

Malformações Detectadas pelo Ultrassom Abdominal em Crianças com Cardiopatia Congênita

Malformations Detected by Abdominal Ultrasound in Children with Congenital Heart Disease

Rosana Cardoso Manique Rosa¹, Rafael Fabiano Machado Rosa¹⁻³, José Antônio Monteiro Flores⁴, Eliete Golendziner⁴, Ceres Andréia Vieira de Oliveira⁵, Marileila Varella-Garcia⁶, Giorgio Adriano Paskulin^{1,2,7}, Paulo Ricardo Gazzola Zen^{1,2,7}

Programa de Pós-graduação em Patologia, Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA)¹, Porto Alegre; Laboratório de Citogenética, UFCSA², Porto Alegre; Genética Clínica, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV)³, Porto Alegre; Departamento de Radiologia Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA)/ Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA)⁴, Porto Alegre; Instituto de Educação e Pesquisa, Hospital Moinhos de Vento⁵, Porto Alegre; Divisão de Oncologia Médica, University of Colorado Anschutz Medical Campus⁶, Aurora, Colorado, USA; Genética Clínica, UFCSA e CHSCPA⁷, Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Malformações extracardíacas podem estar presentes em pacientes com cardiopatia congênita (CC), trazendo maior risco de comorbidade e mortalidade.

Objetivo: Verificar a frequência e os tipos de anormalidades abdominais detectadas em crianças com e sem CC através do ultrassom abdominal (USA), comparar os pacientes quanto a seus achados dismórficos/citogenéticos e realizar uma estimativa do custo-benefício da triagem pelo USA.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal com controle. Os casos consistiram de pacientes com CC admitidos pela primeira vez em uma unidade de terapia intensiva pediátrica; os controles consistiram de crianças sem CC submetidas ao USA no hospital logo após cada caso. Todos os pacientes com CC foram submetidos ao USA, ao cariótipo de alta resolução e à hibridização *in situ* fluorescente (FISH) para microdeleção 22q11.2.

Resultados: USA identificou anormalidades clinicamente significativas em 12,2% dos casos e em 5,2% dos controles ($p = 0,009$), com um poder de significância de 76,6%. A maioria das malformações com significado clínico foi de anomalias renais (10,4% nos casos e 4,9% nos controles, $p = 0,034$). No Brasil, o custo de um exame de USA pelo Sistema Único de Saúde é de 21 dólares. Uma vez que anormalidades clinicamente significativas foram observadas em um a cada 8,2 pacientes com CC, o custo para identificar uma criança afetada foi de 176 dólares.

Conclusão: Pacientes com CC apresentam uma frequência significativa de anomalias detectadas pelo USA, um método diagnóstico barato e não invasivo, com boa sensibilidade. O custo da triagem para esses defeitos é consideravelmente menor que o custo para tratar as complicações do diagnóstico tardio de malformações abdominais, como a doença renal. (Arq Bras Cardiol 2012;99(6):1092-1099)

Palavras-chave: Ultrassonografia; Criança; Cardiopatias Congênicas; Síndrome de DiGeorge; Anormalidades Urogenitais; Aberrações Cromossômicas.

Abstract

Background: Extracardiac malformations may be present in patients with congenital heart disease (CHD), bringing greater risk of comorbidity and mortality.

Objective: Verify frequency and types of abdominal abnormalities detected in children with and without CHD through an abdominal ultrasound (AUS), compare the patients in relation to their dysmorphic/cytogenetic findings and perform an estimative of the cost-effectiveness of the screening through AUS.

Methods: We conducted a cross-sectional study with a control cohort. The cases consisted of patients with CHD admitted for the first time in a pediatric intensive care unit; the controls consisted of children without CHD who underwent AUS at the hospital shortly thereafter a case. All patients with CHD underwent AUS, high-resolution karyotype and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) for microdeletion 22q11.2.

Results: AUS identified clinically significant abnormalities in 12.2% of the cases and 5.2% of controls ($p = 0.009$), with a power of significance of 76.6%. Most malformations with clinical significance were renal anomalies (10.4% in cases and 4.9% in controls; $p = 0.034$). In Brazil, the cost of an AUS examination for the Unified Health System is US\$ 21. Since clinically significant abnormalities were observed in one in every 8.2 CHD patients, the cost to identify an affected child is calculated as approximately US\$ 176.

Conclusion: Patients with CHD present a significant frequency of abdominal abnormalities detected by AUS, an inexpensive and noninvasive diagnostic method with good sensitivity. The cost of screening for these defects is considerably lower than the cost to treat the complications of late diagnoses of abdominal malformations such as renal disease. (Arq Bras Cardiol 2012;99(6):1092-1099)

Keywords: Ultrasonography; Child; Heart Defects, Congenital; DiGeorge Syndrome; Urogenital Abnormalities; Chromosome Aberrations.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Paulo Ricardo Gazzola Zen •

Rua Sarmento Leite, 245, 403, Centro. CEP 90050-170, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: paulozen@ufcsa.edu.br

Artigo recebido em 01/10/11; revisado em 01/10/11; aceito em 23/04/12.

