

## Incidência de síndromes genéticas associadas às cardiopatias congênitas

### *Incidence of genetic syndromes associated with congenital heart diseases*

Juciane Rocha Guimarães<sup>1</sup>, Simone Andrade Porto São Pedro<sup>1</sup>, Isabel Cristina Britto Guimarães<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Doutoranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, UFBA.; <sup>2</sup>Doutora em Medicina e Saúde Cardiologia, UFBA. Professora do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, UFBA.

#### Resumo

**Introdução:** as anomalias cardíacas podem se apresentar isoladamente ou fazer parte de síndromes cromossômicas ou gênicas. As principais causas dos defeitos cardíacos congênitos estão relacionadas com a interação entre os agentes ambientais e os fatores genéticos. **Objetivo:** conhecer a incidência das síndromes genéticas associadas às cardiopatias congênitas. **Metodologia:** Trata-se de um estudo seccional descritivo, com base em prontuários de pacientes portadores de cardiopatias congênitas, no período 2013 a 2014. **Resultados:** foram avaliados 307 prontuários, dos quais 52,4% eram de pacientes do sexo masculino e 47,6% de pacientes do sexo feminino, com idades entre zero e 15 anos. As síndromes genéticas associadas às cardiopatias foram evidenciadas em 50 pacientes, com a seguinte distribuição: Síndrome de Down, 13%; Síndrome de Kartagener, 1,3%; Síndrome de Edwards, 1%; Síndrome de Noonan, 0,7%; e Síndrome Di George (0,3%). **Conclusão:** a síndrome de Down prevaleceu sobre as demais síndromes associadas às cardiopatias congênitas. **Palavras-chave:** Cardiopatias. Cardiopatias congênitas. Síndromes.

#### Abstract

**Introduction:** Cardiac abnormalities may either present itself singly, or as part of chromosomal or genetic syndromes. The main causes of congenital heart defects are related to the interaction between environmental agents and genetic factors. **Objective:** To know the incidence of genetic syndromes associated with congenital heart diseases. **Methodology:** This is a descriptive cross-sectional study, based on medical records of patients with congenital heart defects, between 2013 and 2014. **Results:** 307 medical records were evaluated. 52.4% were male patients and 47.6% female patients aged between zero and fifteen years old. The genetic syndromes associated with heart diseases were evidenced in fifty patients, according to the following distribution: Down syndrome, 13%; Kartagener syndrome, 1.3%; Edwards syndrome, 1%; Noonan syndrome, 0.7%; And Di George Syndrome (0.3%). **Conclusion:** Down syndrome prevailed over the other syndromes associated with congenital heart diseases.

**Keywords:** Cardiac disorders. Congenital heart diseases. Syndromes.

## INTRODUÇÃO

As cardiopatias congênitas constituem problemas estruturais e funcionais presentes no coração desde o nascimento, em decorrência de falhas no desenvolvimento cardíaco do feto logo após a concepção ou entre a 8ª e 10ª semana de gestação, com prevalência de 8 a 10:1.000 nascidos vivos. No Brasil, essa prevalência apresenta uma variação entre 5 a 12:1.000 nascidos vivos. Tais alterações podem apresentar variação em gravidade, como comunicação interatrial, cardiopatia congênita simples, caracterizada pela existência de orifícios entre os átrios, ou malformações mais graves, como ausência completa de uma ou mais câmaras ou das válvulas cardíacas (AHA, 2011; AMORIM et al, 2008; GUIITTI, 2000).

A interação entre agentes ambientais e fatores genéticos está entre as principais causas dos defeitos cardíacos congênitos, correspondendo a 2% das anomalias cardíacas.

Os defeitos cardíacos congênitos de origem genética por anomalias cromossômicas e doenças monogênicas constituem, frequentemente, síndromes malformativas quando associados a outros defeitos (BRENNAN; YOUNG, 2001; CERNACH, 2013).

