

CAPÍTULO 3

PERSPECTIVAS E AVANÇOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS CARDÍACAS CONGÊNITAS

Airton Akira Yamase;
Eduardo Menezes de Araújo Júnior;
Elizandra Tiso Vinhas Goulart;
Giselle Lauritzen Duarte;
Monique de Souza Jardim;
Noêmia da Costa;
Teófilo do Nascimento Moreira Sobrinho;
Thalita Juarez Gomes;
Vítor Pedro Lira de Andrade.

RESUMO

As doenças cardíacas congênitas (DCC) são condições complexas que afetam a estrutura e função do coração desde o nascimento. Elas resultam de anormalidades no desenvolvimento do coração durante a gestação, podendo envolver defeitos no músculo cardíaco, nas válvulas, nos vasos sanguíneos ou na estrutura geral do coração. Essas anomalias podem variar em gravidade, desde condições leves que não requerem tratamento até defeitos graves que podem ameaçar a vida. Existem muitos tipos de DCC, cada uma com suas próprias características e complicações. Entre os defeitos mais comuns estão a comunicação interatrial e interventricular, tetralogia de Fallot, transposição das grandes artérias e persistência do ducto arterioso. Os sintomas podem variar dependendo do tipo e da gravidade do defeito. Alguns bebês podem apresentar sinais logo ao nascer, como dificuldade para respirar, pele azulada (cianose), dificuldade de se alimentar e crescimento inadequado. Em outros casos, os sintomas podem se desenvolver mais tarde na infância ou até mesmo na vida adulta. O tratamento pode variar dependendo do tipo e da gravidade do defeito. Alguns casos podem exigir apenas monitoramento regular, enquanto outros podem exigir intervenção médica ou cirúrgica. Mesmo com tratamento adequado, algumas pessoas com DCC podem enfrentar desafios de saúde ao longo da vida. Complicações como arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e problemas de desenvolvimento podem exigir cuidados contínuos e acompanhamento médico regular.

Palavras-chave: Cardiopatias congênitas. Cardiopatias congênitas do adulto. Comunicação interventricular. Defeitos do septo cardíaco. Tetralogia de Fallot.

1. INTRODUÇÃO

A doença cardíaca congênita (DCC) ainda é o defeito congênito mais comum, com uma prevalência aproximada ao nascimento de 5–11 por 1.000 nascidos vivos e uma incidência de 1%¹. Por definição, DCC significa uma doença que está presente desde o nascimento, mas não necessariamente clinicamente evidente desde o nascimento. Nesse caso, um exemplo é a comunicação interatrial de tamanho moderado ou da estenose subaórtica não obstrutiva. Considerando a fisiopatologia e o diagnóstico da doença coronariana, é importante destacar a presença de shunt entre o sangue arterial e venoso; a presença de cianose; e as alterações na circulação após o nascimento².

Um shunt corresponde a uma comunicação anormal entre 2 câmaras ou vasos cardíacos, permitindo que o sangue vá de um lado para o outro. O desvio pode ser descrito como da esquerda para a direita, da direita para a esquerda ou bidirecional. A direção depende estritamente do gradiente de pressão pelo shunt, em que, mais comumente, o sangue passa do lado esquerdo do coração com alta pressão para o lado direito com baixa pressão. Portanto, a direção do shunt afeta o estado do fluxo sanguíneo pulmonar, que pode variar de normal, aumentado ou diminuído. Qualquer grande shunt da esquerda para a direita resulta em aumento do fluxo sanguíneo para os pulmões, associado à falta de ar e marcas vasculares proeminentes na radiografia de tórax, sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo (VE) associada à dilatação da câmara e, subsequentemente, falha do coração².

Caso não seja tratado poderá resultar em sobrecarga pressórica na artéria pulmonar que, com o tempo, causará alterações estruturais irreversíveis na parede arterial, culminando em hipertensão pulmonar, com aumento da resistência vascular pulmonar e, posteriormente, na doença obstrutiva vascular pulmonar. A resistência vascular pulmonar elevada e fixa é a característica da doença obstrutiva vascular pulmonar. Quando a resistência vascular pulmonar se aproxima ou mesmo excede a resistência vascular sistêmica, a direção do shunt se torna bidirecional ou da direita para a esquerda, condição conhecida como síndrome de Eisenmenger².

Geralmente, na presença de shunt da direita para a esquerda, o sangue venoso pouco oxigenado se mistura com o sangue arterial altamente oxigenado, causando cianose. A cianose é uma descoloração azulada da pele e das membranas mucosas resultante da presença de 5g/dL ou mais de desoxihemoglobina no sangue. A presença de shunts é essencial durante a vida fetal, quando a placenta proporciona a troca de gases e nutrientes e os pulmões recebem apenas cerca de 15% do débito ventricular combinado. A circulação fetal é caracterizada por 4 locais de shunt: a placenta; o ducto

venoso, pelo qual a veia umbilical drena para a veia cava inferior; o forame oval dentro do septo interatrial, e o ducto arterial no qual o sangue na PA flui para a aorta descendente. Logo após o nascimento, a circulação placentária desaparece e a circulação pulmonar é estabelecida².

A interrupção do cordão umbilical resulta em aumento da resistência vascular sistêmica e fechamento do ducto venoso. A expansão pulmonar concomitante reduz a pressão da artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar, aumenta o fluxo sanguíneo pulmonar, o fechamento funcional do forame oval e o fechamento do ducto arterial patente, devido ao aumento da saturação arterial de oxigênio. Com a expansão pulmonar e o aumento da tensão alveolar de oxigênio, ocorre uma queda inicial significativa e rápida na resistência vascular pulmonar, decorrente principalmente do efeito vasodilatador do oxigênio na vasculatura pulmonar².

Entre 4 e 8 semanas após o nascimento, ocorre outra queda mais lenta na pressão da resistência vascular pulmonar e da artéria pulmonar, secundária a alterações na parede das arteríolas pulmonares. Muitas condições neonatais associadas a diferentes formas de DCC, causando oxigenação inadequada, podem interferir na maturação normal da arteríola pulmonar, resultando em hipertensão pulmonar persistente ou atraso na queda habitual da resistência vascular pulmonar. O canal arterial geralmente fecha espontaneamente nas primeiras 48 horas após o nascimento, por constrição do músculo liso medial. Após esse fechamento funcional, ocorre um fechamento anatômico, por volta das 2–3 semanas de idade, por alterações permanentes no endotélio e nas camadas subintimais².

Muitos fatores podem interferir no fechamento ductal, como oxigênio, maturidade do recém-nascido, níveis de prostaglandina E2 e acidose. Para alcançar um diagnóstico preciso de doença coronariana, mesmo em casos muito complexos, juntamente com um exame físico preciso, muitas ferramentas não invasivas e invasivas estão disponíveis. A ecocardiografia transtorácica (ETT) é a técnica diagnóstica de primeira linha em termos de informações anatômicas e funcionais das DCC, enquanto o cateterismo cardíaco ainda constitui o teste diagnóstico final definitivo para muitas delas. Na última década, devido à melhoria significativa da cardiologia intervencionista no tratamento de diversas formas de doença coronariana, uma nova abordagem de imagem passou a ser utilizada, visando a integração dos detalhes necessários. A ecocardiografia 3D, a tomografia computadorizada (TC) cardíaca e a ressonância magnética (RM) se tornaram de grande interesse devido à sua capacidade de gerar informações funcionais anatômicas e hemodinâmicas em 3D³.

O tratamento eficaz de todo o espectro da doença coronariana é atualmente viável devido à melhoria nos cuidados médicos, nas intervenções baseadas em cateteres e nos procedimentos cirúrgicos que prolongaram a sobrevivência e a expectativa de vida. A sobrevivência durante a infância é agora comum mesmo nas malformações mais complexas e letais, como a síndrome do coração esquerdo hipoplásico. Como consequência desses avanços,

ocorreram grandes mudanças demográficas, de modo que os pacientes adultos com doença coronariana agora superam o número de crianças, mesmo com formas complexas de doença coronariana⁴.

2. EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS GENÉTICOS

A DCC é uma anormalidade estrutural do coração e dos grandes vasos que está presente no nascimento⁴. É o defeito congênito mais comum, afetando cerca de 1% de todos os bebês, sendo resultado da perturbação do programa normal de desenvolvimento cardíaco⁵. Historicamente, a DCC tem sido categorizada com base em uma combinação de fenótipos anatômicos e fisiológicos finais, como defeitos conotrunciais que afetam o septo ventricular e a via de saída, defeitos que levam à obstrução da saída do VE, defeitos resultantes de relações anormais esquerda-direita dentro do coração, defeitos que afetam o fluxo de entrada, como as anormalidades das válvulas mitral e tricúspide observadas no defeito do canal atrioventricular, e uma ampla gama de outros defeitos, incluindo defeitos isolados do septo atrial ou ventricular⁶.