Introdução

A Cardiopatia Congênita (CC) é considerada a anormalidade congênita mais prevalente, representando cerca de 40% de todos os defeitos ao nascimento¹⁻⁴. A CC grave e moderadamente grave, necessitando cuidados intensivos e cirurgias complexas, e resultando em maiores comorbidades neurológicas no pós-operatório, representam cerca de 3-6 de cada 1.000 nascidos vivos^{2,5,6}. Malformações extracardíacas, como as malformações abdominais, associadas ou não a síndromes genéticas, são observadas em 50-70% dos casos de CC, e apresentam um risco maior de comorbidade e mortalidade, tornando mais arriscada a cirurgia cardíaca^{3,7-9}. Pacientes afetados com essas malformações podem exigir também intervenções cirúrgicas ou clínicas, independentemente da doença cardíaca⁷.

A importância e a relação custo-benefício da triagem de crianças com CC procurando anomalias extracardíacas através de exames complementares como ultrassom abdominal (USA) são reconhecidas, mas poucos estudos têm avaliado diretamente essa abordagem^{9,10}. A informação limitada levou à investigação atual com o objetivo de identificar a frequência e tipos de malformações abdominais em pacientes com CC submetidos ao USA em um hospital de referência do sul do Brasil. Além disso, comparamos os pacientes em relação aos achados dismórficos/citogenéticos e realizamos uma estimativa da relação custo-benefício da triagem de crianças com CC, através de imagem abdominal.

Métodos

Coortes de pacientes

Neste estudo transversal com controle, os casos foram compostos por pacientes com CC e os controles por pacientes sem sinais clínicos ou evidência dessa malformação. A coorte de casos foi descrita detalhadamente em Rosa e cols.¹¹ e incluiu 164 pacientes consecutivos com CC hospitalizados pela primeira vez na unidade de cuidados intensivos (UTI) cardíaca de um hospital pediátrico. Em todos os pacientes foi realizado com sucesso USA, cariótipo de alta resolução por banda GTG (550 bandas) e hibridização *in situ* fluorescente (FISH) para síndrome de deleção 22q11. Os pacientes também foram classificados de acordo com o tipo anatômico da CC, com base no principal defeito cardíaco, em portadores de defeitos septais, cianóticos, complexos e conotrunciais. A classificação considerou os resultados da ecocardiografia e do cateterismo/cirurgia. O USA foi realizado como parte da avaliação clínica desses pacientes.

Os controles foram os dois primeiros pacientes sem sinais clínicos ou evidência de malformação cardíaca, que foram submetidos ao USA imediatamente após os pacientes com CC (casos) no Departamento de Radiologia do hospital. Todos apresentavam sintomas abdominais ou suspeita de alteração abdominal. Os controles foram identificados por meio do cadastro utilizado para agendamento e conclusão de relatórios de exames. Pacientes com dados clínicos incompletos ou cirurgia abdominal antes do USA foram excluídos.

Protocolo

Um protocolo clínico padrão foi aplicado aos casos para recolher dados como sexo, idade ao momento da avaliação, origem, razão para a admissão na UTI, tipo de CC, tempo de hospitalização e evolução clínica (melhora ou morte durante a hospitalização). Posteriormente, esses pacientes também foram avaliados por um geneticista clínico com o objetivo de determinar a presença ou não de características síndrômicas, determinadas por características dismórficas e outras anomalias identificadas no exame físico, mas sem o conhecimento prévio do tipo de CC e da presença de anormalidades extracardíacas detectadas por exames complementares¹². Com base nesse exame clínico, os pacientes foram agrupados em quatro categorias: síndrome clássica (isto é, um aspecto síndrômico definido, como a síndrome de Down), síndrome indefinida (um aspecto síndrômico, mas sem diagnóstico definido), CC associada à dismorfia (um paciente não síndrômico com apenas algumas dismorfias), e CC isolada. Anomalias extracardíacas detectadas por exames complementares (além das detectadas no USA), quando presentes, também foram registradas.

As informações sobre os controles foram coletadas no Departamento de Radiologia e nos prontuários do hospital, seguindo um protocolo padrão. Esses dados consistiram de idade e sexo dos pacientes, origem, razão para a realização do USA, origem do pedido do exame (hospital, emergência ou ambulatório) e resultados. A ausência de sinais clínicos ou evidência de CC foi confirmada pela análise dos prontuários dos pacientes.

O USA nos casos e controles foi realizado por dois radiologistas pediátricos. As anormalidades abdominais detectadas foram classificadas de acordo com sua gravidade (com base nos critérios adotados por Czeizel¹³), em anomalias clinicamente significativas e alterações menores. Alterações menores foram consideradas variações normais e clinicamente irrelevantes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital.

