

## Bases Morfológicas para o Estudo do Septo Interatrial no Feto Humano

*Morphological Basis for the Study of the Interatrial Septum in the Human Fetus*

Hugo Becker Amaral, Paulo Zielinsky, Aron Ferreira da Silveira, Ijoni Costabeber, Luiz Henrique Nicoloso, Olmiro Cezimbra de Souza Filho, Marcelo Salum, João Luiz Manica, Juliana Silveira Zanettini, Ane Micheli Costabeber

Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Departamento de Morfologia do Centro de Ciência da Saúde da Universidade Federal de Santa Maria – Porto Alegre, RS

### Resumo

**Objetivo:** Descrever observações morfológicas sobre o septo interatrial em fetos normais, especialmente o forame oval e o septo primeiro, de forma a comparar a excursão do septo primeiro com o diâmetro do forame oval.

**Métodos:** As medidas da excursão do septo primeiro (ESP) em direção ao átrio esquerdo (AE) e do diâmetro do forame oval (DFO) foram realizadas em corações de dez fetos humanos formolizados com 28 a 36 semanas. Os cortes histológicos foram feitos no FO, SP, septo segundo e nos AE e AD.

**Resultados:** Os resultados da análise anatômica estão expressos em amplitude das medidas do DFO e da ESP: 3 fetos com idade gestacional (IG) presumida de 28 semanas, DFO (3,1-3,5 mm) e ESP (2,8-3,1 mm); 4 fetos com IG presumida de 34 semanas, DFO (3,3-3,5 mm) e ESP (4,0-5,0 mm); e 3 fetos com IG presumida de 36 semanas, DFO (3,3-4,5 mm) e ESP (6,0-9,0). Foram identificadas fibras musculares cardíacas no SP e no segundo.

**Conclusão:** Pode-se sugerir que o SP apresenta caráter ativo devido às fibras musculares que o constituem, influenciando o fluxo sanguíneo através do FO, a mobilidade do SP e a sua excursão para o interior do AE.

**Palavras-chave:** Coração fetal, septo cardíaco/anatomia e histologia, defeitos do septo atrial.

### Summary

**Objective:** To describe morphological features of the interatrial septum in normal fetuses, especially foramen ovale (FO) and septum primum (SP), in order to compare septum primum excursion with foramen ovale diameter.

**Methods:** Septum primum excursion (SPE) toward the left atrium (LA) and foramen ovale diameter (FOD) were measured in the hearts of ten formaldehyde-fixed human fetuses ranging from 28 to 36 weeks of gestation. Histological sections were obtained from the foramen ovale (FO), septum primum (SP), septum secundum (SS), left atrium (LA), and right atrium (RA).

**Results:** FOD and SPE measurements were the following: FOD 3.1-3.5 mm and SPE 2.8-3.1 mm in three fetuses with presumed gestational age (GA) of 28 weeks; FOD 3.3-3.5 mm, and SP excursion 4.0-5.0 mm in four fetuses with presumed GA of 34 weeks, plus FOD 3.3-4.5 mm and SPE 6.0-9.0 in three fetuses with presumed GA of 36 weeks. Cardiac muscular fibers were identified in both the septum primum and secundum.

**Conclusion:** Based on its muscular components, it may be suggested that SP is active in character, influencing blood flow through the FO, SP mobility, and its excursion into the LA.

**Key words:** Fetal heart; heart septum/anatomy & histology, heart septal defects, atrial;

### Introdução

O desenvolvimento embrionário do coração humano depende da interação entre células, especialmente as miocárdicas e as mesenquimais<sup>1-6</sup>. Essa interação é responsável pela diferenciação e morfogênese das regiões específicas cardíacas, dentre elas os septos cardíacos<sup>7-10</sup>. O coxim endocárdico, um aglomerado de células

endocárdicas e mesenquimais, é a estrutura que participa diretamente da formação dos septos cardíacos e das valvas atrioventriculares<sup>7,11</sup>.