Parafraseando Goldman (2005), a cardiopatia congênita é uma doença de longo prazo, na qual paciente e lesão evoluem concomitantemente. Ela está relacionada a uma hereditariedade multifatorial em 90% dos pacientes, com apenas 5 a 10% das malformações cardíacas relacionadas a alterações genéticas primárias, cromossômicas ou a gene mutante único.

A anomalia mais observada em pacientes com alterações cromossômicas é a CIV (comunicação interventricular), que ocorre em cerca de 90% dos indivíduos com trissomia dos cromossomos 13 e 18. Defeitos endocárdicos e septais ventriculares – como o DSAV (defeito do septo atrioventricular), CIV, Tetralogia de Fallot e DVSVD (dupla via de saída do ventrículo direito) – são encontrados em 50% dos pacientes portadores de síndrome de Down, que é caracterizada pela trissomia do cromossomo 21 e associada a idade materna superior a 35 anos (CERNACH, 2013).

**Correspondente/Corresponding:** \*Isabel Cristina Britto Guimarães – Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Bahia - End.: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela, Salvador – BA. CEP: 40110-100 – Tel: (071) 98876-9816 – E-mail: isabelcbguimaraes@gmail.com

Já em indivíduos com síndrome de Turner (monossomia do cromossomo X), com ocorrência em 1 a cada 2.000 a 6.000 nascidos vivos, têm-se CoAo (coarctação da aorta), CIA (comunicação interatrial) e estenose aórtica como anomalias cardíacas congênitas mais frequentes em 23% desses indivíduos. Tais anomalias, apesar de serem notadamente associadas a doenças cardíacas congênitas, representam apenas 10% do total das doenças cardíacas congênitas que atingem o recém-nascido. A síndrome de Edwards, caracterizada pela trissomia do cromossomo 18, possui ocorrência estimada de 1 a cada 3.000 nascidos vivos, podendo apresentar uma variedade de malformações associadas, como DSAV (defeito do septo atrioventricular), CIV, tetralogia de Fallot, CoAo, SCEH (síndrome do coração esquerdo hipoplásico), DVSVD, entre outras. Entre 80 e 100% de pacientes portadores dessa síndrome apresentam cardiopatias congênitas (CERNACH, 2013; ROSA et al, 2011).

Com prevalência de 1 para 20.000 nascidos vivos, a síndrome de Kartagener é caracterizada pela discinesia ciliar primária e engloba o rol das doenças autossômicas recessivas com alteração da estrutura e do movimento ciliar epitelial respiratório (AFZELIUS, 1998). Quando em associação com o *situs inversus totalis*, essa síndrome chega a representar 2% do total das cardiopatias congênitas. O *Situs inversus* é considerado como uma alteração congênita rara, em que as vísceras assumem posição contrária. Quando essa alteração é acompanhada da dextrocardia, o *situs inversus passa* a ser total (MARTINEZ OLORÓN; ROMERO IBARRA; ALZINA DE AGUILAR, 2005; RAMSDELL, 2005).

Considerada uma das doenças genéticas mais comuns em humanos, a síndrome Di Georgi apresenta uma prevalência de aproximadamente 1 para cada 2.000 a 6.000 nascidos vivos, com uma frequência de 41% para os defeitos do arco aórtico e 29 % para malformações como a Tetralogia de Fallot (GOLDMUNTZ, 2005; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007).

A Síndrome de Noonan está entre as síndromes monogênicas com maior incidência para doenças cardíacas, acometendo 1: 1.000 a 1: 2.500 nascidos vivos. Em torno de 80 a 90% apresentam as doenças cardíacas mais comuns, como a estenose pulmonar, a miocardiopatia hipertrófica, os defeitos do septo atrioventricular e a coarctação de aorta (CERNACHE, 2013; SHARLAND et al., 1992).

