

DISTRIBUIÇÃO POR SEXOS DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

FERNANDA SAMPAYO, FÁTIMA F. PINTO

Serviço de Cardiologia Pediátrica. Hospital de Santa Marta. Lisboa.

RESUMO

Apresenta-se a distribuição por sexos em 4150 crianças, de idade inferior a 13 anos, com cardiopatias congénitas bem definidas, estudadas num período de 17 anos. Globalmente a distribuição foi equilibrada, sendo 2108 do fenotipo masculino (50,8%) e 2042 do fenotipo feminino (49,2%), com um quociente $Q = 1,03$. Verificou-se um predomínio franco do sexo masculino para as seguintes cardiopatias: estenose aórtica valvular e subvalvular fixa (70%), coarctação da aorta (66%), transposição das grandes artérias (60%), coração univentricular (76%), atresia da tricúspide (63%), anomalia de Ebstein (76%), síndrome do coração esquerdo hipoplásico (85%), anéis vasculares (77%) e estenose médio-ventricular direita (70%). Verificou-se um predomínio franco do sexo feminino para o canal arterial persistente (72%), os defeitos do septo aurículo-ventricular (62%), a estenose aórtica supra-ventricular (71%) e a estenose pulmonar infundibular isolada (80%). Confirmou-se uma distribuição muito mais equilibrada para os casos de canal arterial persistente isolado em síndrome de rubéola congénita (56%). Salienta-se a importância de conhecer a distribuição por sexos, por esta ter valor preditivo quanto ao risco de recorrência familiar das cardiopatias congénitas.

SUMMARY

Sex distribution of congenital heart disease

For 17 years, 4150 infants and children under 13 years of age with final diagnosis of well defined congenital heart disease were studied and the pattern of sex differences are reported. In general, the sex distribution was equal: 2108 males (50.8%) and 2042 females (49.2%) with a male to female ratio of 1.03. Male sex predominance was marked for the following specific lesions: aortic stenosis (valvar and subvalvar) (70%), coarctation of the aorta (66%), transposition of the great arteries (60%), univentricular heart (76%), tricuspid atresia (63%), Ebstein anomaly (76%), hypoplastic left heart syndrome (85%), vascular rings (77%) and right midventricular stenosis (70%). Female sex predominance was marked for the following specific lesions: Persistent ductus arteriosus (72%), atrioventricular septal defects (62%) supra-ventricular aortic stenosis (71%) and isolated infundibular pulmonic stenosis (80%). A more balanced sex distribution was confirmed for cases of congenital rubella syndrome with persistent ductus arteriosus as isolated cardiovascular malformation (56%). The importance to establish the sex dominance is emphasized as predictive of recurrence risk of congenital heart disease.

INTRODUÇÃO

Em trabalho anterior deste centro¹ comprovou-se que a casuística global das cardiopatias congénitas e a respectiva distribuição por tipos específicos daquelas cardiopatias eram muito semelhantes às dos resultados classicamente aceites, publicados por seis centros internacionais²⁻⁷. No presente trabalho daremos os resultados e a análise da distribuição por sexos das cardiopatias congénitas na mesma casuística.

MATERIAL E MÉTODOS

Em 17 anos e 2 meses, de 24 de ()utubro de 1969 a 31 de Dezembro de 1986, foi estabelecido o diagnóstico definitivo de cardiopatias congénitas bem definidas em 4150 crianças de idade inferior a 13 anos. Todos os casos foram submetidos prospectivamente a um protocolo de história clínica orientado para a investigação da Etiologia e Epidemiologia das cardiopatias congénitas. A todas as crianças foram efectuados: hemograma, telerradiografia do tórax e

electrocardiograma de superfície com 15 derivações. Na grande maioria dos casos o diagnóstico foi confirmado por estudo ecocardiográfico e cine-angiocardiográfico. As modificações diagnósticas por dados intra-operatórios ou necrópsicos foram raras.

Foram excluídos os casos de canal arterial patente, não persistente; no grupo das comunicações interauriculares não se incluíram defeitos do septo auriculo-ventricular; os casos de ventrículo direito de dupla saída foram considerados no sentido estrito.

Referimos o sexo correspondente ao fenotipo.

