

Aspectos Epidemiológicos das Cardiopatias Congênitas em Londrina, Paraná

José Carlos dos Santos Guitti

Londrina, PR

Objetivo - Determinar a prevalência e outros aspectos epidemiológicos das cardiopatias congênitas.

Métodos - Estudo populacional retrospectivo, de crianças nascidas no município de Londrina, de janeiro/89 a dezembro/98 (80.262 nascidos vivos). Os diagnósticos foram confirmados por necropsia, dados cirúrgicos, cateterismo ou ecocardiografia.

Resultados - O total obtido foi de 441 crianças, que correspondendo a uma prevalência de 5,494: 1.000 nascidos-vivos. A lesão mais comum foi a comunicação interventricular. Foi detectado pequeno número de transposição das grandes artérias e de hipoplasia do ventrículo esquerdo. Foram encontradas altas proporções de comunicação interventricular (28,3%) e de defeito átrio-ventricular (8,1%). Doenças sindrômicas estiveram presentes em 51 crianças (11,35%) e anomalias não sindrômicas em outras 52 (12,01%).

Conclusão - A prevalência de cardiopatia congênita em Londrina situa-se na mesma faixa de prevalências encontradas em outras regiões do globo. Ela pode refletir a realidade na região sul do Brasil, uma vez que as características populacionais nos três estados são muito semelhantes.

Palavras-chave: cardiopatias congênitas, epidemiologia, Brasil

A partir dos estudos pioneiros realizados por Abbott na década de 20, numerosos artigos sobre a prevalência de cardiopatias congênitas na América do Norte e na Europa já foram publicados. Desde quando Caddell¹, em 1967, observou que "... a verdadeira incidência e distribuição das cardiopatias congênitas nas regiões tropicais e subtropicais não é conhecida", a prevalência das cardiopatias congênitas em grande parte do globo permanece desconhecida, não há qualquer referência a pesquisas populacionais que tenham sido realizadas na América Latina (fontes: MEDLINE e LILACS).

Londrina é a segunda cidade em importância no Estado do Paraná e a terceira maior cidade do sul do país. Sua população é de 426.607 habitantes, 90% dos quais vivem na área urbana. As principais causas de morte no primeiro ano de vida são as doenças perinatais (47%), as anomalias congênitas (21%) e as doenças respiratórias e infecciosas (18%). A mortalidade infantil é de 14,48:1.000 nascidos vivos que, embora elevada, situa-se bem abaixo do índice brasileiro, que é de 40,0:1.000 nascidos-vivos. (Censo Demográfico Brasileiro, 1996). Aproximadamente, três em quatro habitantes residem na periferia da cidade, entre condições de pobreza extrema e de classe média baixa. No que se refere à população mais carente, principalmente na área rural, vários fatores contribuem para que sejam efetuadas poucas visitas aos serviços pediátricos de atenção à saúde, onde a detecção precoce de anomalias cardiovasculares pode trazer uma significativa diferença para a sobrevivência de crianças com lesões potencialmente passíveis de tratamento, mas que são letais se não diagnosticadas e tratadas².

Métodos

O presente estudo envolveu 441 crianças nascidas em Londrina (áreas rural e urbana) desde janeiro/89 até dezembro/98. A determinação exata da população de recém-nascidos vivos foi feita por meio de dados demográficos oficiais (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística).

Os dados coletados incluíram: 1) todas as crianças com cardiopatia congênita nascidas em hospitais públi-

Centro de Ciências da Saúde - Universidade Estadual de Londrina
Correspondência: José Carlos dos Santos Guitti - Rua Paranaguá, 934 -
86020-030 - Londrina, PR
Recebido para publicação 1/7/99
Aceito em 10/10/99

cos ou na rede hospitalar conveniada ao SUS (Sistema Único de Saúde); 2) as crianças com suspeita de serem portadoras de cardiopatia congênita, encaminhadas das unidades básicas de saúde para os ambulatórios de cardiologia pediátrica. Todos os diagnósticos foram confirmados, corrigidos, e/ou complementados por ecocardiografia, cateterismo, procedimentos cirúrgicos ou necropsia. Os casos de bloqueio átrio-ventricular completo foram diagnosticados por eletrocardiografia e ecocardiografia para exclusão de defeitos estruturais concomitantes. Cardiopatia congênita foi definida como sendo uma anomalia estrutural do coração ou dos grandes vasos, que apresenta real ou potencial importância funcional. Esta definição difere da definição clássica de Mitchell e cols.³ que inclui apenas as malformações grosseiras. As crianças com persistência de canal arterial só foram admitidas se tivessem mais de 10 dias de vida se peso normal ao nascimento ou mais de três meses quando idade gestacional inferior a 37 semanas. Os casos de atresia pulmonar com comunicação interventricular foram classificados como tetralogia de Fallot.

