o país com melhor desempenho (48%), seguida pela Espanha (45%), Alemanha (40%) e Inglaterra (35%). Muitos estudos mostraram que a taxa de detecção pré-natal de cardiopatias melhora significativamente com a expansão dos planos de corte para análise cardíaca, mas permanece bem abaixo de 50% e segue defasada em relação à detecção pré-natal de outras formas de malformações congênitas.^{8,9}

Diante deste cenário, alguns advogam que a ecocardiografia fetal deva ser indicada para todas as gestantes, uma vez que, em mãos experientes, pode detectar próximo de 100% de todas as anomalias cardíacas na vida fetal, sendo considerada o padrão-ouro para diagnóstico cardíaco fetal.¹⁰⁻¹³

Embora seja quase intuitivo que a detecção pré-natal das cardiopatias melhore os resultados perinatais, não tem sido fácil provar cientificamente esta impressão, por conta da dificuldade de se compararem os grupos com diagnóstico pré e pós-natal, que apresentam características bastante peculiares e discrepantes. O grupo com diagnóstico pré-natal apresenta, muitas vezes, óbito fetal ou neonatal precoce antes da cirurgia, sendo o espectro das anormalidades cardíacas fetais muito mais grave, pela inabilidade do ultrassom obstétrico em rastrear cardiopatias mais simples, resultando em mortalidade global mais alta. Por outro lado, o grupo com diagnóstico pós-natal que sobreviveu ao período fetal e neonatal precoce, até chegar a um centro terciário para tratamento, já demonstra alguma vantagem constitucional para a sobrevivência.²

Estudo francês comparando evolução perinatal entre bebês com transposição das grandes artérias com e sem diagnóstico pré-natal provou, pela primeira vez, que o diagnóstico pré-natal diminuiu significativamente a mortalidade pré e pós-operatória.¹⁴ Outros estudos sugeriram melhores resultados para Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo (SHCE) e coarctação da aorta, quando diagnosticadas na vida fetal.^{15,16}

Esforços e recursos devem ser direcionados para a difusão de ensino e a propagação de treinamento necessárias para se alcançar um padrão melhor e mais uniforme de rastreamento pré-natal das CC pelo ultrassom obstétrico, uma vez que a realização da ecocardiografia fetal especializada em todas as gestantes é utópica e não adotada como política de saúde nos países desenvolvidos.^{11,13,17}

Na tabela 2.1 estão dispostos os principais fatores de risco para cardiopatia fetal, divididos em risco absoluto $\geq 2\%$ e $< 2\%$.

Tabela 2.1 – Condições clínicas que aumentam o risco para cardiopatia fetal, sendo consideradas as indicações para a ecocardiografia fetal

	Risco absoluto \geq 2%	CR/NE
	Diabetes melito materno pré-gestacional	I/A
	Diabetes melito materno diagnosticado no primeiro trimestre	I/A
	Fenilcetonúria materna de difícil controle	I/A
	Anticorpos maternos anti-RO e anti-LA (SSA/SSB)	Ia/B
		IECA
		Ácido retinoico
		Anti-inflamatórios não hormonais no terceiro trimestre
	Ingestão materna de medicações	I/B
	Rubéola materna no primeiro trimestre	I/C
	Infecção materna com suspeita de miocardite fetal	I/C
	Gestação por reprodução assistida	Ia/A
	CC em parente de primeiro grau (mãe, pai ou irmão portador)	I/B
	Herança mendeliana associada à CC em parente de primeiro ou segundo graus	I/C
	Suspeita de CC pelo ultrassom obstétrico/morfológico	I/B
	Suspeita de anomalia extracardiaca pelo ultrassom obstétrico/morfológico	I/B
	Cariótipo fetal anormal	I/C
	Ritmo cardíaco fetal irregular, bradicardia ou taquicardia	I/C
	Translucência nucal aumentada > 95% (\geq 3 mm)	Ia/A
	Gestação gemelar monocoriônica	I/A
	Hidropisia fetal ou derrames	I/B
		Risco absoluto entre 1 e 2%
		Anticonvulsivantes
		Lítio
		Vitamina A
		Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (somente paroxetina)
		Anti-inflamatórios não hormonais em primeiro e segundo trimestre
	Ingestão materna de medicações	Ib/B
	CC em parente de segundo grau	Ib/B
	Anormalidade fetal do cordão umbilical ou da placenta	Ib/C
	Anomalia venosa intra-abdominal fetal	Ib/C
		Risco absoluto \leq 1%
	Diabetes melito materno gestacional com HbA1c < 6%	III/B
		Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (todos exceto paroxetina)
		Agonistas da vitamina K (varfarina)
	Ingestão materna de medicações	III/A
		III/B
	Infecção materna diferente da rubéola com apenas soroconversão	III/C
	CC isolada em algum parente distante (sem ser de primeiro ou segundo graus)	III/B

CC: cardiopatia congênita; CR: classe de recomendação; HbA1c: hemoglobina glicada; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; NE: nível de evidência.
 Fonte: Adaptado de Donofrio et al.¹⁷

2.2. Rastreamento do Coração Fetal ao Ultrassom Morfológico

Considerando todos estes aspectos, propomos uma metodologia de avaliação do coração fetal de forma muito simples, que vem sendo aplicada em vários países do mundo. A grande vantagem desta avaliação sistematizada do coração é que ela elimina a obtenção de projeções e cortes complexos, evitando manobras mais difíceis, que tomam tempo e desanimam o examinador – que negligencia esta parte importante do exame morfológico.

Nesta técnica, o exame do coração fetal se inicia a partir de um corte transverso do bebe, que parte do abdome fetal sem a necessidade da rotação do transdutor, apenas basculando-o da região infradiafragmática até o mediastino superior passando por seis andares, como demonstrado na figura 2.1.

Portanto, para o adequado rastreamento das principais CC, recomenda-se que seis etapas sejam seguidas.

2.2.1. Etapa 1 – 1º Andar: Avaliação do Abdome para Determinar o *Situs* Cardiovisceral

Esta projeção é identificada por um corte transverso do abdome fetal, na região subdiafragmática, e permite determinar o *situs* abdominal. É necessário, inicialmente identificar os lados direito e esquerdo do feto; em seguida, deve-se confirmar que o estômago está no lado esquerdo fetal e o fígado, à direita. Além disto, deve-se observar que a aorta descendente encontra-se posterior e à esquerda, próxima ao corpo vertebral, e a veia cava inferior está anterior e à direita, dentro do parênquima hepático.

2.2.2. Etapa 2 – 2º Andar: Projeção de Quatro Câmaras

Esta projeção é obtida com um corte transversal do tórax fetal imediatamente acima do diafragma. Observa-se o coração ocupando um terço do tórax, e sua maior parte está situada no hemitórax esquerdo, com a ponta voltada para a esquerda. O septo interventricular deve fazer um ângulo de, aproximadamente, 45º com a linha média.

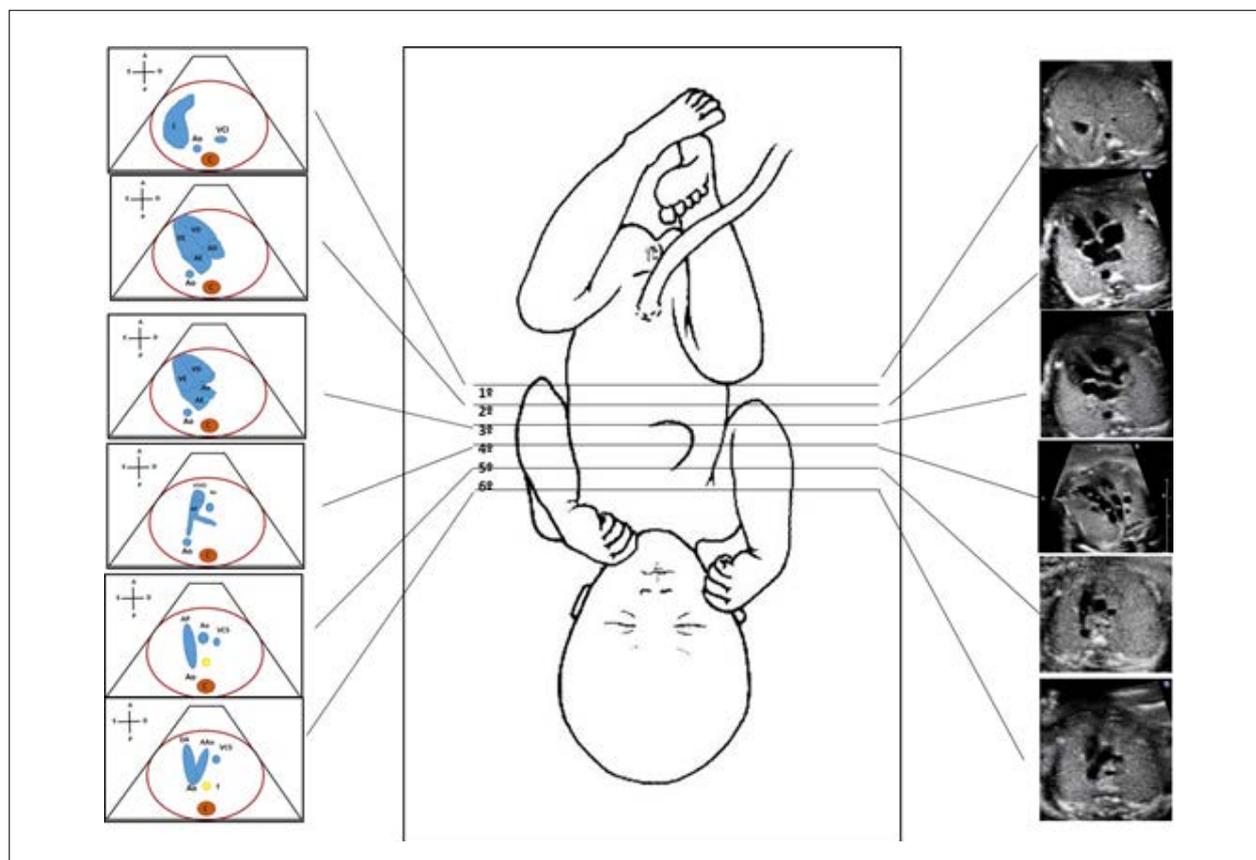


Figura 2.1 – Padronização do rastreamento do coração fetal fazendo-se uma varredura do coração fetal da região infradiafragmática em direção cranial. São 6 andares sendo o 1º da região abdominal para identificação do *situs* cardiovisceral; o 2º a projeção de 4 câmaras cardíacas; o 3º a via de saída do ventrículo esquerdo; o 4º a via de saída do ventrículo direito; o 5º a vista dos 3 vasos (3VV) e o 6º o plano dos 3 vasos e traqueia.

AAo: arco aórtico; T: traqueia; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; Ao: Aorta; AO: aorta; AP: artéria pulmonar; Asc: ascendente; C: coluna vertebral; DA: ducto arterioso; E: estômago; VCI: veia cava inferior; VCS: veia cava superior; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VSVD: via de saída do ventrículo direito.

O primeiro passo para a análise cardíaca fetal é a identificação da coluna. Oposta à coluna, está a parede anterior do tórax ou esterno. Abaixo deste, está o ventrículo direito, que se caracteriza pela banda moderadora e pela valva tricúspide, implantada alguns milímetros mais próxima do ápice. Retornando à coluna, a aorta descendente é vista anteriormente como um círculo no mediastino e, à sua frente, está o átrio esquerdo (AE). A identificação do AE é feita pela proximidade com a coluna vertebral e a movimentação característica da válvula do forame oval. As outras estruturas intracardíacas então podem ser analisadas, como o átrio direito e o ventrículo esquerdo, que devem ter dimensões semelhantes às câmaras contralaterais. As valvas atrioventriculares devem ser analisadas em relação à dinâmica e ao tamanho dos anéis valvares.

Resumindo, devemos iniciar a análise da projeção de quatro câmaras pelos seguintes pontos de referência:

- Coluna.
- Aorta descendente em corte transverso.
- AE, identificado como o mais próximo da aorta descendente, com a válvula do forame oval movimentando-se em seu interior.
- Ventrículo à direita, com ponta “preenchida” por um músculo, que é a banda moderadora do ventrículo direito.
- Existem dois átrios de tamanhos aproximadamente iguais.
- Existem dois ventrículos de tamanhos, espessura e contratilidade aproximadamente iguais (o ventrículo direito pode parecer discretamente maior).
- Os septos atrial e ventricular encontram as valvas atrioventriculares no centro do coração, lembrando a imagem de uma cruz – a “*crux cordis*”.
- O septo interventricular deve ter aspecto íntegro e fazer um ângulo de aproximadamente 45º com a linha média.
- Duas valvas atrioventriculares com orifício de abertura iguais. A inserção do folheto septal da valva tricúspide é mais próxima do ápice cardíaco, resultando em uma diferença mínima no nível de implantação. Às vezes, esta diferença de implantação é bem difícil de ser observada, resultando em uma grande dificuldade de se excluir o diagnóstico de defeito do septo atrioventricular com valva única.
- O septo interatrial pode ser visto com o forame oval e sua válvula, basculando dentro do AE.
- A chegada das veias pulmonares no AE deve ser identificada pelo bidimensional e confirmada pelo Doppler colorido ou Power Doppler.

A falha na obtenção de uma projeção de quatro câmaras normal durante o ultrassom obstétrico é

indicação absoluta de realizar o ecocardiograma fetal pelo especialista em Cardiologia Fetal. Embora a projeção de quatro câmaras tenha grande valor no rastreamento da normalidade ao evidenciar o tamanho proporcional entre as câmaras cardíacas, por não passar pela aorta e artéria pulmonar, ela não define cardiopatias do tipo transposição das grandes artérias, tetralogia de Fallot (T4F), tronco arterioso comum, entre outras. Nas tabelas 2.2 e 2.3, encontram-se dispostas as cardiopatias comumente associadas com a projeção de quatro câmaras normal e anormal, respectivamente.

2.2.3. Etapa 3 – 3º Andar: Via de Saída do Ventrículo Esquerdo

As vias de saída com suas respectivas artérias são visualizadas a partir da projeção de quatro câmaras, basculando-se o transdutor em direção ao polo cefálico do feto. A primeira via de saída encontrada por esta manobra é a de saída do ventrículo esquerdo

Tabela 2.2 – Cardiopatias comumente associadas com posição de quatro câmaras normal

Tetralogia de Fallot
Transposição das grandes artérias
Tronco arterioso comum
Anomalias do arco aórtico
Estenose valvares aórtica e pulmonar leves
Comunicações interventriculares perimembranasas

Tabela 2.3 – Cardiopatias comumente associadas com posição de quatro câmaras anormal

Atresias das valvas mitral e aórtica
Atresias das valvas tricúspide e pulmonar
Anomalia de Ebstein/ displasia da valva tricúspide
Defeito do septo atrioventricular
Comunicações interventriculares grandes
Ventrículo único
Estenoses das valvas aórtica e pulmonar graves
Coartação da aorta
Drenagem anômala total de veias pulmonares
Cardiomiopatias
Tumores cardíacos

na projeção de cinco câmaras, que se posiciona à esquerda, com angulação de saída da aorta voltada para a direita, em direção ao ombro direito do feto. Este corte permite a visualização da continuidade do septo membranoso com a parede anterior da aorta, que é crucial para se afastar a possibilidade de cavalgamento da aorta, característicos da T4F, tronco arterioso comum entre outras anomalias complexas.

2.2.4. Etapa 4 – 4º Andar: Via de Saída do Ventrículo Direito

Após a demonstração da via de saída do ventrículo esquerdo, atingimos a segunda via de saída, que é a do ventrículo direito. A via de saída do ventrículo direito “abraça” a via de saída do ventrículo esquerdo e, ao dar origem à artéria pulmonar, tem angulação cruzada e dirige-se da direita para a esquerda. As grandes artérias são simétricas no início da gestação, sendo que, ao longo dos segundo e terceiro trimestres, a artéria pulmonar passa a ser discretamente maior que aorta.

2.2.5. Etapa 5 – 5º Andar: Projeção dos Três Vasos

Esta é uma forma especial de se analisar a artéria pulmonar emergindo do ventrículo direito e permite notar sua relação espacial com a aorta e a Veia Cava Superior (VCS). Continuando-se com imagens transversas do tórax fetal, esta projeção é ainda mais cefálica, sendo observada no plano do mediastino superior. Inicialmente, observamos os três vasos que, da direita para a esquerda, correspondem à VCS, à aorta e à artéria pulmonar. Além de observarmos a ordem dos vasos, deve-se avaliar também se eles se encontram de

forma alinhada, sendo a VCS mais posterior e a artéria pulmonar mais anterior, com a aorta no centro. Outro aspecto muito importante desta projeção é que os vasos apresentam dimensões crescentes, isto é, aorta um pouco maior que a VCS e artéria pulmonar um pouco mais calibrosa que a aorta.¹⁹ Neste plano se observam os brônquios direito e esquerdo.

2.2.6. Etapa 6 – 6º Andar: Projeção dos Três Vasos e Traqueia (3Vt)

Em plano imediatamente acima, isto é, basculando-se mais um pouco o transdutor em direção cefálica, obtém-se a vista dos dois grandes arcos se conectando com a aorta torácica descendente. À esquerda seria o canal arterial saindo da artéria pulmonar e à direita, a aorta, ambos se conectando com a aorta descendente, o que faz uma figura que lembra o formato da letra “V”. A traqueia aparece como uma estrutura anecoica circundada por uma linha hiperecoica que corresponde a cartilagem, estando situada à frente do corpo vertebral levemente mais à direita.

Nesta projeção, o arco aórtico se volta para a esquerda, sendo isto definido justamente pela relação deste com a traqueia. Se a traqueia se encontra à direita do arco aórtico, então ele está voltado para a esquerda e vice-versa. Ressalta-se que o uso do mapeamento de fluxo a cores deve ser utilizado em todas as etapas do rastreamento, mas tem particular importância nesta última projeção. Espera-se que ambos os arcos apresentem fluxo na mesma direção, e, por isto, tenham a mesma cor ao color, sempre direcionado do coração para a aorta torácica descendente (Figura 2.2).

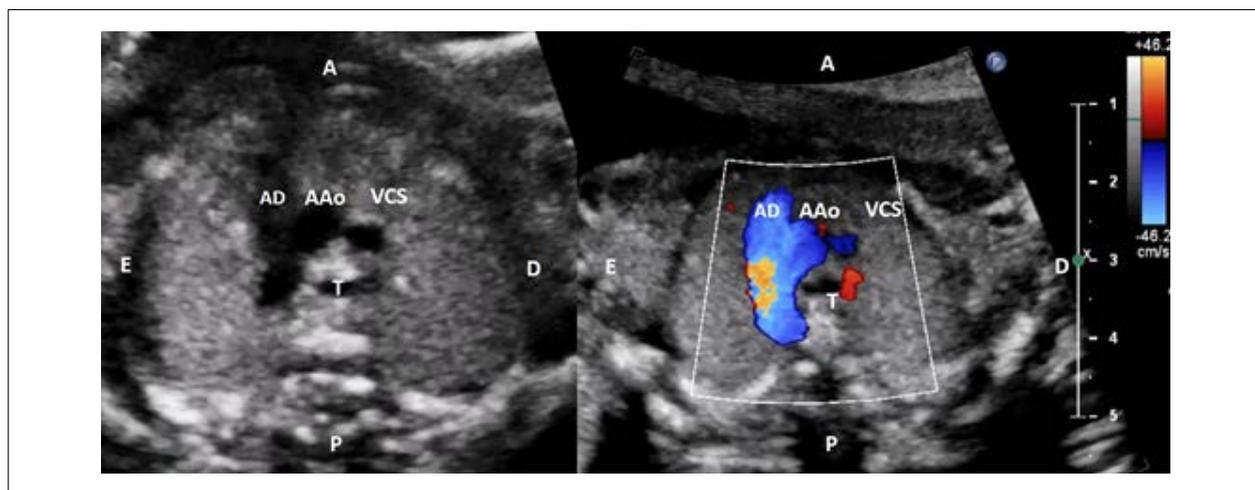


Figura 2.2 – A aorta e artéria pulmonar aparecem alongadas, direcionando-se para a aorta descendente. Ambas convergem para a aorta formando a impressão de uma letra “V”. A traqueia se encontra à direita do arco aórtico, demonstrando que este desce à esquerda. Ao mapeamento de fluxo em cores se observa que o fluxo dos dois grandes arcos tem a mesma direção, isto é, saindo do coração em direção à aorta torácica descendente.

AAo: arco aórtico; AD: arco ductal; T: traqueia; VCS: veia cava superior.

2.3. Rastreamento das Cardiopatias Congênitas pelo Ultrassom Morfológico de Primeiro Trimestre

Sendo a Cardiopatia Congênita (CC) o defeito congênito grave mais comum e menos diagnosticado pelo ultrassom obstétrico de rotina, o desafio dos últimos anos tem sido descobrir um método de rastreamento precoce de cardiopatia fetal, uma vez que a maioria dos fetos cardiopatas nasce de mães que não apresentam as indicações clássicas para a ecocardiografia fetal.

Estudos antigos mostraram uma sensibilidade de até 40% na detecção de cardiopatias congênitas em fetos com Translucência Nucal (TN) aumentada entre 11 e 14 semanas de gestação (acima do percentil 99). Enfocando fetos com TN aumentada e cariótipo normal, foi demonstrada incidência de cinco a sete vezes maior de cardiopatia neste grupo.²⁰⁻²²

A literatura mais recente mostra sensibilidade em torno de 13,5%, para detecção de anomalias cardíacas sendo que a medida da TN $\geq 3,5$ mm deve ser considerada uma indicação para a ecocardiografia fetal.²³⁻²⁵

A análise Dopplerfluxométrica do sistema cardiovascular fetal também é aplicada para rastrear cardiopatias fetais, que podem ou não estar associadas a cromossomopatias. Vários trabalhos advogam que o fluxo alterado do ducto venoso, isto é, o aparecimento da onda reversa durante a contração atrial (onda “a”) em fetos com TN $\geq 3,5$ mm aumenta em três vezes a probabilidade de CC, enquanto que um padrão de fluxo normal diminui pela metade o risco de cardiopatia.²¹ A presença de insuficiência tricúspide no primeiro trimestre gestacional está altamente associada às trissomias. Quando presente em fetos cromossomicamente normais, observa-se aumento em oito vezes do risco de cardiopatia. A etiologia da insuficiência tricúspide de primeiro trimestre é incerta, sabendo-se apenas que desaparece concomitantemente com a normalização da espessura da nuca.²⁴

2.4. Ecocardiografia Fetal

É muito importante que antes do início do ecocardiograma sejam obtidas informações a respeito da idade gestacional, da história obstétrica pregressa, de possíveis doenças maternas ou do uso de medicações de risco para cardiopatia fetal e a indicação do exame. Isso já orienta o cardiologista quanto ao risco para anomalias cardíacas.

O equipamento utilizado pode ser específico para ecocardiografia ou para ultrassonografia, desde que tenha um programa para coração fetal/ecocardiografia. Transdutores convexos (ultrassonografia) ou setoriais

(ecocardiografia) permitem a obtenção de boas imagens, lembrando que a maioria dos transdutores convexos não dispõe de Doppler contínuo, que pode ser útil em casos de estenoses ou refluxos valvares. Os transdutores volumétricos permitem melhorar a imagem bidimensional em gestantes obesas e exames realizados no primeiro trimestre gestacional, mas não são imprescindíveis para a prática diária, sendo considerados tecnologia sofisticada e com aplicação restrita devido à sua indisponibilidade na maioria dos centros.

A partir de 18 semanas, todas as estruturas cardíacas podem ser analisadas pelo ecocardiograma. Esta é a idade gestacional inicial na qual o ecocardiograma deve ser realizado. As melhores imagens, no entanto, são obtidas entre 24 e 28 semanas, quando o coração já apresenta dimensões maiores, o feto ainda se movimenta bem e os ossos não constituem barreira significativa ao ultrassom. Vale ressaltar que a avaliação precoce do coração pode ser realizada seja pela via transvaginal como pela transabdominal (após a 14ª semana); geralmente está indicada em gestantes com alto risco para cardiopatia fetal, particularmente quando a triagem do primeiro trimestre é indicativa de anomalia cardíaca.²⁴

É fundamental que o cardiologista fetal tenha conhecimento dos conceitos de ultrassonografia básica, particularmente no que se refere à situação e à posição fetal. Antes de iniciar a avaliação do coração, deve-se determinar a apresentação do feto, identificando seus lados direito e esquerdo. O principal marcador do lado esquerdo do feto é o estômago. Em situações de *situs inversus* ou ambíguos, ele pode estar mal posicionado, não podendo ser usado como marcador do lado esquerdo fetal.

A melhor imagem do coração é obtida a partir do abdome, escorregando-se o transdutor discretamente em direção ao tórax. Embora também seja possível a obtenção de imagens através do tórax ou dorso, visto que os pulmões fetais são preenchidos por líquido e não oferecem barreira à passagem do ultrassom, são imagens de qualidade inferior, principalmente no final da gestação, quando a ossificação das costelas e coluna representa importante barreira à passagem do ultrassom. Nesta situação, para melhorar a qualidade da imagem, muitas vezes é necessário solicitar que a gestante fique em decúbito lateral esquerdo ou direito.

Dificuldades podem ocorrer na presença de polidrâmnio e obesidade materna. O polidrâmnio é uma situação que pode dificultar ou até mesmo impossibilitar a realização da ecocardiografia, pois o feto se posiciona mais distante do transdutor e tende a se movimentar muito, dificultando a realização de

medidas e o posicionamento da amostra volume de Doppler para obtenção dos traçados habituais. Nesta situação, o feto pode ser trazido mais próximo do transdutor, colocando-se a gestante em posição de quatro apoios em seus joelhos e cotovelos. A obesidade materna também dificulta a qualidade técnica da ecocardiografia e, muitas vezes, a obtenção da imagem cardíaca é possível apenas pelo uso de uma compressão mais vigorosa do transdutor, ou pela utilização de transdutores setoriais de baixa frequência, como os usados para a ecocardiografia de adultos.