Aproximadamente um terço dos pacientes têm doença categorizada como grave – correspondente a corações univentriculares, heterotaxia, defeitos conotrunciais, defeitos do canal atrioventricular, retorno venoso pulmonar anômalo total, obstrução da saída ventricular esquerda e direita, exceto estenose pulmonar valvar isolada – e requerem intervenção no primeiro ano de vida⁷. Apesar do progresso nos tratamentos médicos e cirúrgicos, a DCC continua a ser a principal causa de mortalidade por defeitos congênitos no mundo desenvolvido. Além disso, entre as populações mais pobres do mundo, ela tem uma contribuição maior para os anos de vida ajustados por incapacidade associados às doenças cardiovasculares do que a doença cardíaca isquêmica ou o acidente vascular cerebral⁸.

A história natural da DCC grave foi alterada pelo desempenho do primeiro procedimento de shunt sistêmico para artéria pulmonar, realizado por Helen Taussig, Vivien Thomas e Alfred Blalock⁹. Desde então, uma condição quase letal se tornou progressivamente mais acessível por meio de uma combinação de intervenções cirúrgicas. Atualmente, os pacientes nos países desenvolvidos submetidos à cirurgia coronariana, incluindo aqueles com DCC complexa, têm uma sobrevivência em 10 anos superior a 80%⁴. Isso resultou em uma população cada vez maior de adultos que convivem com DCC, sendo que agora há mais pessoas com idade superior a 18 anos com a condição do que crianças¹⁰.

Embora o manejo hemodinâmico da DCC tenha melhorado, muitos pacientes apresentam comorbidades cardíacas e extracardíacas significativas que afetam sua qualidade de vida. Pacientes com DCC reparada ou paliada correm risco de desenvolver arritmias e disfunção miocárdica. Além disso, 13,6% apresentam malformações estruturais extracardíacas associadas, em comparação com 7% na população controle. O maior impacto na qualidade de vida em pacientes com DCC advém das

deficiências de desenvolvimento neurológico associadas. a prevalência de deficiências de desenvolvimento neurológico na população com DCC varia de 10% em pacientes com DCC leve a mais de 50% em pacientes com DCC grave que necessitam de cirurgia durante a infância¹¹.

As causas subjacentes da DCC permanecem pouco compreendidas e, embora tenha sido há muito tempo relacionada a contribuições genéticas e ambientais, sua epidemiologia aponta para a genética que contribui para a maioria das doenças coronarianas. A incidência global de DCC tem sido estável em 0,8% a 1,1% dos nascidos vivos, com pequenas alterações na incidência de DCC atribuíveis a melhores métodos de diagnóstico, como o aumento da detecção de pequenos defeitos septais por meio da ecocardiografia^{12,13}.

Embora haja pouca evidência de variação temporal ou geográfica na incidência geral para sugerir um gatilho ambiental, existem pequenas diferenças nos tipos de DCC observados em diferentes populações, como o aumento do número de lesões de saída ventricular esquerda entre crianças brancas em comparação com um aumento na obstrução ventricular direita entre crianças chinesas, o que sugere contribuições genéticas específicas da população¹⁴. As evidências que apoiam a contribuição genética para a DCC podem ser obtidas de diversas fontes. Há maior concordância em gêmeos monozigóticos do que dizigóticos¹⁵ embora haja evidências de que a gemelaridade em si aumenta o risco de DCC^{16,17}.

O risco de recorrência de formas relacionadas de DCC entre irmãos é elevado, variando de 3,4 para defeitos do septo atrial para 79,1 para heterotaxia de acordo com estudo de coorte realizado por Øyen et al¹⁸. Há um risco menor, mas ainda significativamente aumentado, de recorrência de DCC discordante¹⁹. Além disso, foram descritas formas mendelianas raras de DCC correspondendo a uma pequena fração de todos os casos, que incluem defeitos do septo atrial²⁰, heterotaxia²¹, prolapso grave da válvula mitral^{22,23}, e válvula aórtica bicúspide²⁴. O aumento da incidência de DCC em populações com altos níveis de consanguinidade sugere um papel para contribuições genéticas recessivas²⁵.

Curiosamente, uma grande fração da DCC, especialmente em indivíduos gravemente afetados, ocorre em famílias sem outro histórico de DCC. Isso sugere a possibilidade de que uma fração desses casos é atribuível a eventos genéticos de novo, incluindo anormalidades cromossômicas, variantes com menor número de cópias e mutações pontuais. A gravidade da DCC nesses casos provavelmente prejudicará a aptidão reprodutiva, limitando a transmissão dessas mutações de grande efeito e sendo responsável pela ausência de linhagens estendidas que apoiam modos dominantes de transmissão. Coletivamente, esses achados apontam para uma importante contribuição genética para a DCC²⁶.

Esses dados observacionais não permitem saber se a DCC em indivíduos individuais é atribuível a loci únicos com grande efeito, alguns loci com interações epistáticas ou aditivas, efeitos poligênicos de muitos loci ou

várias combinações desses modelos juntos. Além disso, a possibilidade de interação gene-ambiente é uma consideração importante. É provável que o agregado das contribuições genéticas para a DCC não apenas esteja subjacente à DCC estrutural, mas também seja um dos principais contribuintes para as comorbidades, incluindo insuficiência cardíaca, arritmia, resultados neurocognitivos e até mesmo para a observação de que as taxas de câncer são mais altas em adultos acometidos²⁶.

3. PRINCIPAIS DESAFIOS

Conforme mencionado, a inovação contínua no diagnóstico e monitoramento com técnicas avançadas de imagem, biomarcadores e dispositivos, o refinamento das intervenções percutâneas e cirúrgicas, a melhor organização dos cuidados e a pesquisa clínica nas últimas décadas mudaram o panorama dos adultos com DCC. Com isso, uma nova população, pacientes adultos com doença coronariana, surgiu. Porém, o curso clínico de adultos com DCC parece estar associado a muitas sequelas tardias. Hipertensão pulmonar, endocardite, arritmias, incluindo morte súbita e insuficiência cardíaca, são alguns exemplos de complicações frequentemente fatais que preocupam pacientes e profissionais de saúde. Um grande número de pacientes necessita de reoperações, com aumento adicional da mortalidade e morbidade²⁷.

A DCC tem um grande impacto na vida profissional de homens e mulheres, mas seu impacto na participação no trabalho parece ser maior nos homens, que com mais frequência são desempregados ou trabalham por tempo parcial em comparação com a população em geral²⁸. Limitações físicas, deficiências cognitivas, ambição reduzida, traços de personalidade e até discriminação no trabalho podem desempenhar um papel. A atenção a essas questões tem aumentado, pois a participação no trabalho é considerada importante para a qualidade de vida desses indivíduos²⁹.

Outras restrições comuns são as dificuldades em receber pedidos de seguros e hipotecas. Essas limitações parecem não estar relacionadas a fatores clínicos prognósticos, como gravidade do defeito e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Melhorias no conhecimento sobre DCC entre os serviços médicos das companhias de seguros e maior transparência do processo de solicitação de seguro podem facilitar essas barreiras na vida diária de pacientes adultos³⁰. Um subgrupo específico de adultos com DCC são aqueles com síndrome de Down. O subdiagnóstico de DCC e valvular é comum³¹. A avaliação clínica é desafiada por dificuldades no diagnóstico, por exemplo, diferentes valores normais das dimensões ventriculares esquerdas e diferentes respostas ao teste de exercício, provavelmente relacionadas ao estilo de vida sedentário. Isso desafia o cuidado de adultos com comprometimento intelectual²⁸.

O envelhecimento da população com DCC também traz novos desafios. Dado que muitos pacientes são propensos a sequelas residuais, a vigilância ao longo da vida é essencial. Por isso, o primeiro de muitos desafios

é otimizar a transição de pacientes com DCC da cardiologia pediátrica para a cardiologia adulta, para evitar perdas de acompanhamento e garantir que haja cardiologistas especializados suficientes para cuidar dessa população de pacientes em expansão. Outro desafio importante é a ampliação do conhecimento sobre complicações e comorbidades em longo prazo. São necessários maiores esforços para obter uma maior compreensão sobre como prevenir e como tratar estas complicações. Além disso, à medida que as pacientes atingem a idade reprodutiva, o planejamento familiar se torna ainda mais importante e a investigação sobre os riscos e a gestão da gravidez deve ser ampliada. Para melhorar o bem-estar e a vida social dos adultos com DCC, devem ser feitos esforços para melhorar a empregabilidade e a segurabilidade³³.