A distribuição por sexos, por cada tipo de cardiopatia, é dada em valores absolutos e percentuais e ainda em termos

do quociente, considerando neste caso como numerador o valor do sexo masculino⁸.

RESULTADOS

Das 4150 crianças com cardiopatia congênita identificada 2108 eram do sexo masculino (50,8%) e 2042 do sexo feminino (49,2%), com um quociente de 1,03.

No Quadro 1 damos a distribuição por sexos de todas as cardiopatias congênitas da casuística, omitindo os valores percentuais e os quocientes para as patologias com totais representados por um só dígito.

QUADRO I - Distribuição por Sexos das Cardiopatias Congênitas (N = 4150)

Patologia	Total n	Sexo M		Sexo F		Quociente Q M:F
		n	%	n	%	
Comunicação interventricular (CIV)	1326	691	52	635	48	1,09
Estenose pulmonar valvular	427	197	46	230	54	0,86
Canal arterial persistente	387	109	28	278	72	0,39
Tetralogia de Fallot	366	213	58	153	42	1,39
Estenose aórtica valvular e subvalvular fixa	256	178	70	78	30	2,28
Defeitos do septo auriculo-ventricular	226	87	38	139	62	0,62
Comunicação interauricular	219	103	47	116	53	0,89
Coarctação da aorta	195	128	66	67	34	1,91
Transposição das grandes artérias (TGA)	119	71	60	48	40	1,48
Atrésia da pulmonar com CIV	58	26	45	32	55	0,81
Ventrículo dto de dupla saída	48	27	56	21	44	1,28
Coração univentricular	45	34	76	11	24	3,09
Retorno venoso pulmonar anômalo total	35	17	49	18	51	0,94
Atrésia da tricúspide	27	17	63	10	37	1,70
Truncus arteriosus	27	15	56	12	44	1,25
Anomalia de Ebstein	25	19	76	6	24	3,17
Atrésia da pulmonar sem CIV	20	10	50	10	50	1
Estenose aórtica supra-avalvular	17	5	29	12	71	0,42
Estenoses das artérias pulmonares	17	7	41	10	59	0,70
Estenose mitral	16	8	50	8	50	1
TGA com discordância auriculo-ventricular	16	7	44	9	56	0,78
Síndrome do coração esq hipoplásico	13	11	85	2	15	5,50
Aneis vasculares	13	10	77	3	23	3,33
Estenose médio-ventricular dta	10	7	70	3	30	2,33
Estenose pulmonar infundibular isolada	10	2	20	8	80	0,25
Retorno venoso pulmonar anômalo parcial	9	5		4		
Interrupção do arco aórtico	6	6		0		
Comunicação VE-AD (tipo Gerbode)	4	1		3		
Aurícula única	4	0		4		
Insuficiência valvular aórtica	4	3		1		
Insuficiência valvular pulmonar	4	3		1		
Ventrículo dto hipoplásico	2	0		2		
Ventrículo esq de dupla saída	2	1		1		
Ausência de uma artéria pulmonar	2	2		0		
Estenose tricúspide	2	1		1		
Dilatação da aurícula dta	2	1		1		
Janela aórto-pulmonar	1	1		0		
Aorta cervical	1	1		0		
Estenose das veias pulmonares	1	0		1		
CIV + canal arterial persistente	21	8	38	13	62	0,62
CIV + estenose pulmonar valvular	19	9	47	10	53	0,90
Síndrome de Eisenmenger	17	9	53	8	47	1,12
Dextrocárdias	109	48	44	61	56	0,79
Levocárdias com anomalias do situs	22	10	45	12	55	0,83

No Quadro 2 indicam-se as cardiopatias congénitas francamente predominantes no sexo masculino, arredondando-se os resultados para clarificar e simplificar a leitura. Verificou-se ainda predomínio mas ligeiro para a tetralogia de Fallot ($Q = 1,4$) e para o ventrículo direito de dupla saída ($Q = 1,3$). De entre as patologias mais raras queremos salientar os seis casos de interrupção do arco aórtico, todos do sexo masculino.