Uma vez que o coração fetal foi localizado, são necessários apenas pequenos movimentos do transdutor, para que todas as estruturas cardíacas sejam analisadas, pois o coração fetal se encontra relativamente distante do transdutor e pequenos movimentos significam grandes mudanças de ângulo. Considera-se uma ecocardiografia fetal completa quando o coração pôde ser examinado da direita para a esquerda e de uma extremidade à outra, em planos similares ao da ecocardiografia convencional pós-natal.

Diferentemente do que se preconiza para o rastreamento obstétrico de malformações cardíacas, a ecocardiografia fetal deve constar de todas as projeções possíveis – e não apenas dos planos transversais como

dos longitudinais do feto, permitindo diferentes visões das mesmas estruturas, para que todos os detalhes anatômicos possam ser examinados.¹⁸ Neste sentido devem ser incluídas, no exame, as projeções de eixo longo dos arcos aórtico e ductal (Figuras 2.3 e 2.4), eixo das veias cavas (Figura 2.5) e eixo curto dos ventrículos e dos vasos da base (Figuras 2.6 e 2.7).

2.5. Ecocardiografia Fetal e Técnicas de Imagem a Serem usadas

Profissionais experientes na área de imagem, como ultrassonografistas, radiologistas ou ecocardiografistas podem avaliar o coração fetal com alto grau de precisão diagnóstica. A determinação de quem deve ou pode realizar um ecocardiograma fetal transcende as normas éticas do bom convívio profissional, sendo praticamente impossível impedir um médico não cardiologista de estudar e tornar-se competente na realização da ecocardiografia fetal, apenas por não ser cardiologista. Por isso, as sociedades médicas internacionais de ecocardiografia e ultrassonografia fizeram um consenso sobre o que seria a ecocardiografia fetal e qual o tipo de análise deve englobar, diferenciando-a de um rastreamento estendido.



Figura 2.3 – Corte longitudinal estreito do feto mostrando um eixo longo do arco aórtico. O formato do arco aórtico é semelhante ao de uma bengala.



Figura 2.4 – Plano longitudinal direcionado levemente mais anterior e para o lado esquerdo do feto, mostrando o eixo longo do arco ductal. O arco ductal tem uma angulação diferente do aórtico e se assemelha a um taco de golf.
 AP: artéria pulmonar; APE: átrio esquerdo.

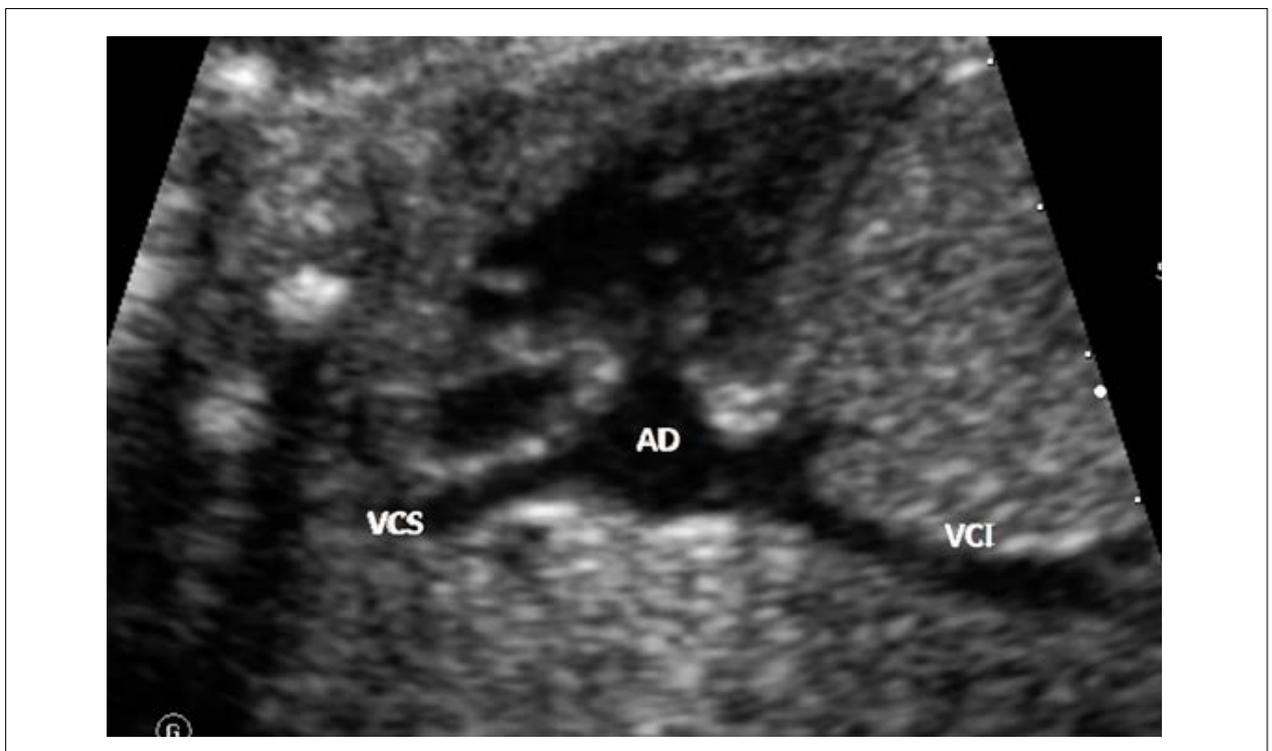


Figura 2.5 – Plano longitudinal fetal com inclinação mais posterior mostrando o eixo das cavas.
 AD: átrio direito; VCI: veia cava inferior; VCS: veia cava superior.



Figura 2.6 – Projeção de eixo curto ou transversal dos ventrículos. Este plano permite analisar o número e a posição dos músculos papilares dos ventrículos direito e esquerdo. Tem grande utilidade também para detecção de formas mais sutis de defeito do septo atrioventricular quando se apresenta com dois orifícios valvares. A: anterior; E: estômago; P: posterior; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

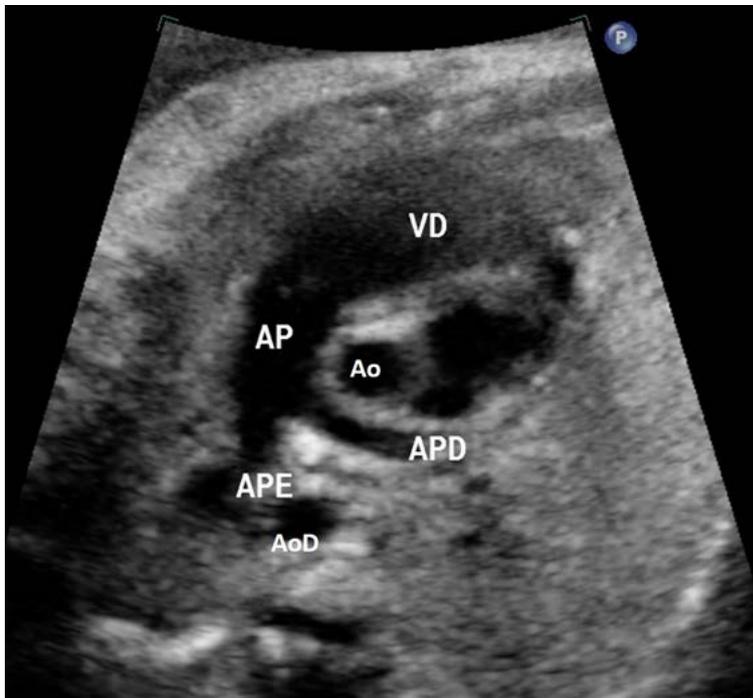


Figura 2.7 – Projeção eixo curto dos vasos da base. Este plano mostra bem a relação das grandes artérias, estando a aorta no centro do coração e a via de saída do ventrículo direito (VD) circundando a aorta. Esta é uma excelente projeção para identificação de CIVs perimembranosas e de obstruções pulmonares devido ao desvio anterior do septo infundibular observado na tetralogia de Fallot. Ao: artéria pulmonar; AoD: aorta descendente; AP: artéria pulmonar; APD: artéria pulmonar direita; APE: artéria pulmonar esquerda.

Baseados na diretriz da AHA publicada em 2014, quanto ao ecocardiograma fetal, dividimos em elementos obrigatórios (Classe de Recomendação I), aqueles cuja inclusão no exame é opcional, sendo razoável sua inclusão (Classe de Recomendação IIa) ou que talvez seja razoável podendo ser incluídos (Classe de Recomendação IIb) (Tabela 2.4).¹⁷

3. Estratificação dos Serviços que Trabalham com Cardiologia Fetal e seus Potenciais Terapêuticos

As cardiopatias congênitas são as malformações mais frequentemente relacionadas com a morbimortalidade na infância, principalmente no período neonatal.²⁶ Sua incidência tem sido estimada em 6 a 12 por 1.000 nascidos vivos. Na vida fetal, estima-se que esta incidência seja até cinco vezes mais elevada, sendo esta diferença justificada pelos óbitos fetais.²⁷⁻²⁹ Aproximadamente 50% dos casos apresentam repercussão hemodinâmica precoce, com necessidade de tratamento intervencionista ou correção cirúrgica no primeiro ano de vida.¹⁷ A associação com malformações extracardíacas pode ser observada em até 50% dos acometidos, aumentando ainda mais as morbimortalidades pré e pós-operatória.³⁰ Vale ressaltar que o tratamento de cardiopatias congênitas é considerado o maior custo hospitalar por doenças congênitas em países de primeiro mundo.³¹

A realização da ultrassonografia precoce do primeiro trimestre e a maior utilização da ecocardiografia fetal nos últimos anos têm contribuído para um aumento do diagnóstico intraútero de cardiopatias congênitas, com consequente melhor evolução perinatal delas. No entanto, a ecocardiografia fetal ainda não se encontra universalmente disponível em nosso país, havendo maior concentração de profissionais com formação em Cardiologia Fetal nas Regiões Sul e Sudeste, e um número mais restrito nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, sendo que, nos Estados destas últimas regiões, a disponibilidade desta ferramenta fica principalmente restrita às capitais e pouco disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).³²⁻³⁴

Temos observado uma tendência de declínio da taxa de mortalidade infantil no Brasil nos últimos anos, com redução de 77% em 22 anos, caindo de 62 mortes por 1.000 nascidos vivos, em 1990, para 14 por 1.000, em 2012.³⁵ As mortes no primeiro ano de vida representam 90% da mortalidade no grupo etário de zero a 4 anos, com 68% ocorrendo no período de zero a 28 dias. As anomalias cardíacas congênitas são identificadas como responsáveis por grande parte destes índices, particularmente no período neonatal.³⁵

Estima-se que, no Brasil, ocorram aproximadamente 25.700 novos casos de cardiopatias congênitas por ano, distribuídos da seguinte forma pelas diferentes regiões: Norte 2.758; Nordeste 7.570; Sudeste 10.112; Sul 3.329 e Centro-Oeste 1.987.³⁶ Em 2010, foram notificados ao Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), do Ministério da Saúde, 1.377 casos de nascidos com CC, o que representa apenas 5,3% do estimado.³⁶ Atualmente, existem cerca de 40 serviços credenciados junto ao Ministério da Saúde que realizam cirurgia cardíaca pediátrica, sendo a distribuição bastante heterogênea, com maior concentração dos serviços nas Regiões Sul e Sudeste (62%). De acordo com os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) de 2002, o déficit de cirurgia cardíaca em CC nas Regiões Norte e Nordeste é de 93,5% e 77,4%, respectivamente.^{32,33} Como a implantação da Cardiologia Fetal está diretamente relacionada aos serviços de cirurgia cardíaca pediátrica, a situação atual no país, no que tange ao diagnóstico fetal, ainda é bastante heterogênea.³⁴

Os serviços que trabalham com Cardiologia Fetal podem ser estratificados em três níveis:

- **Nível 1:** serviços que fazem o diagnóstico de anomalias cardíacas estruturais e funcionais fetais, acompanham o feto cardiopata e orientam quanto ao nascimento.
- **Nível 2:** serviços que, além do diagnóstico das anomalias cardíacas estruturais e funcionais fetais, têm equipe multidisciplinar composta por obstetra, cardiologista pediátrico, cardiologista intervencionista e cirurgião cardíaco pediátrico, e conduzem a terapêutica ao nascimento.
- **Nível 3:** serviços que, além do diagnóstico e do seguimento do feto cardiopata, têm equipe multidisciplinar composta por obstetra, cardiologista pediátrico, cardiologista intervencionista e cirurgião cardíaco pediátrico, permitindo que sejam realizadas intervenções invasivas intraútero.

Atualmente, a maioria dos centros de Cardiologia Pediátrica no Brasil que contam com Cardiologia Fetal encontram-se nos níveis 1 e 2. As intervenções intraútero são restritas a um número muito pequeno de fetos que apresentam patologias e particularidades anatômicas bastante específicas para que se beneficiem da terapêutica fetal. Por isto, não se justifica mais que um ou dois serviços com estas características no nosso país.

É fato que será necessária a criação de novos serviços de Cardiologia Pediátrica e fetal, assim como a ampliação do número de cirurgias cardíacas e de intervenções percutâneas realizadas para o tratamento de tantos cardiopatas congênitos. Porém, por diversas

Tabela 2.4 – Ecocardiograma fetal obrigatório, opcional ou com realização recomendada

Elementos essenciais e obrigatórios (Classe I)	
Anatomia cardiovascular ao bidimensional	Situs cardiovisceral
	Posição cardíaca
	Derrame pericárdico
	Conexões venosas sistêmica e pulmonar
	Morfologia atrial
	Morfologia do septo atrial
	Conexão atrioventricular
	Morfologia dos ventrículos, dimensão e análise comparativa das dimensões
	Conexão ventriculoarterial
	Morfologia das valvas atrioventriculares, dimensão e análise comparativa das dimensões
	Morfologia das valvas semilunares, dimensão e análise comparativa das dimensões
	Morfologia do septo interventricular
	Anatomia das grandes artérias, dimensão e análise comparativa das dimensões
	Projeção de 3 vasos e 3VT
Mapeamento de fluxo a cores	Morfologia do arco aórtico
	Morfologia do arco ductal
	Artérias pulmonares proximais
	Veias cavas superior e inferior
	Forame oval
	Valvas atrioventriculares e vias de entrada dos ventrículos
	Septo interventricular
	Valvas semilunares e vias de saída dos ventrículos
	Ducto venoso
	Veias pulmonares
Doppler pulsátil	Grandes artérias
	Artérias pulmonares direita e esquerda
	Arcos aórtico e ductal
	Valvas atrioventriculares e vias de entrada dos ventrículos
	Válvulas semilunares e vias de saída dos ventrículos
	Ducto venoso
	Veia umbilical
	Artéria umbilical
	Veias pulmonares
	Grandes artérias
Arco ductal	
Medida da frequência cardíaca e avaliação do ritmo cardíaco	

Elementos opcionais (classe IIa e IIb)	
Biometria cardíaca geral	Índice cardiotorácico
	Dimensões atriais
	Dimensões ventriculares
	Diâmetros das valvas atrioventriculares
	Diâmetros das valvas semilunares
	Diâmetro da aorta ascendente e tronco da artéria pulmonar
	Diâmetro do arco aórtico e ductal
	Diâmetro das artérias pulmonares
Mapeamento de fluxo a cores	Biometria fetal
	Artérias e veias umbilicais
Doppler pulsátil	Veia cava superior e inferior
	Ramos pulmonares
	Artéria cerebral média
Outras modalidades de Doppler	Doppler contínuo
	Doppler tecidual
Índices de função cardíaca adicionais	Fração de encurtamento ventricular
	Índice de desempenho miocárdico
	Cálculo do débito cardíaco

questões de âmbito político e econômico, sabemos que estas mudanças só ocorrerão a médio e longo prazo.

Visando maximizar o encaminhamento de fetos cardiopatas para os centros de referência já existentes e tendo em vista que a suspeita de CC estrutural pode ser feita por obstetras durante o ultrassom morfológico, parece interessante que os profissionais envolvidos na assistência de gestantes participem como figuras importantes na dinâmica da Cardiologia Fetal, no papel de rastreador e encaminhador para o ecocardiografista fetal.^{37,38} Caso a cardiopatia tenha sido rastreada em cidade que não disponha de serviço especializado, a gestante cujo feto apresente cardiopatia de repercussão neonatal deve ser “regulada” pelas centrais de regulação do SUS (estadual ou federal). Com isso, é possível solicitar o Tratamento Fora de Domicílio (TFD), para o centro especializado mais próximo, sendo este processo regulado via Central Nacional de Regulação de Alta Complexidade (CNRAC), determinado pela portaria 1.020 do Ministério da Saúde, publicada em maio de 2013, que instituiu as diretrizes para a organização da Atenção à Saúde na Gestaçã de Alto Risco. Cabe salientar que a Gestaçã de Alto Risco é “aquela na qual a vida ou a saúde da mãe, do feto ou do recém-

nascido têm maiores chances de serem atingidas que as da média da população considerada”.³⁹

O cardiologista fetal deverá, então, definir se a cardiopatia diagnosticada intraútero necessita e preenche critérios que justifiquem o manejo por intervenção intrauterina, ou se a terapêutica deve ser instituída no período pós-natal imediato, definindo também se o caso necessita ser encaminhado para centros de referência nível 2 ou 3 disponíveis no nosso país. Ressalta-se ainda que nem todos os centros considerados nível 2 conseguem resolver todos os tipos de anomalias neonatais. Por isso, o profissional que referencia a gestante para a central de regulação deve especificar muito claramente que tipo de anomalia está encaminhando e de qual o tipo de atendimento especializado o caso necessitará. Sabe-se que a SHCE e suas variantes, por exemplo, têm altíssima incidência fetal e apenas poucos centros no nosso país dispõem de resultados operatórios satisfatórios para tal anomalia.

Com o intuito de facilitar a visualização do fluxo das gestantes quanto as suas necessidades de atendimento cardiológico especializado, desenvolvemos um fluxograma, que se encontra na figura 3.1.

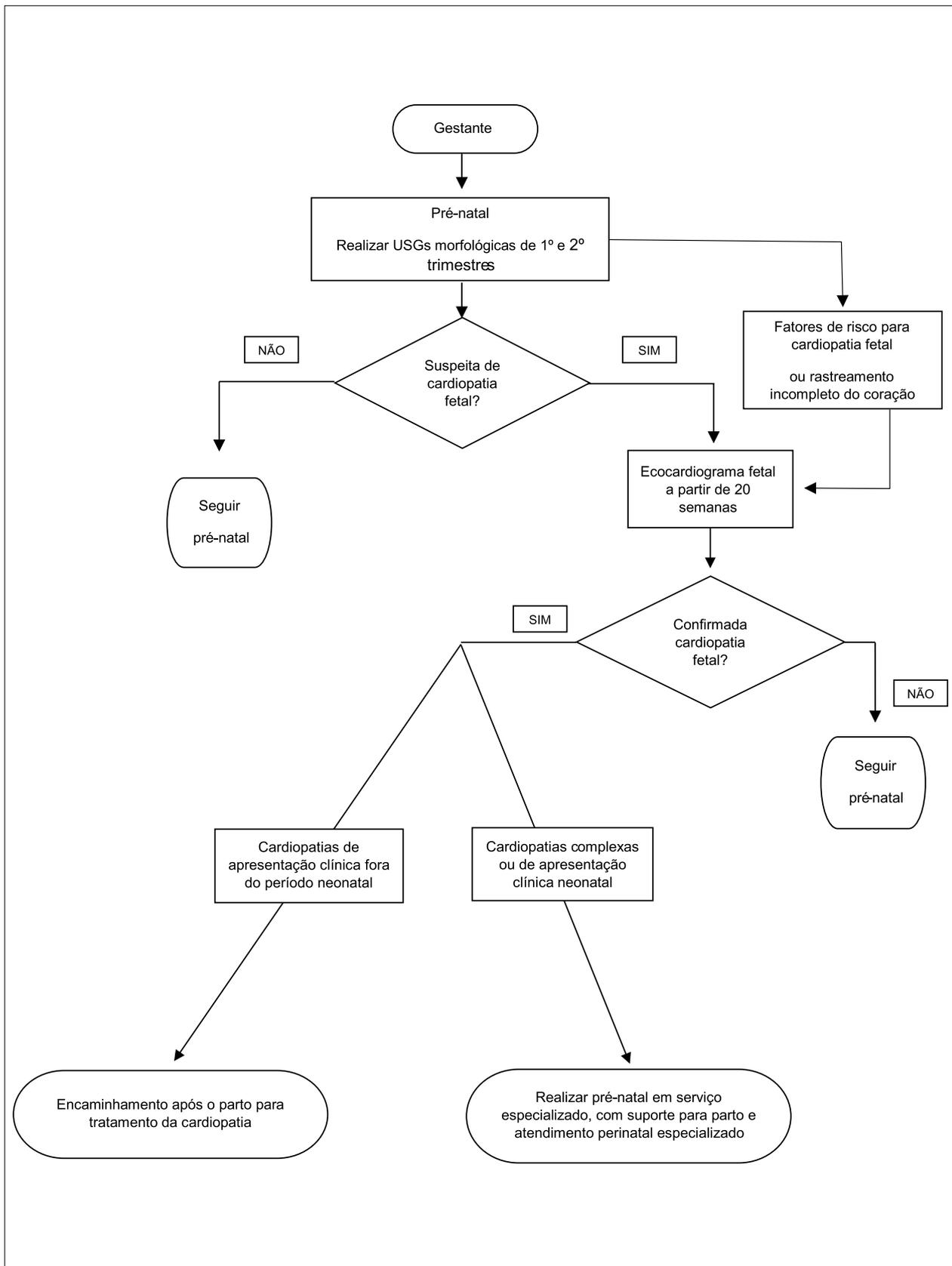


Figura 3.1 – Fluxo de atendimento na Cardiologia Fetal.
US: ultrassonografia.

4. Classificação e Hierarquização da Gravidade das Cardiopatias Fetais

Com o surgimento da medicina fetal como especialidade e os recentes avanços observados na aquisição da imagem ultrassonográfica, a detecção de fetos com malformações congênitas tem sido cada vez mais frequente, possibilitando o tratamento mais precoce e reduzindo, de forma significativa, a mortalidade fetal e neonatal.⁴⁰ No contexto da Cardiologia Fetal, o diagnóstico antenatal permite o acompanhamento das patologias, com potencial de descompensação hemodinâmica intraútero, além de auxiliar na programação dos casos cujas cardiopatias apresentarão repercussão hemodinâmica no período neonatal imediato. Levando em consideração o comportamento das alterações cardíacas na fase fetal, é particularmente importante saber quais alterações cardíacas podem evoluir com repercussão hemodinâmica ainda no período intraútero e quais irão necessitar de alguma conduta antes do nascimento, quer seja por administração de medicação, por intervenção intrauterina ou até antecipação do nascimento.⁴¹

Podemos classificar as alterações cardíacas no feto em estruturais e funcionais. A maioria das cardiopatias estruturais não apresenta comprometimento hemodinâmico na fase intrauterina devido à fisiologia da circulação fetal. A repercussão clínica ocorrerá após o nascimento com o fechamento fisiológico dos *shunts* intracardíacos. Corações anatomicamente normais também podem apresentar comprometimento de sua função, seja por acometimento miocárdico, alterações do débito ou ritmo cardíacos ou modificações do fluxo nos *shunts* intracardíacos. Estas condições tendem a apresentar repercussão hemodinâmica no feto e podem necessitar de tratamento antes do nascimento.

É importante ressaltar a importância do acompanhamento multidisciplinar diante do feto cardiopata, considerando a possibilidade de associação com síndromes genéticas ou malformações extracardíacas graves, o que eleva significativamente a mortalidade pós-natal.

Desta forma, classificamos as cardiopatias fetais em três grupos, conforme seu potencial de evolução, repercussão hemodinâmica intraútero e origem estrutural ou funcional (Tabela 4.1).

4.1. Grupo I – Cardiopatias sem Repercussão Hemodinâmica Fetal

4.1.1. Estruturais

Deste grupo fazem parte os defeitos cardíacos simples ou complexos que habitualmente não apresentam progressão ou descompensação hemodinâmicas na

Tabela 4.1 – Classificação das anomalias fetais quanto ao comportamento intraútero

Grupo	Apresentação fetal
I	Cardiopatias sem repercussão hemodinâmica no feto A. Estruturais B. Funcionais
II	Cardiopatias com repercussão hemodinâmica no feto A. Estruturais B. Funcionais
III	Cardiopatias fetais com prognóstico pós-natal reservado

fase fetal, não necessitam de tratamento no período gestacional e não alteram a conduta obstétrica. Os principais exemplos de cardiopatias deste grupo são as cardiopatias de shunt esquerdo-direito (Comunicação Interatrial, Comunicação Interventricular, Defeito do Septo Atrioventricular e janela aortopulmonar); cardiopatias com obstrução leve das vias de saída direita ou esquerda, como Estenose Pulmonar Valvar, Estenose Aórtica e Coartação de Aorta discreta; e cardiopatias congênitas complexas como T4F com obstrução leve ao fluxo pulmonar, Transposição Corrigida das Grandes Artérias, Dupla Via de Saída do Ventrículo Direito, corações univentriculares sem obstruções ou com obstruções leves aos fluxos sistêmico e pulmonar.

4.1.2. Não Estruturais

Neste grupo, são incluídas as alterações do ritmo cardíaco tipo extrasístoles supraventriculares isoladas e refluxo da valva tricúspide discreto isolado.