Categorias diagnósticas - como considerável número de pacientes apresentava mais de um defeito cardíaco, adotou-se sistema hierárquico de classificação, o que permitiu incluir cada paciente em apenas uma categoria diagnóstica⁴.

Afecções concomitantes - os pacientes com suspeita de doença genética ou cromossômica foram submetidos a estudo genético, salvo os casos com fenótipo conclusivo. Nos casos em que ocorreram concomitância de síndrome anomalia extracardíaca não sindrômica, prevaleceu a doença mais grave para efeitos de classificação.

Resultados

A maioria dos casos teve o diagnóstico estabelecido no primeiro ano de vida (tab. I).

A prevalência calculada foi igual a 5,494:1.000 nascidos-vivos. A distribuição das lesões e as frequências correspondentes figuram na tabela II.

Setenta e seis pacientes (17%) apresentavam dois ou mais defeitos cardíacos e foram classificados de acordo com a ordem de importância hierárquica, que leva em conta a gravidade das lesões. Os defeitos mais comumente encontrados em associação a outros foram a comunicação interventricular, a estenose pulmonar e o canal átrio-ventricular.

Idade	n	%
<1 mês	81	18
1 - 3 meses	102	23
4 - 6 meses	69	16
7 - 12 meses	97	22
1 ano	55	12
2 - 4 anos	24	5
5 - 9 anos	13	3
Total	441	100

Tabela II - Frequências diagnósticas de acordo com a classificação hierárquica

Diagnósticos	n	%	n:1000
Heterotaxia	15	3,4	0,186
Ventrículo único	12	2,7	0,149
Ventrículo esquerdo hipoplásico	8	1,8	0,099
Atresia tricúspide	7	1,6	0,087
Tronco arterioso	2	0,5	0,024
Dupla via de entrada de ventrículo direito	5	1,1	0,062
D-Transposição de grandes artérias	8	1,8	0,099
L-Transposição das grandes artérias	3	0,7	0,037
Canal atrioventricular	36	8,1	0,448
Drenagem anômala total de veias pulmonares	6	1,4	0,074
Atresia pulmonar	5	1,1	0,062
Tetralogia de Fallot	33	7,5	0,411
Coarctação da aorta	17	3,8	0,211
Comunicação interventricular	125	28,3	1,557
Estenose aórtica	19	4,3	0,236
Estenose pulmonar	41	9,3	0,510
Comunicação interatrial	34	7,7	0,423
Persistência do canal arterial	26	5,9	0,323
Outros (*)	39	8,8	0,485
Total	441	100,0	5,494

(*) Válvula aórtica bicúspide: 15; 3,4; 0,186 - Prolapso de válvula mitral com regurgitação: 6; 1,4; 0,074 - Dilatação idiopática de artéria pulmonar: 3; 0,7; 0,037 - anomalia de Ebstein: 3; 0,7; 0,037 - Bloqueio atrioventricular completo: 2; 0,5; 0,024 - prolapso de válvula mitral associado a dilatação de raiz aórtica: 2; 0,5; 0,024 (agenesia de artéria pulmonar direita, banda anômala isolada em ventrículo direito, agenesia de válvula pulmonar, duplo arco aórtico, válvula mitral em pára-queda, insuficiência mitral congênita, janela aorto-pulmonar, hipoplasia de ventrículo direito: 1; 0,25; 0,012 para cada anomalia).

Sob o diagnóstico de heterotaxia, foram detectados 16 defeitos subjacentes que, caso tivessem sido considerados dentro de suas próprias categorias anatômicas, algumas ligeiras alterações em número, porcentagem e prevalência teriam sido observadas (ventrículo único: 15, 3,4%, 0,186; atresia tricúspide: 8, 1,8%, 0,099; tronco arterioso: 3, 0,7%, 0,037; D-transposição de grandes artérias: 10, 2,26%, 0,124; L-transposição de grandes artérias: 4, 0,9%, 0,049; canal átrio-ventricular: 39, 8,8%, 0,485; atresia pulmonar: 8, 1,8%, 0,099; tetralogia de Fallot: 34, 7,7%, 0,423; comunicação interventricular: 126, 28,5%, 1,569).