QUADRO 2 - Cardiopatias Predominantes no Sexo Masculino

Patologia	% Sexo M	Quociente Q
		M:F
Estenose aórtica valvular e subvalvular fixa	70	2,3
Coarctação da aorta	66	1,9
Transposição das grandes artérias	60	1,5
Coração univentricular	76	3
Atrésia da tricúspide	63	1,7
Anomalia de Ebstein	76	3,2
Síndrome do coração esq hipoplásico	85	5,5
Aneis vasculares	77	3,3
Estenose médio-ventricular dta	70	2,3

No Quadro 3 podem ver-se as cardiopatias congénitas com franco predomínio no sexo feminino e, para maior clareza acrescentamos uma coluna com um novo quociente (Q') em que o valor absoluto no sexo feminino passa a numerador. Verificou-se ainda predomínio ligeiro para a estenose pulmonar valvular ($Q' = 1,2$), a atrésia da pulmonar com comunicação interventricular ($Q' = 1,2$) e as estenoses das artérias pulmonares ($Q' = 1,4$). Nas patologias mais raras salientamos os quatro casos de aurícula única, todos no sexo feminino. No que diz respeito as anomalias do *situs* notou-se um ligeiro predomínio do sexo feminino quer para as dextrocárdias ($Q' = 1,3$) quer para as levocárdias com anomalias do *situs* ($Q' = 1,2$).

QUADRO 3 - Cardiopatias Predominantes no Sexo Feminino

Patologia	% Sexo F	Quociente Q	
		M:F	Quociente Q' F:M
Canal arterial persistente	72	0,4	2,5
Defeitos do septo aurículo-ventricular	62	0,6	1,6
Estenose aórtica supra-ventricular	71	0,4	2,4
Estenose pulmonar infundibular isolada	80	0,3	4

DISCUSSÃO

PATOLOGIAS SEM PREDOMÍNIO DE SEXO - Os resultados encontrados permitem-nos afirmar que para o conjunto das cardiopatias congénitas não há predomínio de qualquer dos sexos (50,8 % no sexo masculino com $Q = 1,03$). Este quociente foi de 1,07 para o total dos nados

vivos portugueses na mesma época⁹. Constatamos que trabalhos importantes e até livros de texto com grandes casuísticas de cardiopatias congénitas são omissos quanto à distribuição global por sexos^{2-4,6}. Lamy¹⁰ numa casuística francesa de 1188 casos indica 50,9% para o sexo masculino. A casuística clássica de Liverpool⁵, com 1081 casos, regista 49% do sexo masculino, com um $Q = 0,9$. Na casuística sueca, publicada por Carlgren⁷, há 53,9% de casos do sexo masculino num total de 838, sendo de 51,7% a percentagem nos nados vivos para a mesma época.

Vários factores podem condicionar os resultados obtidos na distribuição por sexos no total das cardiopatias congénitas: a precocidade do rastreio, a mortalidade relativa dos vários tipos de cardiopatias com distribuição diferente segundo o sexo, a concomitância de outros factores de risco como malformações extracardíacas ou síndromes, a apresentação naturalmente tardia de certas cardiopatias. A este respeito queremos salientar os resultados do Programa Regional de Nova Inglaterra (NERICP)¹¹ que engloba 2251 recém-nascidos e lactentes, com 53,7% do sexo masculino, percentagem que se reduziu para 51,8% nos sobreviventes com um ano de idade. Nesta casuística a mortalidade inicial superior no sexo masculino foi relacionada com a presença de cardiopatias mais letais mas, por outro lado, 55% das malformações *major* extracardíacas associadas ocorreram no sexo feminino¹¹. No mesmo sentido apontam dois trabalhos do nosso Centro, embora realizados em épocas diferentes: 57 % de casos do sexo masculino em 206 com cardiopatia congénita detectados no primeiro mês de vida¹² e 8,2% de síndromes em crianças com fenotipo feminino contra 5,5% de síndromes em crianças com fenotipo masculino, entre 3027 com cardiopatia congénita¹³. Relativamente a uma cardiopatia cuja história natural aponta para uma detecção tardia, a comunicação interauricular de tipo *ostium secundum*, Sánchez-Cascos⁸ indica um quociente de 0,8 (4 masculinos para 5 femininos), podendo vir a contribuir para uma diminuição do quociente global das cardiopatias nas casuísticas que não se restringem ao rastreio precoce. No entanto, a grande casuística recente do grupo de Baltimore-Washington¹⁴, com rastreios precoces em 3935 casos sendo 48,7% do sexo masculino (51% no grupo sem cardiopatias) vem de certo modo contrariar os resultados anteriores. Numa leitura mais atenta deste livro¹⁴ percebe-se que na raça branca havia 50,7% do sexo masculino e na raça negra 44,9%, não sendo conhecida a idade do rastreio em cada raça.