4.2. Grupo II – Cardiopatias com Repercussão Hemodinâmica no Feto

4.2.1. Estruturais

Deste grupo, fazem parte os defeitos cardíacos que podem comprometer o desenvolvimento das estruturas cardíacas ao longo da gestação, como as obstruções críticas ou total dos fluxos de saída dos ventrículos,^{42,43} os defeitos com potencial de desencadear insuficiência cardíaca devido a presença de insuficiências valvares graves,⁴⁴ e as anomalias que necessariamente precisam do forame oval patente para desvio de fluxo de uma câmara à outra (atresia ou obstrução grave no plano das valvas atrioventriculares), sendo os principais exemplos a SHCE e a Atresia Tricúspide (AT).⁴⁵ Este grupo merece especial atenção, pois, eventualmente, pode apresentar evolução mais favorável, caso sofra uma intervenção invasiva ainda na fase fetal (vide Capítulo de Intervenções Fetais).⁴⁴

4.2.2. Funcionais

As disfunções primárias miocárdicas no feto têm etiologias variadas. Podem ser causadas por miocardites (geralmente virais), alterações estruturais das fibras miocárdicas (miocárdio não compactado, doenças de depósito como mucopolissacarídeos ou glicogenoses), serem secundária ao diabetes melito materno e a algumas condições genéticas.^{46,47} As arritmias cardíacas graves (taquiarritmias sustentadas e bloqueio atrioventricular total – BAVT) levam a dilatação das câmaras cardíacas, refluxos das valvas atrioventriculares e disfunção miocárdica.⁴⁸ As taquiarritmias são consideradas condições emergenciais em Cardiologia Fetal devido ao risco de hidropisia e óbito fetal, sendo a maior parte delas passível de tratamento medicamentoso.⁴⁹

Os tumores cardíacos são raros. Dentre eles, o rabiomioma é o mais prevalente na vida fetal. Podem ser únicos ou múltiplos, e aumentarem suas dimensões durante a vida fetal.⁵⁰ Ecocardiogramas seriados estão indicados pelo risco de desencadear arritmias, obstruções das vias de entrada e saída ventriculares ou compressão de estruturas cardíacas. Alterações funcionais dos *shunts* intracardíacos causam desequilíbrio na redistribuição do fluxo sanguíneo fetal. A constrição do canal arterial é a mais frequente e será discutida detalhadamente em capítulo adiante.⁵¹ A restrição do fluxo, através do forame oval, e a agenesia do ducto venoso são condições raras. Ambas evoluem com dilatação das câmaras direitas, podendo levar à insuficiência cardíaca fetal.^{52,53} Fístulas de alto débito podem levar à dilatação e à disfunção das câmaras cardíacas e hidropisia fetal. As mais frequentes são aneurisma da veia de Galeno, hemangio-hepatoblastoma, malformação arteriovenosa pulmonar, tumores vascularizados como o teratoma sacrococcígeo ou cervical e o feto receptor na síndrome de transfusão feto-fetal.^{54,55} Anemias graves decorrentes de infecções virais ou incompatibilidades sanguíneas podem levar à insuficiência cardíaca. A hemodinâmica fetal também pode ser comprometida por compressões extrínsecas ao coração fetal, como hérnia diafragmática, malformação adenomatosa cística pulmonar e tumores pericárdicos. A monitorização ecocardiográfica nesse grupo de alterações funcionais deve ser seriada, habitualmente quinzenal, podendo este intervalo ser mais curto se houver agravamento da descompensação hemodinâmica. O prognóstico das cardiopatias fetais com risco de insuficiência cardíaca pode ser avaliado utilizando-se o escore cardiovascular publicado por Huhta.⁵⁶

4.3. Grupo III – Cardiopatias em Fetos com Prognóstico Pós-Natal Reservado

Este grupo corresponde a cardiopatias muito graves em que qualquer tentativa de tratamento termina em quase 100% de óbito. Estão incluídos: as formas graves de isomerismo atrial esquerdo que cursam com BAVT associado a obstruções das vias de saída e hipertrofia miocárdica, as malformações obstrutivas críticas associadas a miocárdio não compactado, os piores espectros da anomalia de Ebstein ou displasia da valva tricúspide associados a hipoplasia pulmonar, aneurismas do ventrículo esquerdo com insuficiência cardíaca congestiva fetal e cardiopatias associadas a síndromes cromossômicas com prognóstico reservado (trisomias do 13 e 18). Neste grupo, o acompanhamento multidisciplinar, incluindo suporte psicológico ao casal, deve ser priorizado, mas o nascimento pode ser em hospital com suporte básico (Tabela 4.2).

5. Condutas nas Principais Cardiopatias Fetais

Um dos grandes desafios para o médico rastreador e cardiologista pediátrico é saber exatamente o que fazer diante de uma gestante cujo feto apresenta CC. A fisiologia fetal tem características próprias e permite uma evolução intraútero benigna para a maioria das anomalias cardíacas. Entretanto, ao nascimento, o comportamento destas cardiopatias pode ser rapidamente devastador, necessitando, por vezes, da atuação imediata após o clampeamento do cordão umbilical. Por outro lado, pequenas anormalidades cardíacas fetais podem ser supervalorizadas e levar a verdadeiros transtornos na condução final da gestação e do parto, pela dificuldade de se saber o que cada anomalia pode realmente impactar na saúde do bebê após o nascimento. Embora o diagnóstico pré-natal venha sendo possível há mais de 40 anos, o entendimento do comportamento destas anomalias nos períodos pré e pós-natal vem tornando-se mais claro nos últimos anos, graças à melhoria da acurácia diagnóstica e à introdução de terapias fetais, levando ao progressivo conhecimento de sua história natural. Por estes motivos, nos propusemos a separar as cardiopatias fetais de acordo com as suas evoluções intraútero e após o nascimento, para que sirva como guia quanto à necessidade de encaminhamento para parto em local especializado ou atendimento no próprio local do diagnóstico (Tabela 5.1 a 5.8). Dividimos as CC em subgrupos com e sem repercussão hemodinâmica fetal, com e sem progressão intraútero e a possível evolução pós-natal.

Tabela 4.2 – Distribuição das cardiopatias fetais, de acordo com a classificação.

Grupo	Anomalias cardíacas
IA	Cardiopatias congênitas de <i>shunt</i> : CIA, CIV, DSAV e janela Ao-P Cardiopatias congênitas obstrutivas leves: EP, EAo e CoAo Cardiopatias congênitas complexas sem obstruções aos fluxos sistêmico ou pulmonar: T4F, TGA complexa, DVSVD, corações univentriculares e TCGA
IB	Extrassístoles isoladas; IT leve isolada
IIA	Cardiopatias com obstrução crítica aos fluxos sistêmico ou pulmonar: APSI, EPVC, EAoC e SHCE Cardiopatias dependentes de shunt no plano atrial: SHCE e variantes, TGA e AT Cardiopatias com insuficiências valvares graves: anomalia de Ebstein e displasia da valva tricúspide, agenesia da valva pulmonar, IM grave primária ou secundária, IT secundária e insuficiência da valva troncual
IIB	Miocardiopatias e miocardites, arritmias, tumores obstrutivos, compressões extrínsecas (HDC e MACP), constrição ductal, forame oval restritivo, agenesia de ducto venoso, MAVs, STFF e gestação gemelar com 1 feto acárdico
III	Cromossomopatias incompatíveis com a vida, malformações múltiplas, associações de defeitos cardíacos que são incompatíveis com correção, anomalia de Ebstein/displasia tricúspide de formas muito graves com hipoplasia pulmonar, aneurismas ou divertículos de VE associados à hidropisia fetal

APSI: atresia pulmonar com septo interventricular íntegro; AT: atresia tricúspide; CIA: comunicação interatrial; CIV: comunicação interventricular; CoAo: coarctação de aorta; DSAV: defeito do septo atrioventricular; DVSVD: dupla via de saída do ventrículo direito; EAo: estenose aórtica; EAoC: estenose aórtica valvar crítica; EP: Estenose pulmonar; EPVC: estenose pulmonar valvar crítica; HDC: hênia diafragmática congênita; IM: insuficiência mitral; IT: insuficiência tricúspide; Janela Ao-P: janela aortopulmonar; MACP: malformação adenomatosa cística pulmonar; MAVs: malformações arteriovenosas; SHCE: síndrome de hipoplasia do coração esquerdo; STFF: síndrome de transfusão feto-fetal; T4F: tetralogia de Fallot; TCGA: transposição corrigida das grandes artérias; TGA: transposição das grandes artérias; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 5.1 – Grupo IA. Cardiopatias fetais estruturais sem repercussão hemodinâmica intraútero e sem necessidade de atendimento neonatal imediato. Classe de Recomendação/Nível de Evidência: IB.^{17,41,57-59}

Cardiopatias	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
CIV DSAV CIA Janela Ao-P	Estável	Aconselha-se repetir o exame algumas semanas antes do nascimento	Via de parto de acordo com a indicação obstétrica Centro nível 1	Avaliação cardiológica na maternidade ou em consultório, após a alta hospitalar

Ao-P: aortopulmonar; CIA: comunicação interatrial; CIV: comunicação interventricular; DSAV: defeito do septo atrioventricular.

Tabela 5.2 – Grupo IA. Cardiopatias fetais estruturais sem repercussão hemodinâmica intraútero, mas que podem progredir na vida fetal, podendo ou não necessitar de atendimento neonatal imediato. Classe de Recomendação/Nível de Evidência: IB.^{17,41,57-59}

Cardiopatias	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
T4F DVSVD TGA complexa TCGA AT	Podem progredir para restrição significativa aos fluxos sistêmico ou pulmonar	Após o diagnóstico repetir o exame a cada 4 a 6 semanas, sendo muito recomendado um novo exame poucas semanas antes do nascimento	Via de parto de acordo com a indicação obstétrica Centro nível 1 ou em centros nível 2 ou 3, caso se observe evolução para piora da condição hemodinâmica intraútero ou que precipite descompensação neonatal imediata (obstruções significativas aos fluxos sistêmico e pulmonar)	Em todos os casos, há necessidade de avaliação cardiológica associada a ecocardiograma, antes da alta hospitalar

AT: atresia tricúspide; DVSVD: dupla via de saída do ventrículo direito; T4F: tetralogia de Fallot; TCGA: transposição corrigida das grandes artérias; TGA: transposição das grandes artérias.

Tabela 5.3 – Grupo IB. Cardiopatias fetais funcionais sem repercussão hemodinâmica intraútero e sem necessidade de atendimento neonatal imediato. Classe de Recomendação/Nível de Evidência: IB.^{17,41,57-59}

Cardiopatía	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
Extrassístoles IT leve	Estável	Aconselha-se repetir o exame algumas semanas antes do nascimento	Via de parto de acordo com a indicação obstétrica Centro nível 1	Avaliação cardiológica na maternidade ou em consultório após a alta hospitalar

IT: insuficiência tricúspide.

Tabela 5.4 – Grupo IIA. Cardiopatias fetais estruturais com probabilidade de repercussão hemodinâmica intraútero, possibilidade de tratamento fetal e necessidade de atendimento neonatal imediato. Classe de Recomendação/Nível de Evidência: IB.^{17,41,57-59}

Cardiopatía	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
EPV APSI EAo Ebstein	Risco de hipoplasia ventricular Risco de disfunção ventricular e hipoplasia fetal Risco de <i>shunt</i> circular Risco de arritmia fetal	Aconselha-se repetir o exame periodicamente (2 a 4 semanas) Diante de sinais de evolução intraútero, considerar intervenção fetal entre 22 e 32 semanas Em caso de <i>shunt</i> circular, considerar indução da constrição ductal	Sem hidropisia, parto normal induzido ou cesariano programado Com hidropisia, parto cesariano programado Centros nível 2 e 3	Avaliação cardiológica imediata APSI necessita tratamento neonatal EPV e EAo podem necessitar tratamento neonatal nas formas graves Anomalia de Ebstein depende de atresia pulmonar funcional ou não e da hipoplasia pulmonar

APSI: atresia pulmonar com septo íntegro; EAo: estenose aórtica; EPV: estenose pulmonar valvar.

Tabela 5.5 – Grupo IIA. Cardiopatias fetais estruturais que necessitam inexoravelmente de tratamento neonatal. Classe de Recomendação/Nível de Evidência: IB.^{17,41,57-59}

Cardiopatía	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
TGA simples SHCE IAAo CoAo crítica DATVP TAC Cardiopatias complexas com restrição significativa aos fluxos sistêmico ou pulmonar	A CIA pode ser restritiva durante a gestação Embora sejam cardiopatias complexas, tendem a se manter estáveis e sem repercussão hemodinâmica ao longo da gestação	Aconselha-se repetir o exame periodicamente (a cada 4 a 6 semanas). Para SHCE ou variantes com CIA significativamente restritiva, deve-se considerar intervenção fetal Realizar uma nova avaliação poucas semanas antes do parto	Parto normal induzido (programado) ou cesariano programado Centros nível 2 e 3	Avaliação cardiológica neonatal imediata A maioria é cardiopatía dependente de canal arterial e necessita de infusão contínua de prostaglandina, e tratamento intervencionista ou cirúrgico dentro da primeira semana de vida DATVP e TAC são cardiopatias que cursam com ICC e HP precoces e, por isso, necessitam de tratamento dentro das primeiras semanas de vida, mesmo não sendo dependentes do canal arterial patente

CIA: comunicação interatrial; CoAo: coarctação de aorta; DATVP: drenagem anômala total de veias pulmonares; HP: hipertensão pulmonar; IAAo: interrupção de arco aórtico; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; SHCE: síndrome de hipoplasia do coração esquerdo; TAC: tronco arterioso comum; TGA: transposição das grandes artérias.

Tabela 5.6 – Grupo IIB. Cardiopatias fetais funcionais com repercussão hemodinâmica. Classe de Recomendação/Nível de Evidência: IIbC.^{17,41,57-59}

Cardiopatía	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
Restrição do FO Restrição do DA Derrame pericárdico Compressões extrínsecas Anemia Fístula arteriovenosa de alto débito STFF	Podem evoluir com disfunção ventricular e hidropisia fetal	Controle com ecocardiograma seriado a cada 4-6 semanas Intervenção no período fetal, se necessária	Com hidropisia, parto cesariano programado Sem hidropisia parto normal induzido ou cesariano programado. Centros nível 2 e 3 Avaliar a necessidade de antecipação parto	Avaliação cardiológica neonatal imediata Podem necessitar de intervenção clínica, intervencionista ou cirúrgica logo após o nascimento

DA: ducto arterioso; FO: forame oval; STFF: síndrome de transfusão feto-fetal.

Tabela 5.7 – Grupo IIb. Cardiopatias fetais não estruturais que podem evoluir com repercussão hemodinâmica. Classe de Recomendação/ Nível de Evidência: I C.^{17,41,57-59}

Cardiopatia	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
Cardiomiopatias Arritmias Tumores	Podem evoluir com hidropisia fetal Podem necessitar tratamento medicamentoso	Seguimento frequente (semanal ou a cada 15 dias), a depender do diagnóstico e da repercussão hemodinâmica das mesmas	Parto normal em centro nível 1 em caso de taquiarritmias totalmente controladas ou cardiomiopatias sem repercussão hemodinâmica fetal. Parto cesariano programado em centros níveis 2 e 3 nos casos de arritmias e hidropisia não resolvidas intraútero	Conduta cardiológica de acordo com o diagnóstico O tratamento geralmente é medicamentoso com exceção de alguns tumores, que necessitam ser retirados devido ao seu caráter obstrutivo ou compressivo, com comprometimento hemodinâmico

DA: ducto arterioso; FO: forame oval; STFF: síndrome de transfusão feto-fetal.

Tabela 5.8 – Grupo III. Cardiopatias fetais associadas a síndromes genéticas ou malformações extracardiacas. Classe de Recomendação/ Nível de Evidência: IIb C.^{17,41,57-59}

Cardiopatia	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
Malformações múltiplas Síndromes associativas Trissomias Triploidias Outras anomalias genéticas	Podem evoluir com hidropisia fetal a depender da anomalia genética ou extracardiaca	A depender da viabilidade fetal ou neonatal e do prognóstico das anomalias extracardiacas	Fetos ou neonatos inviáveis podem nascer em centro nível 1, preferencialmente de parto vaginal espontâneo Fetos ou neonatos viáveis podem ter parto normal induzido ou cesariano programado em centros nível 2 e 3 Considerar suporte de equipes de cuidados paliativos	Conduta cardiológica guiada de acordo com o prognóstico das anomalias ou cromossomopatias associadas

DA: ducto arterioso; FO: forame oval; STFF: síndrome de transfusão feto-fetal.

6. Constrição Ductal Fetal: Tratamento e Prevenção

A circulação fetal tem características específicas, sendo morfológica e funcionalmente diferente da extrauterina. Anatomicamente, o ducto arterioso é parte da via de saída do ventrículo direito, desempenhando papel fundamental ao direcionar o fluxo sanguíneo para porções inferiores fetais. Basicamente, o ducto arterioso conduz 80 a 85% do débito ventricular direito para a aorta descendente.⁶⁰ Sua estrutura histológica é composta por uma camada muscular espessa, que aumenta com o avanço gestacional. Seu mecanismo constritivo é facilitado pela orientação circunferencial das fibras musculares, especialmente da camada externa.⁶¹ Devido a estas características histológicas, sua patência é mediada por múltiplos fatores. Tais alterações luminais são capazes de causar complicações fetais e neonatais graves, como insuficiência cardíaca, hidropisia, hipertensão pulmonar persistente neonatal e até mesmo óbito.⁶²⁻⁶⁴

Classicamente, o uso materno de indometacina e/ou outros medicamentos anti-inflamatórios interfere

no metabolismo das Prostaglandinas (PG), causando constrição ductal.⁶⁵⁻⁶⁷ No entanto, muitos casos de constrição ductal e hipertensão pulmonar neonatal não estão relacionados com o uso de tais substâncias, sendo taxados como idiopáticos.⁶⁸

Recentemente, um número crescente de evidências mostrou que ervas, frutas, castanhas e uma vasta diversidade de substâncias comumente utilizadas na dieta diária possui efeitos na cascata da inflamação, culminando com a redução da síntese de PG.^{69,70} Esta ação anti-inflamatória, especialmente dos polifenóis, quando ingerida no terceiro trimestre gestacional, influencia na dinâmica do ducto arterioso fetal.⁷¹⁻⁷⁸

6.1. Prevalência, Diagnóstico, Repercussão e Prognóstico da Constrição do Ducto Arterioso Fetal

A prevalência da constrição ductal detectada em uma amostra de conveniência de 16.079 registros de ecocardiogramas fetais, no terceiro trimestre gestacional, em um período de 11 anos, excluindo-se quaisquer outras anormalidades concomitantes, no município de Porto Alegre (RS), foi de 2,7% (435 casos). Neste

período, ocorreram 207.323 nascimentos vivos, sendo a amostra representativa de 7,75% dos nascimentos.⁷⁹

Estudos experimentais mostram que a constrição ductal fetal resulta em aumento da camada média da artéria pulmonar, o que gera aumento secundário da resistência vascular pulmonar intrauterina.⁸⁰ Assim, a maioria dos estudos sobre hipertensão pulmonar persistente do neonato baseia-se no modelo experimental de constrição ductal fetal induzida pela administração de indometacina.⁸¹ Constrições ductais moderadas ou crônicas levam à hipertensão pulmonar por aumento da camada média e pela consequente constrição arterial pulmonar. O aumento sustentado da pós-carga ventricular direita é capaz de levar a alterações morfológicas, funcionais e histológicas no miocárdio do ventrículo direito.⁸² A disfunção ventricular de casos relacionados ao uso materno de medicamentos pode ser completamente revertida após sua suspensão. No entanto, a persistência da disfunção pode até mesmo conduzir a isquemia miocárdica com disfunção papilar.^{80,83,84} A disfunção cardíaca fetal é descrita como uma das características do fechamento ductal fetal e, em casos graves, interrupção da gestação por antecipação do parto deve ser considerada, quando já atingida a maturidade fetal.⁸⁵ A evolução clínica pós-natal depende da severidade da insuficiência ventricular direita intrauterina e da resposta ao aumento da resistência vascular pulmonar.⁸⁶

O prognóstico a longo prazo é incerto, porém, em casos de evolução favorável inicial, geralmente não existem complicações crônicas. Todavia, após a ocorrência de insuficiência cardíaca fetal, as alterações funcionais podem persistir durante todo o período neonatal, até mesmo nos casos de evolução benigna.

O diagnóstico ecocardiográfico de constrição ductal fetal é baseado na presença de fluxo turbulento no

ducto, com aumento da velocidade sistólica ($> 1,4$ m/s), aumento da velocidade diastólica ($> 0,3$ m/s) e redução do índice de pulsatilidade (IP) ($< 2,2$). Na primeira publicação, o ponto de corte do IP era 1,9,⁸⁷ porém estudos recentes têm considerado um limiar maior.^{78,88} Com o aumento da pós-carga secundária à constrição ductal, o coração apresenta sinais de crescimento em estágios mais precoces, resposta hipertrófica, com hiperplasia (sendo substituída por apoptose), aumento da proporção das câmaras direitas, aumento da relação entre a artéria pulmonar e a aorta, e abaulamento do septo interventricular para o ventrículo esquerdo.^{89,90} É importante salientar que o diagnóstico de constrição ductal e a avaliação de sua gravidade não podem ser estabelecidos unicamente em termos de variáveis categóricas, tipo “sim” ou “não”, mas baseiam-se em variáveis contínuas, com um espectro de repercussão (leve, moderada ou grave) que pode ser sumarizado na tabela 6.1.

Sendo assim considera-se:

Constrição leve: 3 a 7 pontos, sendo obrigatórios os três primeiros.

Constrição moderada: 8 a 14 pontos, sendo obrigatórios os três primeiros
Constrição grave: > 15 pontos, sendo obrigatórios os três primeiros

Como o efeito vasoconstritor do ducto arterioso é dose-dependente,⁹¹ são comuns o desaparecimento das alterações hemodinâmicas e o não desenvolvimento de disfunção cardíaca fetal/neonatal após a suspensão das substâncias constritoras.^{89,92-95} Até mesmo em casos severos de constrição ductal após uso de drogas inibidoras das PG, sua suspensão reduz as velocidades sistólica e diastólica ductais, com melhora das alterações hemodinâmicas.⁸⁹ Não está relatada reversão espontânea da constrição ductal importante, sem a retirada do fator causal.

Tabela 6.1 – Critérios diagnósticos e classificação segundo a gravidade da constrição ductal

Critérios	1 ponto cada	2 pontos cada	3 pontos cada
Velocidade sistólica, m/s*	1,40-1,69	1,70-1,99	$\geq 2,00$
Velocidade diastólica, m/s*	0,30-0,34	0,35-0,39	$\geq 0,40$
Índice de pulsatilidade*	2,2-2,1	2,0-1,9	$\leq 1,8$
Relação VD/VE	1,30-1,59	1,60-1,79	$\geq 1,80$
Relação AP/AO	1,30-1,59	1,60-1,79	$\geq 1,80$
Abaulamento septal para a esquerda	0- +/4	++/4	+++/4 - ++++/4
Regurgitação tricúspide	0 - +/4	++/4	+++/4 - ++++/4

AO: aorta; AP: artéria pulmonar; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

Em casos mais graves, a antecipação do parto pode ser necessária, com medidas de ressuscitação cardiopulmonar neonatal imediata. Embora ainda não esteja definida a relação entre a duração do quadro pré-natal de constrição ductal e a prevalência e gravidade da hipertensão pulmonar neonatal, o ideal é que seja a menor possível. Assim, o momento da antecipação do parto leva em conta a maturidade pulmonar fetal, a severidade das manifestações de constrição ductal e a presença ou não de características progressivas em sua evolução.⁶² É obviamente importante remover imediatamente a causa para permitir uma recuperação e uma resolução precoce do processo.

6.2. Papel das Substâncias Anti-Inflamatórias na Gênese da Constrição Ductal Fetal

A ação dos Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINES) resulta da inibição da síntese de PG ocasionada pela inativação das enzimas Ciclo-Oxigenase 1 (COX-1) e 2 (COX-2).⁹⁶ Este efeito inibitório reduz a formação de PGG₂ e, conseqüentemente, das PGs e PGF₂.^{97,98} O uso desta classe de medicamentos para tratamento de trabalho de parto prematuro, pré-eclâmpsia e crescimento intrauterino restrito permitiu avaliar seus efeitos sobre as COXs e a constrição ductal.

A indometacina é a droga mais estudada, sendo seu efeito sobre a COXs reversível após sua excreção.^{99,100} Ela atravessa livremente a barreira placentária, a partir do segundo trimestre gestacional.¹⁰¹ No entanto, a resposta fetal à indometacina é individual, variando em estudos com fetos gemelares.¹⁰² Os relatos de constrições antes da 27ª semana gestacional são raros, porém ocorrem até mesmo com 22 semanas.⁸³ Outros medicamentos inibidores da síntese de PG estão envolvidos na constrição ductal fetal, com efeitos dose-dependentes bem documentados, como, por exemplo, a dipirona, a escopolamina, a fluoxetina e a sertralina.^{66,91,103-111}

Os glicocorticoides também agem sobre a patência ductal. Seus efeitos ocorrem pela redução da formação de PG e da sensibilidade ductal à PGE₂, com efeitos dose-dependentes.^{112,113} O uso concomitante com indometacina possui efeito sinérgico e duplica a incidência de constrição ductal fetal.¹¹⁴

6.3. Ações Anti-Inflamatórias e Antioxidantes dos Polifenóis

Os compostos fenólicos ou polifenóis estão descritos na literatura como desempenhando ação principal como anti-inflamatórios e antioxidantes, demonstrando efeitos positivos na saúde cardiovascular, cancro, diabetes e doenças neurodegenerativas.¹¹⁵⁻¹¹⁷

A capacidade antioxidante destes compostos é fundamental ao organismo, para neutralizar a ação das

espécies reativas de oxigênio,¹¹⁸ que, quando produzidas em excesso e não destruídas pelas defesas antioxidantes endógenas, podem interagir com o DNA, as proteínas e os lipídeos, culminando no desenvolvimento de doenças como câncer, por exemplo.^{119,120}

Os polifenóis também desempenham papel importante na inibição da cascata inflamatória, com ação semelhante aos AINES, podendo interferir na síntese das PGs. A cascata inflamatória é iniciada pela ativação da Fosfolipase A₂ (PLA₂), estimulada, por exemplo, por compostos como trombina, bradicinina ou epinefrina, ao se ligarem aos receptores de membrana. A PLA₂ ativada hidroliza o Ácido Araquidônico (AA) – ou outros ácidos graxos poli-insaturados semelhantes – dos fosfolípidos da membrana. O AA, por sua vez, por ação da enzima COX-2, dá início à cascata de formação de PG e Tromboxano (TX). Alguns AINES, como a indometacina, por exemplo, inibem a cascata inflamatória por ação inibitória sobre a COX-2, mecanismo que vem sendo estudado para explicar o efeito semelhante dos polifenóis neste processo.

