

O Miocárdio na Tetralogia de Fallot: Estudo Histológico e Morfométrico

The Myocardium in Tetralogy of Fallot: a Histological and Morphometric Study

Maria Cecília Knoll Farah², Cláudia Regina Pinheiro de Castro¹, Valéria Mello Moreira¹, Arlindo de Almeida Riso¹, Antonio Augusto Barbosa Lopes¹, Vera Demarchi Aiello¹

Instituto do Coração (InCor) Hospital das Clínicas-FMUSP, São Paulo, SP¹; Faculdade de Medicina - Centro de Ciências Biológicas da Saúde - Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT² - Brasil

Resumo

Fundamento: Pacientes com tetralogia de Fallot freqüentemente cursam com disfunção ventricular no período pós-operatório. A base histológica dessa alteração funcional tem sido pouco estudada.

Objetivo: Avaliar, em espécimes anatômicos, o remodelamento miocárdico comparando as regiões subepicárdica e subendocárdica, especialmente por esta última ser facilmente abordável por meio de biópsias endomiocárdicas.

Métodos: Análises em cortes transmuralis de miocárdio da via de entrada, parede anterior e infundíbulo do ventrículo direito (VD) e da parede livre do esquerdo (VE), foram avaliados quanto ao grau de hipertrofia de cardiomiócitos, de vascularização e fibrose intersticial.

Resultados: O diâmetro médio dos cardiomiócitos do subendocárdio é semelhante ao do subepicárdio em todas as regiões, com exceção do infundíbulo do VD, em que os subendocárdicos se mostraram significativamente maiores em relação aos do subepicárdio ($p=0,007$). A quantidade de colágeno intersticial encontra-se nos limites superiores do normal e foi similar nas camadas subendocárdicas, comparada à subepicárdica de cada região, sendo, todavia, maior na via de entrada e na parede anterior do VD, do que na parede lateral do VE. A densidade numérica de capilares do subendocárdio foi semelhante à do subepicárdio e esteve menor que a média menos dois desvios-padrão do normal em todas as regiões e camadas, com exceção do infundíbulo, em que o subepicárdio mostrava valores normais e o subendocárdio valores menores que a média menos dois desvios-padrão.

Conclusão: As alterações do miocárdio pós-natal na tetralogia de Fallot estão distribuídas homogeneamente nas metades subepicárdica e subendocárdica das paredes ventriculares, com exceção do infundíbulo, que apresenta características peculiares de remodelamento e que, portanto, não é representativo das demais regiões e camadas ventriculares para estudos morfométricos. (Arq Bras Cardiol 2009;92(3): 169-177)

Palavras-chave: Tetralogia de Fallot, morfometria, remodelamento ventricular, cardiopatias congênitas, miocárdio/anatomia e histologia, cardiomegalia.

Summary

Background: Patients with Tetralogy of Fallot frequently develop ventricular dysfunction in the postoperative period. The histological basis of this functional alteration has been scarcely studied.

Objective: To evaluate myocardial remodeling in anatomical specimens, comparing the subepicardial and subendocardial regions, especially because the subendocardial region is easily approached by means of endomyocardial biopsy.

Methods: Transmural sections of myocardium from the right ventricular (RV) inflow tract, anterior wall and infundibulum, and from the left ventricular (LV) free wall were evaluated regarding the degree of cardiomyocyte hypertrophy, vascularization and interstitial fibrosis were analyzed.

Results: The mean diameter of subendocardial cardiomyocytes is similar to that of subepicardial cardiomyocytes in all regions, except for the RV infundibulum, in which subendocardial cardiomyocytes are significantly larger in relation to those of the subepicardium ($p=0.007$). The amount of interstitial collagen is in the upper limits of normal and was similar in the subendocardial layers in comparison with the subepicardial layer of each region; however, it was greater in the inflow tract and RV anterior wall than in the LV lateral wall. The numerical density of subendocardial capillaries was similar to that of the subepicardium and was lower than the mean minus two standard deviations of normal in all regions and layers, except for the infundibulum, in which the subepicardium showed normal values and the subendocardium showed values lower than the mean minus two standard deviations.

Conclusion: The postnatal myocardial changes in Tetralogy of Fallot are homogeneously distributed in the subepicardial and subendocardial halves of the ventricular walls, except for the infundibulum, which has peculiar remodeling characteristics and, therefore, is not representative of the other ventricular regions and layers for morphometric studies. (Arq Bras Cardiol 2009;92(3): 160-167)

Key words: Tetralogy of Fallot; heart defects, congenital; myocardium/anatomy and histology; cardiomegaly.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •

Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44 - 05406-000 - Cerqueira César - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: vera.aiello@incor.usp.br, demarchi@cardiol.br

Artigo recebido em 30/11/07; revisado recebido em 21/01/08; aceito em 26/02/08.