Outro factor que contribui para o equilíbrio global é o facto de um tipo de cardiopatia sem predomínio de sexo, a comunicação interventricular isolada (CIV), constituir um terço do total das cardiopatias congénitas. Assim, em 1326 CIV da presente casuística houve 52% do sexo masculino, com $Q = 1,09$ e Corone¹⁵ também não considera diferença significativa para 53% de casos do sexo masculino num total de 790 casos. Idêntica é a opinião de Sánchez-Cascos⁸ que encontra um quociente (Q) de 0,94.

No conjunto de comunicações interauriculares que definimos na metodologia, não encontramos o predomínio do sexo feminino referido por Sánchez-Cascos⁸ para as que denomina de *ostium secundum* e as casuísticas dos tratados de Gasul² e de Keith³ são omissas neste particular.

Também não verificamos qualquer predomínio nos 35 casos de retorno venoso pulmonar anómalo total mas

encontramos apenas um trabalho com referência a ligeiro predomínio no sexo feminino, durante o estudo de Baltimore-Washington¹⁶. Em 41 casos estes autores indicam 44% no sexo masculino, com $Q = 0,78$. Esta aparente discrepância pode estar relacionada com o facto de o relatório NERICP¹¹ referir 56% do sexo masculino nos tipos supracardíaco e cardíaco do retorno e 64% do sexo feminino no tipo infracardíaco do retorno.

Sem qualquer predomínio indicamos também os 20 casos de atresia da pulmonar sem CIV, dado confirmado na casuística de Quero et al¹⁷ e no relatório NERICP¹¹ e ainda os 16 casos de estenose mitral congénita, sem referências comparativas.

PATOLOGIAS PREDOMINANTES NO SEXO MASCULINO - Começamos pelos tipos de cardiopatia em que o predomínio foi franco.

O franco predomínio do sexo masculino que encontramos para casos de estenose aórtica valvular e subvalvular fixa, da ordem dos 70% com $Q = 2,3$ é um achado comum a várias casuísticas embora com ligeiras variações. Assim Gasul² indica 73% em 56 casos, com $Q = 2,7$, Somerville¹⁸ aponta um quociente de 3, Sánchez-Cascos⁸ de 1,8 e o estudo de Baltimore-Washington indica 64%.

Os nossos resultados para a coarctação da aorta são sobreponíveis aos de Gasul², ou seja, 66% com $Q = 1,9$ mas há um aspecto curioso noutras casuísticas. O predomínio do sexo masculino parece ir aumentando com o avanço etário. Os dados do NERICP¹¹ são de 56% e os de Baltimore-Washington 57% no sexo masculino ($Q = 1,3$) e ambos incluem uma percentagem elevada de recém-nascidos. Numa casuística cirúrgica de 333 casos com 179 lactentes e 154 crianças mais velhas o quociente foi de 2¹⁹. Sánchez-Cascos⁸, lidando com grupos etários superiores, indica um quociente de 3,1. Campbell e Polani²⁰ encontram um quociente de 1,7 e lançam a hipótese de haver mortalidade neonatal mais elevada para os casos do sexo feminino.

Outra cardiopatia classicamente apontada como predominante no sexo masculino é a transposição completa das grandes artérias (TGA) para a qual encontramos uma percentagem de 60% e um quociente de 1,5. Gasul² indica 69% e $Q = 2,5$, Sánchez-Cascos⁸ dá um quociente de 2, o estudo de Baltimore-Washington 68% e Liebman et al²¹ um quociente de 1,8. Nesta última casuística analisam separadamente o tipo de defeitos associados e encontram um quociente de 1,5 para os casos de TGA com septo interventricular intacto e um quociente de 2,5 para os casos de TGA com CIV. O contrário é referido quer pelo grupo de Baltimore no trabalho de Brenner²² em que a TGA com CIV ocorreu apenas em 56% contra 73% sem CIV quer no relatório NERICP¹¹ que aponta 60% para TGA com CIV e 66% para os casos sem CIV. Por outro lado parece comprovado que o canal arterial persistente como anomalia associada à TGA é mais frequente nos casos do sexo feminino²³.