A septação do átrio primitivo se inicia ao final da quarta semana de gestação por meio da formação, modificação e subsequente fusão do septo primeiro e do septo segundo<sup>12</sup>. O processo de divisão do átrio primitivo é complexo não só devido à junção do septo com os coxins endocárdicos, mas também devido à necessidade de uma comunicação permanente que permita a passagem do fluxo de sangue do átrio direito para o esquerdo<sup>12,13</sup>. O septo primeiro tem sua borda fixada aos coxins endocárdicos, delimitando

**Correspondência:** Luiz Henrique Nicoloso •

Av. Princesa Isabel, 370 - 90620-001 – Porto Alegre, RS

E-mail: zielinsky.pesquisa@cardiologia.org.br

Artigo recebido em 18/06/06; revisado recebido em 18/10/06; aceito em 10/11/06.

uma comunicação interatrial denominada óstio ou forame primeiro que desaparece quando o septo primeiro se funde aos coxins endocárdicos.

Antes do óstio primeiro desaparecer, ocorrem perfurações na parte central do septo primeiro provocadas por morte celular programada, formando o óstio ou forame segundo que garante um fluxo contínuo de sangue oxigenado do átrio direito para o esquerdo proveniente do ducto venoso<sup>12</sup>. O septo segundo desenvolve-se mais lentamente, à direita do septo primeiro, migrando à medida que o óstio primeiro se fecha e gradativamente se superpondo ao óstio segundo. O septo segundo separa os átrios de modo incompleto e, conseqüentemente, forma-se o forame oval<sup>13</sup>.

Na vida intra-uterina, o forame oval permite que a maior parte do sangue oxigenado que entra no átrio direito proveniente da veia cava inferior e do ducto venoso passe para o átrio esquerdo. Além disso, impede a passagem do sangue na direção oposta, uma vez que o septo primeiro se fecha contra o septo segundo relativamente rígido. Após o nascimento, o forame oval normalmente se fecha, e o septo interatrial se torna uma parede completa entre os átrios<sup>12</sup>.

A análise celular do septo primeiro já demonstrou que, nos estágios iniciais do desenvolvimento, esta estrutura apresenta uma porção central muscular, em que os miócitos têm íntimo contato entre si<sup>14</sup>. Além dos miócitos, já foi descrita a presença de tecido mesenquimal no septo primeiro<sup>14-16</sup> e, revestindo o septo primeiro, tem-se o endocárdio, composto de células alongadas e achatadas<sup>17</sup>.

Estudos ecocardiográficos com Doppler em cores têm possibilitado inúmeros avanços no campo da fisiologia cardiocirculatória fetal, e o conhecimento do mecanismo funcional do forame oval se constitui num dos mais importantes.

Em trabalhos prévios, nosso grupo estudou a mobilidade do septo primeiro, sua evolução durante a vida intra-uterina<sup>18</sup>, sua relação com a presença de extra-sístoles atriais<sup>19,20</sup> e com a função diastólica do ventrículo esquerdo<sup>21</sup>. Para avaliar quantitativamente a excursão do septo primeiro a cada ciclo cardíaco, é medida a excursão máxima do septo primeiro em direção ao átrio esquerdo num corte de 4 câmaras. Foi criado um "índice de excursão" do septo primeiro, que relaciona a excursão máxima do septo primeiro ao diâmetro atrial esquerdo<sup>20,21</sup>.

Constituiu-se no objetivo deste trabalho a descrição de observações morfológicas sobre o septo interatrial em fetos normais, especialmente o forame oval e o septo primeiro, de forma a comparar a excursão do septo primeiro com o diâmetro do forame oval.

## Métodos

Para a avaliação anatômica foram realizadas as medidas da excursão máxima do septo primeiro em direção ao átrio esquerdo e do diâmetro do forame oval dos corações de dez fetos humanos formolizados do acervo do Laboratório de Anatomia do Feto e do Recém-nascido do Departamento de Morfologia - Centro de Ciências da Saúde da Universidade com idades gestacionais aproximadas entre 28 e 36 semanas.