Processamento de dados e análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o programa SPSS versão 12.0 para Windows. O teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para comparar proporções; o teste *t* de Student para amostras independentes foi utilizado para comparar as médias entre os grupos com e sem CC. Em caso de assimetria, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. A medida de efeito utilizada foi a razão de chances com intervalo de confiança de 95%. A significância foi considerada quando $p < 0,05$, para um intervalo de 95%.

Também foi realizada uma estimativa da relação custo-benefício do exame através do USA como método de triagem entre os pacientes com CC, tendo em conta o custo do exame no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), sistema público de saúde brasileiro que atende à maioria dos pacientes da amostra. Esta abordagem foi realizada de forma semelhante a Gonzalez e cols.⁹.

Resultados

Dados gerais

Entre os pacientes com CC, 54,2% eram do sexo masculino, com idades entre 1 dia e 150 meses (mediana de 8 meses). No grupo controle, 55,5% eram do sexo masculino e a idade variou entre 15 dias e 193 meses (mediana de 71 meses). A diferença entre as idades dos dois grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A maioria dos indivíduos dos casos era proveniente de cidades do interior do Estado do Rio Grande do Sul (54,3%), enquanto a maioria dos indivíduos controle (51,4%) veio de Porto Alegre, capital do Estado, onde se situa o hospital (Tabela 1).

Ao exame físico, os pacientes com CC foram classificados como apresentando síndrome clássica (21,3%), síndrome indefinida (12,2%), CC associada com características dismórficas (65,9%) e CC isolada (0,6%). No total, 33,5% das crianças apresentavam características síndrômicas. O tipo anatômico de CC mais comum foi a comunicação interventricular, observada em 16,5% dos casos (Tabela 2). Oitenta e cinco pacientes (51,8%) tinham defeito septal; 53 (32,3%), CC cianótica; 52 (31,7%), CC complexa; e 39 (23,8%), malformação conotruncal. O momento do diagnóstico da CC ocorreu especialmente no período perinatal (54,1% dos casos), e apenas 9,4% tiveram o diagnóstico no período pré-natal. Entre os pacientes com CC, 42 (25,6%) tiveram outras malformações congênitas maiores, além das anormalidades cardíacas e abdominais. O cariótipo foi anormal em 24 pacientes (14,6%) com CC; a trissomia 21 para síndrome de Down foi a anomalia mais comum (83,3%). Quatro pacientes (2,4%) apresentaram microdeleção 22q11 pela FISH (Tabela 3).

O pedido de USA para os pacientes do grupo controle veio do ambulatório em 43,3% dos casos; da emergência, em 29,6%; e da hospitalização, em 27,1% dos pacientes. As principais razões para indicação do USA foram dor abdominal (36% dos pedidos); suspeita de anomalia do trato urinário (16,5%); suspeita de infecção (14,7%); suspeita de neoplasia maligna (12,5%); e suspeita de refluxo gastroesofágico (11,8%). Em 56 dos 328 pacientes controles, as razões para o exame não puderam ser identificadas.

Resultados do USA

Anormalidades no USA foram identificadas em 15,9% dos pacientes com CC e em 7,3% dos controles, uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,005$). Diferentemente dos controles, nenhum dos pacientes com CC apresentava sintomas abdominais. Anormalidades com significado clínico foram observadas em 12,2% dos casos e 5,2% dos controles ($p = 0,009$), com poder de significância de 76,6%. Verificamos maior significância quando comparamos os pacientes com CC com controles sem suspeita de malformação do trato urinário ($p = 0,002$). As malformações importantes com significância clínica consistiram especialmente de anormalidades renais (10,4% dos casos e 4,9% dos controles) ($p = 0,034$) (Tabela 3).

Malformações com significância clínica foram identificadas em 20% dos pacientes com CC e característica síndrômica e em 8,3% dos pacientes com CC, mas sem característica síndrômica, um valor próximo da significância ($p = 0,055$). No entanto, a frequência de malformações abdominais com significância clínica no grupo com CC e característica síndrômica foi significativamente maior do que nos controles (5,2%; $p = 0,0006$). Além disso, anormalidades clinicamente significativas no USA foram encontradas em 26,2% dos pacientes com CC e outras malformações extracardíacas maiores, valor significativamente maior que os 7,4% dos pacientes com CC sem essas anormalidades maiores ($p = 0,003$).

Malformações abdominais significativas no USA foram identificadas em 10 das 74 (13,5%) crianças com defeito septal; em 7 de 53 (13,2%) com CC cianótica; em 5 de 39 (12,8%) com CC conotruncal, e em 7 de 52 (13,5%) com CC complexa. Não houve diferença entre cada subgrupo de pacientes com CC e os demais pacientes.