Para o coração univentricular encontramos um predomínio de 76% para o sexo masculino, com $Q = 3$, superior aos referidos no livro de Keith³ 56% e $Q = 1,3$ e no relatório NERICP¹¹ com 62%, facto que consideramos atribuível às sucessivas mudanças de classificação e no-

menclatura que se verificaram para a patologia em questão.

Para os casos de atresia da tricúspide encontramos 63% para o sexo masculino com $Q = 1,7$ enquanto o relatório NERICP¹¹ indicava 54%, o estudo de Baltimore-Washington 63% e as restantes casuísticas consultadas eram omissas.

Relativamente à anomalia de Ebstein para a qual encontramos 76% de casos no sexo masculino, com $Q = 3,2$, o grupo de Baltimore-Washington regista 47% e os restantes trabalhos consultados eram igualmente omissos quanto à distribuição por sexos^{2,3,7,8,11}.

Bastante mais interessante é o que se passa quanto à síndrome do coração esquerdo hipoplásico. Lembramos que na presente casuística temos 85% de casos no sexo masculino, com $Q = 5,5$, o mais alto quociente que encontramos. No relatório NERICP¹¹ ressaltam o predomínio acentuado nos casos com atresia da válvula aórtica (70% para sexo masculino) contra o predomínio ligeiro nos casos com atresia da mitral (55% para o sexo masculino). E, no trabalho de Watson et al²⁴ relativo a um total de 52 casos de atresia da mitral com válvula aórtica normal, sendo 11 desse grupo de Toronto e 41 da revisão da literatura, referem 42% no sexo masculino com um quociente de 0,7. Estes dados confirmam o predomínio da patologia congénita da válvula aórtica no sexo masculino quer se trate de estenose quer de atresia, o mesmo não se verificando quanto à patologia da válvula mitral.

A bibliografia consultada era omissa no que diz respeito à distribuição por sexos quer para os anéis vasculares, em que obtivemos 77% no sexo masculino e $Q = 3,3$ quer para a estenose médio-ventricular direita em que encontramos 70% para o sexo masculino com $Q = 2,3$.

Vejamos finalmente as duas cardiopatias em que o predomínio no sexo masculino foi ligeiro na presente casuística. Relativamente à tetralogia de Fallot, de que tivemos 366 casos, com 58% no sexo masculino e $Q = 1,4$, Sánchez-Cascos⁸ indica um $Q = 1,6$, Polani e Campbell²⁵ obtiveram 59% no sexo masculino, o relatório NERICP¹¹ aponta 56%, o estudo de Baltimore-Washington 57% e Burn²⁶ afirma que não há predomínio. Para o ventrículo direito de dupla saída de que tivemos 48 casos com 56% no sexo masculino e $Q = 1,3$ os resultados do estudo de Baltimore-Washington¹⁴ indicam 58% no sexo masculino.

PATOLOGIAS PREDOMINANTES NO SEXO FEMININO - Foquemos primeiro as cardiopatias congénitas em que o predomínio foi franco.

O canal arterial persistente foi confirmado em 72% de casos no sexo feminino, com $Q = 0,4$ e $Q' = 2,5$. Sánchez-Cascos⁸ indica igualmente um quociente de 0,4. Gasul² aponta 73% com $Q = 0,4$. O estudo mais antigo que encontramos foi o de Ekström²⁷ que até 1950 analisara 557 casos com 69% no sexo feminino. Igualmente clássico é o de Polani e Campbell²⁸ com um quociente de 0,3. Carlgren⁷ afirma que esta cardiopatia predomina largamente no sexo feminino sem dar números e no relatório NERICP¹¹ indicam só 66% do sexo feminino. Nos nossos casos de associação de canal arterial persistente com CIV (Quadro I) ainda se verificou predomínio no sexo feminino, da ordem dos 62%, com $Q = 0,6$ e $Q' = 1,6$. Esta concordância de resultados, corroborada pelo facto atrás referido²³ do canal arterial persistente como anomalia

