

Papel da Cardiologia Fetal na Atenção Primária Pré-natal

Paulo Zielinsky

A prevalência de cardiopatias congênitas na população geral tem sido descrita como sendo ao redor de 8 a 10 em cada 1.000 nascimentos vivos (0,8 a 1%). Para uma taxa anual de 200.000 a 300.000 nascimentos no RS, segundo dados do IBGE, estima-se que ocorram 2.000 a 3.000 casos novos de cardiopatias congênitas por ano. Entretanto, se considerarmos a possibilidade de diagnóstico pré-natal, através da ecocardiografia fetal, esse número aumenta para 6.000 a 8.000 casos anuais, o que é um número considerável, em termos de Saúde Pública e morbi-mortalidade perinatal. Além disso, devem ser acrescidos os casos de anormalidades cardíacas adquiridas na infância e durante a vida intra-uterina, como miocardiopatias e arritmias. Globalmente, então, é possível presumir um número anual não inferior a 10.000 novos pacientes pediátricos, nascidos ou não, com necessidade de atenção cardiológica.

A demonstração da viabilidade técnica da obtenção de imagens ecocardiográficas do feto humano, durante a vida intra-uterina, desencadeou uma revolução sem precedentes na corrente de pensamento dos cardiologistas pediátricos, que passaram a se ver diante de um paciente com o qual não estavam tão familiarizados. Além disso, a busca do conhecimento de um grande número de particularidades anatômicas, funcionais e evolutivas do feto, obrigatoriamente, tornaram-se uma preocupação dos que cedo reconheceram o surgimento deste novo campo da ciência: a cardiologia fetal.

A ecocardiografia fetal, evidentemente, seguiu os passos da ecocardiografia pediátrica, no que tange ao aprimoramento da capacidade de detectar alterações morfológicas, mesmo complexas, durante o período pré-natal. A implicação imediata deste fato é de que muitas cardiopatias graves, com necessidade de atendimento clínico-cirúrgico de emergência logo após o nascimento, passaram a ter seu diagnóstico conhecido ainda na vida intra-uterina, propiciando o planejamento antecipado das ações a serem adotadas pela equipe médica no pós-parto imediato. A utilização de medidas terapêuticas dirigidas ao feto *in utero*, da mesma forma, está em franca expansão. Por estas razões, fica claro que, ao se admitir a possibilidade de diagnosticar e tratar rapidamente situações cardiológicas de alta morbidade e mortalidade perinatal, torna-se imprescindível a correta identificação dos fetos suscetíveis de apresentar anormalidades. Este é o papel de todos os componentes das equipes médicas envolvidas com o atendimento pré-natal, desde os postos de saúde até as maternidades, englobando obstetras, pediatras e cardiologistas.

O objetivo deste trabalho é de discutir os principais

fatores de risco para a presença de cardiopatias no feto e a repercussão de sua identificação na diminuição da mortalidade perinatal, sob o prisma da cardiologia fetal, inserida na atenção primária pré-natal.

Identificação do risco de cardiopatia fetal

Idealmente, todas as gestantes deveriam realizar avaliação cardiológica pré-natal, considerando que a ecocardiografia, assim como a ultra-sonografia obstétrica, é um método não-invasivo e seguro para o feto, e que pode trazer informações vitais para sua saúde. Entretanto, como esta medida ainda não pode ser estendida a toda a população, é importante que alguns critérios de risco para anormalidades cardíacas sejam os indicadores da necessidade de encaminhamento para ecocardiografia fetal.

As principais indicações para o estudo ecocardiográfico pré-natal são: ultra-sonografia alterada, anomalias cromossômicas fetais, diabetes melito prévio ou gestacional, alterações do ritmo cardíaco fetal, história familiar de cardiopatia congênita, uso de drogas potencialmente teratogênicas, uso de indometacina no 3º trimestre, infecções virais no 1º trimestre, colagenose materna, oligohidramnia/polihidramnia e retardo do crescimento fetal.

É absolutamente fundamental que o ecografista obstétrico familiarize-se com a imagem do coração fetal, especialmente à obtida no corte de quatro-câmaras, facilmente obtida com qualquer equipamento. Quando houver dúvida no que se refere à proporcionalidade de tamanho entre as câmaras, ao movimento das valvas atrioventriculares, ao índice cardiotorácico, à integridade do septo interventricular ou ao diâmetro do forame oval, deve ser providenciado imediato encaminhamento para ecocardiografia fetal.

A presença de anormalidades anatômicas extracardíacas ao exame ultra-sonográfico obstétrico de rotina torna imperiosa a busca de cardiopatias congênitas concomitantes. Diversos estudos já demonstraram que a incidência de anomalias congênitas associadas é maior do que a de cada defeito observado isoladamente¹⁻³. Assim, a detecção de onfalocele, hérnia diafragmática, atresia duodenal, fenda palatina, anormalidades pediosas, meningomielocele, higroma cístico, ou associações como a VATER, aumenta de modo muito importante o risco de cardiopatia congênita. Diversas síndromes podem também fazer parte deste conjunto de anomalias⁴. O crescimento intra-uterino retardado, que também é um achado ecográfico, pode representar um marcador de

alterações estruturais grosseiras⁵⁻⁷.