Na atualidade, as cardiopatias congênitas, por apresentarem etiologia heterogênea e ainda pouco compreendida, são identificadas com maior magnitude no cenário mundial, configurando a principal causa de morte por malformações congênitas. Diante disso, o presente trabalho objetivou conhecer a incidência das síndromes genéticas associadas às cardiopatias congênitas, tendo em vista que esse conhecimento pode contribuir para a formulação de políticas públicas de saúde que venham a proporcionar maior qualidade de vida às crianças e aos adolescentes portadores dessas entidades, bem como reduzir sua incidência por meio do aconselhamento genético para as famílias.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo seccional descritivo, com base em prontuários de pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva cardiopediátrica do Hospital Ana Nery, considerado como referência em cardiologia pediátrica do serviço público do estado da Bahia, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2014.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com prontuários clínicos completos, portadores de diagnóstico médico de cardiopatias congênitas, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Cardiopediátrica, com idades entre zero a 15 anos, totalizando 367 crianças. Foram excluídos 60 prontuários que apresentaram folhas de admissão e de alta incompletas e (ou) ilegíveis. Diante disso, a população estudada foi composta por 307 crianças e adolescentes provenientes do interior da Bahia e da região metropolitana de Salvador.

A coleta dos dados teve como base o prontuário do paciente, disponibilizado pelo SAME, de onde foram coletados dados referentes às características individuais, diagnóstico médico e síndromes associadas às cardiopatias.

O presente artigo resulta de um subprojeto do estudo do *Perfil clínico e epidemiológico de uma unidade de terapia intensiva cardiopediátrica de hospital terciário, na cidade de Salvador, Bahia*, submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Ana Nery, conforme a Resolução 466/12 do CNS e aprovado sob o Parecer nº 1.170.850, CAAE: 47611315.1.0000.0045.

Foram calculadas as estatísticas descritivas e utilizado o banco de dados eletrônico, confeccionado através do Epidata 3.1 e transportado posteriormente para o SPSS (*IBM Statistics version 20*), sendo esse o pacote estatístico utilizado para o processamento e para a análise estatística descritiva, pertinentes ao estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 307 pacientes incluídos em nosso estudo, a maioria, n<sup>o</sup>=199, (64,8%) foi proveniente do interior do estado da Bahia, com média de idade de 3,10 ± 4,10 anos. Houve predomínio do sexo masculino (52,4%) e da faixa etária de 28 dias a um ano (44%).

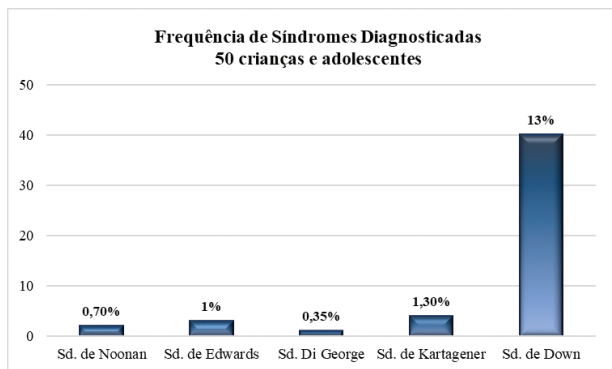
**Tabela 1** – Distribuição dos 307 pacientes de uma UTI Cardiopediátrica quanto à idade e ao sexo (2013-2014).

	Total	
	n	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	146	47,6
Masculino	161	52,4
<b>Idade (média 3,10 ± 4,10)</b>		
<28 dias	26	8,5
>28 dias –1ano	135	44
>1–5anos	48	15,6
>5 – 10 anos	35	11,4
> 10 anos	63	20,5
<b>Total</b>	<b>307</b>	<b>100</b>

Fonte: Dados da pesquisa.

No que concerne à classificação das síndromes genéticas associadas às cardiopatias, elas foram evidenciadas em 50 pacientes, sendo: Síndrome de Down, 13%; Síndrome de Kartagener, 1,3%; Síndrome de Edwards, 1%; Síndrome de Noonan, 0,7%; e Síndrome Di George, 0,3%, conforme se verifica no Gráfico 1.