Introdução

Estudos histológicos do miocárdio na tetralogia de Fallot demonstraram a existência de hipertrofia e desarranjo dos cardiomiócitos além de vários graus e tipos de fibrose e edema no interstício¹. Macroscopicamente a hipertrofia ventricular é particularmente evidente na região infundibular, exatamente onde o defeito embriológico básico dessa anomalia se exterioriza causando o desvio anterior do septo infundibular. Em adultos com doenças cardíacas adquiridas foi demonstrado que os diversos padrões de fibrose e remodelamento nas diferentes regiões e camadas musculares ventriculares (subendocárdica e subepicárdica) têm conseqüências funcionais diversas^{2,3}.

Conhecer a distribuição e intensidade das alterações histológicas nas diferentes regiões ventriculares na tetralogia de Fallot, incluindo a hipertrofia dos cardiomiócitos, a porcentagem de fibrose e a rede capilar é aspecto relevante, já que freqüentemente essa anomalia cursa com disfunção ventricular no período de pós-operatório e sua base histológica tem sido pouco estudada.

Considerando que durante a correção cirúrgica costuma-se fazer ressecção de músculo do infundíbulo ventricular direito, é também relevante conhecer a representatividade da morfometria desse material em relação aos ventrículos como um todo, visando avaliar a possibilidade de correlacionar esses aspectos ao tipo e grau de disfunção ventricular pós-operatória, o que tornaria a biópsia miocárdica uma ferramenta com grande potencial em estabelecer o prognóstico após a correção cirúrgica.

Objetivo

Estudar morfometricamente as características histológicas (grau de hipertrofia miocárdica, fibrose intersticial e densidade de capilares) de amostras de três diferentes regiões do ventrículo direito (VD) – via de entrada, parede anterior e via de saída – e compará-las entre si e com amostras do ventrículo

esquerdo (VE), além de verificar a distribuição transmural dessas amostras.

Métodos

Foram avaliados 192 cortes histológicos preparados a partir de oito peças anatômicas de corações com os defeitos congênitos que caracterizam a tetralogia de Fallot pertencentes à coleção do Laboratório de Anatomia Patológica Instituto do Coração - Faculdade de Medicina - USP, provenientes de autópsias realizadas no período de 1999 a 2005. Os casos foram selecionados quanto à integridade dos espécimes arquivados, considerando a possibilidade de amostrar todas as paredes, e quanto à qualidade dos cortes histológicos, sendo excluídos aqueles com sinais de má-fixação. A tabela 1 ilustra os casos selecionados.

Foram retiradas fatias transmurais de miocárdio de quatro diferentes regiões ventriculares – via de entrada, parede anterior e infundíbulo do VD e parede livre do VE. As amostras foram submetidas a processamento histológico convencional e então foram obtidos cortes histológicos de 5 micrômetros (μm) de espessura. Esses foram submetidos a coloração pela hematoxilina-eosina; pelo Picrosirius (Sirius Red) para análise quantitativa do colágeno no interstício do miocárdio, e à reação de imuno-histoquímica para o Fator de Von Willebrand, para marcação dos capilares miocárdicos. Para análise todos os cortes foram divididos em duas metades: amostra subendocárdica e amostra subepicárdica.

As medidas morfométricas foram realizadas com auxílio de um sistema computadorizado interativo de análise de imagens (Leica Qwin versão 2.2 - Leica Imaging Systems Ltda, 1997). Uma câmera de vídeo (JVC modelo TK- 1280U) conectada ao microscópio óptico (Leica DMLS) transmite ao sistema cada campo microscópico, que é então transformado em uma imagem digital binária. Uma seqüência de operações matemáticas e morfológicas permite identificar e quantificar todas as estruturas de interesse. A técnica de análise histológica