As anomalias cromossômicas, detectadas por estudo genético através de biópsia de vilosidades coriônicas ou de amniocentese, constituem-se, obviamente, em indicação absoluta para ecocardiografia fetal, considerando a freqüente associação com cardiopatias estruturais⁸⁻¹⁰. O exemplo clássico é a trissomia 21, que freqüentemente se acompanha de alterações cardíacas, especialmente defeito septal atrioventricular. As trissomias 13 e 18, de mau prognóstico, também costumam associar-se a cardiopatias congênitas.

O diabetes prévio à gravidez é um definido fator de risco para a presença de cardiopatia fetal, sendo especialmente freqüentes a transposição, a comunicação interventricular e outros defeitos complexos, mas qualquer cardiopatia congênita pode ser observada¹¹. Além disso, tanto o diabetes prévio como o gestacional são os elementos desencadeantes da miocardiopatia hipertrófica septal, que ocorre em cerca de um quarto dos casos, como já tivemos oportunidade de demonstrar¹²⁻¹⁹.

Quando da observação de ritmos cardíacos fetais anormais, pelo exame obstétrico rotineiro, pelo estudo ecográfico ou pela monitorização fetal, é mandatória a realização da ecocardiografia pré-natal, para o adequado esclarecimento da arritmia e eventual tratamento das situações de risco, assim como para afastar ou demonstrar a presença de cardiopatia associada²⁰.

É bem conhecida a maior incidência de cardiopatias congênitas na presença de história familiar positiva, especialmente quando a gestante já teve outros filhos afetados ou ela própria é portadora de cardiopatia²¹⁻²⁵. Algumas anomalias, como as lesões obstrutivas do coração esquerdo, apresentam maior índice de recorrência. Assim, o encaminhamento da mãe com história familiar de cardiopatia congênita para estudo ecocardiográfico pré-natal permite a detecção precoce de defeitos fetais ou sua exclusão, com óbvio efeito tranquilizador sobre a família.

A exposição da gestante a agentes teratogênicos pode ser causa de anomalias estruturais do coração¹⁻²⁶. O carbonato de lítio, por exemplo, utilizado para tratamento de estados depressivos, é um importante causador da doença de Ebstein da valva tricúspide²⁷. Outros medicamentos têm também efeitos teratogênicos, como a fentoína e a trimetadona^{28,29}. Por isso, grávidas que fizeram uso de medicações com risco potencial de teratogênese são candidatas naturais à avaliação ecocardiográfica fetal.

Outros medicamentos, embora não teratogênicos, podem ser nocivos à circulação fetal e sua administração deve ser monitorizada por ecocardiografia pré-natal³⁰. O exemplo mais importante é a utilização de inibidores da prostaglandina E, como a indometacina, para a sedação do trabalho de parto prematuro e para o tratamento da polihidramnia, já que estas drogas causam constrição prematura do canal arterial em 50% dos casos. Esta alte-

ração, embora potencialmente reversível, pode ser responsável por regurgitação tricúspide e disfunção ventricular direita fetal, assim como hipertensão pulmonar severa no período neonatal^{31,32}.

As infecções na gestação, especialmente no 1º trimestre, podem deixar seqüelas cardiovasculares no feto. Por isso, sua ocorrência é uma indicação de ecocardiografia fetal. Como exemplo, a rubéola freqüentemente se acompanha de cardiopatias congênitas e outras viroses podem ocasionar o aparecimento de miocardites fetais, com progressão para miocardiopatia dilatada³³.

No que se refere à colagenose materna, é importante a lembrança de que o bloqueio atrioventricular (BAV) total no feto é freqüentemente uma conseqüência da doença, mesmo que clinicamente silenciosa³⁴⁻³⁸. A presença de anticorpos anti-SSA ou anti-RO no soro da mãe é freqüente, podendo ser o BAV fetal o 1º sinal de lúpus, síndrome de Sjogren ou artrite reumatóide³⁸.

Técnica e momento do estudo ecocardiográfico fetal

O equipamento para o estudo ecocardiográfico fetal deve permitir a obtenção de uma imagem bidimensional de alta resolução, acoplada a um sistema para módulo M, além de ter capacidade para Doppler pulsado, contínuo e mapeamento de fluxos a cores. Habitualmente procuramos realizar o exame com o transdutor de maior freqüência (5MHz), pela sua melhor definição lateral. Em raras ocasiões, é necessária a troca por transdutores de 3,5 ou 2,25MHz. Iniciamos o procedimento com a gestante em decúbito supino, sem preparo prévio e sem necessidade de permanecer com a bexiga cheia, explorando o coração fetal através da cicatriz umbilical. Quando necessário, movimentos de deslizamento, rotação e angulação do transdutor fornecem as imagens desejadas. Como marcos referenciais, procuramos determinar a localização da coluna vertebral, do fígado, do estômago e, na anatomia cardíaca, da membrana da fossa oval (*septum primum*), que protruí para o interior da cavidade atrial esquerda. As posições relativas da aorta, da veia cava inferior e das veias hepáticas definem o *situs* atrial. São determinados: a posição do coração no tórax, o tipo e o modo da conexão atrioventricular, o tipo e o modo da conexão ventrículo-arterial e os eventuais defeitos associados. O cursor do ecocardiograma unidimensional é dirigido através das paredes ventriculares, de forma a se obter a medida de suas espessuras, assim como a do septo interventricular³⁹⁻⁴¹. O tamanho das cavidades é avaliado e, num corte transversal do tórax, é determinado o índice cardiorácico. O ritmo cardíaco e a seqüência atrioventricular são analisados a partir da observação simultânea do movimento de abertura da valva aórtica, correspondente à sístole ventricular, e da parede posterior do átrio esquerdo, correspondente à sístole atrial. O Doppler pulsado avalia os fluxos nas