A dissecação anatômica foi efetuada de acordo com a técnica convencional, com a retirada dos pulmões e do coração em monobloco. Subseqüentemente, procedeu-se à ressecção dos pulmões ao nível dos hilos e à secção do coração transversalmente ao septo interventricular no sentido do ápice para a base, visualizando-se as cavidades ventriculares com a abertura da parede dos átrios, expondo o septo primeiro, o septo segundo e o forame oval. A medida da excursão máxima do septo primeiro e do diâmetro do forame oval foi realizada sob a visão de um coloscópio com 13 aumentos utilizando-se um instrumento de medida adaptado (compasso com duas extremidades metálicas pontiagudas).

A excursão do septo primeiro foi medida apoiando-se uma das extremidades do instrumento de medida no septo segundo e a outra extremidade do instrumento no meio da borda livre do septo primeiro, o qual foi afastado em direção ao átrio esquerdo até a sua excursão máxima, sem deformação da arquitetura estrutural vizinha.

A medida do diâmetro do forame oval foi efetuada em um ângulo de 90° em relação à medida da excursão do septo primeiro, correspondendo a uma linha entre as implantações do septo primeiro.

Os cortes histológicos foram feitos ao nível do forame oval, no septo primeiro, no septo segundo e nos átrios direito e esquerdo. As lâminas foram coradas pelo método da hematoxilina-eosina e pela técnica de Goldner, em verde claro, para o tecido subendocárdico e subepicárdico.

## Resultados

Os resultados obtidos na medição das estruturas anatômicas observadas nos corações fetais formolizados são observados na tabela 1.

Histologicamente, a observação do septo primeiro e do septo segundo desde a base até o ápice (corte longitudinal) permitiu a identificação de fibras musculares cardíacas em ambos,

Tabela 1 - Medida do diâmetro do forame oval e da excursão do septo primeiro em milímetros (mm)

Idade gestacional Presumida em semanas	DFO (mm)	ESP (mm)
28	3,5	2,8
28	3,1	2,9
28	3,5	3,1
34	3,5	4,0
34	3,3	4,5
34	3,5	4,9
34	3,5	5,0
36	3,3	6,0
36	3,5	8,0
36	4,5	9,0

DFO - diâmetro do forame oval; ESP - excursão do septo primeiro.

## Artigo Original

deduzindo-se que tem contratilidade. Foi possível, ainda, a visualização de vasos sanguíneos responsáveis pela nutrição nesses locais e a presença de nervos e neurônios intramurais do sistema neurovegetativo. Os cortes macro e microscópicos e suas descrições são observados nas figuras 1 a 7.

## Discussão

O septo primeiro funciona como uma válvula para o fechamento do forame oval quando ocorre a contração atrial durante a vida fetal. Durante a diástole, o septo primeiro protrui para dentro do átrio esquerdo, permitindo

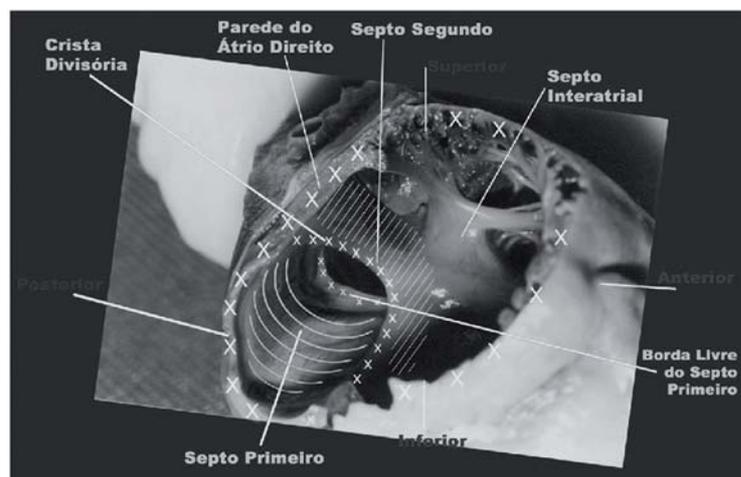


Fig. 1 - Forame oval visto do átrio direito para o átrio esquerdo.