Ocorreram cinco óbitos durante a hospitalização entre os pacientes com CC. Desses, um apresentava malformações abdominais com significância clínica, detectada pelo USA. A mediana do tempo de permanência na UTI dos pacientes com CC sem malformações abdominais foi de três dias (1-73 dias),

Tabela 1 – Características demográficas da amostra

| Características | Grupos | | P |
|---------------------------------|--------------------|------------------------|---------|
| | Casos (n = 164) | Controles (n = 328) | |
| Idade* (meses) | 8,4 (1,25 – 41,9) | 71,5 (23,8 – 106,8) | < 0,001 |
| Sexo | (n = 164) | (n = 328) | 0,873 |
| Masculino | 89 (54,3%) | 182 (55,5%) | |
| Feminino | 75 (45,7%) | 146 (44,5%) | |
| Origem | (n = 164) | (n = 290) | < 0,001 |
| Porto Alegre | 26 (15,9%) | 149 (51,4%)*** | |
| Cidades próximas a Porto Alegre | 39 (23,8%) | 115 (39,7%)*** | |
| Cidades do interior do RS** | 89 (54,3%)*** | 24 (8,3%) | |
| Outros estados do Brasil | 10 (6,1%)*** | 2 (0,7%) | |

* Mediana (P25-P75); ** RS: Estado de Rio Grande do Sul; *** Significância estatística pelo teste de resíduos ajustados ($p < 0,05$).

Tabela 2 - Tipos de cardiopatia congênita e resultados do ultrassom abdominal

| Tipos de malformações cardíacas* | Anormalidades com significado clínico n (%) | Variante da normalidade n (%) | Normal n (%) | TOTAL |
|----------------------------------|---|-------------------------------|--------------|-------|
| CIV | 6 (22,2) | - | 21 (77,8) | 27 |
| CAV | 4 (23,5) | 1 (5,9) | 12 (70,6) | 17 |
| TOF | 3 (21,4) | - | 11 (78,6) | 14 |
| CoAo | 2 (11,1) | - | 16 (88,9) | 18 |
| DAP | 1 (9,1) | 1 (9,1) | 1 (9,1) | 11 |
| TGA | 1 (10) | - | 9 (90) | 10 |
| Atresia tricúspide | 1 (25) | - | 3 (75) | 4 |
| Anomalia de Ebstein | 1 (33,3) | - | 2 (66,7) | 3 |
| Tronco arterioso | 1 (33,3) | - | 2 (66,7) | 3 |
| CIA | - | 2 (6,7) | 28 (93,3) | 30 |
| HLH | - | 1 (16,7) | 5 (83,3) | 6 |
| AP+CIV | - | 1 (25) | 3 (75) | 4 |
| AP+SI | - | - | 3 (100) | 3 |
| DSVS | - | - | 3 (100) | 3 |
| Anel subaórtico | - | - | 3 (100) | 3 |
| RVPAT | - | - | 2 (100) | 2 |
| Duplo arco aórtico | - | - | 1 (100) | 1 |
| Estenose aórtica | - | - | 1 (100) | 1 |
| DSVE | - | - | 1 (100) | 1 |
| Cor triatriatum | - | - | 1 (100) | 1 |
| Artéria coronariana anômala | - | - | 1 (100) | 1 |
| Insuficiência mitral | - | - | 1 (100) | 1 |
| TOTAL | 20 | 6 | 138 | 164 |

*CIV: comunicação interventricular; CAV: comunicação atrioventricular; TOF: Tetralogia de Fallot; CoAo: coarctação da aorta; DAP: duto arterioso persistente; TGA: transposição de grandes artérias; CIA: comunicação interatrial; HLH: coração esquerdo hipoplásico; AP+CIV: atresia pulmonar com comunicação interventricular; AP+SI: atresia pulmonar com septo intacto; DSVD: dupla via de saída do ventrículo direito; RVPAT: retorno venoso pulmonar anômalo total; DSVE: dupla via de saída do ventrículo esquerdo.

enquanto entre aqueles com anomalias detectadas pelo USA foi significativamente maior, 6 dias (1-95 dias; teste de Mann-Whitney, $p = 0,041$).

No SUS, Brasil, o custo de um ultrassom abdominal é de cerca de US\$ 21. Em 20 dos 164 pacientes com CC, o USA revelou anormalidades com significância clínica, ou seja, uma em cada 8,2 crianças. Assim, o custo para identificar um paciente com alteração abdominal clinicamente significativa entre pacientes com CC foi estimado em US\$ 176.