Anomalias não cardíacas associadas foram detectadas em 104 (24%) pacientes: doenças sindrômicas em 51 (tab. III) e anomalias não sindrômicas em outras 53 crianças (tab. IV).

A tendência à não realização de operações paliativas, dando-se preferência às corretivas antecedeu a data de início desde estudo, a despeito do que 52 (11,8%) pacientes foram submetidos a tais procedimentos, dado o alto risco que apresentavam para operações corretivas por ocasião do diagnóstico. Procedimentos percutâneos foram realizados em 29 (6,6%) e operações corretivas em 154 (34,9%). O índice total de mortalidade foi de 10% (óbitos após procedimentos paliativos: 7; após procedimentos percutâneos: 2; após operações corretivas: 14).

Quatorze defeitos evoluíram para resolução espontânea, todos confirmados por ecocardiografia [11 (8,8%) comunicações interventriculares e 3 (8,8%) defeitos interatriais].

Das 441 crianças estudadas, 346 (78%) tiveram segui-

Tabela III - Associação entre doenças sindrômicas e categorias diagnósticas					
Síndrome	n	%	Categoria diagnóstica	n	%
Trissomia 21	28	55	Canal atrioventricular	17	33
			Comunicação interventricular	9	18
			Persistência de canal arterial	2	4
Rubéola congênita	10	20	Comunicação interventricular	1	2
			Estenose pulmonar	3	6
			Comunicação interatrial	1	2
			Persistência de canal arterial	3	6
			Outros	2	4
Marfan	2	4	PVM + dilatação de raiz aórtica	2	4
Trissomia 13	1	2	Canal atrioventricular	1	2
Beckwith-Wiedeman	1	2	Estenose pulmonar	1	2
Pierre Robin	1	2	Tetralogia de Fallot	1	2
Cornelia de Lange	1	2	Comunicação interventricular	1	2
Holt-Oram	1	2	Comunicação interatrial	1	2
Coffin-Lowry	1	2	Comunicação interatrial	1	2
Não definida	2	4	Estenose aórtica	2	4
Associação CHARGE	2	4	Atresia tricúspide	1	2
			Comunicação interventricular	1	2
Associação VACTERL	1	2	Ventrículo único	1	2
Total	51	100		51	100

PVM- prolapso de válvula mitral.

Tabela IV - Anomalias extracardíacas e categorias diagnósticas					
Categoria diagnóstica	Anomalias extracardíacas		leve	moderada	grave
	n	%			
Heterotaxia	-	-	1	1	2
Ventrículo único	-	-	1	1	2
Atresia tricúspide	1	1	-	2	4
Dupla via de saída de VD	-	1	1	2	4
Transposição de grandes artérias	1	3	-	4	8
Canal atrioventricular	1	4	2	7	13
Atresia pulmonar	2	-	-	2	4
Tetralogia de Fallot	3	1	1	5	9
Coarctação da aorta	-	1	-	1	2
Comunicação interventricular	6	8	2	16	30
Estenose aórtica	1	-	-	1	2
Estenose pulmonar	1	1	-	2	4
Comunicação interatrial	1	1	-	2	4
Outras	5	2	-	7	13
Total	21	23	9	53	100

VD- ventrículo direito.

mento completo ao longo do período de estudo. Em 35 circunstâncias, não foi possível estabelecer qualquer contato posterior com as respectivas famílias e 26 crianças abandonaram o seguimento em virtude de causas psico-socioculturais. Entre as que não retornaram houve predomínio das que foram submetidas a operações corretivas. Dessa forma, não foi possível determinar a mortalidade cirúrgica tardia.

Discussão

Nem todos os defeitos cardíacos congênitos são evidentes no início da infância. Assim, estudos de prevalência que envolvam também crianças com mais de um ano de vida obviamente podem detectar número maior de casos. Por outro lado, o conjunto das cardiopatias vistas em unidades de internação de qualquer grande hospital destinado a cuida-

dos terciários, provavelmente não representa a população em seu todo.