**Gráfico 1** – Frequência de síndromes diagnosticadas em 50 pacientes.



Fonte: Dados da pesquisa.

O estudo revelou que os diagnósticos anatômicos que apresentaram maior frequência dentre as cardiopatias congênitas acianogênicas foram: CIV (24,5%), DSAVT (doença do septo atrioventricular total) com 19,9%, PCA (persistência do canal arterial) e CIA com 13,2% cada uma, CoAo (11,9%), DSAVP (doença do septo atrioventricular parcial) com 7,3%, EPV (estenose pulmonar valvar) com 4,6%, EAo (estenose aórtica) com 4%, DVSVD + CIV subaórtica (1,3%). Verificou-se, ainda, que, para as cardiopatias cianogênicas, a Tetralogia de Fallot foi a mais representativa (30%), seguida da Atresia Tricúspide (17,6%), cardiopatias complexas (15,3%), Atresia Pulmonar (9,9%), TGA (transposição das grandes artérias) com 9,2%, DVSVD+EP (estenose pulmonar) e DATVP (drenagem anômala total de veias pulmonares) com 6,1% para cada categoria, Ventrículo Único e *Truncus arteriosus* (2,3% cada categoria) e Doença de Ebstein (0,8%).

Os dados encontrados em relação à prevalência para o sexo masculino foram semelhantes a resultados encontrados por diversos autores (BORGES et al., 2010; NINA et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2015). Com relação à idade, houve o predomínio de lactentes até um ano de idade, resultado consensual em outros estudos (BASTOS et al., 2013; BORGES et al., 2010; GUIITI, 2000).

Nosso trabalho evidenciou maior prevalência de crianças cardiopatas portadoras da Síndrome de Down, resultado semelhante ao encontrado por Bastos et al. (2013), que descreveu uma associação de 5,7% da Síndrome de Down com as cardiopatias congênitas. Em nosso estudo, essa prevalência chegou a 13%.

Na pesquisa de Silva (2014), foram encontrados nove recém-nascidos portadores da Síndrome de Down e um

com a Síndrome de Edwards.

Resultados encontrados por Guitti (2000) apontaram condição mais frequente para 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 frequente foi a rubéola congênita, presente em 10 pacientes.

Estudo de Aragão et al. (2013) revelou associação de cardiopatias congênitas com outras malformações ou síndromes em 5,67% dos casos. Entre essas, a mais frequente também foi a Síndrome de Down (4%), que, na maioria das vezes, esteve associada à tetralogia de Fallot.

Conforme é apontado por Amorim et al. (2008), nos 64 casos em que a cardiopatia fazia parte de uma síndrome, 31 (48,4%) apresentavam Síndrome de Down, dos quais 28 apresentavam lesões septais, e 12 deles apresentavam defeito do septo atrioventricular. Dezesesseis (25%) eram portadores da trissomia do cromossomo 18 e três (4,7%) da trissomia do cromossomo 13. Nos demais 14 casos (21,9%), um tinha Síndrome de Turner e 13 apresentavam outras síndromes cromossômicas ou gênicas.

## CONCLUSÃO

Em consenso com a literatura levantada, a Síndrome de Down prevaleceu sobre as demais síndromes associadas às cardiopatias congênitas. O diagnóstico precoce das malformações e das síndromes a elas associadas, durante o pré-natal, pode conferir maior qualidade de vida para essas crianças, o que reforça a necessidade do estabelecimento de políticas públicas estratégicas para adequação terapêutica voltada para essa população. Por possuírem etiologia heterogênea e ainda pouco compreendida na atualidade, as cardiopatias congênitas apresentam maior magnitude no cenário mundial, configurando a principal causa de morte por malformações congênitas.