4. COMPLICAÇÕES TARDIAS

Como o tratamento cirúrgico (precoce) raramente é curativo, muitos adultos com DCC apresentam complicações tardias, incluindo arritmias, insuficiência cardíaca, endocardite, hipertensão pulmonar e necessidade de (re)intervenções. O acompanhamento regular desses pacientes deve se concentrar nos sinais precoces das complicações, no diagnóstico e tratamento precoces e na educação para a prevenção^{34,35}.

4.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) é comum na DCC. Em pacientes de Fontan, a prevalência de IC é estimada em 10% a 20% logo após a conclusão e 40% a 50% na idade adulta³⁶. Os mecanismos fisiopatológicos precedentes são principalmente disfunção ventricular sistólica ou diastólica, disfunção valvar e elevação da resistência vascular pulmonar, levando à sobrecarga de fluidos. A terapia médica é agora adaptada com base nesses mecanismos fisiopatológicos, embora muitas vezes não seja completamente compreendida. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, por exemplo, pode não ser o contribuinte fisiopatológico dominante nesse caso³⁷.

O benefício dos agentes β -bloqueadores é incerto, especialmente por causa de a redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, que é menos tolerada em pacientes com fisiologia de ventrículo único. Pacientes com ventrículo direito sistêmico encontram dificuldades semelhantes no tratamento dos sintomas de IC. O tratamento com bloqueadores dos receptores da angiotensina nos pacientes com ventrículo direito sistêmico só pode oferecer benefício caso eles apresentem ativação neuro-hormonal, pois a deterioração também pode ser consequência de procedimentos de redirecionamento atrial, que causam falha no acoplamento atrioventricular e consequente incapacidade de aumentar o volume sistólico com exercício. A insuficiência da válvula tricúspide (sistêmica) também costuma ser um componente importante no desenvolvimento de IC. A pesquisa nessa área, no entanto, é muitas vezes limitada pelo baixo número de pacientes, desfechos inadequados, como ecocardiografia, e curto seguimento³⁸.

A IC esquerda também é muito comum, devido às muitas lesões diferentes do lado esquerdo, cianose prévia, danos colaterais durante cirurgia cardíaca e hipertensão arterial. O tratamento e o reconhecimento precoce são de extrema importância, pois a IC leva a sintomas incapacitantes e a um mau prognóstico, sendo a causa mais comum de morte. Porém, na última década, o número de pacientes com DCC e IC incluídos em ensaios clínicos aumentou e foram desenvolvidas diretrizes específicas³⁹.

4.2 ARRITMIAS

As arritmias são as complicações de longo prazo mais frequentes na população com DCC, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade na fase adulta. Adultos com DCC podem apresentar diversas arritmias diferentes. Vias acessórias estão presentes em cerca de 20% dos pacientes com anomalia de Ebstein⁴⁰. A taquicardia reentrante intra-atrial é o mecanismo mais comum de arritmia na população com DCC. Essas arritmias causam sintomas debilitantes, mesmo que a frequência ventricular esteja bem controlada. A condução 1:1 pode causar hipotensão, síncope e até parada cardíaca⁴¹.

A fibrilação atrial é, em sua maioria, resultado do estresse hemodinâmico no átrio, e as lesões associadas mais comuns são estenose aórtica, malformações da valva mitral e ventrículo único não reparado⁴². A incidência dessas arritmias, associadas à gravidade do defeito, ocorre com frequência no pós-operatório e a incidência geralmente aumenta à medida que o paciente envelhece. Arritmias ventriculares graves são raras entre pacientes com DCC durante as primeiras 2 décadas de vida, mas quando a idade adulta chega, a taquicardia ventricular e a morte súbita se tornam um risco grave associado à ventriculotomia, a certos defeitos do septo ventricular, à gravidade do defeito, à tetralogia de Fallot, e à disfunção ventricular grave. Vários modelos de risco foram desenvolvidos^{43,44}.

A disfunção do nódulo sinoatrial também é um distúrbio comum em adultos com DCC, causada por síndromes de isomeria com nódulos sinoatrial ausentes ou duplos ou por trauma cirúrgico direto na artéria durante procedimentos cirúrgicos, como Mustard, Senning, Glenn e Fontan. Sintomas, baixas frequências de repouso ou pausas superiores a 3 segundos são indicações padrão para terapia de estimulação. Da mesma forma, a terapia com marcapasso é indicada para bloqueio atrioventricular na DCC, causado pelo deslocamento do nó atrioventricular na transposição congenitamente corrigida das grandes artérias e comunicação interatrial centrícular ou devido ao estresse mecânico ou hipóxico em procedimentos cirúrgicos e intervencionistas⁴⁵.

A carga das arritmias e bradicardias é alta. Na tetralogia de Fallot, por exemplo, até um terço dos pacientes com tetralogia reparada desenvolvem taquiarritmias atriais sintomáticas na idade adulta, 10% desenvolvem arritmias ventriculares de alto grau e 5% dos pacientes de Fallot necessitam de implante de marcapasso para aquisição cirúrgica bloqueio atrioventricular

ou disfunção do nó sinusal. Após reparos de Senning ou Mustard para transposição das grandes artérias, ocorre perda do ritmo sinusal em 60% dos pacientes no período de 20 anos após a cirurgia. A prevenção, por sua vez, é tentada com maiores refinamentos nas estratégias cirúrgicas, o que resultou em reduções promissoras na incidência de arritmias. Ao lado da terapia medicamentosa e com marcapasso, a ablação por cateter e raramente a intervenção cirúrgica são oportunidades de tratamento^{46,47}.

4.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é causada principalmente por shunt intracardiaco da esquerda para a direita, levando à sobrecarga de volume pulmonar. O aumento da carga de volume e pressão pode causar disfunção endotelial irreversível e resistência vascular pulmonar elevada, resultando na reversão do shunt da esquerda para a direita, levando à cianose central, uma condição descrita pela primeira vez por Victor Eisenmenger em 1897. A HAP na doença coronariana é estratificada em 4 categorias de acordo com uma classificação clínica⁴⁸:

- síndrome de Eisenmenger;
- HAP associada a shunts sistêmico-pulmonares prevalentes;
- HAP com defeitos pequenos/coincidentes; e
- HAP após correção do defeito.

A HAP após correção do defeito é a categoria de pacientes mais frequentemente observada. A prevalência da HAP é estimada em 3,2% em adultos nascidos com shunt sistêmico-pulmonar e 100 por milhão na população adulta em geral⁴⁹. A prevalência da HAP aumenta com a idade, de 2,5% abaixo dos 30 anos para 35% nos mais velhos. A prevalência da síndrome de Eisenmenger é estimada em 4% nos principais centros terciários. Quase todos os pacientes com DCC e HAP são sintomáticos, com metade deles na classificação 3 ou 4 da New York Heart Association⁵⁰.

As possíveis intervenções farmacêuticas foram ampliadas com a terapia hoje comprovada para reduzir a mortalidade e a morbidade. O agonista do receptor de prostaciclina oral (Selexipag) é o mais recente tipo de tratamento^{48,51}. Porém, a sobrevivência dos pacientes de Eisenmenger ainda registra melhorias limitadas ao longo do tempo⁵². Dado o mau resultado e o curso incapacitante da HAP, tem havido muito interesse para detectar a fase inicial da HAP. Entre os pacientes com shunts abertos e fechados, a prevalência de suspeita de resistência vascular pulmonar precoce é de 21%, identificada por ecocardiografia de esforço usando o teste Master 2-step⁵³.

Embora os estudos clínicos com Bosentan tenham mostrado uma redução na resistência vascular pulmonar dinâmica, o benefício clínico do tratamento precoce não foi demonstrado até o momento⁵⁴. Pacientes de Fontan não têm hipertensão pulmonar, mas podem sofrer de forma semelhante de resistência vascular pulmonar relativamente aumentada, o que afeta seu desempenho clínico e prognóstico. Vários ensaios com medicamentos para HAP foram realizados em pacientes de Fontan, com

resultados mistos sobre melhora na capacidade de exercício, no tempo de exercício e na classe funcional^{55,56}.

Com as melhorias nos cuidados, prevê-se que a prevalência de HAP em adultos com DCC continuam a diminuir, pois agora muitos shunts são fechados por meios cirúrgicos ou intervencionistas antes que a doença vascular pulmonar possa se desenvolver. Porém, os pacientes que já receberam shunt continuam em risco de desenvolver HAP, especialmente acima dos 50 anos de idade⁵⁷.

4.4 ENDOCARDITE

Na população em geral, a incidência de endocardite infecciosa permaneceu inalterada nas últimas 4 décadas^{58,59}. Mas, entre adultos com DCC com o aumento da população e a implantação de alvos adicionais para infecções, como shunts, condutos e próteses, a incidência tem aumentado. Em um grande centro em Lyon, França, ocorriam 3,5 casos por ano antes de 1990, aumentando para 6 por ano após 1990. Atualmente, a incidência de endocardite infecciosa em pacientes com DCC varia entre 1,4 e 11,5 casos por 1.000 pacientes-ano⁶⁰.