O reconhecimento e o diagnóstico das cardiopatias congênitas mais provavelmente ocorrem entre crianças que nasceram e/ou vivem em centros urbanos modernos ou cerca deles, onde geralmente existe interesse especial em relação ao problema, além de recursos necessários para diagnóstico completo e tratamento adequado. O estudo epidemiológico que mais provavelmente permite obter resultados confiáveis sobre a real incidência das cardiopatias congênitas é aquele que abrange um grande número de nascimentos e no qual a incidência das cardiopatias é determinada com base em dados populacionais oficiais⁵.

Nos últimos 40 anos foram realizados vários estudos sobre o índice estimado de cardiopatia congênita em grupos populacionais, assim como sobre a distribuição das le-

sões específicas. No decorrer desse longo período, importantes avanços diagnósticos e terapêuticos foram desenvolvidos. A ecocardiografia trouxe notável aperfeiçoamento na precisão diagnóstica, que anteriormente só era obtida por meio de métodos invasivos. Por sua própria experiência, Tubman e cols.⁶ concluíram que a Doppler-ecocardiografia deve ser admitida como sendo o *gold standard* para a detecção das cardiopatas congênitas.

A relação entre o número de crianças portadoras de cardiopatia congênita e o de nascidos-vivos foi de 5,494:1.000. A média obtida a partir de oito significativos trabalhos realizados nas duas últimas décadas, em diferentes regiões com etnias diversas, é igual a 6,450:1.000 (tab. V).

Caso essa média pudesse ser aplicada à realidade de Londrina, 77 casos de cardiopatia congênita não teriam sido detectados entre os 80.262 nascidos-vivos no período do estudo. Tal acréscimo corresponderia a 0,956:1.000 nascidos-vivos. Tendo em vista que 20% das crianças com cardiopatia congênita morrem no primeiro ano de vida, e que 5% das restantes morrem a cada ano nos quatro anos subsequentes¹⁵, seria possível admitir que, pelo menos, 53 crianças com cardiopatia congênita ainda não diagnosticada estariam vivendo na comunidade.

Os estudos relacionados na tabela V foram selecionados por incluírem a avaliação ecocardiográfica como critério indispensável para o diagnóstico das cardiopatas congênitas. Mesmo assim, os índices obtidos variam de 4,50 a 8,80 por 1.000 nascidos-vivos. Diferenças metodológicas - especialmente a abrangência da atitude diagnóstica e o rigor no critério de admissão dos casos - poderiam explicar discrepâncias tão significativas.

Ferencz e cols.¹⁰ admitiram que critérios muito restritivos podem constituir-se em vieses, quando se pretende avaliar a prevalência real das cardiopatas congênitas. Conceito semelhante foi defendido por Hoffman e Christianson¹⁶ e também por Lorenzo e cols.¹⁷ que, em estudo realizado na Espanha, numa população de 38.674 escolares, com idades entre 4 e 12 anos, todos sem diagnóstico prévio de cardiopatia congênita, detectaram incidência de 2,3:1.000 e citam vários estudos realizados em outras regiões, com resultados similares.

No presente estudo foram incluídas todas as crianças portadoras de cardiopatia congênita, nascidas de 1989 a 1998 no município de Londrina. A adoção desse critério permitiu que 92 (21%) pacientes com idade acima de um ano

fossem incluídos. Caso o critério de admissão tivesse sido mais restrito, considerando apenas crianças com menos de um ano de idade, a prevalência teria sido reduzida para 4,348:1.000 nascidos-vivos, índice muito semelhante à média de 4,185:1.000 obtida a partir dos dados de três entre os mais importantes estudos realizados na América do Norte, que adotaram tal critério^{4,10,11}. Assim, nossa metodologia está de acordo com o que Ferencz e cols.¹⁰ assinalaram no *Baltimore-Washington Infant Study*: “a avaliação sistemática de coortes, (...) é de grande valor para o estabelecimento da prevalência das cardiopatas congênitas, utilizando critério de admissão que inclua os escolares”. Por outro lado, se apenas as cardiopatas congênitas diagnosticadas por métodos invasivos em crianças no primeiro ano de vida (222 casos) tivessem sido consideradas na presente casuística, o índice obtido teria sido de 2,765:1.000, muito próximo do índice apresentado no *Report of the New England Infant Cardiac Program*⁴.