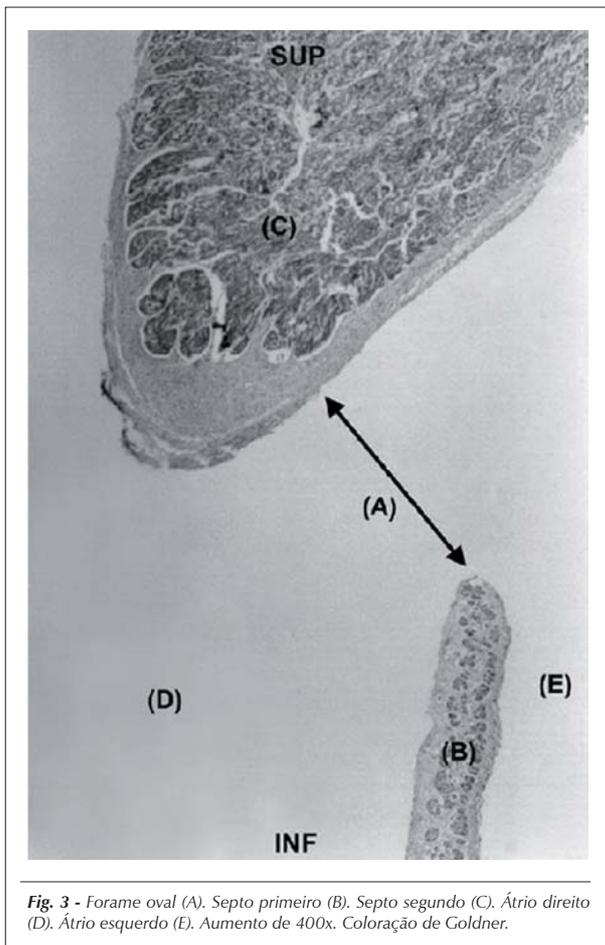
Fig. 2 - Forame oval visto do átrio esquerdo. Excursão do septo primeiro para dentro do átrio esquerdo.

o máximo de abertura e de fluxo da direita para a esquerda<sup>22,23</sup>.

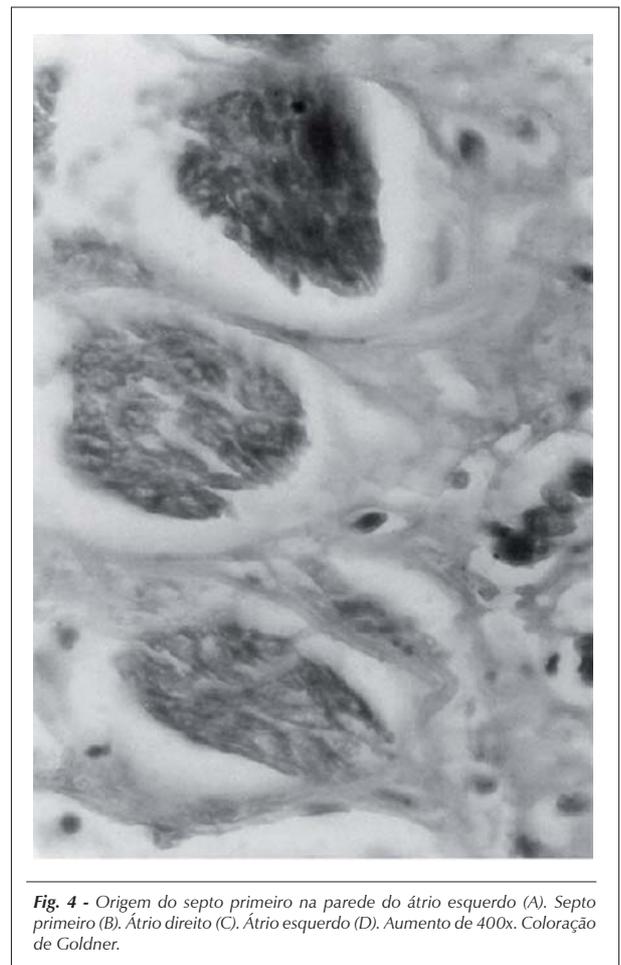
O comportamento ecocardiográfico do septo primeiro durante a vida fetal já foi avaliado por estudos prévios de nosso grupo. A relação da mobilidade do septo primeiro com a presença de extra-sístoles atriais foi avaliada em um estudo comparando um grupo de fetos com extra-sístoles atriais e um grupo de fetos controles normais. Através do índice de redundância (IR), parâmetro que é obtido pela

razão entre a máxima excursão do septo primeiro e o máximo diâmetro atrial esquerdo na projeção de quatro câmaras no ecocardiograma fetal, pode-se observar que, em fetos apresentando extra-sístoles atriais durante a vida intra-uterina, o septo primeiro apresenta-se mais redundante<sup>16</sup>.