diversas cavidades e vasos fetais, assim como busca identificar as características do fluxo umbilical⁴²⁻⁴⁷. O Doppler contínuo determina velocidades altas quando estão presentes obstruções valvares ou vasculares. O mapeamento de fluxos a cores permite identificar rapidamente a direção do sangue e as características da circulação fetal, facilitando a detecção de anormalidades^{48,49}. A movimentação fetal, por si só, não se constitui em óbice à obtenção de exames de boa qualidade técnica, mas obriga o ecocardiografista a mudar seu foco de observação.

A ecocardiografia fetal por via transvaginal, com a qual não temos experiência, é uma perspectiva que permite a realização de exames em fase mais precoce da gestação, mas ainda precisará demonstrar seus benefícios de ordem prática⁵⁰.

Embora tecnicamente seja possível a realização da ecocardiografia pré-natal a partir da 14ª semana, temos recomendado a realização do exame a partir da 20ª semana de gestação até o termo. As melhores imagens são obtidas entre 25 e 35 semanas. No período mais próximo ao final da gravidez, a diminuição da movimentação fetal e da quantidade do líquido amniótico prejudica a qualidade da imagem bidimensional. As cardiopatias congênitas podem ser detectadas mais precocemente, mas a miocardiopatia hipertrófica secundária ao diabete gestacional só pode ser avaliada a partir da 25ª semana, quando a anormalidade metabólica se manifesta.

Independentemente do momento do estudo inicial, o importante é a premissa de que são necessários exames seriados para uma avaliação evolutiva adequada.

Conduta básica no feto com anormalidade cardíaca detectada à ecocardiografia pré-natal

A tomada de posição frente à detecção de uma anormalidade cardíaca fetal depende, primeira e principalmente da acurácia do diagnóstico. Qualquer definição quanto ao prognóstico e, conseqüentemente, quanto à conduta, deve obrigatoriamente passar pela certeza do que se está vendo. Obviamente, a cardiologia fetal não é mais exata do que os outros campos da medicina e, também, depende de uma longa curva de aprendizado daqueles que a ela se dedicam⁵¹⁻⁵⁶. À medida que a experiência aumenta, o grau de segurança diagnóstica acompanha seus passos.

Uma vez detectada uma cardiopatia no feto, é vital que sejam buscados outros defeitos congênitos associados⁵⁷. Desta forma, a gestante deve ser encaminhada para estudo ultra-sonográfico obstétrico dirigido especificamente à pesquisa de anomalias extracardíacas, especialmente procurando estabelecer a presença de alterações potencialmente tratáveis^{2,3}. Paralelamente, deve ser realizada avaliação genética, através de amniocentese ou biópsia de vilos, no sentido de demonstrar ou excluir anormalidades cromossômicas^{8,9}. Nesse momento, é fun-

damental o estabelecimento de uma equipe de trabalho multidisciplinar que envolva o obstetra, o neonatologista e o cardiologista fetal, cuja função será a de interagir de forma a atender o feto e sua família, nos aspectos clínicos, psicológicos e sociais. O aconselhamento e suporte aos pais é o único caminho aceitável para que o conceito em formação possa ser beneficiado pela conduta médica. A decisão de tratar um feto com medicamentos, de induzir o nascimento para terapêutica pós-natal, de transferir a mãe para um centro especializado ou de praticar atos terapêuticos invasivos só poderá ser tomada se as opções forem claras, o prognóstico definido, as conseqüências para o feto e para a mãe antecipadas e os riscos adequadamente calculados, com anuência de toda a equipe e dos pais^{28,29}. Já foi afirmado que aquele médico que pretender arcar isolada e autonomamente com toda a conduta numa situação de risco cardiológico fetal deve ser excepcionalmente competente ou, o que é mais provável, excepcionalmente ingênuo²⁰.