As complicações mais frequentes da endocardite infecciosa são aumento da regurgitação valvar (30%), IC (23%) e êmbolos sistêmicos (20%)⁶¹. Por outro lado, a endocardite nas válvulas Melody parece levar à obstrução da válvula artificial. A taxa de complicações e mortalidade precoce associada à endocardite infecciosa em pacientes com DCC mostrou um declínio de 9% para cerca de 7% nas últimas 2 décadas, possivelmente como resultado de melhores diagnósticos, incluindo ecocardiografia, tomografia computadorizada e tomografia por emissão de pósitrons, tratamento cirúrgico mais precoce e eficiente em 20% dos casos e melhor manejo antibiótico^{62,63}. Os estreptococos continuam sendo os organismos causadores mais comuns, seguidos pelas espécies de estafilococos e pela *Propionibacterium acnes*. O foco principal deve ser a prevenção, com atenção à educação, vigilância odontológica e prevenção de infecções de pele⁶³.

4.5 COMORBIDADES

Idosos com DCC pode desenvolver doença cardiovascular adquirida, como hipertensão, hiperlipidemia e diabetes mellitus. Isso pode ter um impacto adicional no substrato miocárdico anormal, na fisiologia e na anatomia, aumentando o risco de disfunção ventricular, distúrbios do ritmo e IC⁶⁴. É necessária uma atenção crescente à prevenção, uma vez que quase 80% de todos os adultos com DCC já têm pelo menos pelo menos 1 fator de risco cardiovascular⁶⁵.

A hipertensão, já altamente prevalente na população geral, parece estar ainda mais presente em pacientes com DCC, especialmente do sexo masculino, naqueles com coarctação reparada e em indivíduos com doença renal associada à doença coronariana cianótica. Obesidade relacionada à hipertensão, resistência à insulina e dislipidemia se tornou um problema

crescente na população com DCC, com prevalência de 54% de pacientes com índice de massa corporal >25 kg/m² e 20% com índice de massa corporal >30 kg/m²⁶⁴. No Quebec Congenital Heart Disease Database, a dislipidemia foi relatada em 27% dos pacientes com mais de 65 anos de idade⁶⁶.

O diabetes mellitus é tão comum quanto na população em geral, mas um metabolismo anormal da glicose pareceu ser altamente prevalente (44%) em uma coorte consecutiva de 205 adultos (idade média de 24 anos) com DCC complexa. Algum grau de insuficiência renal estava presente em quase metade dos pacientes⁶⁷. É incerto se as malignidades são uma ameaça futura para adultos com DCC devido à radiação excessiva no período altamente suscetível da infância, por exemplo, quase 33 mSv tem sido utilizado em crianças com atresia tricúspide. Porém, resultados conflitantes foram publicados. O grupo de Toronto não detectou excesso de câncer em 4.000 pacientes com pelo menos 1 cateterismo, enquanto um estudo israelense encontrou um risco excessivo de câncer, sendo o linfoma e o melanoma os mais comuns. Melhores equipamentos e métodos de prevenção podem reduzir a exposição à radiação e o risco subsequente de câncer^{68,69}.

Sinais de depressão (em 9% dos pacientes) e ansiedade (27%) foram considerados comuns em uma população adolescente relativamente saudável com DCC. A maior conscientização, o encaminhamento adequado ou a inclusão de um profissional de saúde mental na equipe de cuidados de DCC para o tratamento e a prevenção podem melhorar a qualidade de vida dos adultos acometidos⁷⁰.

5. DIAGNÓSTICO

5.1 ECOCARDIOGRAFIA

A ecocardiografia fetal trouxe um enorme progresso no diagnóstico pré-natal de DCC, permitindo melhor aconselhamento dos pais, orientando o momento e o local ideal do parto, além do planejamento e da consulta adequados entre o cardiologista e o neonatologista. Também facilitou o diagnóstico preciso e o manejo de arritmias fetais, servindo como técnica de orientação de imagem para intervenções como dilatação de válvulas in utero, aliviando uma obstrução grave na tentativa de estimular o crescimento de ventrículos hipoplásicos⁷¹.

Desde a introdução da ecocardiografia fetal, o resultado dos pacientes recém-nascidos foi aprimorado⁷². A ecocardiografia transtorácica e transesofágica melhorou a qualidade de imagem. Novas técnicas de eco foram introduzidas, como imagens Doppler teciduais e análise de deformação, e aguardam validação em larga escala em pacientes com DCC⁷³. A ecocardiografia tridimensional (3D) permite o cálculo de volumes ventriculares comparáveis às medições de ressonância magnética cardiovascular (RMC)⁷⁴. Também é necessário orientar intervenções cardíacas como fechamentos de defeitos no septo atrial, fechamento de

vazamentos paravalvares e dilatação valvar⁷⁵. Um método considerado promissor é a fusão de imagens ecocardiográficas e fluoroscópicas de raios X no laboratório de cateterismo, aparentemente superior na maioria dos casos, com algumas reduções no tempo de fluoroscopia e na dose de radiação⁷⁶.

5.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR

A RMC surgiu nas últimas décadas como uma modalidade de imagem alternativa, complementar e frequentemente superior para a investigação da anatomia e função no paciente com DCC. Tem muitas vantagens sobre outras modalidades de imagem, pois não é limitada por janelas acústicas deficientes, nem requer agentes de contraste iodados ou envolve exposição à radiação ionizante. Imagens rápidas e de alta resolução de anatomia complexa e avaliação quantitativa precisa da fisiologia e função se tornaram possíveis devido aos avanços em hardware e software, incluindo design de bobinas, gradientes mais rápidos, novas sequências de pulso e técnicas de reconstrução de imagem mais rápidas^{73,77}.

Diversas técnicas podem ser utilizadas, como cine RMC, imagem spin-eco, quantificação de fluxo, angiografia 3D com gadolínio, imagem de perfusão e viabilidade miocárdica. Com essas técnicas, uma melhor compreensão da anatomia e da função pode ser obtida^{73,77}. Uma grande quantidade de novos dados se torna disponível com o fluxo RMC 3D, com informações sobre padrões de fluxo, tensão de cisalhamento na parede e perda de energia em diversas condições clínicas, como válvula aórtica bicúspide, pacientes pós-coarctação e aqueles com circulação de Fontan⁷⁸.

5.3 OUTRAS MODALIDADES DE IMAGEM

Semelhante à RMC, a tomografia computadorizada surgiu como uma ferramenta útil para avaliar estruturas extracardíacas, como dimensões da aorta, anatomia intracardíaca, anatomia da artéria coronária e função miocárdica, no adulto com DCC, com redução na dose de radiação^{79,80}. A tomografia por emissão de pósitrons, por sua vez, tem sido pesquisada há muitos anos, permitindo imagens in vivo de processos metabólicos, fisiológicos e patológicos. Evoluiu para um exame de imagem clinicamente indispensável, por exemplo, para o prognóstico de pacientes com HAP idiopática, na avaliação de novas terapias para HAP, mas também para a detecção de inflamação em pacientes com suspeita de endocardite^{81,82}.

A angiotomografia coronariana híbrida fundida e a tomografia por emissão de pósitrons – imagens de perfusão miocárdica podem fornecer informações adicionais para o manejo de pacientes com anomalias complexas das artérias coronárias, além de dados sobre a morfologia e perfusões miocárdicas quantitativas⁸³. As próximas técnicas são a impressão 3D, na qual dados de tomografia computadorizada ou RMC podem ser usados para reconstruir o coração e os vasos. Esses modelos podem ser

usados para visualizar com precisão anatomia complexa, planejar procedimentos cirúrgicos e ensinar alunos e pacientes⁸⁴.

Outra técnica promissora é a holografia digital em tempo real gerada por computador. Como as imagens 3D atuais são deslocadas como um único plano em uma tela bidimensional, isso impede a interação direta e dificulta a percepção da profundidade e das relações espaciais. Essas limitações podem ser superadas com a criação de hologramas dinâmicos em cores 3D em tempo real, facilitando a intervenção do cardiologista e do cirurgião cardíaco na exploração da anatomia exata⁸⁵.

5.4 BIOMARCADORES

Os biomarcadores estão se tornando cada vez mais utilizados à medida que os médicos começam a reconhecer o significado diagnóstico e prognóstico em pacientes com DCC. O BNP (peptídeo natriurético cerebral), um hormônio cardíaco secretado pelos miócitos cardíacos, responde ao estresse da parede ventricular secundário à sobrecarga de volume e pressão. Seus efeitos diuréticos, natriuréticos e vasodilatadores aliviam os efeitos prejudiciais da IC. Os valores de BNP estão elevados na maioria dos adultos com DCC complexa, mas as conclusões para pacientes individuais ainda devem ser tiradas com cautela, pois os valores desse marcador diferem amplamente⁸⁶.