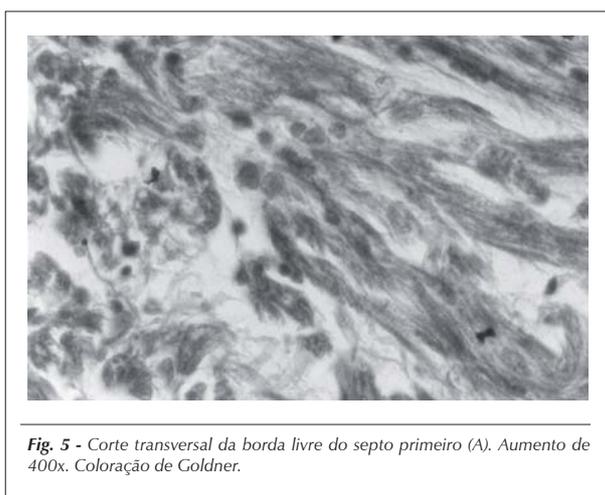
A mobilidade do septo primeiro também já foi observada como parâmetro de função diastólica esquerda. Considerando-se que a mobilidade do septo primeiro pode



**Fig. 3** - Forame oval (A). Septo primeiro (B). Septo segundo (C). Átrio direito (D). Átrio esquerdo (E). Aumento de 400x. Coloração de Goldner.



**Fig. 4** - Origem do septo primeiro na parede do átrio esquerdo (A). Septo primeiro (B). Átrio direito (C). Átrio esquerdo (D). Aumento de 400x. Coloração de Goldner.



**Fig. 5** - Corte transversal da borda livre do septo primeiro (A). Aumento de 400x. Coloração de Goldner.

refletir modificações relacionadas com a pressão atrial esquerda, alterações no relaxamento e/ou na complacência do ventrículo esquerdo podem alterar o comportamento daquela estrutura. Usando-se grupos de fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica septal como modelo de redução da complacência e do relaxamento ventricular esquerdo, pode-se observar que nesta situação a excursão

do septo primeiro está reduzida. A hipertrofia deve instalar-se, também, no septo primeiro. Dessa forma, quanto maior a hipertrofia miocárdica do septo interventricular, mais restrição ao enchimento ventricular esquerdo e menor a excursão do septo primeiro para o interior do átrio esquerdo durante o ciclo cardíaco<sup>20,21</sup>. Nesse mesmo estudo, foi sugerido que a excursão do septo primeiro possa ser utilizada como índice de função diastólica ventricular mais adequado que os classicamente aceitos, uma vez que apresenta uma relação inversa mais estreita com a hipertrofia do septo interventricular do que os fluxos valvares atrioventriculares.

Em estudo previamente realizado, também se observou que a excursão máxima do septo primeiro está aumentada durante a respiração fetal, tendo sido este achado relacionado com um aumento da distensibilidade ventricular esquerda em virtude dos movimentos respiratórios<sup>24</sup>.

A hipótese mais recentemente levantada por nosso grupo tenta explorar a idéia de que a composição morfológica do septo primeiro exerceria influência direta sobre o seu comportamento ecocardiográfico, mais precisamente sobre a sua mobilidade, refletindo no seu índice de excursão.