Discussão

Estudos realizados antes da década de 1980, avaliando a presença de anormalidades extracardíacas em pacientes com CC, apresentavam limitações importantes. Eles foram realizados em épocas em que as avaliações cardíacas e extracardíacas utilizando ultrassom não estavam disponíveis de forma rotineira¹⁴⁻¹⁷. Em uma análise da literatura, apenas

duas publicações em inglês foram encontradas com objetivo similar ao nosso estudo, que foi avaliar a presença de malformações abdominais em pacientes com CC através do USA^{9,10}. Em contraste, nosso estudo foi o único em que todos os pacientes com CC foram submetidos ao USA, cariótipo de alta resolução e FISH para detecção de microdeleção 22q11.2, e todos foram examinados por um geneticista clínico^{7,8-10,18-30}.

Os indivíduos dos casos e controle diferiram em relação à idade, conforme esperado segundo suas condições clínicas. Os casos com CC, precisamente por causa dessa comorbidade, tenderam a ter uma doença mais importante que aqueles sem essa anomalia e, portanto, foram avaliados mais precocemente. A UTI pediátrica, onde esses pacientes foram tratados, é um centro de referência regional para doenças cardíacas; assim, os pacientes com CC tiveram a sua origem especialmente de cidades do interior do Estado do Rio Grande do Sul. Os indivíduos controles, no entanto,

Tabela 3 - Resultados de ultrassom abdominal

| RESULTADOS DO ULTRASSOM | CASOS | | | | | | | CONTROLES |
|---|----------------------|------|------|------|-----------|-----------|----------|-----------|
| | KTP* e FISH* normais | +21* | +18* | XXX* | dup(17p)* | add(18p)* | 22q11DS* | |
| NORMAL | 117 | 16 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 304 |
| ANORMAL | 19 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 24 |
| Variante da normalidade | 4 | 1 | - | - | - | - | 1 | 7 |
| Rins assimétricos | 2 | 1 | - | - | - | - | - | 5 |
| Baço acessório | 2 | - | - | - | - | - | 1 | - |
| Baço com cisto único | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| Cisto hepático | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| Com significância clínica | 15 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 17 |
| Distensão leve da pelve renal | 4 | 2 | - | - | - | - | - | 6 |
| Dilatação moderada do sistema pielocalicial renal | 2 | - | - | - | - | - | 1 | 1 |
| Rim multicístico | 2 | 1 | - | - | - | - | - | - |
| Duplicação da pelve renal | 2 | - | - | - | - | - | - | 5 |
| Rim ectópico | 1 | - | - | - | - | - | - | 3 |
| Agenesia renal unilateral | - | - | - | - | - | - | 1 | - |
| Hipoplasia renal | 1 | - | - | - | - | - | - | - |
| Proeminência das pirâmides renais | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| Situs inversus abdominalis | 2 | - | - | - | - | - | - | - |
| Vesícula biliar multiloculada | 1 | - | - | - | - | - | - | 1 |
| TOTAL | 136 | 20 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 328 |

*KTP: cariótipo de alta resolução por banda GTG; FISH: hibridação fluorescente in situ; +21: trissomia livre do cromossomo 21; +18: trissomia livre do cromossomo 18; XXX: trissomia livre do cromossomo X; dup(17p): duplicação do braço curto do cromossomo 17; add(18p): material cromossômico adicional no braço curto do cromossomo 18; 22q11DS: síndrome de deleção 22q11.2.

foram representados especialmente por residentes da cidade do hospital (Porto Alegre) ou área metropolitana.

Em nosso estudo, houve uma associação entre CC e anormalidades com significância clínica, identificadas no USA (12,2% em pacientes cardíacos e 5,2% nos controles, $p = 0,009$). Esse resultado apresentou uma significância maior devido ao fato de que todos os pacientes que compuseram o nosso grupo controle tinham sintomas abdominais ou suspeita de alteração abdominal, ou seja, não eram verdadeiramente assintomáticos. Além disso, quando comparamos os pacientes com CC com controles sem suspeita de anomalia do trato urinário, o resultado apresentou uma significância ainda mais pronunciada. A menor frequência de anormalidades abdominais observadas em nosso estudo entre os pacientes com CC, em comparação com Gonzalez e cols.⁹, poderia ser devido ao fato de que nossos pacientes com CC não se restringiram a recém-nascidos, e também que todos os indivíduos foram submetidos ao USA, independentemente da suspeita clínica. No estudo de Murugasu e cols.¹⁰, os pacientes foram submetidos apenas a ultrassom de trato urinário, e em 11,9% deles foram encontradas anormalidades clinicamente significativas. A maioria dos outros estudos que descreveu malformações extracardíacas

em pacientes com CC não indicava quais os métodos utilizados para detectar as anormalidades abdominais, e foram realizados retrospectivamente a partir do estudo dos prontuários dos pacientes^{7,18,21-25,27-30}.