As troponinas, por sua vez, são biomarcadores altamente específicos de dano miocárdico, usadas para identificar infarto do miocárdio. Porém, podem ser liberados em pacientes com IC crônica e hipertensão pulmonar, ou seja, foi encontrada uma relação inversa entre nível de troponina e sobrevida em pacientes com hipertensão pulmonar por DCC⁸⁷. A supressão de tumorigenicidade 2 (ST2) é outro biomarcador promissor de fibrose miocárdica e remodelamento na IC, frequentemente expresso em resposta ao estresse miocárdico, podendo, com isso, servir como um biomarcador útil em pacientes com ICC aguda e crônica⁸⁸. Outros biomarcadores promissores são galectina, procalcitonina, fator de diferenciação de crescimento 15, adrenomodulina e cistatina C⁸⁹. Embora a posição exata dos biomarcadores ainda precise ser determinada, eles serão em breve incorporados na prática clínica diária para estratificação de risco e otimização de regimes terapêuticos⁹⁰.

6. INTERVENÇÕES

6.1 MEDICAÇÃO

Nas últimas décadas, várias pesquisas foram realizadas para avaliar o benefício de intervenções farmacêuticas em pacientes com DCC. Populações específicas têm sido cada vez mais estudadas, a exemplo dos estudos com agentes β -bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores dos receptores de angiotensina realizados em pacientes com ventrículo direito sistêmico, embora com achados mistos. A

realização desses ensaios disseminou não apenas mais conhecimento sobre os benefícios de medicamentos específicos, mas também resultou em melhor compreensão da fisiopatologia⁹¹.

Nos casos de HAP, muitos ensaios foram realizados com o objetivo de analisar parâmetros clínicos e hemodinâmicos, biomarcadores, qualidade de vida e, mais recentemente, eventos clínicos, incluindo mortalidade. Bosentana, sildenafil, riocugate e prostaciclina são intervenções farmacêuticas com benefícios no tratamento da HAP que mudaram o prognóstico de, por exemplo, pacientes de Eisenmenger^{92,93}. Outros fármacos estudados na DCC são a rosuvastatina na progressão da estenose aórtica⁹⁴, ramipril na função ventricular direita em Fallo⁹⁵, bosentana na capacidade de exercício em pacientes de Fontan⁵⁵ e losartana na síndrome de Marfan⁹⁶.

6.2 PROCEDIMENTOS BASEADOS EM CATETER

Por muito tempo, a cirurgia tem sido o principal método de tratamento de pacientes com DCC. Com o desenvolvimento das técnicas de cateter, as intervenções percutâneas substituíram algumas formas de cirurgia, mas também ampliaram as opções terapêutica. O fechamento percutâneo da comunicação interatrial tipo 2, por exemplo, se tornou o tratamento de escolha, com exceção de defeitos grandes ou posicionados excêntricamente que exigem procedimento cirúrgico. As técnicas e os dispositivos disponíveis avançaram rapidamente desde que Mills & King⁹⁷ relataram o primeiro fechamento transcater de um defeito do septo atrial tipo 2 em humanos em 1976.

Vários dispositivos foram desenvolvidos e testados quanto à sua taxa de fechamento, segurança geral, facilidade de implantação, recuperabilidade e capacidade de fechar grandes defeitos. A erosão da aorta é uma das principais preocupações atualmente⁹⁸. O fechamento cirúrgico da persistência do canal arterial tem sido realizado há mais de 60 anos. O fechamento transcater de um canal arterial patente foi introduzido em 1967 e se tornou o tratamento de escolha para a maioria dos canais arteriais patente após o período neonatal⁹⁹. A embolização transcater, por sua vez, é o tratamento eleito para colaterais aortopulmonares, fístulas arteriovenosas pulmonares, colaterais venosas e coronárias e fístulas arteriais, substituindo a intervenção cirúrgica na maioria dos casos¹⁰⁰.

As tentativas percutâneas de fechar defeitos se expandiram para todos os tipos de defeitos do septo ventricular, mas esses resultados têm sido menos bem-sucedidos¹⁰¹. A valvoplastia com balão para estenose da válvula aórtica e pulmonar é viável somente se não houver calcificação. Nos últimos 10 anos, grandes avanços foram realizados com a implantação percutânea de válvulas artificiais na posição da válvula pulmonar, limitando o número de operações necessárias ao longo da vida de pacientes com condutos ventrículo direito-artéria pulmonar¹⁰².

Desenvolvimentos adicionais foram implantados em procedimentos híbridos combinando substituição da via de saída do ventrículo direito com implante de stent de ramo híbrido na artéria pulmonar¹⁰³. Mudanças técnicas e iniciativas de conscientização reduziram a dose de radiação em pacientes com DCC submetidos a cateterismo cardíaco, reduzindo a quantidade de intervenções relacionadas ao cateter¹⁰⁴.

6.3 DISPOSITIVOS

A introdução de dispositivos cardíacos com capacidade de restaurar o ritmo cardíaco em caso de arritmias potencialmente fatais teve um grande impacto nas possibilidades de tratamento de pacientes com DCC. Uma das primeiras análises sobre o resultado de desfibriladores cardíacos internos em pacientes de Fallot foi realizada em 2008. Nesse estudo multicêntrico, foram determinados fatores de risco clínicos para choque apropriado e desenvolvido um modelo de risco que, posteriormente, se tornou amplamente adotado, causando um grande impacto no tratamento desses pacientes⁴³.

Como a morte súbita não se limita aos pacientes de Fallot, pois pode ocorrer em todos os tipos de doença coronariana, mesmo naqueles com lesão leve, permanece uma grande necessidade de mais estudos prospectivos, assim como um acompanhamento contínuo de todos os adultos com DCC¹⁰⁵. Embora os efeitos benéficos cumulativos sejam pequenos – provavelmente maiores em pacientes com DCC do que em pacientes com doença cardíaca adquirida –, as altas taxas de choques inapropriados e complicações exigem uma avaliação caso a caso dos custos e benefícios¹⁰⁶. A terapia de ressinchronização cardíaca é uma terapia estabelecida em pacientes com doença cardíaca adquirida e IC medicamente refratária. Embora essa terapia tenha sido relatada como eficaz em pequenas séries de pacientes com DCC e no manejo perioperatório, as diretrizes da ESC não forneceram recomendações específicas¹⁰⁷.

Apesar de todos os esforços com terapia médica, de ressinchronização cardíaca e cardioversores/desfibriladores implantáveis, a IC continua tendo um prognóstico ruim. O número de corações doados para realizar transplantes cardíacos nesses pacientes permanece baixo e inadequado. Na última década, o suporte circulatório mecânico com dispositivos de assistência ventricular evoluiu rapidamente. Dispositivos de assistência ventricular auxiliam e apoiam a circulação, sendo utilizados cada vez mais em pacientes com IC avançada. Estes dispositivos podem agora ser utilizados como ponte para o transplante cardíaco, na determinação da elegibilidade do transplante, como terapia de destino ou como ponte para a recuperação. Várias bombas foram desenvolvidas atualmente com a terceira geração de dispositivos para suporte de ventrículo único e para dispositivos de suporte biventricular, como o dispositivo paracorpóreo e o coração artificial total¹⁰⁸.

A porcentagem de pacientes com DCC submetidos à cirurgia de transplante cardíaco está bem abaixo de 5% da população transplantada. O

resultado inicial em pacientes com DCC é pior em comparação com outros grupos de pacientes transplantados, com maior risco de falência do enxerto e risco 2 vezes maior de mortalidade. Porém, a sobrevivência a longo prazo após o transplante é melhor em pacientes com DCC em comparação com pacientes com outros diagnósticos pré-transplante¹⁰⁹. Embora o uso de dispositivos de assistência e o transplante cardíaco para pacientes com DCC ainda sejam limitados, são métodos em rápida evolução e altamente relevantes para o tratamento de acometidos¹¹⁰.

6.4 CIRURGIA

A primeira ligadura bem-sucedida de um canal arterial patente foi realizada em 1938, sendo o reparo intracardiaco praticado em larga escala após o desenvolvimento da tecnologia de circulação extracorpórea na década de 1950. A possibilidade de hipotermia profunda com parada circulatória na década de 1970 tornou a cirurgia cardíaca reconhecida na redução da morbimortalidade de pacientes nascidos com DCC^{111,112}.