O acompanhamento pré-natal de um feto portador de cardiopatia deve ser absolutamente dinâmico, isto é, deve ser baseado em estudos ecocardiográficos fetais, realizados seriadamente, ao longo do curso da gestação. As doenças congênitas do coração fetal podem ser passivas, ativas ou progressivas. As **cardiopatias passivas** são as que não se modificam no transcurso da vida intra-uterina e que não trazem alterações funcionais significantes nesta fase, como a drenagem venosa anômala de veias pulmonares, a transposição com septo fechado e a coartação aórtica; neste grupo, a repercussão hemodinâmica ocorre após o nascimento, com as modificações próprias do período pós-natal, como o fechamento do canal arterial e a queda da resistência pulmonar. As **cardiopatias ativas** são aquelas que apresentam componente de alteração funcional, como regurgitações valvares, insuficiência cardíaca, gradientes em lesões obstrutivas e arritmias, e que serão seguidas por exames seqüenciais^{58,59}. O 3º grupo é o de defeitos **potencialmente progressivos**, isto é, que tendem a modificar sua morfologia e função no decorrer da gestação, muitas vezes transformando-se em cardiopatia diversa da que foi inicialmente detectada⁶⁰. Exemplos de cardiopatias progressivas são a estenose valvar aórtica que, diagnosticada no 2º trimestre, pode progredir para atresia aórtica com atresia mitral e hipoplasia do ventrículo esquerdo (VE) no final da gravidez, ou a tetralogia de Fallot, que pode transformar-se numa atresia pulmonar com septo aberto ao fechar progressivamente a via de saída do ventrículo direito (VD), ou ainda a estenose valvar pulmonar, que pode se tornar crítica ao longo da vida intra-uterina, tendo inclusive potencial para chegar a atresia pulmonar com septo fechado, com hipodesenvolvimento secundário do VD. É imperioso enfatizar que se não forem realizados ecocardiogramas fetais seriados, essas modificações estruturais simplesmente deixarão de ser observadas, com possibilidade de previsões prognósticas errôneas em fases mais precoces

da gestação. Ainda dentro do enfoque do acompanhamento cardiológico dinâmico, deve ser mencionado o forame oval restritivo, que pode diminuir o fluxo para o átrio esquerdo, a valva mitral, o VE e a aorta, com conseqüente potencial para o estabelecimento da síndrome do coração esquerdo hipoplásico⁶¹. Quando intervenções que atuem no mecanismo primário desses defeitos estiverem disponíveis rotineiramente, o diagnóstico precoce e o seguimento atento serão os determinantes fundamentais do seu sucesso^{60,62}.

No que se refere às cardiopatias congênitas, o maior benefício trazido pelo diagnóstico pré-natal através da ecocardiografia fetal reside na possibilidade de planejar as ações a serem tomadas para receber o neonato cardiopata nas melhores condições possíveis de atendimento^{27,63-66}.

Quando o defeito estrutural detectado não pressupõe a possibilidade de sofrimento cardiológico no período neonatal por hipóxia ou insuficiência cardíaca, como a comunicação interventricular isolada, o defeito septal atrioventricular, a comunicação interatrial, a estenose pulmonar leve e a valva aórtica bicúspide pouco estenótica, não há necessidade de ser programado o nascimento em centro especializado ou do cardiologista pediátrico estar de sobreaviso urgente.

Por outro lado, quando o diagnóstico pré-natal for de cardiopatia grave, com potencial para manifestação clínica significativa no período neonatal imediato, por dependência da circulação pulmonar ou sistêmica da patência do canal arterial (atresia pulmonar, estenose pulmonar crítica, estenose aórtica severa, coarctação ou interrupção do arco aórtico, hipoplasia do VE), pela possibilidade de obstrução do retorno venoso pulmonar (drenagem venosa pulmonar anômala total infra-diafragmática), ou por circulação sistêmica e pulmonar em paralelo (transposição dos grandes vasos com septo fechado), o primeiro passo corresponde ao transporte intra-uterino do feto para um centro cardiológico, onde ele possa ser atendido imediatamente após o nascimento. Enquanto for possível e prudente, do ponto de vista obstétrico, sua permanência no ventre materno, tem-se a certeza de que o concepto está na melhor unidade de tratamento intensivo já concebida, o útero grávido. A decisão de realizar parto vaginal ou cesáreo é basicamente obstétrica, embora, quando operacionalmente for importante o estabelecimento de uma hora definida para o nascimento, para organizar a conduta cardiológica, pode ser preferida a cesareana.

Logo após o parto, assim, pode ser iniciada a infusão de prostaglandina E₁, nas cardiopatias cianóticas canal-dependentes, até que seja possível a realização de procedimentos paliativos por cateterismo terapêutico ou cirurgia (valvotomia pulmonar e/ou anastomoses sistêmico-pulmonares). Na hipoplasia do VE, o conhecimento prévio do diagnóstico permite a busca antecipada de doadores para eventual transplante cardíaco neonatal, dando tempo de compatibilizar a

existência de doador com a maturidade pulmonar fetal ou, na sua impossibilidade, o planejamento da cirurgia de Norwood⁶⁷⁻⁶⁹. Quando o diagnóstico ecocardiográfico pré-natal for de transposição dos grandes vasos, podem ser preparadas as condições para atrioseptostomia imediata no 1º dia de vida extra-uterina e/ou para a cirurgia de Jatene precoce, antes que ocorra deterioração clínica. Da mesma forma, o reconhecimento *in utero* de uma drenagem venosa pulmonar anômala total obstrutiva permite planejar o atendimento pós-natal imediato, por atrioseptostomia e/ou cirurgia definitiva.