No estudo ora apresentado, as frequências obtidas para transposição das grandes artérias e para hipoplasia do ventrículo esquerdo situaram-se significativamente abaixo do esperado, provavelmente em decorrência do não diagnóstico de todos os casos. Na eventualidade de a verdadeira prevalência desses defeitos ser igual à obtida em outros estudos, oito casos de transposição das grandes artérias e sete de hipoplasia do ventrículo esquerdo não foram detectados. Adotando essa hipótese, seria possível admitir que tais pacientes, dada a gravidade das lesões, tivessem morrido algumas horas ou poucos dias após o nascimento, antes que o diagnóstico pudesse ser efetuado. Abu-Harb e cols.⁷ mostraram que o diagnóstico das cardiopatas congênitas pode passar inadvertido em 30% das crianças durante as primeiras semanas de vida. De acordo com os dados colhidos por esses autores, cerca de 200 crianças morrem anualmente na Grã-Bretanha em decorrência de cardiopatas não diagnosticadas; concluem que a ocorrência de tais casos provavelmente seja ainda maior nos países onde o acesso a serviços especializados é mais difícil. Quando os óbitos devidos a cardiopatas congênitas não diagnosticadas deixam de ser levados na devida conta, obtém-se baixa prevalência de cardiopatas complexas, o que mascara o quadro real. Assim, é necessário assegurar atitude diagnóstica mais eficiente, por meio de programas de treinamento. Tais programas, na opinião dos mesmos autores, devem envolver os profissionais que atuam em berçários e na rede de atenção primária, com o objetivo de incrementar o reconhecimento das cardiopatas congênitas em recém-nascidos e em lactentes pequenos, possibilitando tratamento precoce e redução da mortalidade infantil. A tendência atual, no entanto, está dirigida para a antecipação do diagnóstico, realizando-o *in utero*, por meio da ecocardiografia fetal. Este método é ainda pouco acessível para a população da maioria dos centros urbanos do país, dados o seu custo e a carência de profissionais habilitados.

As malformações cardiovasculares congênitas frequentemente estão associadas a outras anomalias. Segundo Goodship e cols.¹⁸, o defeito cromossômico que com maior

Tabela V - Prevalência (n: 1.000 nascidos-vivos) em diferentes regiões, nos últimos 20 anos

Autores	n:1000		
Abu-Harb M, et al. ⁷	Inglaterra	1985-1990	4,70
Alexis C, Ishmael RG ⁸	Barbados	1988-1990	5,50
Bower C, Ramsay JM ⁹	Austrália	1984-1993	7,65
Ferencz C, et al. ¹⁰	Estados Unidos	1981-1984	4,50
Grabitz RG, et al. ¹¹	Canadá	1981-1984	5,54
Greh V ¹²	Malta	1990-1994	8,80
Klimentova T, et al. ¹³	Eslováquia	1981-1987	7,81
Schoetzan A, et al. ¹⁴	Alemanha	1984-1991	7,13
Média			6,45

freqüência se acompanha de cardiopatia congênita é a trissomia 21. Mitchell e cols.³ encontraram em sua série que 30,1% de todas as crianças com cardiopatia congênita tinham também malformações extracardíacas, com elevado índice de mortalidade, salientando-se a síndrome de Down, presente em 14% da casuística. Dados semelhantes foram relatados por outros autores^{4,6,9,19}.

No presente estudo, com exceção de três pacientes (síndrome de Marfan, 2; e síndrome de Coffin-Lowry, 1), as anormalidades extracardíacas foram detectadas no primeiro ano de vida. A condição mais freqüente foi a trissomia 21, detectada em 28 pacientes, o que corresponde a 54,9% dos pacientes síndrômicos e a 8,02% de todos os casos de cardiopatia congênita. A segunda síndrome mais freqüente foi a rubéola congênita, presente em 10 pacientes. A vacina contra rubéola tornou-se disponível no sistema de saúde pública do Paraná a partir de 1996, e o primeiro programa estadual de vacinação destinado a mulheres em idade reprodutiva ocorreu apenas em 1998. As anomalias extracardíacas não síndrômicas, à semelhança do critério utilizado por Fyler⁴, foram arbitrariamente classificadas em: a) graves - aquelas que representam ameaça importante à vida, sendo passíveis apenas de tratamento suportivo; b) moderadas - responsáveis por grau variável de incapacitação física, sendo passíveis de tratamento corretivo parcial; c) discretas - com pequena repercussão no bem-estar dos pacientes e sem implicar em risco de morte, sendo passíveis de correção completa. No entanto, a combinação de qualquer anomalia

extracardíaca com cardiopatia congênita pode interferir de forma importante no prognóstico tanto de uma como de outra, fazendo com que a classificação adotada tenha mérito apenas didático.