Métodos, como a abordagem da cirurgia da raiz da aorta, por exemplo, mudaram nos últimos anos. Inicialmente, a substituição total da raiz por conduto valvulado era o procedimento de escolha para pacientes com raiz aórtica dilatada, independentemente da função da válvula aórtica. A cirurgia restaura a função da válvula aórtica e elimina o risco de dissecação da raiz da aorta, mas apresenta riscos tromboembólicos e hemorrágicos a longo prazo. Desde o início desse século, a substituição radicular poupadora de válvula tem apresentado resultados satisfatórios a curto e longo prazo. O método reduz riscos de sangramento, mas a apresenta um pequeno risco de regurgitação aórtica grave, necessitando de reoperação subsequente com uma incidência de cerca de 1,3% ao ano^{111,112}. Recentemente, uma abordagem preventiva foi desenvolvida usando um suporte externo personalizado da raiz da aorta com uma manga de malha, diminuindo assim a formação de aneurismas nesses pacientes¹¹³.

7. OUTROS ASPECTOS RELEVANTES NA DCC

7.1 GRAVIDEZ

Com base em número limitado de casos foi possível constatar que mulheres com DCC corriam risco de mortalidade e morbidade materna, sendo Eisenmenger e IC considerados os principais fatores de risco¹¹⁴. Paralelamente às diretrizes¹¹⁵⁻¹¹⁷, a investigação clínica desenvolveu modelos para avaliar o risco de complicações maternas e neonatais. O estudo CARPREG¹¹⁸, um estudo multicêntrico prospectivo sobre resultados de gravidez em mulheres com doença cardíaca, por exemplo, relatou uma taxa de complicações de 13%, como edema pulmonar, arritmias, acidente vascular cerebral e morte cardíaca. Em 20% das pacientes, ocorreram complicações neonatais importantes. O escore de risco desenvolvido foi o primeiro a adicionar avaliação clínica sobre o resultado da gravidez.

Posteriormente, outros escores de risco foram disponibilizados^{119,120}. Válvulas mecânicas, função prejudicada do ventrículo e obstrução grave foram identificadas como determinantes adicionais de complicações. Um obstáculo clínico contínuo continua sendo o manejo da anticoagulação em mulheres com válvulas mecânicas. Até o momento, não existe uma estratégia de anticoagulação ideal, com todos os regimes apresentando seus riscos e benefícios para a mãe e o feto. Como a maioria das mulheres com DCC considera engravidar, atualmente recomenda-se que elas sejam atendidas em centros médicos especializados, capacitados em¹²¹:

- aconselhamento pré-concepcional, incluindo avaliação de risco;
- fornecimento de aconselhamento contraceptivo apropriado; e
- fornecimento de um monitoramento rigoroso durante e após a gravidez, com estreita interação com o obstetra para minimizar os riscos para a mãe e o bebê.

7.2 PRÁTICA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS

Pacientes com DCC costumavam ser excessivamente restringidos por médicos, pais e educadores, devido a percepções erradas sobre riscos e benefícios atividade física¹²³. Atualmente, muitos pacientes com DCC ainda têm uma capacidade de exercício reduzida e um nível reduzido de atividade física¹²⁴. Mas, como a capacidade de exercício tem sido considerada um importante preditor de resultados de saúde e sobrevivência, muito esforço tem sido feito para determinar os benefícios dos programas de exercício nesses pacientes. Dados de um estudo randomizado incluindo pacientes com ventrículo direito sistêmico mostrou melhora da capacidade de exercício sem eventos adversos¹²⁵. Também em pacientes com alto risco de morte súbita, o treinamento combinado aeróbio/resistência pareceu ser seguro, resultando até mesmo em redução de arritmias ventriculares¹²⁶.

Além dos benefícios específicos na DCC, a atividade física regular levam à adoção de um estilo de vida saudável, sendo benéfica para prevenir doenças cardíacas adquiridas mais tarde na vida. Também pode melhorar o desempenho motor, emocional, social e intelectual. Foram desenvolvidas diretrizes para apoiar o julgamento e aconselhamento clínico individual sobre a prática de exercícios, sendo as investigações futuras capazes de evidenciar os potenciais riscos e benefícios a longo prazo da prática esportiva de adultos com DCC¹²³.

REFERÊNCIAS

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890–900.
2. Park MK. *Pediatric cardiology for practitioners.* 4a ed. St Louis: Mosby; 2002.

3. Anderson RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky J. Paediatric cardiology. 3a ed. Philadelphia: Elsevier; 2009.
4. Triedman JK, Newburger JW. Trends in congenital heart disease. The next decade. *Circulation*. 2016;133:2716–33.
5. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2241–2247.
6. Gelb BD. History of our understanding of the causes of congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8:529–536.
7. Leirgul E, Fomina T, Brodwall K, Greve G, Holmstrøm H, Vollset SE, Tell GS, Øyen N. Birth prevalence of congenital heart defects in Norway 1994–2009—a nationwide study. *Am Heart J*. 2014;168:956–964.
8. Kwan GF, Mayosi BM, Mocumbi AO, Miranda JJ, Ezzati M, Jain Y, Robles G, Benjamin EJ, Subramanian SV, Bukhman G. Endemic Cardiovascular Diseases of the Poorest Billion. *Circulation*. 2016;133:2561–2575.
9. Blalock A, Taussig HB. Landmark article May 19, 1945: the surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. By Alfred Blalock and Helen B. Taussig. *JAMA*. 1984;251:2123–2138.
10. Marelli AJ, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*. 2014;130:749–756.
11. Egbe A, Lee S, Ho D, Uppu S, Srivastava S. Prevalence of congenital anomalies in newborns with congenital heart disease diagnosis. *Ann Pediatr Cardiol*. 2014;7:86–91.
12. Bjornard K, Riehle-Colarusso T, Gilboa SM, Correa A. Patterns in the prevalence of congenital heart defects, metropolitan Atlanta, 1978 to 2005. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97:87–94.
13. G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK and Melbye M. National time trends in congenital heart defects, Denmark, 1977–2005. *Am Heart J*. 2009;157:467–473 e1.
14. Jacobs EG, Leung MP, Karlberg J. Distribution of symptomatic congenital heart disease in Hong Kong. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:148–157.
15. Wang X, Li P, Chen S, Xi L, Guo Y, Guo A, Sun K. Influence of genes and the environment in familial congenital heart defects. *Mol Med Rep*. 2014;9:695–700.
16. Hyatt BA, Lohr JL, Yost HJ. Initiation of vertebrate left-right axis formation by maternal Vg1. *Nature*. 1996;384:62–65.

17. Herskind AM, Almind Pedersen D, Christensen K. Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins. *Circulation*. 2013;128:1182–1188.
18. Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation*. 2009;120:295–301.
19. Oyen N, Poulsen G, Wohlfahrt J, Boyd HA, Jensen PK, Melbye M. Recurrence of discordant congenital heart defects in families. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:122–128.
20. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, Pease W, Silberbach GM, Moak JP, Maron BJ, Seidman CE, Seidman JG. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science*. 1998;281:108–111.
21. Gebbia M, Ferrero GB, Pilia G, Bassi MT, Aylsworth A, Penman-Splitt M, Bird LM, Bamforth JS, Burn J, Schlessinger D, Nelson DL, Casey B. X-linked situs abnormalities result from mutations in ZIC3. *Nat Genet*. 1997;17:305–308.
22. Dina C, Bouatia-Naji N, Tucker N, et al; PROMESA Investigators; MVPFrance; Leducq Transatlantic MITRAL Network. Genetic association analyses highlight biological pathways underlying mitral valve prolapse. *Nat Genet*. 2015;47:1206–1211.
23. Durst R, Sauls K, Peal DS, et al. Mutations in DCHS1 cause mitral valve prolapse. *Nature*. 2015;525:109–113.
24. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, Grossfeld PD, Srivastava D. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437:270–274.
25. Shieh JT, Bittles AH, Hudgins L. Consanguinity and the risk of congenital heart disease. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:1236–1241.
26. Gurvitz M, Ionescu-Ittu R, Guo L, Eisenberg MJ, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Prevalence of cancer in adults with congenital heart disease compared with the general population. *Am J Cardiol*. 2016;118:1742–1750.
27. Zomer AC, Verheugt CL, Vaartjes I, Uiterwaal CS, Langemeijer MM, Koolbergen DR, Hazekamp MG, van Melle JP, Konings TC, Bellersen L, Grobbee DE, Mulder BJ. Surgery in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2011;124:2195–2201.
28. Sluman MA, Zomer AC, Vaartjes I, Bouma BJ, Mulder BJ. Congenital heart disease may hurt men more than women in job participation. *Int J Cardiol*. 2014;172:230–232.
29. Zomer AC, Vaartjes I, Grobbee DE, Mulder BJ. Adult congenital heart disease: new challenges. *Int J Cardiol*. 2013;163:105–107.