As anomalias renais foram as malformações abdominais mais comuns do nosso estudo, detectadas em 10,4% dos casos. As malformações do trato urinário também foram prevalentes no estudo de Bosi e cols.²², Stephensen e cols.²⁵, Amorim e cols.²⁸ e Gonzalez e cols.⁹. Anormalidades do trato geniturinário foram encontrados em 7,4%-15,1% dos pacientes com CC em diferentes séries^{18,20,24,26} e em 15,2% dos nascidos vivos e em 25,3% dos natimortos no estudo de Amorim e cols.²⁸. Kramer e cols.¹⁹, utilizando a urografia pós-angiografia, encontraram 8,9% de anormalidades do trato urinário superior em 302 pacientes com CC. Curiosamente, nenhum paciente com CC em nosso estudo apresentou sintomas clínicos de doença abdominal quando do diagnóstico com USA, o que coincide com os resultados de Murugasu e cols.¹⁰ e Kramer e cols.¹⁹, que acharam sintomas em um único paciente. Assim, seria importante investigar malformações renais antes da cirurgia cardíaca, mesmo em pacientes assintomáticos¹⁰. Contudo, não podemos excluir a possibilidade de que pacientes sintomáticos com anormalidades

abdominais mais importantes não sobreviveram tempo suficiente para serem avaliados em um hospital de referência.

A frequência significativamente maior de malformações abdominais clinicamente relevantes detectados pelo USA em pacientes cardíacos com característica sindrômica, em relação aos indivíduos controle, também é um achado relevante no nosso estudo. Isso demonstra a importância do exame físico, por um especialista, como um geneticista clínico, a partir da suspeita de malformações em outros órgãos ou sistemas. Em nossa análise da literatura, não encontramos relatos classificando os pacientes em sindrômicos ou não, por exame físico dismorfológico^{7,8-10,18-30}. Kramer e cols.¹⁹ apontaram que o reconhecimento de malformações menores pode servir como indicador de problemas gerais de morfogênese e pode constituir um indício valioso no diagnóstico de padrões específicos de malformações. Além disso, encontramos uma associação estatisticamente significativa entre malformações detectadas pelo USA e pacientes com anomalias congênitas além da cardíaca e abdominal (26,2%, $p = 0,003$). Da mesma forma, Murugasu e cols.¹⁰ encontraram malformações abdominais em 39,1% dos pacientes com CC com malformações adicionais que foram submetidos ao ultrassom do aparelho urinário, e em 4,7% dos pacientes cardíacos sem outras anormalidades óbvias.

O tipo de CC em nossa coorte de casos não mostrou associação com a presença de alterações abdominais clinicamente relevantes. Em contraste, Gonzalez e cols.⁹ verificaram que o grupo com defeito septal tinha 3,7 vezes mais chances que os outros pacientes com CC de apresentar um USA anormal. No entanto, somente os pacientes com suspeita de anormalidade abdominal foram submetidos ao USA e crianças com defeito septal ventricular foram os menos prováveis de realizar esse exame⁹. Güçer e cols.²⁶ encontraram uma associação entre anormalidades gastrointestinais e geniturinárias com CC conotruncais. No entanto, esses autores realizaram um estudo retrospectivo em autópsias, no qual as anomalias gastrointestinais e geniturinárias detectadas não se limitaram ao abdome, mas incluíram, pelo menos, esôfago e área genital²⁸. Outra importante diferença entre nosso estudo e o de Güçer e cols.²⁶ é que anomalias múltiplas e mais importantes devem ser mais frequentes em autópsias do que em nascidos vivos.

Não houve associação entre anormalidades cromossômicas identificadas pelo cariótipo e anormalidades abdominais clinicamente relevantes detectadas no USA, ou seja, muitos pacientes com cariótipo normal também apresentam esses defeitos, o que sugere que as anomalias cromossômicas não são preditores para a presença de malformações abdominais. A frequência de anormalidades cromossômicas relatadas em grupos de pacientes de outros estudos variou de 2,6% a 12,5% (geralmente em torno de 9%)^{7,8,18-23,25,26,29,30}. Nosso estudo detectou a maior taxa (14,6%) e foi o único a realizar a análise do cariótipo em todos os pacientes e especialmente a acessar essa abordagem.

A frequência de microdeleção 22q11.2 observada em nossa coorte foi de 2,4%, contrastando com 0,7% em outros estudos. No entanto, este estudo foi o único a realizar a análise de FISH para microdeleção 22q11.2 em todos os pacientes^{29,30}. Dois dos quatro pacientes com a síndrome de microdeleção 2q11.2 tinham anormalidade com significado clínico pelo USA, representando 10% dos pacientes com CC e essa característica.

Sabe-se que malformações renais são achados comuns na síndrome de microdeleção 22q11.2^{11,31,32}.

Em nossa amostra, houve um óbito (5%) durante a hospitalização entre os pacientes com CC e anormalidade clinicamente significativa no USA, e quatro óbitos (2,8%) ocorreram na amostra de CC com USA normal. No estudo de Meberg e cols.⁸, a mortalidade foi significativamente maior em pacientes com CC com anormalidades associadas (29%), em comparação com aqueles com CC isolada (6%, $p < 0,0001$). Além disso, mais pacientes com malformações extracardíacas foram submetidos a procedimentos terapêuticos (45%) que aqueles com CC isolada (27%, $p < 0,0001$)⁸.