Indiscutivelmente, a possibilidade de detectar e tratar alterações do ritmo cardíaco durante a vida intra-uterina constituiu-se num dos grandes avanços da cardiologia fetal. Embora a situação clínica mais freqüente seja a observação de arritmias benignas, como as extra-sístoles supraventriculares e mesmo ventriculares, que não exigem tratamento específico além da simples monitorização ecocardiográfica periódica, os distúrbios graves do ritmo cardíaco fetal, como a taquicardia atrial paroxística, o *flutter* atrial, a taquicardia ventricular e o BAV total são facilmente diagnosticados^{20,70,71}. Nestes casos, a freqüente presença de hidropsia não-imune, como manifestação de insuficiência cardíaca fetal, indica a necessidade de terapêutica urgente, devida à alta mortalidade que os caracteriza quando não tratados.

O manejo dos distúrbios do ritmo fetal exige um adequado ambiente hospitalar que possibilite monitorizar a mãe e o feto simultaneamente, e que tenha condições de permitir a realização de procedimentos fetais invasivos sob visão ecocardiográfica e de parto vaginal ou cesáreo, além de dispor de unidade de terapia intensiva neonatal para os casos em que a terapêutica seja indicada logo após o nascimento.

Estado atual da terapêutica cardiológica pré-natal

A terapêutica medicamentosa fetal por via transplacentária (materna) já é rotina em diversas situações clínicas, como as arritmias cardíacas e a insuficiência cardíaca. Além disso, a administração de drogas diretamente ao feto por cordocentese, sob visão ultra-sonográfica, também já faz parte da realidade atual do cardiologista fetal^{71,72}. Obviamente, o ambiente em que esse procedimento invasivo é realizado necessita ter equipamento adequado e a equipe envolvida deve ser experiente. Por outro lado, cada vez mais os princípios do conhecimento da farmacologia feto-maternal-placentária precisa ser aprofundado, com um balanço equilibrado dos riscos e vantagens de cada ação^{28,29}.

Como perspectiva de curto prazo, o cateterismo terapêutico intra-uterino deverá trazer a possibilidade de tratar precocemente algumas lesões estruturais com repercussão funcional significativa, partindo do princípio de que onde passa uma agulha, passa um cateter e um

balão. De fato, dois relatos do grupo de Londres^{60,62} e um de São Paulo demonstram a possibilidade de dilatar a valva aórtica *in utero* para aliviar lesões obstrutivas. É previsível que outras tentativas deverão ocorrer em um futuro próximo, em variados defeitos. Estudos experimentais paralelos são necessários para responder questões de ordem técnica ainda não esclarecidas.

A médio prazo, a abordagem cirúrgica direta do coração fetal deverá ser uma realidade^{73,74}. Para tal, deverão ser dominados os conhecimentos sobre a fisiologia placentária com o útero aberto, sobre a reutilização do líquido amniótico retirado durante a histerotomia, sobre circulação extracorpórea pré-natal e sobre a preservação miocárdica fetal^{35,65,72-87}. Inúmeros trabalhos de experimentação animal estão sendo desenvolvidos para buscar soluções para estes aspectos ainda não resolvidos^{75,76,87}. Em uma perspectiva futura mais distante, é lícito imaginar que os avanços da engenharia genética também terão seus reflexos no tratamento de alterações do desenvolvimento embriológico do coração humano⁸⁸.

A cardiologia fetal e o sistema de saúde

Diante do exposto, o que se propõe é uma abordagem multidisciplinar e abrangente das equipes de saúde envolvidas no atendimento pré-natal das gestantes de todos os níveis sócio-econômicos. Assim, os centros de saúde centrais ou periféricos, os ambulatórios da rede de atenção pré-natal, as maternidades, os hospitais obstétricos, os médicos generalistas, os ultra-sonografistas, os obstetras e pediatras, as enfermeiras e assistentes sociais, uma vez alertados sobre os fatores de risco para cardiopatias fetais, têm a responsabilidade de identificá-los na população com a qual têm contato. Esta ação corresponde ao nível I ou primário, acessível a todas as gestantes, em qualquer lugar do país. O passo seguinte é o encaminhamento dos casos com risco potencial de anormalidades cardíacas pré-natais para um estudo ecocardiográfico fetal. Esta etapa, denominada de nível II ou secundário, pode ser realizada em todos os centros que disponham de equipamento básico para ecografia obstétrica geral, desde que os médicos ultra-sonografistas se familiarizem com a imagem do coração fetal, ao menos do corte de 4-câmaras, facilmente obtido na maioria das pacientes. Os casos suspeitos, duvidosos ou indiscutivelmente anormais, então, devem ser referidos para um centro especializado em cardiologia fetal, para esclarecimento diagnóstico definitivo, planejamento da conduta cardiológica perinatal e, quando for o caso, terapêutica fetal indireta ou direta. Esta última etapa, obviamente, é característica do nível III ou terciário. Não há nenhuma dúvida de que esta conduta escalonada, a partir da população geral, pode significar um passo decisivo na busca da diminuição da morbi-mortalidade por doenças cardíacas na infância, o que, afinal, é uma das metas da atenção primária.