Os polifenóis exercem seus efeitos anti-inflamatórios por uma variedade de alvos moleculares, que podem ser divididos em duas vias: dependente e independente do AA. COX, lipoxigenase e PLA₂ são mediadores inflamatórios da via dependente de AA. A ativação destas proteínas leva à liberação de AA (um ponto de partida para a resposta inflamatória geral) e promove a liberação de moléculas pró-inflamatórias.¹¹⁴ Por outro lado, Óxido Nítrico Sintase (NOS), Fator Nuclear Kappa B (NF-κB) e Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma (PPAR) promovem a inflamação por meio de vias independentes do AA.

6.4. Resumo das Evidências para o Manejo da Constrição Ductal

O tratamento e a prevenção da constrição ductal na vida fetal tem como pedra angular a redução da exposição do concepto a agentes que determinem interferência na biossíntese das PGs E1 e E2.

A cadeia metabólica da produção de PGs pode ser inibida em diversos níveis, como na diminuição da produção de AA a partir dos fosfolípidos, pela inibição da PLA₂, como ocorre com os corticosteroides, na redução da transformação do AA em PGG₂, mediada pela inibição da COX-1 e COX-2, pelo uso materno de AINES farmacológicos ou naturais (alimentos ricos em polifenóis) e pela inibição da isomerase, responsável pela síntese de PG, TX e prostaciclina.

O efeito inibitório dos AINES sobre a biossíntese das PGs já foi amplamente demonstrado. Metanálise conduzida a partir de uma revisão sistemática de 25

ensaios clínicos randomizados, que avaliaram o risco de constrição ductal fetal em gestantes expostas e não expostas a AINEs, concluiu que o risco de constrição ductal é 15 vezes maior em fetos agudamente expostos a estes do que em não expostos.⁶⁶

Múltiplos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises já estabeleceram que os polifenóis, em suas diversas formas de apresentação e presentes na alimentação, têm definida ação anti-inflamatória e antioxidante, que culmina com a inibição das PG circulantes, com diversificados desfechos clínicos.

A *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) publicou, em 2015, as recomendações oficiais para nutrição na gestação, e no item “Substâncias a serem evitadas”, diz, textualmente:

“No terceiro trimestre da gestação, as gestantes **devem evitar** o consumo de alimentos com altas concentrações de polifenóis, pelo seu efeito sobre o fluxo no ducto arterioso, causado pela inibição da síntese de prostaglandinas.” (grifo nosso)¹⁰⁶

Especificamente com relação aos desfechos “alteração do fluxo ductal e constrição ductal”, em fetos expostos à dieta materna rica em polifenóis, os estudos desenvolvidos no Brasil ao longo da pirâmide de evidências, desde os trabalhos experimentais e caso-controles, até os ensaios clínicos, demonstraram, de forma inequívoca, que:

- O consumo de chá verde, erva mate e suco de uva, alimentos com altas concentrações de polifenóis, causa constrição ductal em modelo experimental de fetos de ovelha no terço final da gestação.¹²¹

- Existe relação de causa e efeito entre o consumo experimental materno de chá verde e a constrição ductal no final da gestação, em modelo experimental de fetos de ovelhas.⁷⁴

- O consumo materno elevado de polifenóis induz constrição ductal fetal em ovelhas, com aumento da excreção urinária de polifenóis totais e alterações nos biomarcadores de estresse oxidativo, caracterizando as ações anti-inflamatória e antioxidante dos polifenóis.¹²²

- A administração experimental de dose única de cacau a ratas no terceiro terço da gestação causa constrição ductal equivalente à causada pela indometacina.¹²³

- Fetos humanos normais no terceiro trimestre, expostos ao consumo materno de polifenóis acima do percentil 75 da média populacional, apresentam pior dinâmica do fluxo no ducto arterioso e aumento das relações de diâmetro ventricular direito-esquerdo (maiores velocidades de fluxo e maior diâmetro do ventrículo direito), do que os expostos ao consumo materno de polifenóis abaixo do percentil 25.⁷⁶

- Fetos humanos normais submetidos à intervenção nutricional dirigida (restrição de alimentos ricos em polifenóis) no terceiro trimestre mostram, após 2 semanas, diminuição das velocidades sistólica e diastólica ductais, aumento do índice de pulsatilidade e diminuição das relações ventrículo direito/ventrículo esquerdo e artéria pulmonar/aorta, não ocorrendo modificação desses parâmetros no mesmo período em fetos controles não submetidos à intervenção.⁷⁷

- Fetos humanos com constrição ductal no terceiro trimestre mostram, em mais de 95% dos casos, reversão dos sinais ecocardiográficos desta condição, assim como de sua repercussão hemodinâmica, após 3 semanas de dieta restrita em polifenóis, não ocorrendo mudanças nos parâmetros avaliados em fetos controles na mesma idade gestacional, em que a intervenção nutricional de restrição da ingesta materna de polifenóis não seja realizada.⁷⁸

- A suplementação de cápsulas com polifenóis inibe o aumento fisiológico da PGE2 e outros marcadores de inflamação e estado redox em mulheres em idade fértil em uso de anticoncepcionais hormonais combinados.¹²⁴

- A intervenção dietética para retirada materna dos alimentos ricos em polifenóis no terceiro trimestre, em fetos com constrição ductal, é acompanhada pelo aumento dos níveis plasmáticos de PGE2, com melhora desta condição.¹²⁵

- Um questionário de frequência alimentar com 52 itens já validado, após avaliação de sua reprodutibilidade, para quantificar o consumo de alimentos ricos em polifenóis em gestantes da Região Sul do Brasil, pode ser utilizado na prática clínica.⁷¹

6.5. Conclusões

6.5.1. Recomendações para o Tratamento da Constrição Ductal

Diante do diagnóstico ecocardiográfico fetal de constrição ductal, devem ser recomendadas a suspensão completa de fármacos com ação anti-inflamatória (AINEs) e a restrição de alimentos ricos em polifenóis na dieta materna, constituídos por produtos com concentração ≥ 30 mg/100 g de alimento, conforme recomendações da tabela 6.2, com o propósito de manter um cardápio balanceado, com as necessidades de micronutrientes adequadas para esta fase gestacional, porém com concentração reduzida de polifenóis totais, abaixo de 125 mg ao dia, ou seja, do percentil 25 de consumo⁷⁸ (Classe de Recomendação: I; Nível de Evidência: A). Se possível, na eventualidade de consumo materno de outros medicamentos com possível ação anti-inflamatória (corticosteroides,¹⁰⁸ aspirina,¹⁰⁷ dipirona,^{105,110} fluoxetina,^{109,126} paroxetina,

Tabela 6.2 – Recomendações para restrição de alimentos ricos em polifenóis após 28 semanas de gestação para tratamento da constrição ductal

Alimento a ser restrito	Opções de substitutos
Beterraba crua: consumir, no máximo, 2 colheres de sopa ao dia	Beterraba e cenoura cozidas
Alface: consumir, no máximo, 10 folhas médias ao dia	O ideal é consumir menos
Ameixa preta/vermelha com pele: consumir, no máximo, 1 unidade pequena ao dia	Abacaxi, pêra e maçã vermelha sem casca
Amora: consumir, no máximo, meia xícara ao dia	Abacaxi, acerola e limão
Maçã vermelha com casca: não consumir com casca	Maçã verde e maçã vermelha sem casca
Laranja/suco: não consumir	Abacaxi, acerola, limão e tangerina*
Mamão: consumir, no máximo, 1 fatia de formosa ao dia	Goiaba, acerola, limão e tangerina*
Morango: consumir, no máximo, 2 unidades grandes ao dia	Abacaxi, acerola, limão e tangerina*
Uvas preta/vermelha/rosa/suco: não consumir	Uva verde, pêra e maçã vermelha sem casca
Chá verde: não consumir	Chás de frutas (sachê)
Chá preto: não consumir	Chás de frutas (sachê)
Chá de boldo: não consumir	Chás de frutas (sachê)
Café: não consumir	---
Chimarrão: não consumir	---
Chocolate preto/ ao leite / amargo: não consumir	Chocolate branco
Achocolatado em pó: não consumir	
Azeite de oliva: não consumir	Óleo de canola
Tempero verde: consumir, no máximo, 12 colheres de chá ao dia	Outros temperos naturais

* Consumir com moderação. Ao optar por consumir algum alimento da tabela restrita, consumir apenas uma vez ao dia, nas quantidades descritas no quadro. Fonte: Adaptada de Arnt et al.¹²⁷

sertralina,^{109,111} isoxsuprina¹⁰⁷ e nafazolina),¹⁰⁷ sua suspensão pode ser considerada (Classe de Recomendação: IIa; Nível de Evidência: C). Nos casos em que não houver reversão da constrição ductal e suas consequências após a instituição do tratamento, a antecipação do parto pode ser considerada, desde que estabelecida a maturidade pulmonar fetal (Classe de Recomendação: IIb; Nível de Evidência: C).

6.5.2. Recomendações para a Prevenção da Constrição Ductal

Para a prevenção da constrição ductal fetal, as gestantes devem ser recomendadas a não utilizarem AINEs no terceiro trimestre da gestação independentemente da via de administração (Classe de Recomendação: I; Nível de Evidência: A). Também pode ser considerada a recomendação de evitar a utilização de outros medicamentos com possível ação anti-inflamatória (corticosteroides,¹⁰⁸ aspirina,¹⁰⁷ dipirona, fluoxetina,¹⁰⁷ paroxetina, sertralina,^{109,111} isoxsuprina¹⁰⁷ e nafazolina¹⁰⁷)

(Classe de Recomendação: IIa; Nível de Evidência: C). É adequada a recomendação de um consumo materno moderado de alimentos ricos em polifenóis, no terceiro trimestre da gestação, ou seja, abaixo do percentil 75 de consumo,⁷⁶ ou limitando o consumo dos alimentos com concentração acima de 30 mg por 100 g, conforme ilustrado na pirâmide alimentar da Figura 6.1. Esta redução do consumo diário de polifenóis abaixo de 1.089 mg (percentil 75) mantém um cardápio adequado para as necessidades nutricionais deste período gestacional (Classe de Recomendação: IIa; Nível de Evidência: C). Nas figuras 6.2 e 6.3, encontram-se as recomendações para tratamento e prevenção da constrição ductal respectivamente.

7. Arritmias Cardíacas no Feto: Diagnóstico e Tratamento

Os programas de rastreamento para detecção pré-natal de anormalidades cardíacas desenvolvidos nas últimas 3 décadas, a partir da ecocardiografia

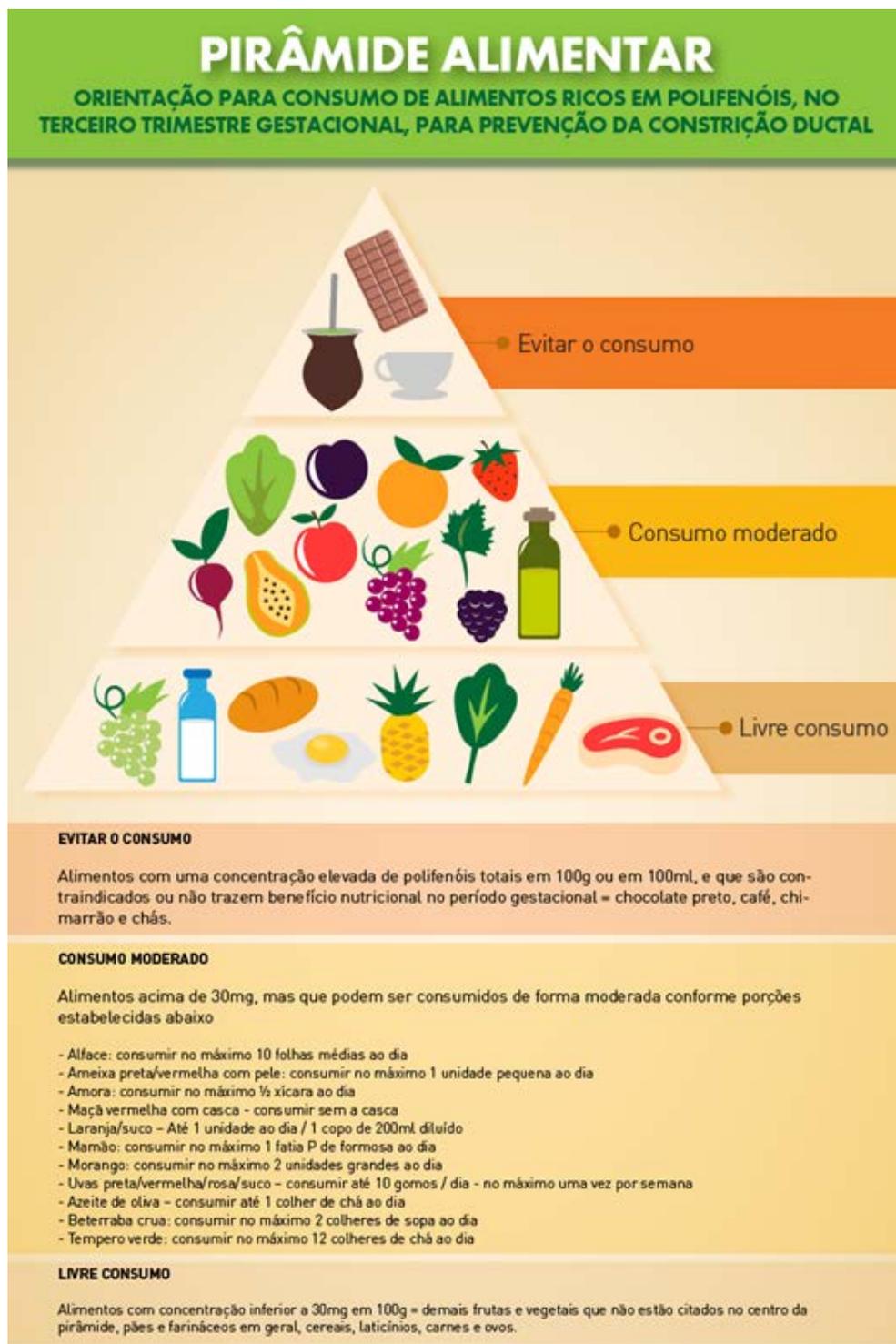


Figura 6.1 – Pirâmide alimentar.

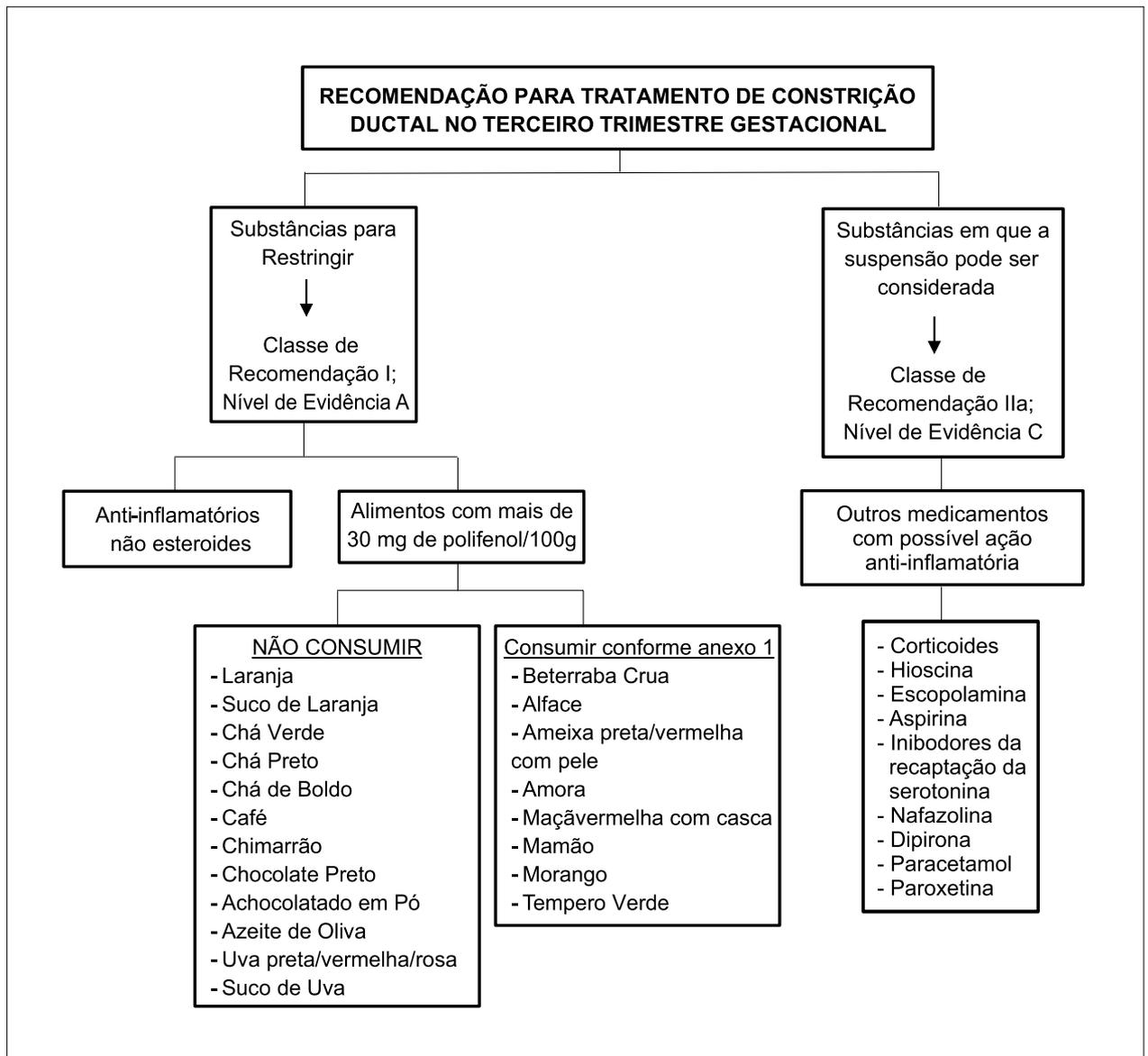


Figura 6.2 – Recomendação para tratamento de constrição ductal no terceiro trimestre gestacional.

Na ausência de reversão da constrição e suas consequências, após o tratamento, a antecipação do parto pode ser considerada se a maturidade pulmonar fetal estiver estabelecida → Grau de Recomendação IIb; Nível de Evidência C.

fetal, possibilitaram o melhor entendimento das alterações do ritmo cardíaco que ocorrem neste período da vida. As arritmias cardíacas no feto podem comprometer a evolução da gestação, sendo de fundamental importância sua identificação precoce, o reconhecimento de seu mecanismo, suas consequências hemodinâmicas e a morfologia cardíaca fetal para o planejamento terapêutico perinatal.

As irregularidades do ritmo cardíaco fetal acometem aproximadamente 0,5 a 2% das gestações, e são responsáveis por 10 a 20% dos encaminhamentos para avaliação cardíaca intrauterina. A alteração do

ritmo cardíaco fetal mais prevalente é a extrasístolia, que é benigna e cuja importância relaciona-se ao seu potencial em desencadear Taquicardia Supraventricular (TSV) sustentada, naqueles casos em que se apresentam bloqueadas. No entanto, algumas arritmias cardíacas fetais são consideradas emergência em Cardiologia Fetal, necessitando de diagnóstico e tratamento precoces, para modificar sua história natural, determinando impacto na morbimortalidade perinatal. BAVT, *Flutter Atrial* (FA) e TSV são aquelas que podem determinar consequências mais graves para o conceito.¹²⁸

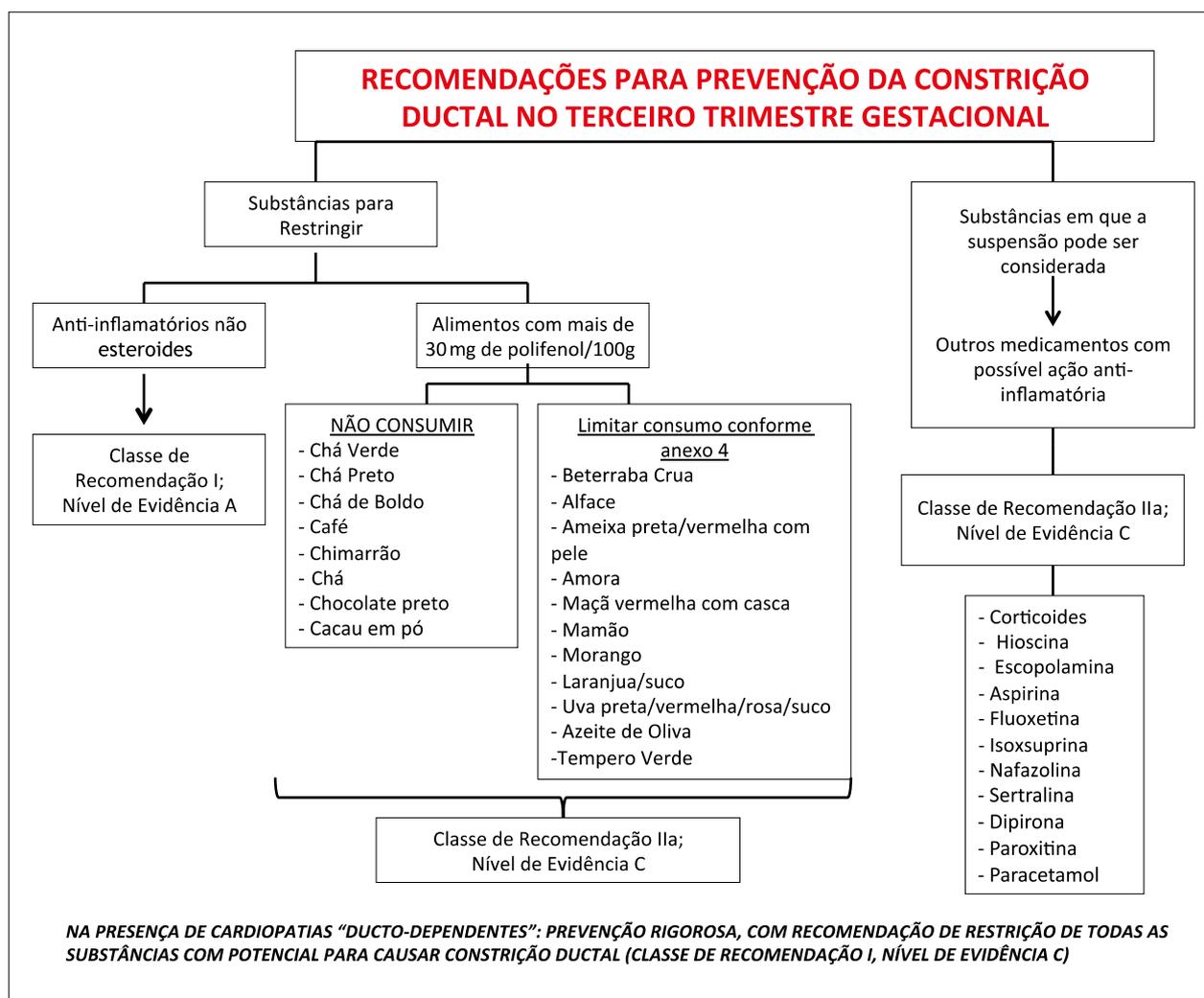


Figura 6.3 – Recomendações para prevenção da constrição ductal no terceiro trimestre gestacional.

7.1. Avaliação do ritmo cardíaco fetal e diagnóstico das arritmias cardíacas no feto

No ecocardiograma fetal, a análise da frequência e do ritmo cardíaco é realizada a partir da avaliação simultânea da sístole atrial e ventricular. Para isto, utilizam-se tanto os modos unidimensional (modo M), bidimensional e o Doppler pulsátil, associados ou não ao mapeamento de fluxo em cores. Considera-se ritmo cardíaco normal quando a relação entre as contrações atriais e ventriculares for 1:1, com frequência cardíaca variando entre 120 e 180 bpm.^{48,129-131}

O modo M permite a avaliação do movimento da parede atrial posterior (sístole atrial ou onda A), concomitantemente com a abertura da valva aórtica (sístole ventricular ou onda V). Este traçado é obtido a partir da imagem bidimensional longitudinal do coração, com o cursor posicionado de forma que

atravesse o ventrículo direito, a valva aórtica e o Átrio Esquerdo (AE). O ritmo sinusal é identificado quando, para cada movimento da parede atrial esquerda (onda A), corresponder um movimento de abertura da valva aórtica (onda V), ou seja, uma condução atrioventricular (A:V) 1:1. Outra forma que pode ser utilizada é posicionando-se o cursor simultaneamente sobre a parede atrial (onda A) e ventricular (onda V). O acréscimo do modo M colorido facilita a identificação do fluxo aórtico durante a sístole ventricular, bem como pode ser utilizado para identificação da atividade atrial esquerda, a partir do fluxo mitral.

O Doppler pulsado também pode ser utilizado para avaliação da sequência atrioventricular, permitindo a demonstração concomitante da relação entre as ondas atriais e ventriculares. Habitualmente, posiciona-se a amostra-volume entre as vias de entrada e de saída do ventrículo esquerdo, registrando-se, assim, os fluxos mitral

(onda A) e aórtico (onda V). Além disso, o corte dos três vasos pode ser utilizado, colocando-se a amostra-volume entre a VCS e a aorta, avaliando-se os fluxos destes vasos. A onda A reversa do fluxo da VCS representa a contração atrial (onda A) e o traçado do fluxo aórtico, a sístole ventricular (onda V). Além disso, o Doppler pode ser utilizado para análise do ritmo cardíaco fetal, a partir dos fluxos da veia e da artéria pulmonar. A amostra-volume é colocada sobre o parênquima pulmonar, obtendo-se o fluxo destes vasos, sendo a onda A representada pelo fluxo pré-sistólico na veia pulmonar e a onda V, pelo fluxo sistólico da artéria pulmonar.^{48,129-138}

7.2. Extrassístolia

Extrassístoles ocorrem em 1 a 3% das gestações e, habitualmente, são benignas, sem determinar repercussões para o feto. Algumas vezes, quando há bigeminismo, trigeminismo ou são muito frequentes (um para cada três a cinco batimentos cardíacos fetais), o diagnóstico diferencial com extrassístoles ventriculares,

síndrome do QT longo e BAV de segundo grau pode ser difícil. A presença de bigeminismo bloqueado aumenta o risco de desencadeamento de TSV.¹³⁹⁻¹⁴¹

7.2.1. Extrassístoles Supraventriculares Isoladas

O diagnóstico é feito a partir da identificação de uma atividade atrial (onda A) precoce, com ou sem atividade ventricular, ou seja, conduzidas ou bloqueadas, respectivamente. Podem ocorrer bi e trigeminismo, pausas compensatórias e em salvas. São consideradas arritmias benignas e não necessitam de tratamento. Quando conduzidas, cerca de 1% pode ser precursora de taquiarritmias.⁴⁸

7.2.2. Extrassístoles Ventriculares

Identificadas na presença de um batimento ectópico ventricular, sem relação com a condução atrial.