associada levar ao predomínio da TGA no sexo feminino, só não se verifica nos casos em que a persistência do canal arterial é por sua vez causada por rubéola materna. Assim, Krovetz e Warden²⁹, em 1962, realçaram que o quociente entre os sexos é igual a 1 na maioria das séries de canal arterial persistente isolado relacionado com rubéola. Rose et al³⁰ entre 38 casos de canal arterial persistente isolado com síndrome de rubéola congénita, encontraram 19 de cada sexo enquanto que nos casos sem rubéola o quociente foi de 0,4. Perante estes resultados fomos rever a nossa casuística que se mostrou igualmente concordante neste aspecto particular: em 16 casos só com canal arterial persistente isolado englobados em síndrome de rubéola congénita 7 eram do sexo masculino 9 do sexo feminino o que dá apenas 56% para o sexo feminino e $Q = 0,8$.

Passemos aos defeitos do septo aurículo-ventricular. As sucessivas mudanças de classificação e de nomenclatura que se verificaram na área destas cardiopatias dificultam a análise dos resultados. O relatório NERICP¹¹ indica 56% no sexo feminino nos defeitos dos coxins endocárdicos. Sánchez-Cascos⁸ refere um quociente de 1,1 para a comunicação interauricular de tipo *ostium primum*, cardiopatia que englobamos nos defeitos do septo aurículo-ventricular. Como se pode verificar nos Quadros 1 e 3 a nossa casuística engloba 226 casos, sendo 62% do sexo feminino, com $Q = 0,6$ e $Q' = 1,6$ mas, o aspecto mais interessante foi objecto de trabalho prévio³¹ com a mesma casuística: o quociente Q' passou para 1,8 nos casos com síndrome de Down, contra 1,5 nos casos sem síndrome de Down.

Sem confirmação bibliográfica temos os 71% de casos do sexo feminino para a estenose aórtica supra-ventricular, com $Q = 0,4$ e $Q' = 2,4$, dado que relacionamos com o facto de 69% terem síndromes que predominam na nossa casuística do sexo feminino¹³.

Os casos de estenose pulmonar infundibular isolada são raros mas, o facto de termos encontrado 80% do sexo feminino, com $Q = 0,3$ e $Q' = 4$ vem alargar o fosso entre esta cardiopatia e a tetralogia de Fallot.

Relativamente às três cardiopatias em que detectamos um predomínio ligeiro para o sexo feminino não encontramos referências relevantes e voltamos a chamar a atenção para o trabalho prévio¹³ em que realçamos a frequente associação com síndromes, no que diz respeito às estenoses das artérias pulmonares.

Para terminar queremos manifestar a nossa surpresa pelo facto de muitos trabalhos com casuísticas importantes e até livros de texto não referirem a distribuição por sexos no que diz respeito às cardiopatias congénitas global ou individualmente. Um dos aspectos mais importantes do conhecimento das diferenças que encontramos na distribuição por sexos é salientado por Burn²⁶ ao defender como possível etiologia das cardiopatias congénitas a hereditariedade poligénica, com as respectivas seis regras, entre as quais o *efeito Carter*³². Quando a distribuição por sexos é desigual o risco de recorrência é maior para os familiares e probandos do sexo mais raramente afectado.