Referências

1. Ferencz C, Villasenor AC - Epidemiology of cardiovascular malformations: the state of the art. *Cardiol Young* 1991; 1: 264-84.
2. Glauser TA, Rorke LB, Weinberg PM, Clancy RR - Acquired neuropathologic lesions associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 1991; 85: 991-9.
3. Glauser TA, Rorke LB, Weinberg PM, Clancy RR - Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 1990; 85: 984-7.
4. Carlgren LE, Ericson A, Kallén B - Monitoring of congenital cardiac defects. *Pediatr Cardiol* 1987; 8: 247-56.
5. Groenenberg IAL, Wladimiroff JW, Hop WCJ - Fetal cardiac and peripheral arterial flow velocity waveforms in intrauterine growth retardation. *Circulation* 1989; 80: 1711-7.
6. Rizzo G, Arduini D - Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 876-82.
7. Rizzo G, Arduini D, Romanini C, Mancuso S - Doppler echocardiographic assessment of atrioventricular velocity waveforms in normal and small-for-gestational age fetuses. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 65-9.
8. Berg KA, Clark EB, Astemborski JA, Boughman JA - Prenatal detection of cardiovascular malformations by echocardiography: an indication for cytogenetic evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 477-81.
9. Bum J - Genetic advances in paediatric cardiology. *Curr Opin Cardiol* 1988; 3:43-9.
10. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LW - Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr* 1989; 114: 79-86.
11. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Clark EB - Maternal diabetes and cardiovascular malformations: predominance of double outlet right ventricle and truncus arteriosus. *Teratology* 1990; 41: 319-26.
12. Gutgesell HP, Speer ME, Rosenberg HS - Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation* 1980; 61: 441-50.
13. Leslie J, Shen SC, Strauss L - Hypertrophic cardiomyopathy in a midtrimester fetus born to a diabetic mother. *J Pediatr* 1982; 100: 631-2.
14. Zielinsky P - Prenatal diagnosis of cardiac abnormalities in fetuses of diabetic mothers. *Ann. IIIrd Int Fetal Cardiol Symp, Bangkok* 1989.
15. Zielinsky P - Maternal diabetes as a risk factor for transient hypertrophic cardiomyopathy in the fetus: prenatal echocardiographic diagnosis. *Int J Card Imaging* 1990; 5: 11.
16. Zielinsky P, Hagemann LL, Daudt L - Transient fetal hypertrophic cardiomyopathy: a prenatal echocardiographic study. *Ann 4th Int Fetal Cardiology Symp, Tokyo* 1990.
17. Zielinsky P, Hagemann LL, Daudt LE - Diagnóstico pré-natal da miocardiopatia hipertrofica fetal: avaliação ecocardiográfica de 25 casos. *Rev Bras Ecocard* 1990; 3: 41.
18. Zielinsky P, Hagemann LL, Daudt LE - Miocardiopatia hipertrofica no feto: Estudo de 25 casos detectados pela ecocardiografia pré-natal. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55: B96.
19. Zielinsky P - Role of prenatal echocardiography in the study of hypertrophic cardiomyopathy in the fetus. *Echocardiography* 1991; 8: 661-8.
20. Kleinmann CS, Copel JA - Electrophysiological principles of fetal antiarrhythmic therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 286-97.
21. Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Anderson RH, Tynan MJ - Familial recurrence of congenital heart disease in a prospective series of mothers referred for fetal echocardiography. *Am J Cardiol* 1986; 58: 332-7.
22. Berg KA, Astemborski JA, Boughman JA, Ferencz C - Congenital cardiovascular malformations in twins and triplets from a population-based study. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1461-3.
23. Boughman JA, Berg KA, Astemborski JA et al - Familial risks of defects assessed in a population-based epidemiologic study. *Am J Med Genetics* 1987; 26: 839-49.
24. Brenner JI, Berg KA, Schneider DS, Clark DS, Clark EB, Boughman JA - Cardiac malformations in relatives of infants with hypoplastic left heart syndrome. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1492-4.
25. Zellers TM, Driscoll DJ, Michels VV - Prevalence of significant congenital heart defects in children of parents with Fallot's tetralogy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 523-5.
26. Hoyme HE, Jones KL, Dixon SD et al - Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. *Pediatrics* 1990; 85: 743-7.
27. Lang D, Oberhoffer R, Cook A et al - Pathologic spectrum of malformations of the tricuspid valve in prenatal and neonatal life. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1161-7.
28. Ward RM - Maternal drug therapy for fetal disorders. *Semin Perinatol* 1992; 16: 12-20.
29. Ward RM - Maternal-placental-fetal unit: Unique problems of pharmacologic study. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 1075-87.
30. Day NL, Richardson G, Robles N et al - Effect of prenatal alcohol exposure on growth and morphology of offspring at 8 months of age. *Pediatrics* 1990; 85: 748-52.
31. Huhta JC, Cohen AW, Wood DC - Premature constriction of the ductus arteriosus. *J Am Soc Echo* 1990; 3: 30-4.