Na tabela 7.1, encontra-se um resumo do manejo intrauterino do ritmo irregular.

Tabela 7.1 – Manejo intrauterino do ritmo irregular

Diagnóstico	Causa	Manejo intrauterino	CR/NE	Comentários
BAV de segundo grau	Autoimune	Dexametasona	IIB/B	Pode parar progressão para BAVT
	CC estrutural	Seguimento semanal	I/C	Se disponível, MCGf para excluir SCTL
	Canalopatia	Seguimento semanal	I/C	
ESV ou ESSV frequentes	Idiopático	Observação com avaliação FC fetal em intervalos semanais pelo obstetra até a resolução da arritmia (bigeminismo, trigeminismo ou ES a cada 3-5 batimentos)	IIA	2% também têm BAV de primeiro ou segundo graus
				Quando ESSV, 0,5-1% risco de desenvolver TSV
	Aneurisma da fossa oval			Quando ESV, risco de TV é desconhecido
				A maioria dos episódios é de curta duração e benigna
Avaliar causas secundárias				
Causas secundárias				
ESV ou ESSV frequentes	Miocardite	Observação com avaliação da FC fetal em intervalos semanais	I/C	
		Avaliação frequente (intervalos de 1-2 semanas) da função cardíaca e outros parâmetros de ICC fetal		
	Tumores cardíacos	Observação com avaliação da FC fetal em intervalos semanais pelo obstetra	I/C	
	Aneurisma ou divertículo ventricular ou atrial	Observação com avaliação FC fetal em intervalos semanais pelo obstetra	I/C	
	Estimulantes maternos	Observação com avaliação FC fetal	I/C	

AO: aorta; AP: artéria pulmonar; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

7.3. Bradicardia Fetal

Considera-se bradicardia fetal quando frequência cardíaca fetal < 110 bpm. A identificação da causa e de seu mecanismo determina o tratamento, quando necessário.

7.3.1. Bradicardia Sinusal

O ritmo cardíaco apresenta condução A:V 1:1 e frequência cardíaca abaixo de 110 bpm. Frequentemente é associada à resposta do tônus vagal secundária à hipóxia ou à compressão do cordão umbilical pelo transdutor. Algumas vezes, podem ser secundárias a doenças maternas. Quando transitórias, geralmente são benignas, não necessitando de tratamento. No entanto, aquelas persistentes significam sinal de anormalidade fetal e devem ter sua causa tratada.^{48,129,134,137,141}

7.3.2. Ritmo Atrial Baixo

Os principais mecanismos do ritmo atrial baixo incluem deslocamento congênito da ativação atrial, dano adquirido do nó sinoatrial, canalopatia e supressão secundária da frequência do nó sinusal. Podem ocorrer nos isomerismos atriais direito ou esquerdo, com frequência cardíaca fetal variando de 80 a 130 bpm. Situações que determinam fibrose do nó sinusal, como presença de anticorpos maternos anti-Ro/anti-LA ou na de miocardite viral, podem cursar com evolução progressiva para o óbito fetal. Além disso, o uso materno de medicações, como sedativos e betabloqueadores, pode diminuir a frequência do nó sinusal. O ritmo atrial baixo não necessita de tratamento.¹³⁷

7.3.3. Extrassístole Supraventricular Bigeminada Bloqueada

As extrassístoles supraventriculares bloqueadas apresentam condução A:V 2:1 e frequência ventricular que varia de 75 a 110 bpm. Não requerem tratamento. No entanto, sabe-se que aproximadamente 10 a 13% podem evoluir para TSV, sendo recomendada avaliação semanal dos batimentos cardíacos do feto pelo ecocardiograma ou sonar.^{137,142}

7.3.4. Bloqueio Atrioventricular Total

No BAVT, identifica-se uma dissociação completa entre a atividade atrial e a ventricular, com frequência ventricular usualmente abaixo de 60 bpm. Em 50 a 55% dos casos, ocorre malformação do sistema de condução, conseqüente a cardiopatias estruturais, como transposição congenitamente corrigida dos grandes vasos e isomerismo esquerdo.^{141,143-146} Em 40%, está associado a doença autoimune

materna, com presença de anticorpos anti-SSA/SSB ou anti-Ro/LA.¹⁴²⁻¹⁴⁷

Apesar de não disponível no Brasil até o momento, o risco aumenta quando houver a presença de anticorpo anti-Ro Kd-52 (sequência p200).¹⁴⁷⁻¹⁵³ Menos frequentemente, pode ser de etiologia indeterminada. Os fetos não hidróticos e, com frequência cardíaca, acima de 55 bpm têm bom prognóstico. Nos fetos imaturos, com hidropisia muito precoce e frequência abaixo de 50 bpm, o prognóstico é mais reservado. Os fetos com BAVT e cardiopatia estrutural, como isomerismo esquerdo, têm mau prognóstico.¹⁴⁵

Em pacientes com doença autoimune, recomenda-se a dosagem de anticorpos maternos anti-SSA/RO. Quando forem positivos, com ritmo cardíaco sinusal, recomenda-se a medida do intervalo AV (PR mecânico) semanalmente, da 18ª a 26ª semana. Esta medida deve ser realizada a partir do Doppler pulsado, avaliando-se simultaneamente os fluxos mitral e aórtico, desde o início da onda A mitral (“A”) até o início da sístole ventricular (“V”).¹⁴² A função miocárdica deve ser monitorada a cada 4 semanas, até o nascimento - CR I NE C, (figura 7.1).¹⁵⁴

Nos casos em que intervalo AV > 150 milissegundos ou aumentar progressivamente, apesar de controverso, é possível iniciar dexametasona na dose de 4 a 8 mg por via oral. Quando os anticorpos forem positivos e o BAVT já estiver instalado, alguns estudos demonstram que pode haver benefícios com a administração oral materna de dexametasona (mesma dose acima) e/ou infusão endovenosa de gamaglobulina.¹⁴⁹⁻¹⁵⁸ Os estudos que demonstram o uso de dexametasona evidenciaram diminuição da inflamação, reversão ou estabilização do BAV de primeiro e segundo grau, com melhora ou regressão da hidropisia e/ou da fibroelastose endocárdica.¹⁴⁵⁻¹⁵¹

No entanto, deve ser considerado que o uso de corticosteroides pode estar associado a complicações, como constrição ductal, diabetes materno, restrição de crescimento e oligodrâmnio.¹⁴⁹⁻¹⁶¹ Apesar de a eficácia do uso de corticoides não estar estabelecida e mesmo na possibilidade de eventuais efeitos colaterais, a dexametasona pode ser usada nos BAV de primeiro e segundo grau, associados com sinais de inflamação miocárdica (hiperrecogenecidade miocárdica, regurgitação valvar, disfunção cardíaca e derrame pericárdico), como prevenção para sua progressão para BAVT.¹⁴⁰ Em fetos com BAVT sem repercussão funcional, pode ser também usada a dexametasona, para reduzir a prevalência de cardiomiopatia dilatada.^{152,162} Sempre que ocorrer efeitos colaterais importantes na mãe ou no feto, a medicação deve ser suspensa. O uso de imunoglobulina

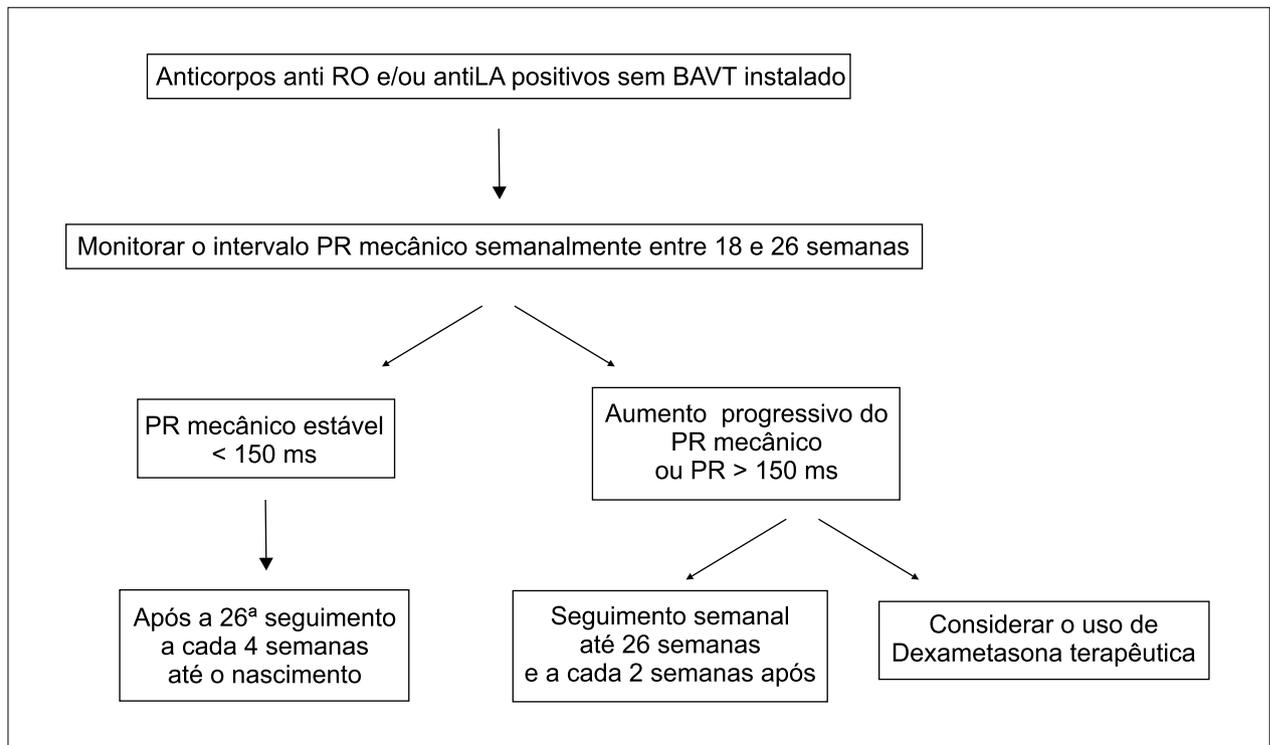


Figura 7.1 – Abordagem sugerida para gestantes portadoras de anticorpos positivos sem BAVT instalado no feto. BAVT: bloqueio atrioventricular total; ms: milissegundos.

intravenosa associada à dexametasona pode melhorar a sobrevida naqueles fetos com fibroelastose endocárdica ou disfunção sistólica.¹⁴⁹ No entanto, não se sabe o momento ideal para sua administração nem os intervalos entre as doses. Não há recomendação para uso profilático de imunoglobulinas no início da gestação de mães com anticorpos positivos.¹⁶⁰

O uso de salbutamol, terbutalina ou isoprenalina está indicado quando frequência cardíaca < 55 bpm e/ou na presença de insuficiência cardíaca fetal e hidropisia.^{142,146,157} Normalmente, estas medicações são bem toleradas, podendo aparecer extrassístolia e taquicardia sinusal materna.¹⁶¹ Ocorre aumento da frequência cardíaca fetal em aproximadamente 10 a 15% da frequência basal e, apesar de pequeno, pode prolongar a gestação ao termo ou próxima dele. Não existem estudos demonstrando que o uso destas medicações pode modificar a sobrevida destes fetos. Naqueles fetos hidrópicos e imaturos, com frequência cardíaca muito baixa, pode-se considerar o implante intrauterino de marca-passo, o qual permanece com limitações técnicas e ainda está em estudos experimentais.

A indicação para o momento do parto deve ser avaliada conforme o grau das manifestações. Em fetos

com hidropisia importante, com frequência ventricular < 50 bpm e com maturidade pulmonar (acima de 34 semanas de gestação), deve ser considerado o nascimento, com implante de marca-passo pós-natal imediato.¹⁶³ Em fetos < 26 semanas de gestação, com frequência cardíaca < 45 bpm e hidrópicos, o implante de marca-passo intrauterino, ainda em fase experimental, pode ser um caminho terapêutico.¹⁶⁴⁻¹⁶⁸ Em fetos entre 26 e 34 semanas de gestação, deve-se ponderar entre o risco da prematuridade e as manifestações do BAVT. A abordagem sugerida para fetos com BAVT está na figura 7.2.

7.4. Taquicardia Fetal

O diagnóstico de taquicardia no feto é realizado quando frequência cardíaca fetal > 180 bpm. O tratamento intrauterino depende da idade gestacional, de sua etiologia, do grau de repercussão hemodinâmica (presença de hidropisia), da condição clínica da mãe e do potencial risco materno para o tratamento do feto. A decisão terapêutica deve ser baseada a partir da avaliação do risco fetal vs. materno. O tratamento medicamentoso está indicado para fetos com taquicardia sustentada ou para aqueles com taquicardia intermitente com hidropisia e/ou disfunção

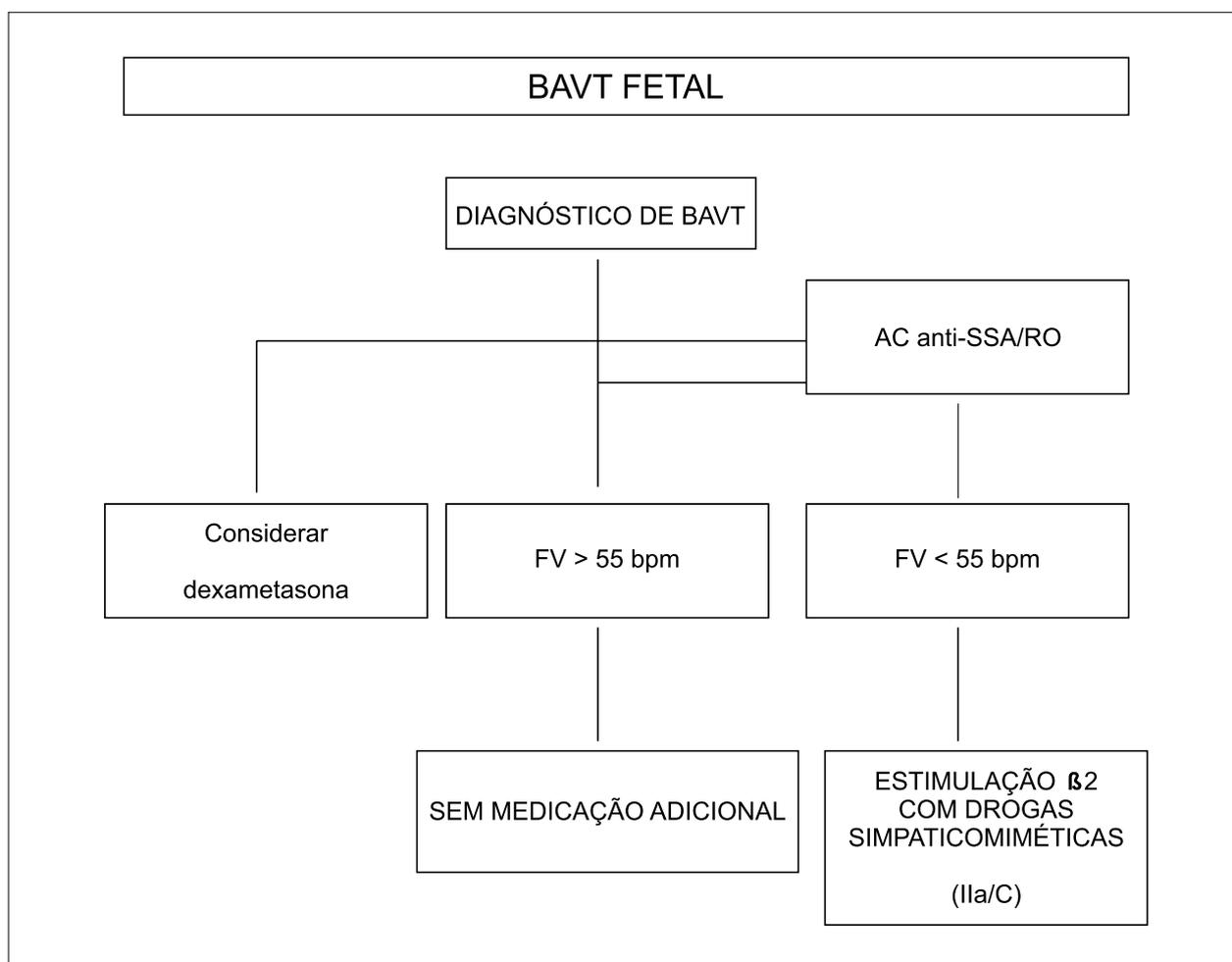


Figura 7.2 – Abordagem sugerida para fetos com BAVT.

AC: anticorpos; BAVT: bloqueio atrioventricular total; FV: frequência ventricular.

ventricular, exceto se a gestação estiver próxima do termo, com maturidade pulmonar minimizando os riscos para antecipação do parto.^{17,129,131-133,136,140,142,169,170}

As tabelas 7.3 e 7.4 demonstram, respectivamente, o manejo das taquiarritmias e as drogas antiarrítmicas.¹⁷ A abordagem sugerida para o manejo das taquicardias fetais encontra-se nas figuras 7.3, 7.4 e 7.5.

7.4.1. Taquicardias Intermitentes

Taquicardia intermitente é definida quando presente em período < 50% do tempo de realização do exame, propondo-se um período mínimo de observação de 30 minutos. A taquicardia sinusal é determinada por ativação atrial e ventricular com condução A:V 1:1 e frequência cardíaca acima de 160 bpm e, geralmente, abaixo de 180 bpm. Frequentemente está associada à condição fetal ou materna anormal subjacente, como febre, estresse ou uso de medicamentos e cuja causa deve ser tratada. Quando

for um achado isolado, não tem significado clínico e não necessita de tratamento.^{137,138,141}

A taquicardia ventricular intermitente, com frequência ventricular acima de 200 bpm é extremamente rara e pode evoluir para comprometimento hemodinâmico importante e hidropisia; por isto, tem indicação de tratamento.

Outras taquicardias intermitentes normalmente não apresentam sinais de comprometimento hemodinâmico cardíaco e não têm indicação de tratamento.¹⁷¹ Em casos isolados pode evoluir para taquicardia sustentada, sendo importante o acompanhamento destes fetos.

7.4.2. Taquicardias Sustentadas

Neste grupo de arritmias no feto, identificadas em um período > 50% do tempo de exame, estão as taquicardias supraventriculares, o FA e as taquicardias ventriculares. O objetivo da terapêutica é levar a

Tabela 7.2 – Manejo intrauterino de bradicardias

Diagnóstico	Causas primárias	Manejo intrauterino	CR/NE	Comentários
Bradicardia sinusal	Marcapasso atrial ectópico	Descartar sofrimento fetal como causa da bradicardia	I/A	Pode ser visto nos isomerismos atriais
	Disfunção do nó sinusal (incluindo as decorrentes por infecção ou anticorpos)	Observação até resolução da bradicardia	I/A	Checar na mãe Anti-Ro/LA e IgG/IgM para TORCH e parvovírus
	Causas secundárias: medicações e hipotireoidismo materno, sofrimento ou anomalias do SNC fetal	Tratar causa subjacente da bradicardia	I/A	
Bigeminismo atrial bloqueado	Extrassístoles atriais	Observar/reduzir estimulantes maternos	I/A	10% de risco de TSV fetal Ausculta semanal da FC fetal até arritmia resolver
BAV	Agressão dos anticorpos maternos Anti-Ro/La	Observação	I/A	Coração estruturalmente normal
		Dexametasona		
		Para BAV de 2º grau ou de 1º grau com sinais de inflamação cardíaca	IIb/B	Fibroelastose endocárdica, disfunção valvar ou miocárdica associadas
		Para BAVT como prevenção do óbito ou cardiomiopatia	IIb/B	4 a 8 mg/dia
		IG endovenosa (a IG endovenosa não é recomendada como profilaxia)	IIa/C	
		Simpaticomiméticos para FC < 55 bpm ou em frequências maiores quando associado a hidropisia fetal	Ib/C	
		BAVT não relacionado a anticorpos	Observação	I/A
BAVT relacionado a canalopatias	Observação	I/A		
Evitar medicações que prolonguem o intervalo QT				

BAV: bloqueio atrioventricular; BAVT: bloqueio atrioventricular total; CR: classe recomendação; FC: frequência cardíaca; IG: imunoglobulina; mg: miligramas; NE: nível de evidência; SNC: sistema nervoso central; TCGA: transposição corrigida das grandes artérias; TORCH: toxoplasmose, outras, rubéola, citomegalovírus e herpes; TSV: taquicardia supraventricular. Fonte: adaptado de Donofrio et al.¹⁷

gestação a termo, com melhora de suas manifestações secundárias. O prognóstico é bom quando há reversão intraútero, sendo reservado para os fetos hidróticos e imaturos, nos quais não se consegue reverter a arritmia. Deve-se considerar um prognóstico favorável para os fetos que permanecem em taquiarritmia, porém com frequência cardíaca mais baixa e melhora da hidropisia.

7.4.2.1. Diagnóstico

A taquicardia atrial sustentada caracteriza-se por um ritmo cardíaco com condução A:V 1:1 e frequência cardíaca superior a 180 bpm, usualmente acima de 220 bpm.^{17,137,138,141} É importante o reconhecimento do mecanismo etiológico desta arritmia, que pode ser realizado como descrito anteriormente, utilizando-se a

avaliação simultânea da atividade atrial e ventricular. A partir do traçado destes fluxos, medem-se os intervalos AV (átrio→ventrículo) e VA (ventrículo→átrio), que correspondem, em analogia, respectivamente, aos intervalos PR e RP do eletrocardiograma. Quando intervalo VA < AV, o diagnóstico mais provável é uma taquicardia por reentrada (95%); quando intervalo VA > AV, a possibilidade diagnóstica é uma taquicardia por foco ectópico atrial ou juncional recíprocante.^{132,133,136}

O FA apresenta uma frequência atrial acima de 400 bpm, com variabilidade da condução atrioventricular (2:1;3:1,4:1) e, conseqüentemente, da frequência ventricular (de 200 a 250 bpm).^{17,137,138,141,169}

Na taquicardia ventricular identifica-se dissociação atrioventricular, com frequência atrial menor que a ventricular, que varia de 100 e 400 bpm. Quando

Tabela 7.3 – Manejo intrauterino das taquicardias

Diagnóstico	Tratamento intrauterino	CR/NE	Comentários
Taquicardia intermitente			
TSV ou FA	Observar	I/B	Controle frequente da FC fetal
TV ≥ 200 bpm	Antiarrítmicos	IIa/C	
Taquicardia sustentada			
TSV ou FA com hidropisia ou disfunção ventricular	Drogas de primeira ou segunda linha (transplacentário)		Ver tabela 7.4, para dosagens e recomendações
	Digoxina	I/B	
	Sotalol	I/B	
	Combinação de drogas (transplacentário)	IIb/B	Os tratamentos combinados são usados para casos graves, refratários a drogas. Considerar antecipação do parto se próximo do termo
Terceira linha (transplacentário):			
	Amiodarona	I/B	
	Contraindicado: verapamil	III/A	
	Contraindicado: procainamida	III/B	
Tratamento direto do feto:			
	Digoxina IM	IIa/B	
	Digoxina no cordão	IIb/B	
	Contraindicado: adenosina no cordão	III/B	
TSV ≥ 200 bpm sem hidropisia ou disfunção ventricular (em geral a TSV tem FC ≥ 220 bpm; considerar outras causas se FC < 220 bpm).	Primeira ou segunda linhas:		Ver tabela 7.4, para dosagens e recomendações de monitoramento
	Digoxina	I/B	
	Sotalol	I/B	
	Terceira linha:		
	Amiodarona	IIb/B	
	Contraindicado: verapamil	IIb/A	
	Contraindicado: procainamida	III/B	
TSV < 200 bpm sem hidropisia ou disfunção ventricular	Observar	I/B	
FA	Sotalol	I/B	Digoxina aumenta o BAV e diminui a resposta ventricular. Considerar antecipação do parto, se próximo ao termo
	Digoxina	I/B	
	Amiodarona	IIb/B	
	Contraindicado: procainamida	III/B	
TV ± hidropisia	Magnésio EV	I/C	MCGf (se disponível) para medir intervalo QTc. Iniciar com magnésio EV e depois lidocaína em bôlus + manutenção. Magnésio EV na mãe não deve ser usado por > 48 horas. Considerar antecipação do parto, se próximo ao termo
Tratamento de primeira linha	Lidocaína EV	I/C	
	Propranolol (oral)	I/C	
	Mexiletina (oral)	I/C	
Tratamento de segunda linha	Sotalol	I/C	

CR: classe de recomendação; EV: via endovenosa; FA: flutter atrial; FC: frequência cardíaca; IM: via intramuscular; MCGf: magnetocardiografia fetal; NE: nível de evidência; TSV: taquicardia supraventricular; TV: taquicardia ventricular. Fonte: Adaptado de Donofrio MT et al.¹⁷