Tabela 1 – Dados clínicos dos pacientes referentes aos espécimes estudados

nº	Sexo	Idade	Gradiente VSVD (mmHg)	Cirurgia paliativa prévia	Correção cirúrgica prévia	Causa de óbito e eventos relacionados
1	F	8 d	65	sim	não	indefinida
2	M	16 d	ND	não	não	choque séptico
3	F	17 d	ND	não	não	crise de hipóxia
4	F	5 m	83	não	sim	bradicardia mesmo após implante de marcapasso, Infarto agudo do tecido de condução NAV, feixe His e topo do septo
5	M	7 m	ND	não	sim	sepsis, falência de múltiplos órgãos, síndrome Stevens-Johnson
6	M	1 a 1 m	133	não	sim	Re-op, ICC, baixo débito, vegetações com culturas e imuno-histoquímica negativas, embolia pulmonar, farmacodermia
7	F	7 a	88	sim	sim	pós-operatório imediato de cirurgia corretiva
8	F	10 a	ND	não	sim	ICC, BAVT- implante de MP, Insuficiência pulmonar importante, re-Operação para colocar homoenxerto pulmonar, troca MP, biópsia ventrículo esquerdo, fistulas coronário-cavitárias

d - dias; m - mês ou meses; a - anos; Re-op - re-Operação para correção; NAV - nó atrioventricular; ICC - insuficiência cardíaca congestiva; BAVT - bloqueio atrioventricular total; MP - marcapasso; VSVD - via de saída do ventrículo direito; ND - dados não-disponíveis.

proposta foi testada e mostrou baixa variação interobservador⁴. Para as medidas lineares (diâmetros) o aumento utilizado foi de 400x.

Após estudo da evolução da média e variância, foram medidas 60 células por região/caso, em pelo menos 10 campos diferentes. Foi medido o menor diâmetro dos cardiomiócitos em uma linha que intercepta o núcleo e o também medido o menor diâmetro dos núcleos (fig. 1). Os resultados foram comparados com os índices normais para a idade estabelecidos na literatura^{1,5,6}. Para quantificar o colágeno foi determinada a fração de área ocupada por colágeno intersticial (% da área miocárdica), utilizando-se um aumento de 200x e adotando a cor como parâmetro discriminatório do colágeno, em 40 campos de cada amostra (fig. 2).

Foram excluídas dessa análise áreas cicatriciais caracterizadas por fibrose estrelada com vasos neoformados e o colágeno ao redor de arteríolas com diâmetro superior a 30 μm utilizando-se recurso de edição do programa Quantimet. A avaliação dos capilares foi possível em cortes histológicos de cinco dos oito espécimes, cujo resultado da reação imuno-histoquímica permitiu a análise morfométrica. O resultado insatisfatório das lâminas dos três espécimes restantes provavelmente esteve relacionado ao período de armazenamento dos mesmos em formol e foram, portanto, excluídas dessa análise.

Para os cinco espécimes estudados, contando-se todos os capilares de cada campo, foi então calculado o número de capilares por fração de área de cardiomiócitos e por área de miocárdio analisado, permitindo calcular a densidade de capilares (N° . capilares/ mm^2). Nessa etapa foram analisados cinco campos de cada amostra, correspondente a 72.384 μm^2 de área, utilizando-se uma grade de 80 pontos, com aumento de 400x para contagem dos pontos incidentes sobre cardiomiócitos e sobre capilares.

Nos mesmos campos, foi avaliada a menor distância de cada ponto do sistema teste para o capilar mais próximo, utilizada como parâmetro da homogeneidade de distribuição de capilares nos campos (distância de difusão capilar - fig. 3). Para cada campo foi também contado o número total de capilares (vasos menores ou iguais a 7 μm de diâmetro) inseridos dentro da grade.

Análise estatística

Os dados foram computados e analisados com o auxílio do programa SigmaStat versão 2.03. As variáveis contínuas foram apresentadas descritivamente como média, mediana e desvio padrão. Foram utilizados para a comparação entre os grupos os testes *t* Student ou Mann-Whitney e o teste de análise de variância para medidas repetidas com um ou dois fatores. Para avaliação da associação entre variáveis foi utilizado o teste do Qui-quadrado, e para testar a correlação entre elas, os testes de correlação de Pearson ou Spearman. Os resultados foram interpretados considerando-se o nível de significância de 5%.

Resultados

Diâmetro dos cardiomiócitos

Analisando de modo comparativo o diâmetro médio dos cardiomiócitos no subendocárdio *versus* o subepicárdio em cada uma das diversas regiões ventriculares, não houve diferença significativa entre o diâmetro daqueles da via de entrada ($p=0,055$) e da parede anterior do ventrículo direito ($p=0,487$) e da parede lateral do ventrículo esquerdo ($p=0,959$); no entanto, os cardiomiócitos da região subendocárdica da parede infundibular do ventrículo direito se mostraram significativamente maiores em relação aos do subepicárdio ($p=0,007$).