32. Klujso MCC, Hagemann L, Zielinsky P, Luz JH - Hipertensão pulmonar persistente iatrogênica. An XXVII Congr Bras Pediatr 1991; AN/455: 167.
33. Zielinsky P, Rossi P^o RI - Miocardiopatia dilatada fetal: diagnóstico e terapêutica pré-natais. Arq Bras Cardiol 1988; 51: 123.
34. Machado MVL, Tynan MJ, Curry PVL, Allan LD - Fetal complete heart block. Br Heart J 1988; 60: 512-5.
35. Scagliotti EI, Shimokoci DD, Pringle KG - Permanement cardiac pacemaker implant in the fetal lamb. PACE 1987; 10: 1253-6.
36. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA - Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. J Am Coll Cardiol 1991; 91: 1360-6.
37. Sholler GF, Walsh EP - Congenital complete heart block in patients without anatomic cardiac defects. Am Heart J 1989; 118: 1193.
38. Taylor PV, Scott JS, Gerlis LM, Esscher E, Scott O - Maternal antibodies against cardiac antigens in congenital complete heart block. N Engl J Med 1986; 315: 667-72.
39. De Vore GR, Donnerstein R, Kleinman C, Platt L, Hobbins J - Fetal echocardiography. II. The diagnosis and significance of a pericardial effusion in the fetus using real time-directed M-mode ultrasound. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 693-700.
40. De Vore GR, Siassi B, Platt LD - Fetal echocardiography. IV. M - mode assessment of ventricular size and contractility during the second and third trimesters of pregnancy in the normal fetus. Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 981-8.
41. Sahn DJ, Lange LW, Allen HD et al - Quantitative real-time cross-sectional echocardiography in the developing normal human fetus and newborn. Circulation 1980; 62: 588-97.
42. Al-Gazali W, Chapman MG, Chita SK, Crawford DC, Allan, LD - Doppler assessment of umbilical artery blood flow for the prediction of outcome in fetal cardiac abnormality. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94: 742-5.
43. Mires G, Dempster J, Patel NB, Crawford JW - The effect of fetal heart rate on umbilical artery flow velocity waveforms. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94: 665-9.
44. Reed KL - Doppler ultrasound studies of human fetal blood flow. Circulation 1989; 80: 1914-7.
45. Reed KL, Appleton CP, Anderson CF, Shenker L, Sahn DJ - Doppler studies of vena cava flows in human fetuses. Insights into normal and abnormal cardiac physiology. Circulation 1990; 81: 498-505.
46. Shenker L, Reed KL, Marx GR, Donnerstein RL, Allen HD, Anderson CF - Fetal cardiac Doppler flow studies in prenatal diagnosis of heart disease. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 1267-73.
47. Van Der Mooren K, Barendregt LG, Wladimiroff JW - Fetal atrioventricular and out-flow tract flow velocity waveforms during normal second half of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 668-74.
48. Chiba Y, Kanzaki T, Kobayashi H, Murakami M, Yutani C - Evaluation of fetal structural heart disease using color flow mapping. Ultrasound Med Biol 1990; 16: 221-9.
49. Sharland GK, Chita SK, Allan LD - The use of color Doppler in fetal echocardiography. Int J Cardiol 1990; 28: 229-36.
50. Wladimiroff JW, Huisman TWA, Stewart PA - Fetal cardiac flow velocities in the late 1st trimester of pregnancy: a transvaginal doppler study. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1357-9.
51. Martin GR, Ruckman RN - Fetal echocardiography: a large clinical experience and follow-up. J Am Soc Echo 1990; 3: 4-8.
52. Meyer RA, Hagler D, Huhita J et al - Guidelines for physician training in fetal echocardiography: recommendations of the Society of Pediatric Echocardiography Committee on Physician Training. J Am Soc Echo 1990; 1-3.
53. Nimrod C, Nicholson S, Marchin G, Harder J - In utero evaluation of fetal cardiac structure: a preliminary report. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 516-8.
54. Zielinsky P, Rossi P^o R, Schwartzman M, Rodrigues R - Experiência inicial com o diagnóstico anátomo-funcional das estruturas cardíacas do feto humano pela Doppler-Ecocardiografia. Arq Bras Cardiol 1987; 49: 114.
55. Zielinsky P - Detecção pré-natal de cardiopatias congênitas e adquiridas através da doppler-ecocardiografia fetal. An XII Congr Bras Cardiol Pediatr, Rio de Janeiro 1989; 36.
56. Zielinsky P - Diagnóstico intra-uterino de anormalidades cardíacas fetais através da doppler ecocardiografia pré-natal. Arq Bras Cardiol 1989; 53: 155.
57. Mauser I, Deutinger J, Bernaschek G - Prenatal diagnosis of a complex fetal cardiac malformation associated with asplenia. Br Heart J 1991; 65: 293-5.
58. Araújo LML, Schmidt KG, Silverman NH, Finkbeiner WE - Prenatal detection of truncus arteriosus by ultrasound. Pediatr Cardiol 1987; 8: 261-3.