Em nossa coorte, pacientes com CC e malformação detectada no USA apresentaram o dobro do tempo de hospitalização em comparação com crianças com CC isolada. Sabe-se que pacientes polimalformados exigem mais cuidados intensivos, sofrem mais complicações e mais cirurgias, apresentando também um pior prognóstico^{8,24}.

Gonzalez e cols.⁹ encontraram que 36,6% dos pacientes com CC tiveram pelo menos um defeito significativo identificado pelo USA. Tendo em conta que apenas crianças com suspeita de anormalidades foram investigadas, e que o USA teve um custo de US\$ 866 dólares, o custo estimado para diagnosticar uma criança com malformação abdominal com significância clínica foi de aproximadamente US\$ 2.363⁹. Todavia, no Brasil, o custo para encontrar uma anormalidade com significância clínica no abdome por USA foi estimado em cerca de US\$ 176, se o exame for realizado pelo SUS. Esse sistema oferece assistência à saúde a toda a população, diferentemente de outros países onde os cuidados de saúde são obtidos especialmente através do setor privado. No entanto, independentemente do país onde seja realizada essa triagem não invasiva com USA, esta ainda é mais barata que tratar as complicações do diagnóstico tardio de malformações renais.

A principal causa de doença renal crônica em crianças é a malformação do trato urinário³³, que também foi a anomalia mais frequente em nossa amostra de pacientes com CC e em outros estudos^{9,22,25,28}. A doença renal crônica é mais deletéria na infância, e o tratamento é mais complexo e caro, requerendo a utilização de medicações como hormônio de crescimento, além de diálise, transplante e hospitalização^{34,36-38}. O diagnóstico precoce de malformações renais pode prevenir ou retardar a progressão para o estágio final da doença renal^{34,35} e, portanto, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os custos com cuidados médicos.

Conclusões

Este estudo demonstrou que pacientes com CC apresentam maior frequência de anormalidades abdominais identificáveis pelo ultrassom abdominal, independentemente da presença de outras malformações extracardíacas ou síndromes. Esse achado sugere que é válida a triagem de crianças com CC através do USA, mesmo naquelas que não têm sintomas abdominais, porque o procedimento não é invasivo e tem uma boa sensibilidade quando comparado com outros métodos^{39,40}. Essa triagem se torna ainda mais importante entre os pacientes sindrômicos e portadores de malformações extracardíacas. Além disso, o custo do ultrassom abdominal é

muito menor que os custos do tratamento das comorbidades decorrentes de complicações do diagnóstico tardio de malformações abdominais, tal como a doença renal em estágio terminal na infância.

Agradecimentos

Este estudo foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes, Brasil).

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Grech V. The evolution of diagnostic trends in congenital heart disease: a population-based study. *J Paediatr Child Health*. 1999;35(4):387-91.
2. Acharya G, Sitras V, Maltau JM, Dahl LB, Kaaresen PI, Hanssen TA, et al. Major congenital heart disease in Northern Norway: shortcomings of pre- and postnatal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(12):1124-9.
3. Clark EB. Evolution, genetics, and the etiology of congenital cardiovascular malformations. *J Pediatr*. 2004;144(4):416-7.
4. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al. Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge: a Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007;115(23):2995-3014.
5. Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890-900.
6. Winlaw D. Congenital heart disease in the 21st century. *Crit Care Resusc*. 2007;9(3):270-4.
7. Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. *Int J Cardiol*. 1999;68(2):151-6.
8. Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects – chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatr*. 2007;96(8):1142-5.
9. Gonzalez JH, Shirali GS, Atz AM, Taylor SN, Forbus GA, Zyblewski SC, et al. Universal screening for extracardiac abnormalities in neonates with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(3):269-73.
10. Murugasu B, Yip WC, Tay JS, Chan KY, Yap HK, Wong HB. Sonographic screening for renal tract anomalies associated with congenital heart disease. *J Clin Ultrasound*. 1990;18(2):79-83.
11. Rosa RF, Pilla CB, Pereira VL, Flores JA, Golendziner E, Koshiyama DB, et al. 22q11.2 deletion syndrome in patients admitted to a cardiac pediatric intensive care unit in Brazil. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(13):1655-61.
12. Neuhauser G, Vogl J. Minor craniofacial anomalies in children. Comparative study of a qualitative and quantitative evaluation. *Eur J Pediatr*. 1980;133(3):243-50.
13. Czeizel AE. Birth defects are preventable. *Int J Med Sci*. 2005;2(3):91-2.
14. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*. 1971;43(3):323-32.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CAPES, Universidade do Colorado (EUA) e Programa de Pós-graduação em Patologia da UFCSPA.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de mestrado de Rosana Cardoso Manique Rosa, Giorgio Adriano Paskulin e Paulo Ricardo Gazzola Zen pelo Programa de Pós-graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