Tabela 7.4 – Drogas antiarrítmicas

Droga	Dose terapêutica	Nível sérico terapêutico e efeito	Toxicidade
Digoxina	Ataque: 0,5 mg (2 cp) a cada 8 horas por 48 horas - 1,5 mg/dia por 2 dias	0,7-2,0 ng/mL	Náusea/vômitos, bradiarritmia sinusal ou BAV, pró-arritmia
	Manutenção: 0,25 a 0,75 mg ao dia Dose IM fetal: 88 µg/kg cada 12 horas, repetir duas vezes	Náusea, fadiga, perda de apetite, bradicardia sinusal, BAV de primeiro grau, BAV tipo Wenckebach noturno (raro)	IM fetal: lesão do nervo ciático ou laceração da pele devido à injeção
Sotalol	160-480 mg/dia a cada 8-12 horas (VO)	Níveis não monitorados	Náusea/vômitos, tontura, QTc ≥ 0,48 s, fadiga, BCR, pró-arritmia materna ou fetal
		Bradicardia, BAV de primeiro grau, alargamento de P e QRS, QTc ≤ 0,48 ms	
Amiodarona	Ataque: 1800 a 2400 mg/dia divididos a cada 6 horas (VO)	0,7-2,0 µg/ml	Náusea/vômitos, disfunção de tireoide, rash por fotossensibilidade, trombocitopenia, BCR, QTc ≥ 0,48 s, pró-arritmia materna e fetal, torsades com SQT, bócio fetal, problemas do desenvolvimento neurológico
	Manutenção: 200-600 mg/dia (VO)	Bradicardia sinusal materna e fetal, perda de apetite, BAV de primeiro grau, alargamento de P e QRS, QTc ≤ 0,48 s	
	Descontinuar a droga e fazer transição para outro agente quando o ritmo for convertido ou a hidropisia estiver resolvida		
Propranolol	60-320 mg/dia divididos a cada 6 horas (VO)	25-140 ng/mL	Fadiga, bradicardia, hipotensão, BAV, restrição do crescimento fetal, aumento do tônus uterino
		BAV de primeiro grau, bradicardia, aumento do tônus uterino	
Lidocaina	Ataque: 1-1,5 mg/kg EV seguido de 1-4 mg/ minuto EV contínuo	1,5-5 µg/mL	Náusea/vômitos, sintomas neurológicos e pró-arritmia
Mexiletina	600 a 900 mg/d divididos a cada 8 horas (VO)	0,5-2 µg/mL	Náusea/vômitos, sintomas neurológicos e pró-arritmia.
Sulfato de magnésio	Ataque: 2-6 g EV por 20 minutos seguido de 1-2 g/hora	< 6 mEq/L	Fadiga, sintomas neurológicos Se perda do reflexo patelar e/ou níveis > 6 mEq/L interromper a infusão
	Não se recomenda tratamento por mais que 48 horas. Nova dosagem pode ser considerada, se houver recorrência da TV	Monitorar reflexo patelar	Níveis > 5 mEq/L associados com alterações no ECG materno e pró-arritmia

BAV: bloqueio atrioventricular; BCR: bloqueio completo de ramo; cp: comprimido; ECG: eletrocardiograma; EV: via endovenosa; IM: via intramuscular; SQT: síndrome do QT longo; TV: taquicardia ventricular; VO: via oral. Fonte: Adaptado de Donofrio et al.¹⁷

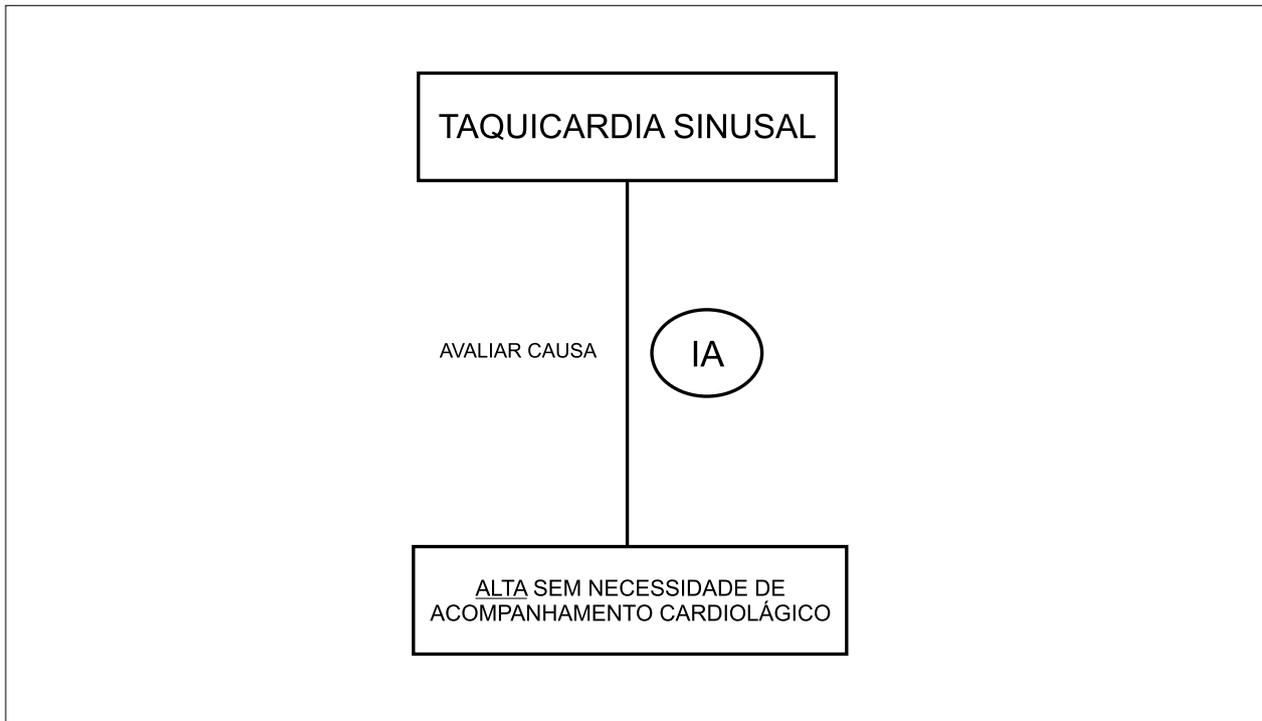


Figura 7.3 – Conduta na taquicardia sinusal.

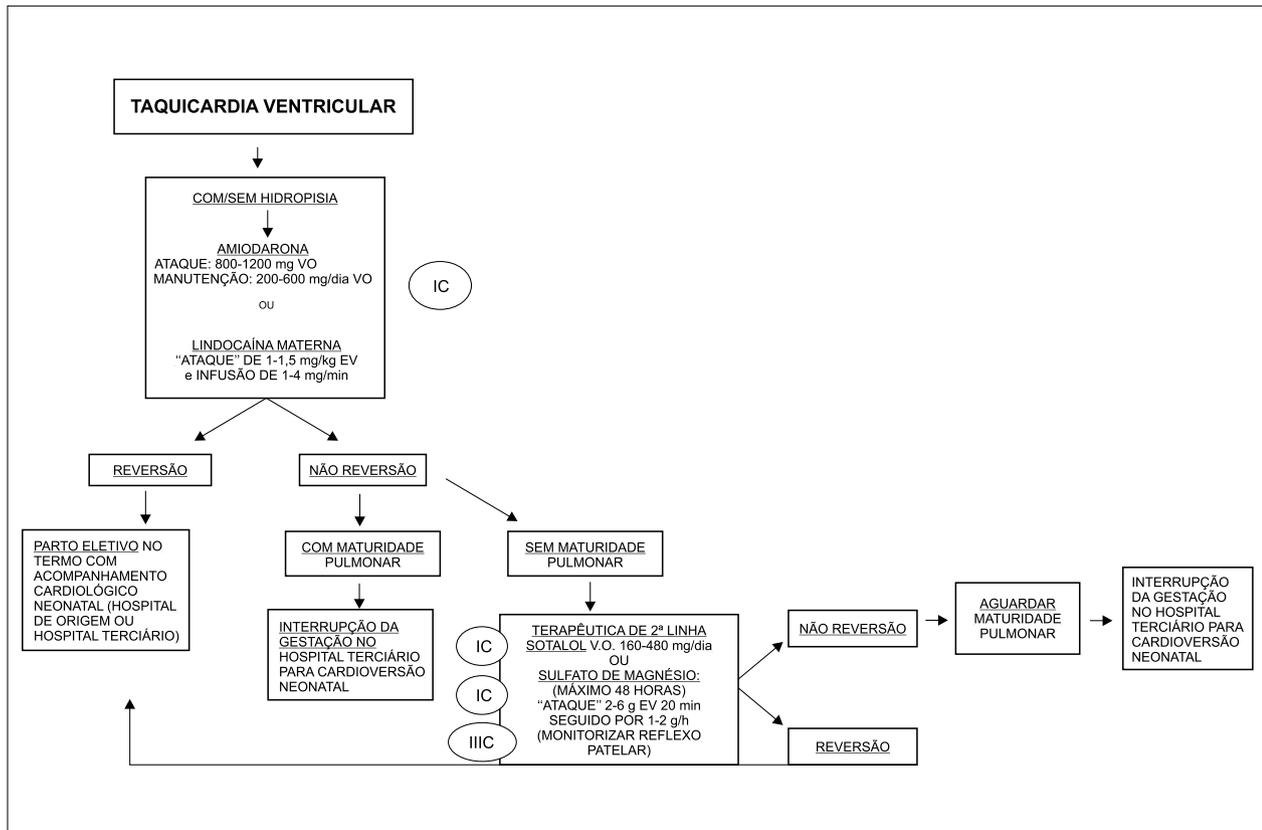


Figura 7.4 – Fluxograma de tratamento das taquicardias ventriculares
EV: endovenosa; VO: via oral.

riscos e benefícios individualmente para cada situação. Pode ser administrado digital (dose de 0,03mg/kg) ou amiodarona (dose de 15mg/kg). A adenosina não se mostrou efetiva na manutenção do ritmo sinusal, bem como não é recomendada no FA.

Alguns centros utilizam o flecainide (não comercializado no Brasil) ou o sotalol como droga de primeira escolha.^{130,177,183,184} Após o nascimento, o tratamento deve ser baseado na terapêutica utilizada no útero e no mecanismo da taquicardia, sendo recomendada manutenção do tratamento por 6 meses a 1 ano, conforme a evolução. Cerca de 50% dos casos de TSV fetal não apresentam recorrência após o nascimento.¹⁸⁵

No FA, a medicação preconizada para início do tratamento pode ser a digoxina e/ou o sotalol.¹⁸⁵ O sotalol também é uma droga segura e eficaz, com taxa de reversão para ritmo sinusal em 50 a 80% dos casos e sem mortalidade.¹⁷⁷

As doses e formas de administração são as mesmas descritas anteriormente para as taquicardias supraventriculares. Após o nascimento, indica-se cardioversão sincronizada, quando não houver reversão. O FA, após o nascimento, usualmente não recorre após sua reversão, não sendo classicamente recomendado a manutenção do tratamento.

A taquicardia ventricular sustentada com frequência ventricular < 200 bpm geralmente é bem tolerada e quando acima deste valor, o uso de magnésio transplacentário é o recomendado, não devendo ultrapassar 48 horas de infusão.^{172,186,187} Se houver recorrência da taquicardia ventricular, nova dose de magnésio pode ser utilizada, desde que seus níveis séricos maternos < 6 mEq/L e não existam sinais de toxicidade. Como opção terapêutica para o tratamento farmacológico das taquicardias ventriculares sustentadas, podem ser utilizados amiodarona, propranolol ou mexiletina por via oral ou a lidocaína por via endovenosa materna. Amiodarona, sotalol e flecainida não podem ser usadas quando houver síndrome do QT longo.^{186,187} Quando a taquicardia ventricular for secundária à miocardite ou aos autoanticorpos maternos, podem ser administradas à gestante dexamentasona e imunoglobulina intravenosa. O tratamento deve ser continuado após o nascimento.

Deve-se considerar que o tratamento das taquicardias sustentadas no conceito é lento e tem como objetivo levar a gestação ao termo. A reversão total da arritmia e da hidropisia podem ocorrer várias semanas após o início das medicações. Uma avaliação Doppler-ultrassonográfica concomitante, realizada pelo obstetra, é fundamental para a decisão da indicação de interrupção da gestação. No entanto, a interrupção deve ser limitada àqueles fetos com risco iminente de óbito intraútero. Se houver permanência de taquicardia

sustentada, em fetos com hidropisia importante e maturidade pulmonar comprovada (acima de 34 semanas de gestação), está indicada a interrupção da gestação para tratamento pós-natal imediato.

8. Intervenções Cardíacas Fetais

Os potenciais benefícios das intervenções cardíacas fetais foram salientados há vários anos. No ano 2000, Kohl et al.¹⁸⁸ publicaram a experiência mundial com a valvoplastia aórtica fetal, que constava, na época, de 12 casos, com 7 sucessos técnicos e apenas 1 sobrevivente. Desde então, o grupo do *Boston Children's Hospital* iniciou um programa de terapêutica cardíaca invasiva intraútero, estimulando um enorme progresso neste campo e disseminando a aplicação da técnica para vários outros centros ao redor do mundo.^{189,190}

A principal justificativa do procedimento invasivo na vida fetal é melhorar a evolução e o prognóstico pós-natal, seja por que o feto se encontra em risco de não sobreviver, ou a evolução pós-natal é muito desfavorável. A terapêutica precoce das cardiopatias congênitas pode melhorar as chances de remodelamento miocárdico e vascular, e oferecer mais chances de adaptar a oferta sanguínea para o miocárdio em desenvolvimento. Assim, tendo-se a técnica bem estabelecida, o equipamento apropriado e, principalmente, a equipe médica com treinamento nas áreas de cirurgia fetal, intervenções pediátricas e Cardiologia Fetal, as intervenções percutâneas fetais correspondem a mais uma modalidade terapêutica no campo da Cardiologia Pediátrica.¹⁸⁹

As principais cardiopatias que se beneficiam da intervenção intraútero são a SHCE, com grave restrição ao fluxo por meio do septo interatrial, a estenose valvar aórtica crítica, com sinais de potencial evolução para a hipoplasia ventricular esquerda e a Atresia Pulmonar com Septo Íntegro (APSI) ou estenose pulmonar crítica com mínimo fluxo pulmonar anterógrado, evoluindo com hipodesenvolvimento do ventrículo direito.¹⁹¹

8.1. Indicações

As principais indicações das intervenções cardíacas fetais estão resumidas na tabela 8.1 e subsequentemente descritas.

8.1.1. Estenose aórtica crítica com sinais indicativos de evolução para a síndrome de hipoplasia do coração esquerdo

Estenose aórtica é definida como as seguintes características morfológicas e funcionais: valva espessada, com mobilidade muito reduzida e com fluxo turbulento através ou nenhum fluxo anterógrado avaliado pelas

Tabela 8.1 – Principais indicações das intervenções cardíacas fetais

Valvoplastia aórtica	Idade gestacional entre 22 e 30 semanas
Estenose aórtica crítica com sinais de evolução para SHCE	Valva aórtica espessa e com pouca mobilidade
	Mínimo ou nenhum fluxo aórtico anterógrado
	Fluxo reverso no arco transverso
	Inversão de <i>shunt</i> no plano atrial (E→D)
	Enchimento do VE monofásico (onda E única e de curta duração)
Estenose aórtica crítica com AE gigante	Disfunção sistólica do VE moderada ou grave (análise subjetiva)
	Mesmos critérios anteriores
	A função do VE pode não ser tão alterada devido à presença da insuficiência mitral maciça
Valvoplastia pulmonar	Idade gestacional entre 22 e 30 semanas
Atresia pulmonar com septo íntegro/estenose pulmonar crítica	AE gigante
	Valva pulmonar espessa e com pouca ou nenhuma mobilidade
	Mínimo ou nenhum fluxo pulmonar anterógrado
	Inversão de fluxo no ducto arterioso, isto é, aorta→pulmonar
	Enchimento monofásico do VD (onda E única e de curta duração)
Atriosseptostomia	Alguns graus de hipoplasia do VD ou ausência de crescimento do mesmo em 2 a 4 semanas de observação
	Idade gestacional entre 28 e 33 semanas
SHCE ou variante com septo interatrial íntegro ou orifício mínimo	Mínimo ou nenhum fluxo no plano atrial
	AE e veias pulmonares dilatadas
	Fluxo bidirecional e bifásico observado ao traçado de Doppler da veia pulmonar

AE: átrio esquerdo; D: direito; E: esquerdo; SHCE: síndrome de hipoplasia do coração esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

técnicas de Doppler. O gradiente de Doppler do ventrículo esquerdo para a aorta não deve ser utilizado para caracterização do grau de estenose, devido à frequente associação de fibroelastose endocárdica e disfunção miocárdica grave. Os principais parâmetros funcionais que sugerem a possível evolução para a SHCE são o fluxo reverso no arco transverso, isto é, vindo da aorta descendente para a aorta ascendente, fluxo invertido no plano atrial, direcionado do AE para o átrio direito, enchimento ventricular esquerdo monofásico (traçado de Doppler pela valva mitral mostrando onda de enchimento única, denotando aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo) e disfunção do ventrículo esquerdo moderada ou grave.¹⁹²⁻¹⁹⁵ Idealmente, o comprimento do ventrículo esquerdo (eixo longo) deve estar acima do valor mínimo para a idade gestacional (escore Z > -2), o que significa que o ventrículo esquerdo não é hipoplásico ainda. Ocasionalmente, pode-se realizar a valvoplastia aórtica em casos cujo ventrículo esquerdo já se encontra com algum grau de hipoplasia (escore Z > -4 < -2) com o intuito de permitir algum fluxo aórtico anterógrado

melhorando o crescimento da aorta ascendente, e os fluxos coronário e encefálico, mesmo sabendo que as chances de recuperação completa do ventrículo esquerdo são pequenas.¹⁹²⁻¹⁹⁵

8.1.2. Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo Com Septo Interatrial Íntegro ou Comunicação Interatrial/ Forame Oval Significativamente Restritivos

Esta situação é caracterizada pela ausência ou pelo mínimo fluxo de alta velocidade através do septo interatrial e fluxo bidirecional, na veia pulmonar, com desaparecimento do padrão trifásico clássico e fluxo reverso proeminente.^{196,197}

8.1.3. Atresia Pulmonar com Septo Íntegro ou Estenose Valvar Pulmonar Crítica com Sinais de Evolução para Hipoplasia do Coração Direito

Atresia pulmonar membranosa com folhetos pulmonares identificáveis com septo interventricular íntegro, associada a mínimo ou nenhum fluxo pulmonar anterógrado; inversão de fluxo no ducto arterioso, isto

é, proveniente da aorta descendente para o tronco pulmonar; algum grau de hipoplasia do coração direito, com um diâmetro do anel valvar tricúspide hipoplásico (escore Z < -2) ou evidência de não crescimento da cavidade ventricular direita em um período de observação de 2 a 4 semanas. Casos com o diagnóstico de fístulas coronárias significativas para o ventrículo direito devem ser excluídos.¹⁹⁸⁻²⁰⁰

8.1.4. Estenose Aórtica Crítica com Insuficiência Mitral Maciça e Átrio Esquerdo Gigante

Este é um grupo específico de fetos que foi caracterizado como um subgrupo da estenose valvar aórtica crítica apenas recentemente. Estes casos cursam com dilatação do ventrículo esquerdo, fluxo reverso no arco transversal e algum grau de disfunção ventricular esquerda, sendo a maioria associada à hidropisia fetal. Seus portadores podem se beneficiar da valvoplastia aórtica isolada ou associada à atrioseptostomia, com o objetivo de diminuir o risco de óbito fetal ou neonatal imediato, devido à grave hidropisia que costumam apresentar.^{44,201}

8.2. Aspectos Técnicos

O preparo da mãe deve constar de jejum pré-anestésico e profilaxia tocolítica. A nifedipina, utilizada na dose de 20 mg por via oral iniciada 4 a 8 horas antes do procedimento, tem sido a medicação de escolha para este fim, com poucos efeitos colaterais e altamente efetiva.¹⁸⁹ A intervenção é realizada sob bloqueio regional materno, preferencialmente a raquianestesia. A anestesia geral também pode ser utilizada, mas com a desvantagem de dificultar o apropriado posicionamento fetal, uma vez que a anestesia geral materna também anestesia o feto.

O passo seguinte é a procura da posição ideal do feto, para que se possa atingir, de forma percutânea, a estrutura cardíaca-alvo. Caso a posição fetal não esteja adequada, antes de sua anestesia, o especialista fetal faz manobras manuais com o auxílio do transdutor de ultrassom, de modo a rodar o feto, que, normalmente, precisa estar com o dorso posterior e, preferencialmente, em apresentação pélvica, para que a punção seja realizada mais próxima do fundo uterino.¹⁸⁹

A anestesia fetal pode ser realizada por via intramuscular ou intravenosa – neste último caso, por meio da punção do cordão umbilical. Utiliza-se uma mistura de opioide (fentanil), bloqueador muscular (pancurônio) e atropina nas doses de 15 µg, 0,2 mg e 0,02 mg por quilo de peso fetal, respectivamente. Esta medicação é administrada com agulha Chiba de 20 G.^{189,190,194}

O acesso ao coração também é realizado com agulha fina tipo Chiba com calibres variando de 17 a 19 G, sempre com 15 cm de comprimento. Todo o procedimento é monitorado pelo ultrassom, que pode ser operado pelo cirurgião ou cardiologista fetal. A punção é realizada no abdome materno, idealmente o mais próximo do fundo uterino, evitando-se lesões vasculares maternas. Passando a parede abdominal, a agulha atinge a cavidade amniótica e o tórax fetal.¹⁹⁴ A estrutura-alvo (valva aórtica, pulmonar ou septo interatrial) é alcançada por punção direta do coração.

No passo principal do procedimento, após a extremidade distal da agulha chegar à estrutura cardíaca desejada, um cateter-balão de angioplastia coronária pré-montado é avançado através da agulha, até que o balão seja posicionado na estrutura a ser dilatada. O balão é insuflado sob pressões variáveis, considerando-se seu diâmetro e o da estrutura-alvo de tratamento. No caso da abertura das valvas semilunares, o ideal é que a relação balão/anel seja de 1,1 a 1,2.¹⁹³ Após total esvaziamento do balão, todo o conjunto (balão, cateter e agulha de punção) é retirado de uma só vez.

No final do processo de dilatação valvar e após a retirada de todo o sistema, frequentemente ocorrem bradicardia e hemopericárdio.¹⁹⁰ Derrames volumosos devem ser rapidamente esvaziados, por meio de nova punção com agulha de 20 G.¹⁹⁴ Geralmente, a retirada de 1 a 2 mL de sangue do pericárdio é suficiente para reversão do quadro, não ocasionando anemia fetal na maioria dos casos.

Os procedimentos não são isentos de riscos que envolvem a gestante e/ou o feto, sendo os riscos maternos extremamente baixos e, atualmente, minimizados, graças à experiência crescente da cirurgia fetal para anomalias não cardíacas. Estas complicações envolvem rotura prematura de membranas, infecção, hemorragia, descolamento placentário, trabalho de parto prematuro, anemia, bradicardia e óbito fetal.²⁰²

Ainda persistem dúvidas quanto ao momento ideal para se realizar a intervenção cardíaca fetal. Devido ao número reduzido de candidatos e à variabilidade morfológica que cada uma das patologias pode apresentar, é difícil estabelecer quando considerar tarde demais para intervir.²⁰³ Parece razoável que a intervenção seja realizada o mais precocemente possível, após sua detecção. Entretanto, do ponto de vista técnico, é muito difícil atuar antes da 20ª semana gestacional devido às pequenas dimensões do coração fetal. Intervenções realizadas muito cedo podem resultar em fechamento de orifícios e valvas abertas, antes que o feto atinja o termo.²⁰³ Por outro lado, intervenções realizadas tardiamente não evitam a hipoplasia

ventricular ou o dano vascular definitivo da circulação pulmonar. Parece consenso que o período adequado seja entre a 22^a e a 30^a semanas gestacionais.¹⁹⁰

8.3. Valvoplastia Aórtica

A valvoplastia aórtica tem como objetivo mudar a história natural da estenose valvar aórtica crítica, permitindo a manutenção da função e das dimensões do ventrículo esquerdo adequadas para a fisiologia biventricular ao nascimento ou após seu processo de reabilitação. A principal hipótese que suporta a iniciativa deste procedimento é a de que, aliviando-se a via de saída do ventrículo esquerdo, reduz-se o processo evolutivo do dano miocárdico que vinha se estabelecendo, facilitando o crescimento desta câmara e melhorando sua função miocárdica. Esta hipótese foi baseada em estudos animais, em que se observaram o impacto das alterações de carga e as condições de fluxo sobre o miocárdio em desenvolvimento, o que leva a condições anormais do crescimento e da função cardiovascular.²⁰⁴⁻²⁰⁹ Segundo trabalho publicado por McElhinney et al.,¹⁹⁵ existem aspectos anatomofuncionais preditivos de sucesso técnico e evolução para circulação biventricular pós-natal baseados na experiência de 70 valvoplastias aórticas fetais realizadas por seu grupo.⁸ Estes critérios estão expostos na tabela 8.2.

Há evidências de que a transição de um ventrículo esquerdo normal para a SHCE no feto com EAO crítica quase sempre ocorra no segundo ou terceiro trimestre de gestação.²¹⁰

Um aspecto interessante observado pelos autores é que o crescimento progressivo das estruturas esquerdas durante a vida fetal e primeira infância pode resultar, eventualmente, em correção biventricular ainda no primeiro ano de vida, aplicando-se estratégia que

se inicia com a valvoplastia aórtica fetal, continua-se com o procedimento híbrido neonatal, associado ou não a nova abertura da valva aórtica com balão ou operação de Norwood, com manutenção de um forame oval parcialmente restritivo e comissurotomia aórtica. Este manejo tem como objetivo funcionar como uma ponte para correção biventricular após o processo denominado reabilitação do VE.^{189,201,211,212} Embora alterações da função diastólica possam ser um problema neste grupo de pacientes, acredita-se que seja melhor do que a morbidade e a mortalidade inerentes à correção univentricular a médio e longo prazo.²¹³

8.4. Estenose Aórtica Crítica com Átrio Esquerdo Gigante

Trata-se de um grupo cuja apresentação clínica da EAO crítica é bem particular e grave, em que, além da obstrução na via de saída do VE, existe significativo comprometimento da valva mitral, com dilatação do seu anel, resultando em insuficiência mitral e dilatação gigante do AE. Geralmente, o forame oval é bastante restritivo ou o septo interatrial é intacto, e existe fibroelastose endocárdica do VE, que compromete também o aparelho subvalvar mitral. A maioria dos fetos com esta apresentação anatômica encontra-se com algum grau de hidropisia fetal, com alto risco de óbito intraútero ou desencadeamento de trabalho de parto prematuro com óbito neonatal imediato. Esta doença parece ser o pior espectro da valva mitral em arcada, em que as cordas tendíneas se apresentam fusionadas e encurtadas.