59. Momma K, Ando M, Takao A, Miyagawa S - Fetal cardiovascular morphology of truncus arteriosus with or without truncal valve insufficiency in the rat. Circulation 1991; 83: 2094-100.
60. Sharland GK, Chita SK, Fagg NLK et al - Left ventricular dysfunction in the fetus: relation to aortic valve anomalies and endocardial fibroelastosis. Br Heart J 1991; 66: 419-24.
61. Chobot V, Homberger LK, Hagen-Ansert S, Sahn DJ - Prenatal detection of restrictive foramen ovale. J Am Soc Echo 1990; 3: 15-9.
62. Maxwell D, Allan L, Tynan MJ - Balloon dilation of the aortic valve in the fetus: a report of two cases. Br Heart J 1991; 65: 256-8.
63. Allan L, Crawford DC, Anderson RH, Tynan M - Spectrum of congenital heart disease detected echocardiographically in prenatal life. Br Heart J 1985; 54: 523-6.
64. Reed KL - Cyanotic disease in the fetus. J Am Soc Echo 1990; 3: 9-14.
65. Verrier ED - Fetal cardiac surgery. Ann Card Surg 1989; 3-7.
66. Zielinsky P - Cardiologia fetal: experiência pessoal com 315 casos estudados por ecocardiografia pré-natal. An XXVII Congr Bras Pediatr 1991; AO/154: 91.
67. Hehrlein FW, Netz H, Moosdorf R et al - Pediatric heart transplantation for congenital heart disease and cardiomyopathy. Ann Thorac Surg 1991; 52: 112-7.
68. Sahn DJ, Shenker L, Kathryn LR, Valdes-Cruz LM, Sobonya R, Anderson C - Prenatal ultrasound diagnosis of hypoplastic left heart syndrome in utero associated with hydrops fetalis. Am Heart J 1982; 104: 1368-72.
69. Silverman NH, Enderlein MA, Golbus MS - Ultrasonic recognition of aortic valve atresia in utero. Am J Cardiol 1984; 53: 391-2.
70. Case C, Willes H, Gillette P, Oslizlok PA - Fetal and neonatal dysrhythmia associated with a ventricular aneurysm. Am Heart J 1989; 118: 849-51.
71. Zielinsky P - Alterações do ritmo cardíaco no feto humano: impacto da ecocardiografia pré-natal no diagnóstico e no manejo terapêutico. Rev Bras Ecocard 1991; 4: TO-21.
72. Copel JA, Cullen MT, Grannum PA, Hobbins JC - Invasive fetal assessment in the antepartum period. Obst Gynecol Clin North Am 1990; 17: 201-21.
73. Adzick NS, Flake AW, Harrison MR - Recent advances in prenatal diagnosis and treatment. Pediatr Clin North Am 1985; 32: 1103-7.
74. Harrison MR, Adzick NS - The fetus as a patient. Surgical considerations. Ann Surg 1991; 213: 279-91.
75. Adzick NA, Harrison MR, Slate RK, Glick PL, Villa RL - Surface cooling and rewarming the fetus: a technique for experimental fetal cardiac operation. Surg Forum 1984; 85: 313-6.
76. Bical O, Gallix P, Toussaint M et al - Intrauterine versus postnatal repair of created pulmonary artery stenosis in the lamb. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 685-90.
77. Carpenter RJ, Strasburger JF, Garson A, Smith RT, Russel L - Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block. J Am Coll Cardiol 8: 1434-36.
78. Fishman NH, Hof RB, Rudolph AR, Heymann MA - Models of congenital heart disease in fetal lambs. Circulation 1978; 58: 354-64.
79. Hawkins JA, Paape KL, Adkins TP, Shaddy RE, Gay WA - Extracorporeal circulation in the fetal lamb. Effects of hypothermia and perfusion rate. J Cardiovasc Surg 1991; 32: 295-300.
80. Lee FY, Assad RS, O'Hare RE, Hanley FL - Cardiopulmonary bypass in the isolated in-situ lamb placenta: hemodynamic characteristics. Circulation 1990; 82(Suppl III): III-151.
81. Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, Stern M, Harrison MR - Studies on fetal wound healing. Ann Surg 1991; 213: 292-6.
82. Richter RC, Slate RK, Rudolph AM, Turley K - Fetal blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass in utero. J Cardiovasc Surg 1985; 26: 86.
83. Sabik JF, Assad RS, Hanley FK - Prostaglandin synthesis inhibition prevents placental dysfunction. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103: 733-42.
84. Silverman NH, Schmidt KG - Ventricular volume overload in the human fetus: observations from fetal echocardiography. J Am Soc Echo 1990; 3: 20-9.
85. Slate RK, Richter RC, Rudolph AM, Turley K - Cardiopulmonary bypass in fetal lambs: a technique for intrauterine cardiac surgery. Circulation 1984; 70(Suppl II): II-285.
86. Slate RK, Stevens MB, Verrier ED, Silverman NH, Rudolph AM, Turley K - Intrauterine repair of pulmonary stenosis in fetal sheep. Surg Forum 1985; 36: 246-8.
87. Turley K, Vlahakes GJ, Harrison MR, Hanley F, Uhlig PN, Ehert PA - Intrauterine cardiothoracic surgery: the fetal lamb model. Ann Thorac Surg 1982; 34:422-6.
88. Swain JL - Gene therapy. A new approach to the treatment of cardiovascular disease. Circulation 1989; 80: 1495-6.