A ocorrência de oclusão espontânea de alguns defeitos congênitos já foi bem documentada^{4,20}.

Na casuística ora apresentada, 11 (8,80%) pacientes com comunicação interventricular e 3 (8,82%) com comunicação inter-atrial tiveram seus defeitos ocluídos de forma espontânea. Nenhum caso foi observado entre os portadores de persistência do canal arterial, uma vez que todos são sistematicamente encaminhados para correção cirúrgica. Na medida em que o presente estudo tem característica longitudinal, e que o acompanhamento dos pacientes com comunicação interventricular ou inter-atrial é primordialmente clínico na maioria dos casos, espera-se que, nos próximos anos, outras ocorrências de oclusão espontânea possam ser detectadas.

Houve uma atenção especial direcionada aos pacientes que não retornaram aos serviços. Muitos casos pertencentes às camadas mais pobres da população procedem de famílias residentes na periferia da cidade e que trabalham na zona rural, mudando de uma localidade para outra na dependência das oportunidades de trabalho. A maioria delas é constituída por pessoas de baixo grau de instrução e que, por isso, não têm compreensão adequada a respeito da condição dos pacientes, como já foi bem comentado por Allen e cols.².

Referências

1. Caddell JC. The pattern of congenital heart disease in Yoruba children of Western Nigeria. *Am Heart J* 1967; 73: 431-2.
2. Allen HD, Taubert KA, Deckelbaum RJ, et al. Poverty and cardiac disease in children. *Am J Dis Child* 1991; 145: 550-3.
3. Mitchell MD, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. *Circulation* 1971; 43: 323-32.
4. Fyler DC. Report of the New England Infant Cardiac Program. *Pediatrics* 1980; 65(suppl): 375-461.
5. Keith JD. Prevalence, Incidence and Epidemiology. In: Keith JD, Rowe & Vlad. *Heart Disease in Infancy and Childhood*. 3rd ed. New York: Mac Millan Publishing Co. Inc., 1979: 3-4.
6. Tubman TRJ, Shields MD, Craig BG, Mulholland HC, Nevin NC. Congenital heart disease in Down's syndrome: two year prospective early screening study. *Br Med J* 1991; 302: 1425-7.
7. Abu-Harb M, Hey E, Wren C. Death in infancy from unrecognised congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1994; 71: 3-7.
8. Alexis CA, Ishmael RG. The incidence of congenital heart disease in Barbados. *West Indian med j* 1992; 41:44.
9. Bower C, Ramsay JM. Congenital heart disease: a 10 year cohort. *J Pediatrics Child Health* 1994; 30: 414-18.
10. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 31-6.
11. Grabitz RG, Joffres MR, Collins-Nakai RL. Congenital heart disease: incidence in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 381-8.
12. Greh V. Spectrum of congenital heart disease in Malta. An excess of lesions causing right ventricular outflow tract obstruction in a population-based study. *Eur Heart J* 1998; 521-5.
13. Klimentova T, Cernay T, Bircak J, Raisova A. Congenital heart defects in children born 1981-1987 in Bratislava District and surrounding countryside. *Ceskoslovenska Pediatric* 1990; 45:327-30.
14. Shoetzan A, van Sauten F, Sauer U, Irl C. Cardiovascular abnormalities in Bavaria 1984-1991. *Zeitschrift fur Kardiologie* 1997;86:496-504.
15. Cabo JM. Problemas sociales del niño cardiopata. In: Sanchez PA. *Cardiologia Pediatrica. Clinica y Cirugia*. Barcelona: Salvat Ed., 1986: 1294-300.
16. Hoffman JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol* 1978; 42: 641-7.
17. Lorenzo JG, Terol I, Quintana ME, Bautista JM, Plaza L. Prevalencia de anomalías congénitas cardíacas en una población de 38.674 escolares. *Rev Esp Cardiol* 1985; 38: 46-9.
18. Goodship J, Cross I, Liling J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 348-51.
19. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: An epidemiologic study. *J Pediatrics* 1989; 114: 79-86.
20. Keith JD. Ventricular septal defect. In: Keith JD, Rowe & Vlad. *Heart Disease in Infancy and Childhood*. 3rd ed. New York: Mac Millan Publishing Co. Inc., 1978: 352-79.