Acredita-se que este complexo anatômico tenha comprometimento primário das valvas mitral e aórtica, associado à fibroelastose endocárdica, levando à dilatação das câmaras esquerdas. A restrição ao fluxo esquerdo-direito no plano atrial contribui para o aumento importante do AE, que

Tabela 8.2 – Critérios para sucesso técnico (critérios iniciais) e que indicam potencial evolução para correção biventricular pós-natal (critérios modificados)

Critérios iniciais (todos devem estar presentes)	Critérios modificados*
Escore Z do VE (eixo longo) > -2	Estenose ou atresia aórtica (obrigatório)
Disfunção sistólica do VE capaz de gerar gradiente por meio da valva ≥ 10 mmHg ou ≥ 15 mmHg pelo jato de insuficiência mitral	Escore Z do eixo longo do VE > -2 (obrigatório)
Escore Z do anel mitral > -3	Associar pelo menos, 4 dos 5 seguintes parâmetros: <ul style="list-style-type: none"> • escore Z do eixo longo do VE > 0; • escore Z do eixo curto do VE > 0; • escore Z do anel aórtico > -3,5; • escore Z do anel mitral > -2; • gradiente sistólico através da valva aórtica ou VE-AE pela insuficiência mitral ≥ 20 mmHg

AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo. * Fonte: Modificado de McElhinney et al.¹⁹⁵

comprime as câmaras direitas e aumenta a pressão venosa central. Parece ser esta fisiopatologia da hidropisia fetal, nesta entidade, presente em 70 a 80% dos casos, sendo observado polidrâmnio em 100% dos casos descritos por Vogel et al.⁴⁴

A abertura da valva aórtica, nestes casos, pode reduzir o grau de insuficiência mitral e a pressão do AE, podendo tratar ou melhorar a hidropisia fetal e levar a gestação até mais próximo do termo.²⁰¹ Pode-se considerar a abertura do septo atrial no mesmo procedimento, potencializando os efeitos da valvoplastia aórtica. Apesar da intervenção, deve-se levar em conta a alta gravidade clínica em que estes fetos se encontram, o que tem impacto significativo na mortalidade fetal e neonatal.

8.5. Valvoplastia Pulmonar Fetal

A APSI se associa à hipoplasia variável do VD, da valva tricúspide e da via de saída do VD. No espectro mais grave da doença, existe atresia fibromuscular do infundíbulo e da valva pulmonar, com hipoplasia importante da cavidade ventricular direita e da valva tricúspide, associadas a anomalias da circulação coronária. Em contraste, no espectro mais favorável, a atresia da valva pulmonar é membranosa, com diâmetro do anel da valva tricúspide e volume do ventrículo direito próximos ao normal, além de ausência de anormalidades das artérias coronárias. Alguns casos de estenose pulmonar crítica observados na vida fetal podem evoluir para total interrupção do fluxo entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar, e consequente hipoplasia da câmara ventricular direita. Estes casos se comportam de forma semelhante à APSI com hipoplasia discreta a moderada do ventrículo direito.²¹⁴

A intervenção fetal na APSI e na estenose pulmonar crítica tem o objetivo de promover o crescimento e o desenvolvimento funcional do VD, e aumentar as chances de circulação biventricular no período pós-natal. A identificação dos potenciais candidatos ao procedimento deve ser baseada nos riscos de o feto evoluir para circulação univentricular, sem a intervenção fetal e na possibilidade de alterar tal progressão.¹⁹⁸ A seleção dos candidatos para a intervenção deve seguir os critérios previamente descritos na sessão indicações. Outro critério importante na decisão é a presença de sinais de insuficiência cardíaca fetal caracterizada pela onda “a” reversa no traçado de fluxo do ducto venoso, o que denota aumento da pressão no átrio direito e possível evolução para hidropisia fetal. Esta condição hemodinâmica é observada em fetos que têm insuficiência tricúspide importante e ventrículo direito com complacência muito reduzida.²¹⁵

Do ponto de vista técnico, esta intervenção é mais difícil e desafiadora do que a valvoplastia aórtica. Devido às dimensões reduzidas e hipertrofia do ventrículo direito, associadas às suas características anatômicas (via de saída localizada anteriormente e longe da via de entrada), o posicionamento da agulha abaixo da valva pulmonar requer grande habilidade e experiência do cirurgião fetal. A punção deve ser realizada o mais distante possível da via de saída. No caso da atresia valvar pulmonar, o ideal é que o guia utilizado tenha a ponta um pouco mais firme, para que o intervencionista perfure a valva.²⁰¹ Alguns autores preferem introduzir uma agulha mais fina através da primeira para furar a valva.²⁰⁰ O guia, então, é posicionado em uma das artérias pulmonares, ou no ducto arterioso, para dar o suporte para o balão. Nesta intervenção, normalmente, segue-se a mesma relação entre anel e balão que na valvoplastia fetal aórtica. O resultado da intervenção é avaliado pela observação da passagem de fluxo anterógrado pela valva pulmonar, a redução do fluxo reverso pelo canal arterial e a presença de insuficiência pulmonar. A insuficiência pulmonar é um marcador de sucesso técnico e diminui com o avançar da gestação. A reestenose ainda na vida fetal é comumente observada, sendo que a maioria dos fetos necessitará de uma nova valvoplastia no período neonatal.^{200,216,217}

Muitas vezes, a recuperação total do ventrículo direito não ocorre ao nascimento, havendo a necessidade de fluxo pulmonar acessório, seja pelo implante de um stent no canal arterial ou pela confecção cirúrgica de um *shunt* sistêmico-pulmonar (cirurgia de Blalock-Taussig modificada).²⁰¹

8.6. Atriosseptostomia Fetal

Embora a sobrevivência do neonato portador de SHCE continue a melhorar na maioria dos serviços internacionais e, lentamente, em nosso meio, alguns aspectos anatomofuncionais são fatores de risco para má evolução clínica e óbito neonatal ou pós-operatório.²¹⁸ A presença de septo interatrial intacto ou gravemente restritivo constitui um dos piores fatores de risco para mortalidade neonatal, sendo responsável por hipoxemia profunda após o nascimento e a hipertensão pulmonar venocapilar desencadeada pela arterialização das veias pulmonares.²¹⁸

Nesta condição, as manobras de ressuscitação são, geralmente, ineficazes. Alguns serviços preconizam a realização da operação de Norwood de forma emergencial, com mortalidade chegando a 83% dos pacientes até o sexto mês de vida. Mesmo aqueles que conseguem ser submetidos a procedimentos intervencionistas neonatais imediatos para abertura do septo interatrial, a mortalidade ultrapassa 48%.^{218,219} Esta mortalidade, geralmente, não se relaciona diretamente

ao procedimento e acaba acontecendo após a primeira semana de vida.¹⁹⁶ Acredita-se que, além da hipoxemia profunda neonatal, as alterações anatômicas pulmonares intraparenquimatosas secundárias à hipertensão venocapilar pulmonar intraútero sejam uma das causas. Estudos anatomopatológicos demonstraram, nestes casos, um processo de arterialização das veias pulmonares associado à dilatação dos vasos linfáticos.²¹⁹⁻²²¹ A incidência de septo interatrial gravemente restritivo ou intacto associada à SHCE é estimada em 6% dos casos, com algum grau de restrição acometendo, ao menos, 22% de seus portadores.²¹⁹ A descompressão atrial esquerda ainda na vida fetal parece ser essencial para prevenir a má apresentação clínica neonatal imediata e o remodelamento do leito vascular pulmonar.¹⁹⁶ O principal marcador ecocardiográfico de restrição significativa do forame oval na vida fetal é a presença de fluxo reverso de alta velocidade no traçado de Doppler na veia pulmonar, que apresenta padrão bidirecional.⁴⁵ Este achado reflete o retorno sanguíneo para o pulmão durante a contração atrial, já que o AE não consegue se esvaziar para o ventrículo esquerdo e nem para o átrio direito.¹⁸⁹ Atualmente, considera-se indispensável o exame de pelo menos uma veia pulmonar pelo Doppler pulsado durante o ecocardiograma de um feto com SHCE.²²² O ecocardiografista deve ter em mente que esta informação pode mudar significativamente a evolução e o manejo pré e pós-natal destes pacientes. Além do traçado de Doppler da veia pulmonar, outros aspectos observados no ecocardiograma de fetos com esta condição são: dilatação das veias pulmonares, AE dilatado com o septo atrial abaulando para o átrio direito; e ausência ou mínima passagem de fluxo de alta velocidade através do septo interatrial.¹⁸⁹

O momento ideal para realizar a atrioseptostomia fetal ainda é uma questão a ser discutida.^{196,223} Pensando em prevenir o dano definitivo da circulação pulmonar, o ideal é que a intervenção seja realizada imediatamente após o diagnóstico. Entretanto, do ponto de vista técnico, parece bastante difícil criar um orifício no septo interatrial que perdure por várias semanas e seja efetivo para prevenir a hipoxemia neonatal grave. Parece consenso que o momento ideal seja entre 28 e 33 semanas gestacionais, quando o feto já apresenta maiores dimensões. Neste período, é factível o emprego de balões maiores capazes de abrir orifícios mais amplos no septo interatrial.^{190,197}

O emprego de stents no septo interatrial, para que o orifício criado se mantenha aberto até o nascimento, também vem sendo preconizado por alguns autores.^{224,225} Este procedimento parece mais desafiador do que a atrioseptostomia, principalmente devido à dificuldade do ótimo posicionamento do stent

no septo. Um dos principais problemas é visualizar o stent dentro da agulha metálica pelo ultrassom. O implante do stent é particularmente interessante quando o septo interatrial é muito espesso e, por este motivo, não permite a abertura de um orifício suficientemente grande, para aliviar a pressão do AE. Devido ao perfil das agulhas disponíveis para as intervenções fetais, o maior stent empregado é o de 3 mm, podendo, em alguns casos, chegar a um diâmetro interno de 3,5 mm.^{39,40} A taxa de mal posicionamento e embolização é alta, segundo recentes publicações. Nos casos de embolização, o dispositivo fica sepultado no átrio, sem maiores complicações, e o procedimento pode ser completado por uma atrioseptostomia.^{224,225}

8.7. Considerações Sobre as Intervenções Cardíacas Fetais

Uma série de princípios importantes vem sendo reconhecida conforme as intervenções cardíacas fetais se desenvolvem. O sucesso técnico do procedimento nem sempre se traduz em sucesso clínico após o nascimento. O entendimento da história natural da malformação e o refinamento constante na habilidade de seleção dos pacientes são absolutamente críticos quando se pensa em iniciar um programa de procedimentos invasivos e potencialmente arriscados. É importante reconhecer que a maioria das cardiopatias congênitas não é letal e o tratamento clássico paliativo no período neonatal também é uma opção na maioria das situações. Entretanto, para algumas anomalias em que a mudança da história natural para melhor é possível, ou para aquelas com um prognóstico extremamente sombrio, a intervenção fetal pode ser uma opção terapêutica. A tabela 8.3 indica a Classe de Recomendação e o Nível de Evidência das diferentes intervenções cardíacas fetais adaptada da diretriz de Cardiologia Fetal publicada pela AHA em 2014.¹⁷

9. Agradecimentos

Estas diretrizes são o fruto do trabalho de muitas pessoas, cujo esforço intelectual, criativo, “informático” e executivo, somados ao dos autores, formaram a base deste documento. Infelizmente razões de ordem editorial não permitiram que todas constassem entre os autores que representaram cada grupo. Entretanto, são aqui citadas com o agradecimento formal dos autores, pela inestimável colaboração, e considerados como coautores pelos mesmos. São eles, em ordem alfabética:

Ana Maria Arregui Zilio, Antonio Luiz Piccoli Jr., Camila Ritter, Carlos Augusto Cardoso Pedra, Cleisson Fabio Peralta, Giovana Baldissera, Kenya Venusa Lampert, Luiza Van der Sand, Natássia Miranda Sulis, Stefano Boemler Busato e Victoria de Bittencourt Antunes.

Tabela 8.3 – Objetivos e efeitos das intervenções fetais

Anomalia	Objetivo da intervenção	Efeito	CR/NE
EAOc com sinais de evolução para a SHCE	Abertura da valva Ao para promover fluxo anterógrado, estimular o crescimento das estruturas esquerdas e criar possibilidade de correção biventricular	Modifica a doença	IIb/B
SHCE com SIA intacto ou FO restritivo	Abertura do SIA para alívio da hipertensão atrial esquerda; prevenção da vasculopatia pulmonar, melhora da oxigenação ao nascimento	Salva vida	IIb/C
EAOc com insuficiência mitral importante e AE gigante	Abertura da valva Ao e/ou do SIA, alívio da hipertensão atrial esquerda e prevenção da vasculopatia pulmonar, melhora da oxigenação ao nascimento	Salva vida	IIb/C
APSI ou EPVC evoluindo com hipoplasia do VD	Abertura da valva pulmonar para encorajar o crescimento das estruturas direitas e criar possibilidade de reparo biventricular ou tratar hidropisia fetal em caso de regurgitação tricúspide grave	Modifica a doença e/ou salva vida	IIb/C

AE: átrio esquerdo; Ao: aórtica; APSI: atresia pulmonar com septo íntegro; CR: classe de recomendação; EAOc: estenose aórtica crítica; EPVC: estenose pulmonar valvar crítica; FO: forame oval; NE: nível de evidência; SHCE: síndrome de hioplasia do coração esquerdo; SIA: septo interatrial; VD: ventrículo direito. Fonte: Modificado de Donofrio et al.¹⁷

Referências

- Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, et al. Prospective diagnosis of 1006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(6):1452-8.
- Brick DH, Allan LD. Outcome of prenatally diagnosed congenital heart disease: an update. *Pediatr Cardiol*. 2002;23(4):449-53.
- Nomura RM, Brizot ML, Liao AW, Hernandez WR, Zugaib M. Conjoined twins and legal authorization for abortion. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2011;57(2):205-10.
- Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome: RADIUS Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329(12):821-7.
- Tegnander E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT. Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks in a nonselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;5(6):372-80.
- Fermont L, De Geeter B, Aubry MC, Kachaner J, Sidi D. A close collaboration between obstetricians and pediatric cardiologists allows antenatal detection of severe cardiac malformation by 2D echocardiography. In: Doyle EF, Engle ME, Gersony WM, Rashkind WJ, Talner NS. (editors). *Pediatric cardiology: proceedings of the second World Congress*. New York: Springer-Verlag; 1986. p. 34-7.
- Garne E, Stoll C, Clementi M; Euroscan Group. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(5):386-91.
- Del Bianco A, Russo S, Lacerenza N, Rinaldi M, Rinaldi G, Nappi L, et al. Four chamber view plus three-vessel and trachea view for complete evaluation of the fetal heart during the second trimester. *J Perinat Med*. 2006;34(4):309-12. Erratum in: *J Perinat Med*. 2006;34(6):509.
- Marek J, Tomek V, Skovranek J, Povysilova V, Samanek M. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart*. 2011;97(2):124-30.
- Stümpflen I, Stümpflen A, Wimmer M, Bernaschek G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet*. 1996;348(9031):854-7.
- Kleinert, Sabine. Routine prenatal screening for congenital heart disease. *Lancet*. 1996;348(9031):836.
- Lopes LM, Damiano AP, Zugaib M. Programa educativo de treinamento em ecocardiografia fetal nível I: impacto na referência e análise de resultados. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2003;16(3):61-8.
- Wyllie J, Wren C, Hunter S. Screening for fetal cardiac malformations. *Brit Heart J*. 1994;71(4 Suppl):20-7.
- Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation*. 1999;99(7):916-8.
- Tworzetzky W, McElhinney DB, Reddy MV, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2001;103(9):1269-73.
- Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart*. 2002;87(1):67-9.
- Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al; American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183-242. Erratum in: *Circulation*. 2014;129(21):e512.
- American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med*. 2013;32(6):1067-82.
- Yoo SJ, Lee YH, Cho KS. Abnormal three-vessel view on sonography: a clue to the diagnosis of congenital heart disease in the fetus. *Am J Roentgenol*. 1999;172(3):825-30.
- Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B, et al. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(2):106-10.
- Clur SA, Ottenkamp J, Bilardo CM. The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. *Prenat Diagn*. 2009;29(8):739-48.
- Chi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):610-4.
- Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):376-83.
- Lopes LM, Brizot ML, Lopes MA, Ayello VD, Schultz R, Zugaib M. Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(5):470-8.
- Lopes LM. (editor). *Ecocardiografia fetal*. Rio de Janeiro: Revinter; 2016. p. 35-65.

26. Hoffman JI, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 1978;42(4):641-7.
27. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890-900.
28. Hoffman JI. The incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol.* 1995;16(4):155-65.
29. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth: the Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol.* 1985;121(1):31-6.
30. Copel JA, Pilu G, Kleinman CS. Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(5):1121-32.
31. Yoon PW, Olney RS, Khoury MJ, Sappenfield WM, Chavez GF, Taylor D. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations: a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(11):1096-103.
32. Pinto Junior VC, Daher CV, Sallum FS, Jatene MB, Croti UA. The situation of congenital heart surgeries in Brazil. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2004;19(2):III-VI.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de informações hospitalares do SUS (SIH/SUS). Brasília; 2013.
34. Pinto Junior VC, Rodrigues LC, Muniz CR. Reflexions about formulation of politics for attention to cardiovascular pediatrics in Brazil. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2009;24(1):73-80.
35. UNICEF & United Nations. Child Mortality Report 2015. [Cited in 2017 Jun 15]. Available from: https://www.unicef.org/publications/files/child_mortality_report_web_8_sep_2015.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de informações de nascidos vivos/MS/SVS/DASIS. Informações de saúde. Nascidos vivos. 2013. [Citado em 2015 Jun 14]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
37. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaidis KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(1):22-9.
38. Taipale P, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13-14 and 18-22 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(12):1141-6.
39. Gembruch U, Geipel A. Indications for fetal echocardiography: screening in low- and high-risk populations. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U. *Fetal cardiology.* 2nd ed. New York; Informa Healthcare; 2009. p. 111-29.
40. Garne E, Hansen AV, Birkelund AS, Anderson AM. Major congenital anomalies in a Danish region. *Dan Med J.* 2014;61(6):A4825.
41. Donofrio MT, Levy RJ, Schuette JJ, Skurow-Todd K, Sten MB, Stallings C, et al. Specialized delivery room planning for fetuses with critical congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2013;111(5):737-47.
42. Roman KS, Fouron JC, Nii M, Smallhorn JF, Chaturvedi R, Jaeggi ET. Determinants of outcome in fetal pulmonary valve stenosis or atresia with intact ventricular septum. *Am J Cardiol.* 2007;99(5):699-703.
43. Hornberger LK, Sahn DJ, Kleinman CS, Copel JA, Reed KL. Tricuspid valve disease with significant tricuspid insufficiency in the fetus: diagnosis and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(1):167-73.
44. Vogel M, McElhinney DB, Wilkins-Haug LE, Marshall AC, Benson CB, Juraszek AL, et al. Aortic stenosis and severe mitral regurgitation in the fetus resulting in giant left atrium and hydrops: pathophysiology, outcomes, and preliminary experience with pre-natal cardiac intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(3):348-55.
45. Taketazu M, Barrea C, Smallhorn JF, Wilson GJ, Hornberger LK. Intrauterine pulmonary venous flow and restrictive foramen ovale in fetal hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1902-7.
46. Sivasankaran S, Sharland GK, Simpson JM. Dilated cardiomyopathy presenting during fetal life. *Cardiol Young.* 2005;15(4):409-16.
47. Pedra SR, Smallhorn JF, Ryan G, Chitayat D, Taylor GP, Khan R, et al. Fetal cardiomyopathies: pathogenic mechanisms, hemodynamic findings, and clinical outcome. *Circulation.* 2002;106(5):585-91.
48. Hornberger LK, Sahn DJ. Rhythm abnormalities of the fetus. *Heart.* 2007;93(10):1294-300.
49. Strasburger JF. Prenatal diagnosis of fetal arrhythmias. *Clin Perinatol.* 2005;32(4):891-912.
50. Yinon Y, Chitayat D, Blaser S, Seed M, Amsalem H, Yoo S, et al. Fetal cardiac tumors: a single-center experience of 40 cases. *Prenat Diagn.* 2010;30(10):941-9.
51. Zielinsky P, Busato S. Prenatal effects of maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy upon fetal ductus arteriosus. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2013;99(4):256-74.
52. Volpe P, Marasini M, Caruso G, Lituania M, Marzullo A, Volpe G, et al. Prenatal diagnosis of ductus venosus agenesis and its association with cytogenetic/congenital anomalies. *Prenat Diagn.* 2002;22(11):995-1000.
53. Uzun O, Babaoglu K, Ayhan YI, Moselhi M, Rushworth F, Morris S, et al. Diagnostic ultrasound features and outcome of restrictive foramen ovale in fetuses with structurally normal hearts. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(6):943-52.
54. Ayed A, Tonks AM, Lander A, Kilby MD. A review of pregnancies complicated by congenital sacrococcygeal teratoma in the West Midlands region over an 18-year period: population-based, cohort study. *Prenat Diagn.* 2015;35(11):1037-47.
55. Hellmund A, Berg C, Bryan C, Schneider M, Hraška V, Gembruch U. Large fetal pulmonary arteriovenous malformation detected at midtrimester scan with subsequent high cardiac output syndrome and favorable postnatal outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(2):133-6.
56. Huhta JC. Fetal congestive heart failure. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(6):542-52.
57. Berkley EM, Goens MB, Karr S, Rappaport V. Utility of fetal echocardiography in postnatal management of infants with prenatally diagnosed congenital heart disease. *Prenat Diagn.* 2009;29(7):654-8.
58. Johnson BA, Ades A. Delivery room and early postnatal management of neonates who have prenatally diagnosed congenital heart disease. *Clin Perinatol.* 2005;32(4):921-46.
59. Davey BT, Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Fifer CG, Cuneo BF, Falkensammer CB, et al. Development and validation of a fetal cardiovascular disease severity scale. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(7):1174-80.
60. Trevett TN Jr, Cotton J. Idiopathic constriction of the fetal ductus arteriosus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):517-9.
61. Ho SY, Anderson RH. Anatomical closure of the ductus arteriosus: a study in 35 specimens. *J Anat.* 1979;128(Pt 4):829-36.
62. Tarcan A, Gurakan B, Yildirim S, Ozkiraz S, Bilezikci B. Persistent pulmonary hypertension in a premature newborn after 16 hours of antenatal indomethacin exposure. *J Perinat Med.* 2004;32(1):98-9.
63. Babaoglu K, Kakioglu Y, Altun C, Doger E, Oguz D. Intrauterine idiopathic severe ductal constriction diagnosed by fetal echocardiography: a cause of hydrops fetalis. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(5):496-7.
64. Abdel Mohsen AH, Amin AS. Risk factors and outcomes of persistent pulmonary hypertension of the newborn in neonatal intensive care unit of Al-Minya University Hospital in Egypt. *J Clin Neonatol.* 2013;2(2):78-82.
65. Toyoshima K, Takeda A, Imamura S, Nakanishi T, Momma K. Constriction of the ductus arteriosus by selective inhibition of cyclooxygenase-1 and -2 in near-term and preterm fetal rats. *Prostaglandins Other Lipid Mediators.* 2006;79(1-2):34-42.
66. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006;40(5):824-9.
67. Takami T, Momma K, Imamura S. Increased constriction of the ductus arteriosus by dexamethasone, indomethacin, and rofecoxib in fetal rats. *Circ J.* 2005;69(3):354-8.
68. Shima Y, Ishikawa H, Matsumura Y, Yashiro K, Nakajima M, Migita M. Idiopathic severe constriction of the fetal ductus arteriosus: a possible underestimated pathophysiology. *Euro J Pediatr.* 2011;170(2):237-40.