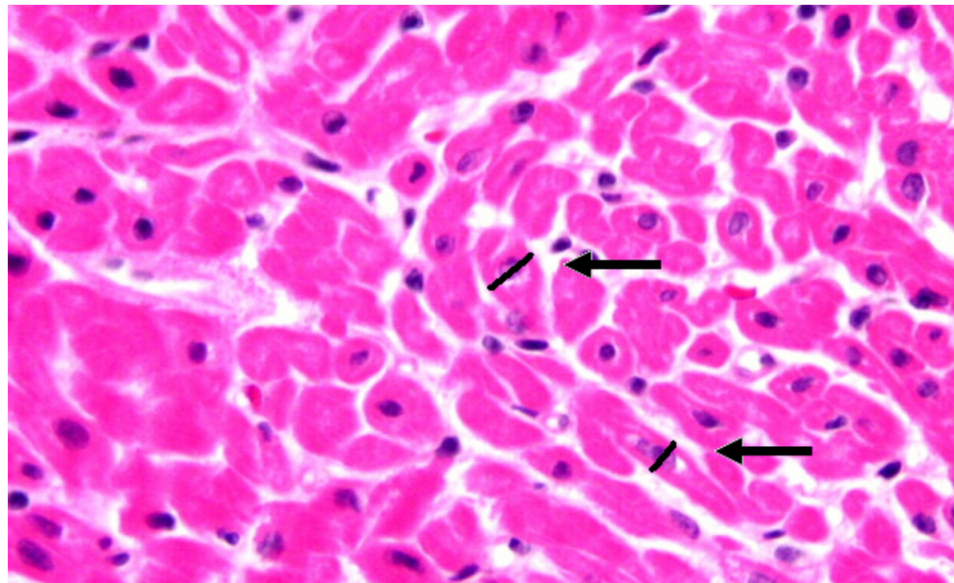


Fig. 1 - Corte histológico de miocárdio, demonstrando medição do diâmetro dos cardiomiócitos (setas). Coloração pela hematoxilina-eosina. Aumento da objetiva 40x.

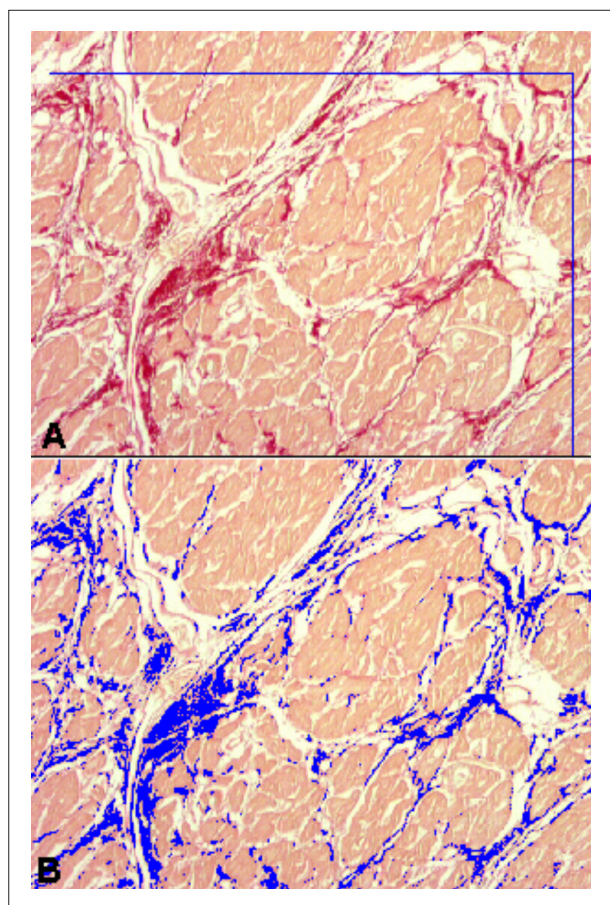


Fig. 2 - Corte histológico de miocárdio corado pelo Picosirius para quantificação morfométrica do colágeno – em vermelho. Aumento da objetiva 20x.

Analisando de modo comparativo o diâmetro médio dos cardiomiócitos das diversas paredes ventriculares – via de entrada, parede anterior, região infundibular do ventrículo direito e parede lateral do ventrículo esquerdo, não houve diferença significativa entre elas, tanto para amostras do subepicárdio ($p=0,415$) quanto para amostras do subendocárdio ($p=0,522$).