30. Sluman MA, Apers S, Bouma BJ, van Melle JP, Peels CH, Post MC, Waskowsky WM, Moons P, Mulder BJ. Uncertainties in insurances for adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2015;186:93–95.
31. Vis JC, de Bruin-Bon RH, Bouma BJ, Huisman SA, Imschoot L, van den Brink K, Mulder BJ. Congenital heart defects are under-recognised in adult patients with Down's syndrome. *Heart.* 2010;96:1480–1484.
32. Vis JC, De Bruin-Bon HA, Bouma BJ, Huisman SA, Imschoot L, van den Brink K, Mulder BJ. Adults with Down syndrome have reduced cardiac response after light exercise testing. *Neth Heart J.* 2012;20:264–269.
33. Balkin EM, Wolfe J, Ziniel SI, Lang P, Thiagarajan R, Dillis S, Fynn-Thompson F, Blume ED. Physician and parent perceptions of prognosis and end-of-life experience in children with advanced heart disease. *J Palliat Med.* 2015;18:318–323.
34. Warnes CA. The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1–8.
35. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Vliegen HW, van Dijk AP, Bouma BJ, Grobbee DE, Mulder BJ. Gender and outcome in adult congenital heart disease. *Circulation.* 2008;118:26–32.
36. Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Geyer S, Zoega M, Buchhorn R. Incidence and risk distribution of heart failure in adolescents and adults with congenital heart disease after cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2006;97:1238–1243.
37. Stout KK, Broberg CS, Book WM, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. Chronic heart failure in congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:770–801.
38. Winter MM, Bouma BJ, Groenink M, Konings TC, Tijssen JG, van Veldhuisen DJ, Mulder BJ. Latest insights in therapeutic options for systemic right ventricular failure: a comparison with left ventricular failure. *Heart.* 2009;95:960–963.
39. van der Bom T, Winter MM, Bouma BJ, Groenink M, Vliegen HW, Pieper PG, van Dijk AP, Sieswerda GT, Roos-Hesselink JW, Zwinderman AH, Mulder BJ. Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Circulation.* 2013;127:322–330.
40. Smith WM, Gallagher JJ, Kerr CR, Sealy WC, Kasell JH, Benson DW Jr, Reiter MJ, Sterba R, Grant AO. The electrophysiologic basis and management of symptomatic recurrent tachycardia in patients with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Am J Cardiol.* 1982;49:1223–1234.

41. Garson A Jr, Bink-Boelkens M, Hesslein PS, Hordof AJ, Keane JF, Neches WH, Porter CJ. Atrial flutter in the young: a collaborative study of 380 cases. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:871–878.
42. Kirsh JA, Walsh EP, Triedman JK. Prevalence of and risk factors for atrial fibrillation and intra-atrial reentrant tachycardia among patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2002;90:338–340.
43. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Viswanathan S, Barlow A, Gatzoulis MA, Fernandes SM, Beauchesne L, Therrien J, Chetaille P, Gordon E, Vonder Muhll I, Cecchin F. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation.* 2008;117:363–370.
44. Koyak Z, de Groot JR, Bouma BJ, Zwinderman AH, Silversides CK, Oechslin EN, Budts W, Van Gelder IC, Mulder BJM, Harris L. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease: can the unpredictable be foreseen? *Eurospace.* 2016;pii: euw060.
45. Walsh EP, Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115:534–545.
46. Deanfield J, Camm J, Macartney F, Cartwright T, Douglas J, Drew J, de Leval M, Stark J. Arrhythmia and late mortality after Mustard and Senning operation for transposition of the great arteries. An eight-year prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:569–576.
47. Love BA, Mehta D, Fuster VF. Evaluation and management of the adult patient with transposition of the great arteries following atrial-level (Senning or Mustard) repair. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5:454–467.
48. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46:903–975.
49. van Riel AC, Schuurung MJ, van Hessen ID, Zwinderman AH, Cozijnsen L, Reichert CL, Hoorntje JC, Wagenaar LJ, Post MC, van Dijk AP, Hoendermis ES, Mulder BJ, Bouma BJ. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol.* 2014;174:299–305.
50. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115:1039–1050.
51. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373:2522–2533.

52. Diller GP, Kempny A, Inuzuka R, Radke R, Wort SJ, Baumgartner H, Gatzoulis MA, Dimopoulos K. Survival prospects of treatment naïve patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience. *Heart*. 2014;100:1366–1372.
53. Van Riel AC, de Bruin-Bon RH, Gertsen EC, Blok IM, Mulder BJ, Bouma BJ. Simple stress echocardiography unmasks early pulmonary vascular disease in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2015;197:312–314.
54. Van De Bruaene A, Jansen K, De Meester P, Delcroix M, Voigt J-U, Gabriels C, Moons P, Budts W. Bosentan for mild pulmonary vascular disease in ASD patients (the BOMPA trial): a double-blind, randomized controlled, pilot trial. *Int J Cardiol*. 2013;168:5081–5082.
55. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, Idorn L, Jensen AS, Nagy E, Hanseus K, Sørensen KE, Søndergaard L. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation*. 2014;130:2021–2030.
56. Schuurung MJ, Vis JC, van Dijk AP, van Melle JP, Vliegen HW, Pieper PG, Sieswerda GT, de Bruin-Bon RH, Mulder BJ, Bouma BJ. Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:690–698.
57. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:50–60. doi: 10.1038/nrcardio.2010.166.
58. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J*. 2015;170:830–836.
59. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM, Mirzoyev Z, Moustafa SE, Hoskin TL, Mandrekar JN, Wilson WR, Baddour LM. Temporal trends in infective endocarditis: a populationbased study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA*. 2005;293:3022–3028.
60. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA*. 1998;279:599–603.
61. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart*. 2005;91:795–800.
62. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, Sassolas F, Bozio A. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart*. 2006;92:1490–1495.

63. Chambers JB, Dayer M, Prendergast BD, Sandoe J, Westaby S, Thornhill M; British Heart Valve Society. Beyond the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: the problem of dental surveillance. *Heart*. 2013;99:363–364.
64. Bhatt AB, Foster E, Kuehl K, Alpert J, Brabeck S, Crumb S, Davidson WR Jr, Earing MG, Ghoshhajra BB, Karamlou T, Mital S, Ting J, Tseng ZH; American Heart Association Council on Clinical Cardiology. Congenital heart disease in the older adult: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1884–1931.
65. Moons P, Van Deyk K, Dedroog D, Troost E, Budts W. Prevalence of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:612–616.
66. Afilalo J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Iltu R, Martucci G, Marelli AJ. Geriatric congenital heart disease: burden of disease and predictors of mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1509–1515.
67. Ohuchi H, Miyamoto Y, Yamamoto M, Ishihara H, Takata H, Miyazaki A, Yamada O, Yagihara T. High prevalence of abnormal glucose metabolism in young adult patients with complex congenital heart disease. *Am Heart J*. 2009;158:30–39.
68. McLaughlin JR, Kreiger N, Sloan MP, Benson LN, Hilditch S, Clarke EA. An historical cohort study of cardiac catheterization during childhood and the risk of cancer. *Int J Epidemiol*. 1993;22:584–591.
69. Modan B, Keinan L, Blumstein T, Sadetzki S. Cancer following cardiac catheterization in childhood. *Int J Epidemiol*. 2000;29:424–428.
70. Wang Q, Hay M, Clarke D, Menahem S. The prevalence and predictors of anxiety and depression in adolescents with heart disease. *J Pediatr*. 2012;161:943–946.
71. Jone PN, Schowengerdt KO Jr. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56:709–715.
72. Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, Hitchcock JF, Brenner JI, Copel JA, Kleinman CS, Meijboom EJ, Bennink GB. Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:798–803.
73. Broberg C, Meadows AK. Advances in imaging: the impact on the care of the adult with congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;53:293–304.
74. Grewal J, Majdalany D, Syed I, Pellikka P, Warnes CA. Three-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume and function in adult patients with congenital heart disease: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:127–133.