69. Di Paola R, Mazzone E, Muia C, Genovese T, Menegazzi M, Zaffini R, et al. Green tea polyphenol extract attenuates lung injury in experimental model of carrageenan-induced pleurisy in mice. *Respir Res.* 2005;6:66.
70. Martinez J, Moreno JJ. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production. *Biochem Pharmacol.* 2000;59(7):865-70.
71. Vian I, Zielinsky P, Zilio AM, Mello A, Lazzeri B, Oliveira A, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire for consumption of polyphenol-rich foods in pregnant women. *Matern Child Nutr.* 2015;11(4):511-24.
72. Kapadia V, Embers D, Wells E, Lemler M, Rosenfeld CR. Prenatal closure of the ductus arteriosus and maternal ingestion of anthocyanins. *J Perinatol.* 2010;30(4):291-4.
73. Sridharan S, Archer N, Manning N. Premature constriction of the fetal ductus arteriosus following the maternal consumption of camomile herbal tea. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):358-9.
74. Zielinsky P, Manica JL, Piccoli AL Jr, Nicoloso LH, Barra M, Alievi MM, et al. Fetal ductal constriction caused by maternal ingestion of green tea in late pregnancy: an experimental study. *Prenat Diagn.* 2012;32(10):921-6.
75. Zielinsky P, Piccoli AL Jr, Manica JL, Nicoloso LH. New insights on fetal ductal constriction: role of maternal ingestion of polyphenol-rich foods. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(2):291-8.
76. Zielinsky P, Piccoli AL Jr, Manica JL, Nicoloso LH, Menezes H, Busato A, et al. Maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy and fetal ductus arteriosus flow dynamics. *J Perinatol.* 2010;30(1):17-21.
77. Zielinsky P, Piccoli AL Jr, Vian I, Zilio AM, Naujorks AA, Nicoloso LH, et al. Maternal restriction of polyphenols and fetal ductal dynamics in normal pregnancy: an open clinical trial. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3):217-25.
78. Zielinsky P, Piccoli AL Jr, Manica JL, Nicoloso LH, Vian I, Bender L, et al. Reversal of fetal ductal constriction after maternal restriction of polyphenol-rich foods: an open clinical trial. *J Perinatol.* 2012;32(8):574-9.
79. Sulis N, Zielinsky P, Nicoloso LH, Piccoli AL Jr, Vian I, Zilio AM, et al. Prevalência da constrição ductal no terceiro trimestre de vida fetal. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(3 supl. 1):1-150.
80. Levin DL, Hyman AI, Heymann MA, Rudolph AM. Fetal hypertension and the development of increased pulmonary vascular smooth muscle: a possible mechanism for persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Pediatr.* 1978;92(2):265-9.
81. Levin DL, Mills LJ, Weinberg AG. Hemodynamic, pulmonary vascular, and myocardial abnormalities secondary to pharmacologic constriction of the fetal ductus arteriosus. A possible mechanism for persistent pulmonary hypertension and transient tricuspid insufficiency in the newborn infant. *Circulation.* 1979;60(2):360-4.
82. Harada K, Rice MJ, McDonald RW, Shiota T, Ishii M, Reller MD, et al. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular diastolic filling in fetuses with ductal constriction. *Am J Cardiol.* 1997;79(4):442-6.
83. Moise KJ Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(5):1350-3.
84. Levin DL, Rudolph AM, Heymann MA, Phibbs RH. Morphological development of the pulmonary vascular bed in fetal lambs. *Circulation.* 1976;53(1):144-51.
85. Macones GA, Robinson CA. Is there justification for using indomethacin in preterm labor? An analysis of neonatal risks and benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(4):819-24.
86. Hofstadler G, Tulzer G, Altmann R, Schmitt K, Danford D, Huhta JC. Spontaneous closure of the human fetal ductus arteriosus--A cause of fetal congestive heart failure. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(3):879-83.
87. Huhta JC, Moise KJ, Fisher DJ, Sharif DS, Wasserstrum N, Martin C. Detection and quantitation of constriction of the fetal ductus arteriosus by Doppler echocardiography. *Circulation.* 1987;75(2):406-12.
88. Mielke G, Benda N. Blood flow velocity waveforms of the fetal pulmonary artery and the ductus arteriosus: reference ranges from 13 weeks to term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(3):213-8.
89. Rasanen J, Jouppila P. Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):20-5.
90. van den Hoff MJ, Deprez RH, Ruijter JM, de Boer PA, Tesink-Taekema S, Buffing AA, et al. Increased cardiac workload by closure of the ductus arteriosus leads to hypertrophy and apoptosis rather than to hyperplasia in the late fetal period. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2004;370(3):193-202.
91. Momma K, Hagiwara H, Konishi T. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs: study of additional 34 drugs. *Prostaglandins.* 1984;28(4):527-36.
92. Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 1988;319(6):327-31.
93. Mari G, Moise KJ Jr, Deter RL, Kirshon B, Huhta JC, Carpenter RJ Jr, et al. Doppler assessment of the pulsatility index of the middle cerebral artery during constriction of the fetal ductus arteriosus after indomethacin therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 1):1528-31.
94. Respondek M, Weil SR, Huhta JC. Fetal echocardiography during indomethacin treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(2):86-9.
95. Rudolph AM. The effects of nonsteroidal antiinflammatory compounds on fetal circulation and pulmonary function. *Obstet Gynecol.* 1981;58(5 Suppl):63S-7S.
96. Majed BH, Kalil RA. Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. *Pharmacol Rev.* 2012;64(3):540-82.
97. Norton ME. Teratogen update: fetal effects of indomethacin administration during pregnancy. *Teratology.* 1997;56(4):282-92.
98. Sharpe GL, Larsson KS, Thalme B. Studies on closure of the ductus arteriosus. XII. In utero effect of indomethacin and sodium salicylate in rats and rabbits. *Prostaglandins.* 1975;9(4):585-96.
99. Gordon MC, Samuels P. Indomethacin. *Clin Obstet Gynecol.* 1995;38(4):697-705.
100. Vogel M, Wilkins-Haug LE, McElhinney DB, Marshall AC, Benson CB, Silva V, et al. Reversible ductus arteriosus constriction due to maternal indomethacin after fetal intervention for hypoplastic left heart syndrome with intact/restrictive atrial septum. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(1):40-5.
101. Moise KJ Jr, Ou CN, Kirshon B, Cano LE, Rognerud C, Carpenter RJ Jr. Placental transfer of indomethacin in the human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):549-54.
102. Hallak M, Reiter AA, Ayres NA, Moise KJ Jr. Indomethacin for preterm labor: fetal toxicity in a dizygotic twin gestation. *Obstet Gynecol.* 1991;78(5 Pt 2):911-3.
103. Paladini D, Marasini M, Volpe P. Severe ductal constriction in the third-trimester fetus following maternal self-medication with nimesulide. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(4):357-61.
104. Auer M, Brezinka C, Eller P, Luze K, Schweigmann U, Schwarzler P. Prenatal diagnosis of intrauterine premature closure of the ductus arteriosus following maternal diclofenac application. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):513-6.
105. Schiessl B, Schneider KT, Zimmermann A, Kainer F, Friese K, Oberhoffer R. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus--related to maternal pain medication? *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2005;209(2):65-8.
106. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 4:S213-53.
107. Lopes LM, Carrilho MC, Francisco RP, Lopes MA, Krebs VL, Zugaib M. Fetal ductus arteriosus constriction and closure: analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):638-45.
108. Ishida H, Inamura N, Kamazu Y, Kayatani F. Clinical features of the complete closure of the ductus arteriosus prenatally. *Congenit Heart Dis.* 2011;6(1):51-6.

109. Hooper CW, Delaney C, Streeter T, Yarboro MT, Poole SD, Brown N, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) exposure constricts the mouse ductus arteriosus in utero. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(3):H572-81.
110. Weintraub A, Mankuta D. Dipyron-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(10):722-3.
111. Delaney C, Gien J, Roe G, Isenberg N, Kailey J, Abman SH. Serotonin contributes to high pulmonary vascular tone in a sheep model of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;304(12):L894-901.
112. Momma K, Nishihara S, Ota Y. Constriction of the fetal ductus arteriosus by glucocorticoid hormones. *Pediatr Res*. 1981;15(1):19-21.
113. Hassid A. Regulation of prostaglandin biosynthesis in cultured cells. *Am J Physiol*. 1982;243(5):C205-11.
114. Wasserstrum N, Huhta JC, Mari G, Sharif DS, Willis R, Neal NK. Betamethasone and the human fetal ductus arteriosus. *Obstet Gynecol*. 1989;74(6):897-900.
115. Faller AL, Fialho E. Polyphenol content and antioxidant capacity in organic and conventional plant foods. *J Food Comp Anal*. 2010;23(6):561-68.
116. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(4):418-25.
117. Wollgast J, Anklam E. Polyphenols in chocolate: Is there a contribution to human health? *Food Res Int*. 2000;33(6):449-59.
118. Rios-Hoyo A, Cortes MJ, Rios-Ontiveros H, Meaney E, Ceballos G, Gutierrez-Salmeán G. Obesity, metabolic syndrome, and dietary therapeutical approaches with a special focus on nutraceuticals (Polyphenols): a mini-review. *Int J Vitam Nutr Res*. 2014;84(3-4):113-23.
119. Efraim P, Alves AB, Jardim DC. Review: Polyphenols in cocoa and derivatives: factors of variation and health effects. *Braz J Food Technol*. 2011;14(3):181-201.
120. Halliwell B. How to characterize a biological antioxidant. *Free Radic Res Commun*. 1990;9(1):1-32.
121. Zielinsky PM, Manica JL, Piccoli Jr A, Areias JC, Nicoloso LH, Menezes HS, et al. Experimental study of the role of maternal consumption of green tea, mate tea and grape juice on fetal ductal constriction. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2007 - Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007;30(4):515.
122. Bubols GB, Zielinsky P, Piccoli AL Jr, Nicoloso LH, Vian I, Moro AM, et al. Nitric oxide and reactive species are modulated in the polyphenol-induced ductus arteriosus constriction in pregnant sheep. *Prenat Diagn*. 2014;34(13):1268-76.
123. Zielinsky P, Martignoni FV, Vian I. Deleterious effects of maternal ingestion of cocoa upon fetal ductus arteriosus in late pregnancy. *Front Pharmacol*. 2014;5:281.
124. Zílio AM, Zielinsky P, Vian I, Schaun MI, Markoski M, Lampert K, et al. Polyphenol supplementation inhibits physiological increase of prostaglandin E2 during reproductive period - a randomized clinical trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017 Apr 5. [Epub ahead of print].
125. Vian I, Zielinsky P, Zílio AM, Schaun M, Brum C, Lampert KV, et al. Increase of Prostaglandin E2 in the Reversal of Ductal Constriction After Polyphenol Restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Nov;52(5):617-622.
126. Khan HY, Zubair H, Ullah MF, Ahmad A, Hadi SM. A prooxidant mechanism for the anticancer and chemopreventive properties of plant polyphenols. *Curr Drug Targets*. 2012;13(14):1738-49.
127. Arnt A. Quantificação do conteúdo de polifenóis totais em alimentos consumidos no sul do Brasil. 2015. Dissertação de mestrado. Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.
128. Kleinman CS, Nehgme RA. Cardiac arrhythmias in the human fetus. *Pediatr Cardiol*. 2004;25(3):234-51.
129. Zielinsky P. [Fetal heart rhythm disorders. Detection and prenatal management]. *Arq Bras Cardiol*. 1996;66(2):83-6.
130. Kleinman CS, Donnerstein RL, Jaffe CC, DeVore GR, Weinstein EM, Lynch DC, et al. Fetal echocardiography: a tool for evaluation of in utero cardiac arrhythmias and monitoring of in utero therapy: analysis of 71 patients. *Am J Cardiol* 1983;51(2):237-43.
131. Zielinsky P, Dillenburg RF, de Lima CG, Zimmer LP. [Fetal supraventricular tachyarrhythmias. Experience of a fetal cardiology referral center]. *Arq Bras Cardiol* 1998;70(5):337-40.
132. Fouron JC, Proulx F, Miro J, Gosselin J. Doppler and M-mode ultrasonography to time fetal atrial and ventricular contractions. *Obstet Gynecol*. 2000;96(5 Pt 1):732-6.
133. Fouron JC, Fournier A, Proulx F, Lamarche J, Bigras JL, Boutin C, et al. Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings. *Heart*. 2003;89(10):1211-6.
134. Homberger LK. Echocardiographic assessment of fetal arrhythmias. *Heart*. 2007;93(11):1331-3.
135. Carvalho JS, Prefumo F, Ciardelli V, Sairam S, Bhide A, Shinebourne EA. Evaluation of fetal arrhythmias from simultaneous pulsed wave Doppler in pulmonary artery and vein. *Heart*. 2007;93(11):1448-53.
136. Dancea A, Fouron JC, Miró J, Skoll A, Lessard M. Correlation between electrocardiographic and ultrasonographic time-interval measurements in fetal lamb heart. *Pediatr Res*. 2000;47(3):324-8.
137. Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Cuneo BF, Wakai RT. Diagnosis and treatment of fetal arrhythmia: Am J Perinatol. 2014;31(7):617-28.
138. Strasburger JF, Wakai, RT. Fetal cardiac arrhythmia detection and in utero therapy: *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(5):277-90.
139. Copel JA, Liang RI, Demasio K, Ozeren S, Kleinman CS. The clinical significance of the irregular fetal heart rhythm. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(4):813-7.
140. Fouron JC. Fetal arrhythmias: the Saint-justine hospital experience. *Prenat Diagn*. 2004;24(13):1068-80.
141. Srinivasan S, Strasburger J. Overview of fetal arrhythmias. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(5):522-31.
142. Eliasson H, Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Mechanisms in fetal bradyarrhythmia: 65 cases in a single center analyzed by Doppler flow echocardiographic techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(2):172-8.
143. Breur JM, Oudijk MA, Stoutenbeek P, Visser GH, Meijboom EJ. Transient non-autoimmune fetal heart block. *Fetal Diagn Ther*. 2005;20(2):81-5.
144. Machado MV, Tynan MJ, Curry PV, Allan LD. Fetal complete heart block. *Br Heart J*. 1988;60(6):512-5.
145. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinmann CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(6):1360-6.
146. Cuneo BF, Zhao H, Strasburger JF, Ovadia M, Huhta JC, Wakai RT. Atrial and ventricular rate response and patterns of heart rate acceleration during maternal-fetal terbutaline treatment of fetal complete heart block. *Am J Cardiol*. 2007;100(4):661-5.
147. Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA, Bremme K, Wahren-Herlenius M. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1253-61.
148. Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, Gavri S, Nadjari M, Nir A, et al. Early Diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation*. 2009;119(14):1867-72.
149. Aoki H, Inamura N, Kawazu Y, Nakayama M, Kayatani F. Fetal echocardiographic assessment of endocardial fibroelastosis in maternal anti-SSA antibody-associated complete heart block. *Circ J*. 2011;75(5):1215-21.
150. Krishnan A, Pike JI, Donofrio MT. Prenatal evaluation and management of fetuses exposed to anti SSA/Ro antibodies. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(8):1245-52.

151. Ambrosi A, Wahren-Herlenius M. Congenital heart block: evidence for pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):208.
152. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson J, Carvalho JS, et al; Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology. Isolated atrioventricular block in the fetus. A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation*. 2011;124(18):1919-26.
153. Clancy RM, Buyon JP, Ikeda K, Nozawa K, Argyle DA, Friedman DM, et al. Maternal antibody responses to the 52-kd SSA/RO p200 peptide and development of fetal conduction defects. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3079-86.
154. Bergman G, Eliasson H, Bremme K, Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Anti-Ro52/SSA antibody-exposed fetuses with prolonged atrioventricular time intervals show signs of decreased cardiac performance. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(5):543-9.
155. Rosenthal D, Druzin M, Chin C, Dubin A. A new therapeutic approach to the fetus with congenital complete heart block: preemptive, targeted therapy with dexamethasone. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4 Pt 2):689-91.
156. Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, Moon-Grady AJ, Silverman E, Silverman N, et al. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):715-23.
157. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation*. 2004;110(12):1542-8.
158. Cuneo BF, Lee M, Roberson D, Niksch A, Ovadia M, Parilla BV, et al. A management strategy for fetal immune-mediated atrioventricular block. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(12):1400-5.
159. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Llanos C, Davis C, Buyon JP. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol*. 2009;103(8):1102-6.
160. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009;5(3):139-48.
161. Raboisson MJ, Fouron JC, Sonesson SE, Nyman M, Proulx F, Gamache S. Fetal Doppler echocardiographic diagnosis and successful steroid therapy of Luciani-Wenckebach phenomenon and endocardial fibroelastosis related to maternal anti-Ro and anti-La antibodies. *Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(4):375-80.
162. Lopes LM, Tavares GM, Damiano AP, Lopes MA, Aiello VD, Schultz R, et al. Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: one-hundred sixteen cases from a single institution. *Circulation*. 2008;118(12):1268-75. Erratum in: *Circulation*. 2008;118(16): e671.
163. Mitchell J, Cuneo B, Etheridge SP, Horigome H, Weng H, Benson W. Fetal heart rate predictors of long QT syndrome. *Circulation*. 2012;126(23):2688-95.
164. Carpenter RJ Jr, Strasburger JF, Garson A Jr, Smith RT, Deter RL, Engelhardt HT Jr. Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):1434-6.
165. Scagliotti D, Shimokocil DD, Pringle KC. Permanent cardiac pacemaker implant in the fetal lamb. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1987;10(6):1253-6.
166. Assad RS, Jatene MB, Moreira LF, Sales PC, Costa R, Hanley FL, et al. Fetal heart block: a new experimental model to assess fetal pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17(7):1256-63.
167. Assad RS, Zielinsky P, Kalil R, Lima G, Aramayo A, Santos A, et al. New lead for in utero pacing for fetal congenital heart block. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(1):300-2.
168. Assad RS, Zielinsky P, Kalil R, Lima G, Aramayo A, Santos A, et al. New electrode for pacing fetuses with complete heart block. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2003;18(1):40-4.
169. Lulic Jurjevic R, Podnar T, Vesel S. Diagnosis, clinical features, management, and post-natal follow-up of fetal tachycardias. *Cardiol Young*. 2009;19(5):486-93.
170. Ekman-Joelson BM, Mellander M, Lagnefeldt L, Sonesson SE. Foetal tachyarrhythmia treatment remains challenging even if the vast majority of cases have a favourable outcome. *Acta Paediatr*. 2015;104(11):1090-7.
171. Cuneo BF, Strasburger JF. Management strategy for fetal tachycardia. *Obstet Gynecol*. 2000;96(4):575-81.
172. Simpson JM, Maxwell D, Rosenthal E, Gill H. Fetal ventricular tachycardia secondary to long QT syndrome treated with maternal intravenous magnesium: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(4):475-80.
173. Merriman JB, Gonzalez JM, Rychil J, Ural SH. Can digoxin and sotalol therapy for fetal supraventricular tachycardia and hydrops be successful? A case report. *J Reprod Med*. 2008;53(5):357-9.
174. Zhou K, Hua Y, Zhu Q, Liu H, Yang S, Zhou R, et al. Transplacental digoxin therapy for fetal tachyarrhythmia with multiple evaluation systems. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(11):1378-83.
175. Rebelo M, Macedo, AJ, Nogueira G, Trigo C, Kaku S. Sotalol in the treatment of fetal tachyarrhythmia. *Rev Port Cardiol*. 2006;25(5):477-81.
176. van der Heijden LB, Oudijk MA, Manten GT, ter Heide H, Pistorius L, Freund MW. Sotalol as first-line treatment for fetal tachycardia and neonatal follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(3):285-93.
177. Shah A, Moon-Grady A, Bhogal N, Collins KK, Tacy T, Brook M, et al. Effectiveness of sotalol as first-line therapy for supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 2012;109(11):1614-8.
178. Pézard PC, Boussion F, Sentilhes L, Lépinard C, Couvreur MH, Victor J, et al. Fetal tachycardia: a role for amiodarone as first- or second-line therapy? *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(10): 619-27.
179. Kang SL, Howe D, Coleman M, Roman K, Gnanapragasam J. Foetal supraventricular tachycardia with hydrops fetalis: a role for direct intraperitoneal amiodarone. *Cardiol Young*. 2015;25(3):447-53.
180. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(2):116-30.
181. Parilla BV, Strasburger JF, Socol ML. Fetal supraventricular tachycardia complicated by hydrops fetalis: a role for direct fetal intramuscular therapy. *Am J Perinatol*. 1996;13(8):483-6.
182. Hansmann M, Gembruch U, Bald R, Manz M, Redel DA. Fetal tachyarrhythmias: transplacental and direct treatment of the fetus: a report of 60 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1991;1(3):162-8.
183. Vigneswaran TV, Callaghan N, Andrews RE, Miller O, Rosenthal E, Sharland GK, et al. Correlation of maternal flecainide concentrations and therapeutic effect in fetal supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):2047-53.
184. Uzun O, Babaoglu K, Sinha A, Massias S, Beattie B. Rapid control of foetal supraventricular tachycardia with digoxin and flecainide combination treatment. *Cardiol Young*. 2012;22(4):372-80. Erratum in: *Cardiol Young*. 2012;22(4):488.
185. Naheed ZJ, Strasburger JF, Deal BJ, Benson DW Jr, Gidding SS. Fetal tachycardia: mechanisms and predictors of hydrops fetalis. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1736-40.
186. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):10-7. Erratum in: *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(6):e120-2.
187. Cuneo BF, Ovadia M, Strasburger JF, Zhao H, Petropulos T, Schneider J, et al. Prenatal diagnosis and in utero treatment of torsades de pointes associated with congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;91(11):1395-8.
188. 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(10):1230-3.

189. Pedra CA, Peralta C, Pedra SF. Intervenções terapêuticas no coração fetal. *Rev Soc Cardiol Estado de Sao Paulo*. 2011;21(4):64-70.
190. McElhinney DB, Tworetzky W, Lock JE. Current status of fetal cardiac intervention. *Circulation*. 2010;121(10):1256-63.
191. Tworetzky W, Marshall AC. Balloon valvuloplasty for congenital heart disease in the fetus. *Clin Perinatol*. 2003;30(3):541-50.
192. Artz W, Wertaschnigg D, Veit I, Klement F, Gitter R, Tulzer G. Intrauterine aortic valvuloplasty in fetus with critical aortic stenosis: experience and results of 24 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(6):689-95.
193. Mäkikallio K, McElhinney DB, Levine JC, Marx GR, Colan SD, Marshall AC, et al. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation*. 2006;113(11):1401-5.
194. Marshall AC, Tworetzky W, Bergersen L, McElhinney DB, Benson CB, Jennings RW, et al. Aortic valvuloplasty in the fetus: technical characteristics of successful balloon dilation. *J Pediatr*. 2005;147(4):535-9.
195. McElhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, Brown DW, Benson CB, Silva V, et al. Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2009;120(15):1482-90.
196. Marshall AC, van der Velde ME, Tworetzky W, Gomez CA, Wilkins-Haug L, Benson CB, et al. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation*. 2004;110(3):253-8.
197. Marshall AC, Levine J, Morash D, Silva V, Lock JE, Benson CB, et al. Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn*. 2008;28(11):1023-8.
198. Gardiner HM, Belmar C, Tulzer G, Barlow A, Pasquini L, Carvalho JS, et al. Morphologic and functional predictors of eventual circulation in the fetus with pulmonary atresia or critical pulmonary stenosis with intact septum. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1299-308.
199. Tulzer G, Artz W, Franklin RC, Loughna PV, Mair R, Gardiner HM. Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet*. 2002;360(9345):1567-8.
200. Tworetzky W, McElhinney DB, Marx GR, Benson CB, Brusseau R, Morash D, et al. In utero valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes. *Pediatrics*. 2009;124(3):e510-8.
201. Pedra SR, Peralta CF, Crema L, Jatene IB, da Costa RN, Pedra CA. Fetal interventions for congenital heart disease in Brazil. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(3):399-405.
202. Gardiner H. In-utero intervention for severe congenital heart disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(1):49-61.
203. Matsui H, Gardiner H. Fetal intervention for cardiac disease: the cutting edge of perinatal care. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12(6):482-9.
204. Fishman NH, Hof RB, Rudolph AM, Heymann MA. Models of congenital heart disease in fetal lambs. *Circulation*. 1978;58(2):354-64.
205. Levin DL, Perkin RM, Parkey M, Mayhew E, Hartwig R. Experimental aortic stenosis in fetal lambs. *Circulation*. 1980;62(6):1159-64.
206. Sedmera D, Hu N, Weiss KM, Keller BB, Denslow S, Thompson RP. Cellular changes in experimental left heart hypoplasia. *Anat Rec*. 2002;267(2):137-45.
207. Miller CE, Wong CL, Sedmera D. Pressure overload alters stress-strain properties of the developing chick heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(5):H1849-56.
208. Samson F, Bonnet N, Heimburger M, Rücker-Martin C, Levitsky DO, Mazmanian GM, et al. Left ventricular alterations in a model of fetal left ventricular overload. *Pediatr Res*. 2000;48(1):43-9.
209. Eghtesady P, Michelfelder E, Altaye M, Ballard E, Hirsh R, Beekman RH 3rd. Revisiting animal models of aortic stenosis in the early gestation fetus. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):631-9.
210. Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, van der Velde ME, Marshall AC, Marx GR, et al. Balloon Dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation*. 2004;110(15):2125-31.
211. Emani SM, McElhinney DB, Tworetzky W, Myers PO, Schroeder B, Zurakowski D, et al. Staged left ventricular recruitment after single-ventricle palliation in patients with borderline left heart hypoplasia. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1966-74.
212. Friedman KG, Freud L, Escobar-Diaz M, Banka P, Emani S, Tworetzky W. Left ventricular remodeling and function in children with biventricular circulation after fetal aortic valvuloplasty. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(7):1502-9.
213. Friedman KG, Margossian R, Graham DA, Harrild DM, Emani SM, Wilkins-Haug LE, et al. Postnatal left ventricular diastolic function after fetal aortic valvuloplasty. *Am J Cardiol*. 2011;108(4):556-60.
214. Todros T, Paladini D, Chiappa E, Russo MC, Gaglioti P, Pacileo G, et al. Pulmonary stenosis and atresia with intact ventricular septum during prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(3):228-33.
215. Gardiner HM. Progression of fetal heart disease and rationale of fetal intracardiac interventions. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(6):578-85.
216. Salvin JW, McElhinney DB, Colan SD, Gauvreau K, del Nido PJ, Jenkins KJ, et al. Fetal tricuspid valve size and growth as predictor of outcome in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Pediatrics*. 2006;118(2):e415-20.
217. Tworetzky W, Marshall AC. Fetal interventions for cardiac defects. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(6):1503-13.
218. Vlahos AP, Lock JE, McElhinney DB, van der Velde ME. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrium septum: outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy. *Circulation*. 2004;109(19):2326-30.
219. Rychik J, Rome JJ, Collins MH, DeCampli WM, Spray TL. The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(2):554-60.
220. Moerman PL, Van Dijk H, Lauweryns JM, Eggermont E, Van der Hauwaert LG. Premature closure of the foramen ovale and congenital pulmonary cystic lymphangiectasis in aortic valve atresia or in severe aortic valve stenosis. *Am J Cardiol*. 1986;57(8):703-5.
221. Graziano JN, Heidelberg KP, Ensing GJ, Gomez CA, Ludomirsky A. The influence of a restrictive atrial septal defect on pulmonary vascular morphology in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2002;23(2):146-51.
222. Sekar P, Hornberger LK. The role of fetal echocardiography in fetal intervention: a symbiotic relationship. *Clin Perinatol*. 2009;36(2):301-27.
223. Wilkins-Haug LE, Benson CB, Tworetzky W, Marshall AC, Jennings RW, Lock JE. In-utero intervention for hypoplastic left heart syndrome - a perinatologist's perspective. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(5):481-6.
224. Chaturvedi RR, Ryan G, Seed M, Van Arsdell G, Jaeggi ET. Fetal stenting of the atrial septum: technique and initial results in cardiac lesions with left atrial hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2029-36.
225. Kalish BT, Tworetzky W, Benson CB, Wilkins-Haug L, Mizrahi-Arnaud A, McElhinney DB, et al. Technical challenges of atrial septal stent placement in fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact atrial septum. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(1):77-85.