BIBLIOGRAFIA

1. SAMPAYO F: Casuística herdada pelo Serviço de Cardiologia Pediátrica. Bol Clin HCL 1988; 45:81-88.

2. GASUL BM, ARCILLA RA, LEV M: Heart Disease in Children. Diagnosis and treatment. Philadelphia: JB Lippincott 1966.
3. KEITH JD, ROWERD, VLAD P: Heart Disease in Infancy and Childhood. 3rd ed. New York: MacMillan 1978.
4. MITCHELL SC, KORONES SB, BERENDES HW: Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. Circulation 1971; 43:323-332.
5. KENNA AP, SMITHELLS RW, FIELDING DW: Congenital heart disease in Liverpool 1960-69. Quaterly J Med 1975; 44: 17-44.
6. BOUND JP, LOGAN WE: Incidence of congenital heart disease in Blackpool 1957-71. Brit Heart J 1977; 39:445-450.
7. CARLGREN LE: The incidence of congenital heart disease in children born in Gothenburg 1941-1950. Brit Heart J 1959; 21:40-50.
8. SÁNCHEZ-CASCOS A: Genética de las malformaciones cardiacas aisladas. In: Sánchez PA - Cardiologia Pediátrica Clínica Y Cirugia. Barcelona: Salvat 1986; 240-244.
9. Estatísticas Demográficas. Instituto Nacional de Estatística. Portugal 1970- 1986.
10. LAMY M, CROUCHY J, SCHWEIGUTH: Genetic and non-genetic factors in the etiology of congenital heart disease. Am J Hum Genet 1957; 9:17-41.
11. FYLER DC: Report of the New England Regional Infant Cardiac Program (NERICP). Pediatrics 1980; 65 (Suppl):375-461.
12. PAIXÃO A, BORGES A, SAMPAYO F: Suspeita de cardiopatia no primeiro mês de vida. Rev Port Pediat 1988; 19:435-439.
13. SAMPAYO F: Cardiopatias congénitas e síndromes. Acta Med Port 1988; 3:213-216.
14. FERENCZ C, RUBIN JD, LOFFREDO C, MAGEE CA: Epidemiology of Congenital Heart Disease. The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989. Mount Kisco: Futura Publishing Co 1993.
15. CORONE P, DOYON F, GAUDEAU S, GUERIN F, VERNANT P, DUNCAN H, ROUQUETTE CR, GAUDEUL P: Natural history of ventricular septal defect. A study involving 790 cases. Circulation 1977; 55:908-915.
16. CORREA-VILLASENOR A, FERENCZ C, BOUGHMAN JA, NEIL CA: Total anomalous pulmonary venous return: familial and environment factors. Teratology 1991; 44:415-428.
17. QUERO MJ, HERRAIZ IS, MORENO FG, VAZQUEZ EM, TOMAS IF, GONZALEZ CD, ALVAREZ FD: Atresia pulmonar con tabique interventricular íntegro. Estudio de 28 casos. Arch Inst Cardiol Mex 1976; 46:182-188.
18. SOMERVILLE J: Aortic stenosis and incompetence. In: ANDERSON RH, MACARTNE FJ, SHINEBOURNE EA, TYNAN M: Paediatric Cardiology. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987; 977-999.
19. TAWES RL, ABERDEEN E, WATERSTONE DJ, BONHAM-CARTER RE: Coarctation of the aorta in infants and children. A review of 333 operative cases. Circulation 1969; 39: 173-184.
20. CAMPBELL M, POLANI PE: The etiology of coarctation of the aorta. Lancet 1961; 1: 463-472.
21. LIEBMAN J, CULHUM L, BELLOC NB: Natural history of transposition of the great arteries. Anatomy and birth and death characteristics. Circulation 1969; 40: 237-246.
22. BRENNER J, LOFFREDO C, FERENCZ C: Transposition of the great arteries in Baltimore-Washington Infant Study, 1981-1989 - infant characteristics and clinical outcome. Cardiology in the Young 1993; 3: 67.
23. PERLOFF JK: The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease. Philadelphia W.B. Saunders 1970.
24. WATSON DG, ROW RD, CONEN PE, DUCKWORTH JW. Mitral atresia with normal aortic valve. Report of 11 cases and review of the literature. Pediatrics 1960; 25: 450-458.
25. POLANI PE, CAMPBELL M: An aetiological study of congenital heart disease. Ann Hum Genet 1955; 19: 209-230.

26. BURN J: The aetiology of congenital heart disease. In: Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Tyan M. Paediatric Cardiology. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987: 15-63.

27. EKSTROM G: The surgical treatment of patent ductus arteriosus. Acta Chir Scand, 1952; 169: 92-99.

28. POLANI PE, CAMPBELL M: Factors in the causation of persistent ductus arteriosus. Ann Hum Genet: 1960; 24:343-357.

29. KROVETZ LJ, WARDEN HE: Patent ductus arteriosus.

An analysis of 515 surgical proved cases. Dis Chest 1962; 42:46-50.

30. ROSE V, HEWITTD, MILNER J: Seasonal influences on the risk of cardiac malformation. Int J Epidemiol 1972; 1: 235-244.

31. PINTO FF, NUNES L, FERRAZ F, SAMPAYO F: Down's syndrome: different distribution of congenital heart diseases between sexes. Int J Cardiol 1990; 27: 175-178.

32. CARTER CO: Genetics of common disorders. Brit Med Bull 1969; 25:52-90.