Cada etapa na formação do septo primeiro está diretamente relacionada com o seu papel na circulação cardíaca fetal. Sua

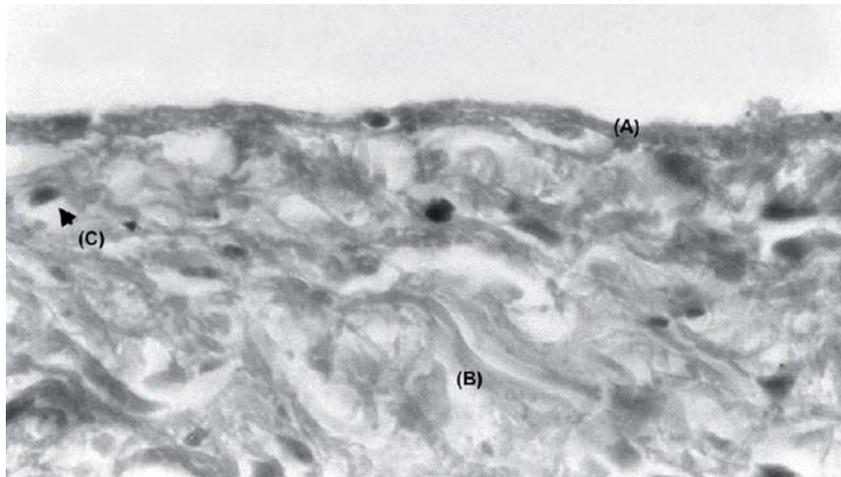


Fig. 6 - Endocárdio do septo primeiro, demonstrando o endotélio (A) e o subendotélio com fibras colágenas (B) e fibroblastos (C). Aumento de 1000x. Coloração de Goldner.

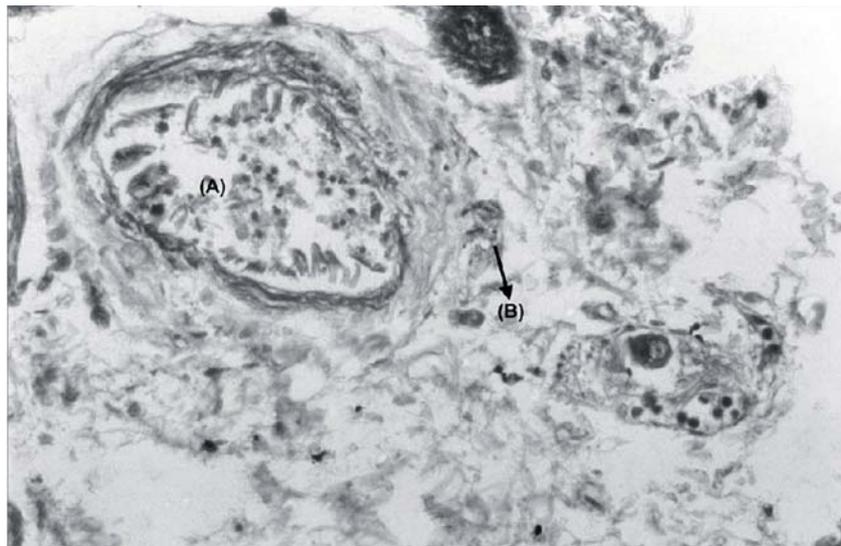


Fig. 7 - Base do septo segundo, demonstrando a vascularização (A) e um gânglio nervoso. Neurônio vegetativo (B). Aumento de 1000x. Coloração de Goldner.

estruturção histológica exerce influência direta sobre o seu comportamento frente ao fluxo sangüíneo que atravessa o forame oval<sup>25,26</sup>.

Dessa forma, pode-se sugerir que o septo primeiro apresenta caráter ativo, comportamento este que deve influenciar o fluxo sangüíneo através do forame oval. Além disso, a própria mobilidade do septo primeiro e sua excursão para o interior do átrio esquerdo comportam-se não somente sob a influência da pressão atrial esquerda, mas também de acordo com a contração das fibras musculares que o constituem.

### Agradecimentos

Sérgio Oliveira Silveira, Técnico de laboratório, Departamento de Morfologia, CCS, UFSM.