## REFERÊNCIAS

- BRENNAN, P.; YOUNG, I. D. Congenital heart malformations: aetiology and associations. *Semin Neonatol.*, London, v. 6, p. 17-25, 2001.
- AFZELIUS, B. A. Genetics and pulmonary medicine. In – motile cilia syndrome: past, present, and prospects for the future. *Thorax*, London, v. 53, p. 894-897, 1998.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION (APA). **About congenital heart defects.** Dallas, TX, 24 jan. 2011. Disponível em: <[http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/CongenitalHeartDefects/AboutCongenitalHeartDefects/About-CongenitalHeartDefects\\_UCM\\_001217\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/CongenitalHeartDefects/AboutCongenitalHeartDefects/About-CongenitalHeartDefects_UCM_001217_Article.jsp)>. Acesso em: 20 mar. 2016.
- AMORIM, L. F. P. et al. Apresentação das cardiopatias congênitas diagnosticadas ao nascimento: análise de 29.770 recém-nascidos. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 84, n. 1, p. 83 – 90, 2008.
- ARAGÃO, J. A. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com cardiopatias congênitas submetidos à cirurgia no hospital do coração. *Rev. bras. ciênc. saúde*, Aracajú, v. 17, n. 3, p. 263-268, 2013.
- BASTOS, L. F. et al. Perfil clínico e epidemiológico de crianças com cardiopatias congênitas submetidas à cirurgia cardíaca. *Rev. enferm. UFPE on line*, Recife, v. 7, n. 8, p. 5298-5304 2013.

- BORGES, D. L. et al. Complicações pulmonares em crianças submetidas à cirurgia cardíaca em um hospital universitário. **Rev. bras. cir. cardiovasc.**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 234-237, 2010.
- CERNACH, M. C. S. P. Genética das cardiopatias congênitas. In: CROTI, U. A. et al. **Cardiologia e cirurgia cardiovascular pediátrica**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 47-56.
- GOLDMAN, L.; AUSIELLO, Denis. **Cecil tratado de medicina interna**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. v. 2. cap. 54.
- GOLDMUNTZ, E. DiGeorge syndrome: new insights. **Clin. perinatol.**, Philadelphia, v. 32, p. 963-978, 2005.
- GUITTI, J. C dos S. Aspectos epidemiológicos das cardiopatias congênitas em Londrina, Paraná. **Arq. bras. cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 74, n. 5, p. 395-399, 2000.
- KOBRYNSKI L.; SULLIVAN, K.E. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. **Lancet**, London, v. 370, n. 9596, p. 1443-1152, 2007.
- MARTINEZ OLORÓN, P.; ROMERO IBARRA C.; ALZINA DE AGUILAR, V. [Incidence of congenital heart disease in Navarra (1989-1998)]. **Rev. esp. cardiol.**, Madrid, v. 58, n. 12, p. 1428-1434, 2005.
- NINA, R.V. A. et al. O escore de risco ajustado para cirurgia em cardiopatias congênitas (RACHS-1) pode ser aplicado em nosso meio?. **Rev. bras. cir. cardiovasc.**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 425-433, out. 2007.
- OLIVEIRA, J. M. A. et al. Complicações no pós-operatório de cirurgia cardiovascular com circulação extracorpórea. **R. interd.**, Araripe, CE, v. 8, n. 1, p. 9-15, jan.-mar., 2015.
- RAMSDELL, A. F. Left-right asymmetry and congenital cardiac defects: getting to the heart of the matter in vertebrate left-right axis determination. **Dev. Biol.**, Basel, v. 1, n. 1, p. 1-20, 2005.
- ROSA, R.F.M. et al. Síndrome de deleção 22q11.2 e cardiopatias congênitas. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo, v. 29, p. 25-60, 2011.
- SILVA, M. A. **Estudo das características clínicas e epidemiológicas de recém-nascidos com cardiopatia congênita em uma maternidade pública da cidade de Salvador (Bahia, Brasil), nos anos de 2012 e 2013**. 2014. 54 f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, Ba, 2014.
- SHARLAND, N. et al. Patton MA: a clinical study of noonan syndrome. **Arch. dis. child.**, London, v. 67, p. 178-183, 1992.

---

Submetido em: 09/10/2017

Aceito em: 01/11/2017