75. Kuo BT, Whitbeck MG, Gurley JC, Smith MD. Double atrial septal defect: diagnosis and closure guidance with 3D transesophageal echocardiography. *Echocardiography*. 2011;28:E115–E117.
76. Jone PN, Ross MM, Bracken JA, Mulvahill MJ, Di Maria MV, Fagan TE. Feasibility and safety of using a fused echocardiography/fluoroscopy imaging system in patients with congenital heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:513–521.
77. Bandettini WP, Arai AE. Advances in clinical applications of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart*. 2008;94:1485–1495.
78. van Ooij P, Garcia J, Potters WV, Malaisrie SC, Collins JD, Carr JC, Markl M, Barker AJ. Age-related changes in aortic 3D blood flow velocities and wall shear stress: Implications for the identification of altered hemodynamics in patients with aortic valve disease. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43:1239–1249.
79. Wiant A, Nyberg E, Gilkeson RC. CT evaluation of congenital heart disease in adults. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:388–396.
80. Bret-Zurita M, Cuesta E, Cartón A, Díez J, Aroca Á, Oliver JM, Gutiérrez-Larraya F. Usefulness of 64-detector computed tomography in the diagnosis and management of patients with congenital heart disease. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2014;67:898–905.
81. Fang W, Zhao L, Xiong CM, Ni XH, He ZX, He JG, Wilkins MR. Comparison of 18F-FDG uptake by right ventricular myocardium in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pulm Circ*. 2012;2:365–372.
82. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation*. 2015;132:1113–1126.
83. Gräni C, Benz DC, Possner M, Clerc OF, Mikulicic F, Vontobel J, Stehli J, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Gaemperli O, Kaufmann PA, Buechel RR. Fused cardiac hybrid imaging with coronary computed tomography angiography and positron emission tomography in patients with complex coronary artery anomalies. *Congenit Heart Dis*. 2017;12:49–57.
84. Anwar S, Singh GK, Varughese J, Nguyen H, Billadello JJ, Sheybani EF, Woodard PK, Manning P, Eghtesady P. 3D printing in complex congenital heart disease: across a spectrum of age, pathology, and imaging techniques. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016.
85. Bruckheimer E, Rotschild C, Dagan T, Amir G, Kaufman A, Gelman S, Birk E. Computer-generated real-time digital holography: first time use in clinical medical imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:845–849.

86. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2140–2149.
87. Schuurung MJ, van Riel AC, Vis JC, Duffels MG, van Straalen JP, Boekholdt SM, Tijssen JG, Mulder BJ, Bouma BJ. High-sensitivity troponin T is associated with poor outcome in adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2013;8:520–526.
88. Hauser JA, Demyanets S, Rusai K, Goritschan C, Weber M, Panesar D, Rindler L, Taylor AM, Marculescu R, Burch M, Wojta J, Michel-Behnke I. Diagnostic performance and reference values of novel biomarkers of paediatric heart failure. *Heart.* 2016;102:1633–1639.
89. Blok IM, van Riel AC, Schuurung MJ, de Bruin-Bon RH, van Dijk AP, Hoendermis ES, Zwinderman AH, Mulder BJ, Bouma BJ. The role of cystatin C as a biomarker for prognosis in pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2016;209:242–247.
90. Ghashghaei R, Arbit B, Maisel AS. Current and novel biomarkers in heart failure: bench to bedside. *Curr Opin Cardiol.* 2016;31:191–195.
91. Doughan AR, McConnell ME, Book WM. Effect of beta blockers (carvedilol or metoprolol XL) in patients with transposition of great arteries and dysfunction of the systemic right ventricle. *Am J Cardiol.* 2007;99:704–706.
92. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114:48–54.
93. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Frey R, Fritsch A, Weimann G, Saleh S, Apitz C. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2015;101:1792–1799.
94. van der Linde D, Yap SC, van Dijk AP, Budts W, Pieper PG, van der Burgh PH, Mulder BJ, Witsenburg M, Cuypers JA, Lindemans J, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Effects of rosuvastatin on progression of stenosis in adult patients with congenital aortic stenosis (PROCAS Trial). *Am J Cardiol.* 2011;108:265–271.
95. Babu-Narayan SV, Uebing A, Davlouros PA, Kemp M, Davidson S, Dimopoulos K, Bayne S, Pennell DJ, Gibson DG, Flather M, Kilner PJ, Li W, Gatzoulis MA. Randomised trial of ramipril in repaired tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation: the APPROPRIATE study (Ace inhibitors for Potential PRevention Of the deleterious effects of Pulmonary Regurgitation In Adults with repaired TEtralogy of Fallot). *Int J Cardiol.* 2012;154:299–305.

96. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3491–3500.
97. Mills NL, King TD. Nonoperative closure of left-to-right shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976;72:371–378.
98. Nassif M, Abdelghani M, Bouma BJ, Straver B, Blom NA, Koch KT, Tijssen JG, Mulder BJ, de Winter RJ. Historical developments of atrial septal defect closure devices: what we learn from the past. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13:555–568.
99. Bishnoi RN, Coulson JD, Ringel RE. Recent advances in interventional pediatric cardiology. *Adv Pediatr*. 2013;60:187–200.
100. Qureshi SA, Tynan M. Catheter closure of coronary artery fistulas. *J Interv Cardiol*. 2001;14:299–307.
101. Butera G, Carminati M, Chessa M, Piazza L, Micheletti A, Negura DG, Abella R, Giamberti A, Frigiola A. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: early and long-term results. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1189–1195
102. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation*. 2008;117:1964–1972.
103. Lynch W, Boekholdt SM, Hazekamp MG, de Winter RJ, Koolbergen DR. Hybrid branch pulmonary artery stent placement in adults with congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20:499–503.
104. Mauriello DA, Fetterly KA, Lennon RJ, Reeder GS, Taggart NW, Hagler DJ, Cetta F, Cabalka AK. Radiation reduction in pediatric and adult congenital patients during cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84:801–808.
105. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, Budts W, Zwinderman AH, Van Gelder IC, Mulder BJ. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation*. 2012;126:1944–1954.
106. Vehmeijer JT, Brouwer TF, Limpens J, Knops RE, Bouma BJ, Mulder BJ, de Groot JR. Implantable cardioverter-defibrillators in adults with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37:1439–1448.
107. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of

Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281–2329.

108. Meyer A, Slaughter M. The total artificial heart. *Panminerva Med*. 2011;53:141–154.

109. Kilic A, Allen JG, Weiss ES. Validation of the United States-derived Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT) using international registry data. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:492–498.

110. Ross HJ, Law Y, Book WM, et al; American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Council on Functional Genomics and Translational Biology. Transplantation and Mechanical Circulatory Support in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:802–820.

111. Koolbergen DR, Manshanden JS, Bouma BJ, Blom NA, Mulder BJ, de Mol BA, Hazekamp MG. Valve-sparing aortic root replacement†. *Eur Cardiothorac Surg*. 2015;47:348–354.

112. Jeanmart H, de Kerchove L, Glineur D, Goffinet JM, Rougui I, Van Dyck M, Noirhomme P, El Khoury G. Aortic valve repair: the functional approach to leaflet prolapse and valve-sparing surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:S746–S751.

113. Treasure T, Takkenberg JJ, Pepper J. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome and other congenital disorders associated with aortic root aneurysms. *Heart*. 2014;100:1571–1576.

114. Perloff JK. Pregnancy and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:340–342.

115. Siu SC, Colman JM. Heart disease and pregnancy. *Heart*. 2001;85:710–715.

116. Therrien J, Dore A, Gersony W, Iserin L, Libberthson R, Meijboom F, Colman JM, Oechslin E, Taylor D, Perloff J, Somerville J, Webb GD, Canadian Cardiovascular Society. CCS Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part I. *Can J Cardiol*. 2001;17:940–959.

117. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart*. 2006;92:1520–1525.

118. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al; Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001;104:515–521.

119. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, Lee-Parritz A, Economy KE, Landzberg MJ. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation*. 2006;113:517–524.
120. Drenthen W, Boersma E, Balci A, Moons P, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, Vliegen HW, van Dijk AP, Voors AA, Yap SC, van Veldhuisen DJ, Pieper PG; ZAHARA Investigators. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010;31:2124–2132.
121. Nishimura RA, Warnes CA. Anticoagulation during pregnancy in women with prosthetic valves: evidence, guidelines and unanswered questions. *Heart*. 2015;101:430–435.
122. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, Thilén U, Webb GD, Niwa K, Kaemmerer H, Baumgartner H, Budts W, Maggioni AP, Tavazzi L, Taha N, Johnson MR, Hall R; ROPAC Investigators. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:657–665.
123. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, Gewillig M, Hövels-Gürich HH, Longmuir PE, McCrindle BW, Paridon SM, Hager A. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:1034–1065.
124. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005;112:828–835.
125. van der Bom T, Winter MM, Knaake JL, Cervi E, de Vries LS, Balducci A, Meregalli PG, Pieper PG, van Dijk AP, Bonvicini M, Mulder BJ, Bouma BJ. Long-term benefits of exercise training in patients with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol*. 2015;179:105–111.
126. Ávila P, Marcotte F, Dore A, Mercier LA, Shohoudi A, Mongeon FP, Mondésert B, Proietti A, Ibrahim R, Asgar A, Poirier N, Khairy P. The impact of exercise on ventricular arrhythmias in adults with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol*. 2016;219:218–224.