15. Greenwood RD, Rosenthal A, Parisi L, Fyler DC, Nadas AS. Extracardiac abnormalities in infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 1975;55(4):485-92.
16. Kenna AP, Smithells RW, Fielding DW. Congenital heart disease in Liverpool: 1960-69. *Q J Med*. 1975;44(173):17-44.
17. Hoffman JL, 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.
18. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Boughman JA, Wilson PD, Brenner JJ, et al. Cardiac and noncardiac malformations: observations in a population-based study. *Teratology*. 1987;35(3):367-78.
19. Kramer HH, Majewski F, Trampisch HJ, Rammos S, Bourgeois M. Malformation patterns in children with congenital heart disease. *Am J Dis Child*. 1987;141(7):789-95.
20. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B, De Geeter B. Risk factors in congenital heart disease. *Eur J Epidemiol*. 1989;5(3):382-91.
21. Pradat P. Noncardiac malformations at major congenital heart defects. *Pediatr Cardiol*. 1997;18(1):11-8.
22. Bosi G, Garani G, Scorrano M, Calzolari E, IMER Working Party. Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry. *J Pediatr*. 2003;142(6):690-8.
23. Calzolari E, Garani G, Cocchi G, Magnani C, Rivieri F, Neville A, et al. Congenital heart defects: 15 years of experience of the Emilia-Romagna Registry (Italy). *Eur J Epidemiol*. 2003;18(8):773-80.
24. Eskedal L, Hagemo P, Eskild A, Aamodt G, Seiler KS, Thaulow E. A population-based study of extra-cardiac anomalies in children with congenital cardiac malformations. *Cardiol Young*. 2004;14(6):600-7.
25. Stephensen SS, Sigfusson G, Eiriksson H, Sverrisson JT, Torfason B, Haraldsson A, et al. Congenital cardiac malformations in Iceland from 1990 through 1999. *Cardiol Young*. 2004;14(4):396-401.
26. Güçer Ş, Ince T, Kale G, Akçören Z, Özkutlu S, Talim B, et al. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr*. 2005;47(2):159-66.
27. Wojtalik M, Mrówczyński W, Henschke J, Wronecki K, Siwińska A, Piaszczyński M, et al. Congenital heart defect with associated malformations in children. *J Pediatr Surg*. 2005;40(11):1675-80.
28. Amorim LF, Pires CA, Lana AM, Campos AS, Aguiar RA, Tibúrcio JD, et al. Presentation of congenital heart disease diagnosed at birth: analysis of 29,770 newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(1):83-90.
29. Dilber D, Malčić I. Spectrum of congenital heart defects in Croatia. *Eur J Pediatr*. 2010;169(5):543-50.

30. Miller A, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, Frías JL, Correa A. Congenital heart defects and major structural noncardiac anomalies, Atlanta, Georgia, 1968 to 2005. *J Pediatr*. 2011;159(1):70-8.
31. Koshiyama DB, Rosa RF, Zen PR, Pereira VL, Graziadio C, Cóser VM, et al. Síndrome de deleção 22q11.2: importância da avaliação clínica e técnica de FISH. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(4):442-6.
32. Rosa RF, Zen PR, Roman T, Graziadio C, Paskulin GA. Síndrome de deleção 22q11.2: compreendendo o CATCH22. *Rev Paul Pediatr*. 2009;27(2):211-20.
33. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS Annual Transplant Report. [Accessed on 2011 Mar 31]. Available from: http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf.
34. Sesso R, da Silva CM, Kowalski SC, Manfredi SR, Canziani ME, Draibe SA, et al. Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. *Intl J of Technol Assess Health Care*. 2007;23(1):126-30.
35. Flynn JT. Cardiovascular disease in children with chronic renal failure. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16(Suppl A):S84-90.
36. Oliveira JC de, Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Belangero VM, Guerra-Junior G. Baixa estatura na doença renal crônica: fisiopatologia e tratamento com hormônio do crescimento. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(5):783-91.
37. Marciano RC, Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Silva JM, Canhestro MR, et al. Mental disorders and quality of life in pediatric patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2010;32(3):316-22.
38. Coulthard MG. Vesicoureteric reflux is not a benign condition. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(2):227-32.
39. Brasch RC, Abols IB, Gooding CA, Filly RA. Abdominal disease in children: a comparison of computed tomography and ultrasound. *AJR Am J Roentgenol*. 1980;134(1):153-8.
40. Noone TC, Semelka RC, Chaney DM, Reinhold C. Abdominal imaging studies: comparison of diagnostic accuracies resulting from ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging in the same individual. *Magnetic Resonance Imaging*. 2004;22(1):19-24.