**Financiamento:** FAPERGS – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do RS, CAPES e CNPq.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

## Referências

1. De Haan RL. Morphogenesis. *Annu Rev Physiol.* 1964; 26: 15-46.
2. De Haan RL. Morphogenesis of the vertebrate heart. In: Haan RL, Ursprung H, ed. *Organogenesis.* New York: Holt, Rinehart and Winston; 1965. p. 377-419.
3. De Haan RL, Fujii S, Satin J. Cell interactions in cardiac development. *Dev Growth Differ.* 1990; 32: 233-41.
4. Manasek FJ. The extracellular matrix: a dynamic component of the developing embryo. In: Moscona A, Monroy A, eds. *Current topics in development biology.* New York: Academic Press; 1975. p. 35-102.
5. Icardo JM. Cardiac morphogenesis and development. *Experientia.* 1988; 44: 11-2.
6. Icardo JM. Development biology of the vertebrate heart. *J Exp Zool.* 1996; 275: 144-61.
7. Markwald R, Fitzharris T, Manasek F. Structural development of endocardial cushions. *Am J Anat.* 1977; 148: 85-120.
8. Hay DA. Development and fusion of the endocardial cushion. In: Rosenquist GC, Bergfma D, eds. *Birth defects, original articles.* New York: Allan R Liss Inc.; 1978. p. 69-90. (Series XIV, nº 7).
9. Bolender DL, Markwald RR. Epithelial-mesenchymal transformation in atrioventricular cushion tissue morphogenesis. *Scanning Electron Microsc.* 1979; 3: 313-22.
10. Steding G, Seidl W. Contribution to the development of the heart. Part I: normal development. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1980; 28: 386-409.
11. Argüelo C, De La Cruz M, Sanchez M. Ultrastructural and experimental evidence of myocardial cell differentiation into connective tissue cell in embryonic chick heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1978; 10: 307-15.
12. Moore K, Persaud TVN. Sistema cardiovascular. In: Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia clínica.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 332-82.
13. Anderson RH, Webb S, Brown NA. Clinical anatomy of the atrial septum with reference to its developmental components. *Clin Anat.* 1999; 12: 362-74.
14. Patten BM. The formation of the cardiac loop in the chick. *Am J Anat.* 1922; 30: 373-97.
15. Patten BM, Kramer TC, Barry A. Valvular action in the embryonic chick heart by localized apposition of endocardial masses. *Anat Rec.* 1948; 102: 299-312.
16. Arrechedera H, Alvarez M, Strauss M, Ayesta C. Origin of mesenchymal tissue in the septum primum: a structural and ultrastructural study. *J Mol Cell Cardiol.* 1987; 19: 641-51.
17. Wessels A, Anderson RH, Markwald RR, Webb S, Brown NA, Viragh S, et al. Atrial development in the human heart: an immunohistochemical study with emphasis on the role of mesenchymal tissues. *Anat Rec.* 2000; 259 (3): 288-300.
18. Zielinsky P, Firpo C, Martha VF, Silva ES. Estudo ecocardiográfico pré-natal da redundância do septum primum e sua relação com a gênese de extra-sístoles atriais no feto. *Arq Bras Cardiol.* 1995; 65: 153-7.
19. Zielinsky P, Firpo C, Martha VF, Silva ES. Papel da membrana da fossa oval no desencadeamento de arritmias cardíacas fetais. *Rev Bras Ginec Obstet.* 1995; 17: 711-9.
20. Firpo C, Zielinsky P. Mobility of the flap valve of the primary atrial septum in the developing human fetus. *Cardiol Young.* 1998; 8 (1): 67-70.
21. Firpo C, Zielinsky P. Behavior of septum primum mobility in third-trimester fetuses with myocardial hypertrophy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21: 445-50.
22. Puerta Fonolla AJ, Orts Llorca F. Origin and development of the septo primeiro. *Acta Anat (Basel).* 1978; 100 (2): 250-7.
23. Morse DE, Rogers CS, McCann PS. Atrial septation in the chick and rat: a review. *J Submicrosc Cytol.* 1984; 16: 259-72.
24. Miyague NI, Ghidini A, Miyague LLT. Fetal breathing movements are associated with changes in compliance of the left ventricle. *Fetal Diagn Ther.* 1997; 12: 72-5.
25. Anderson RH, Webb S, Brown NA. Clinical anatomy of the septum primum with reference to its developmental components. *Clin Anat.* 1999; 12: 362-74.
26. Anderson RH, Webb S, Brown NA. Development of the heart: septation of the atriums and ventricles. *Heart.* 2003; 89: 949-58.