Houve correlação estatisticamente significativa entre a idade e o diâmetro dos cardiomiócitos nas camadas subendocárdica e subepicárdica da via de entrada ($r=0,94$, $p<0,001$; $r=0,89$, $p<0,001$), parede anterior ($r=0,76$, $p<0,05$; $r=0,84$, $p<0,001$) e infundíbulo do ventrículo direito ($r=0,96$, $p<0,001$; $r=0,94$, $p<0,001$), e camada subepicárdica da parede lateral do ventrículo esquerdo ($r=0,75$, $p<0,05$), mas não na camada subendocárdica da mesma parede ($r=0,41$, $p=0,311$).

Plotando os valores médios dos diâmetros dos cardiomiócitos dos espécimes estudados no gráfico com os valores estabelecidos em corações normais para a mesma faixa etária⁵ observa-se que nos espécimes estudados os valores médios do diâmetro dos cardiomiócitos do ventrículo direito em geral são maiores que os valores normais para a mesma faixa etária, na maioria das vezes mais de um desvio padrão acima do normal. A mesma análise para os cardiomiócitos do ventrículo esquerdo mostrou que essa diferença não é evidente em todos os casos (gráfico 1).

Fibrose intersticial

A fração de área ocupada pelo colágeno no subendocárdio foi semelhante à do subepicárdio da mesma região, nas diversas paredes ventriculares estudadas. Comparando apenas o subendocárdio das diferentes paredes ventriculares

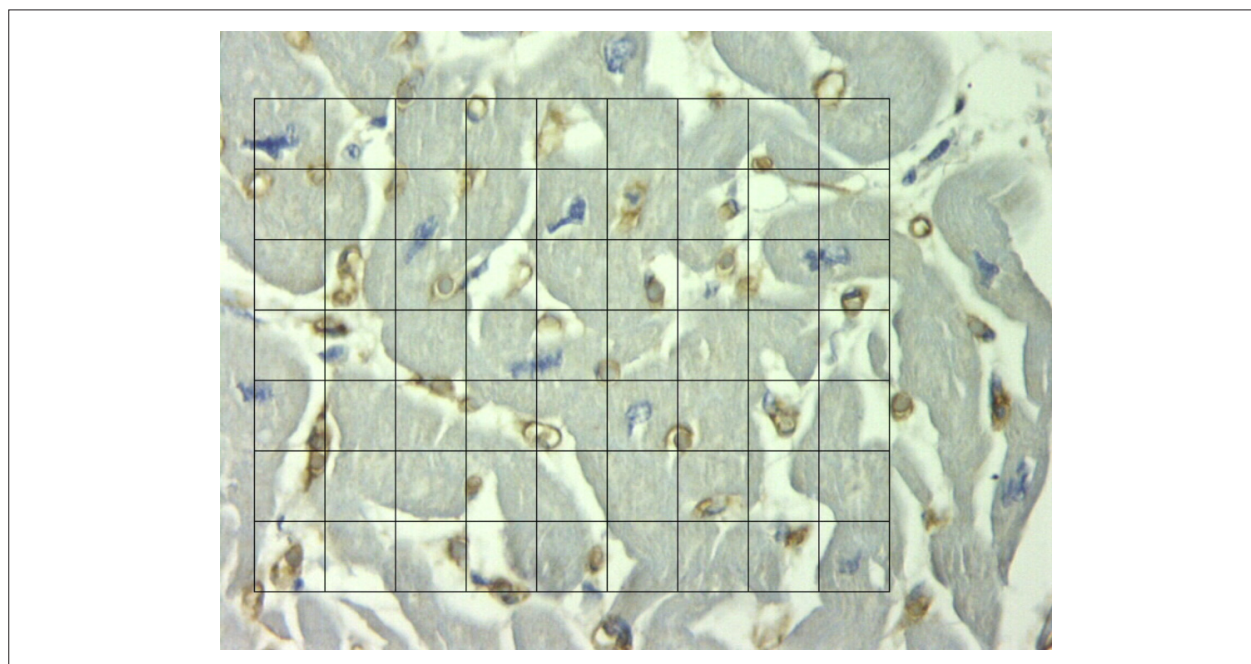


Fig. 3 - Corte histológico de miocárdio submetido à reação de imuno-histoquímica para Fator VIII para determinação da densidade numérica de capilares e mensuração da distância de difusão dos mesmos, apresentando a grade de 80 pontos. Aumento da objetiva- 40x.

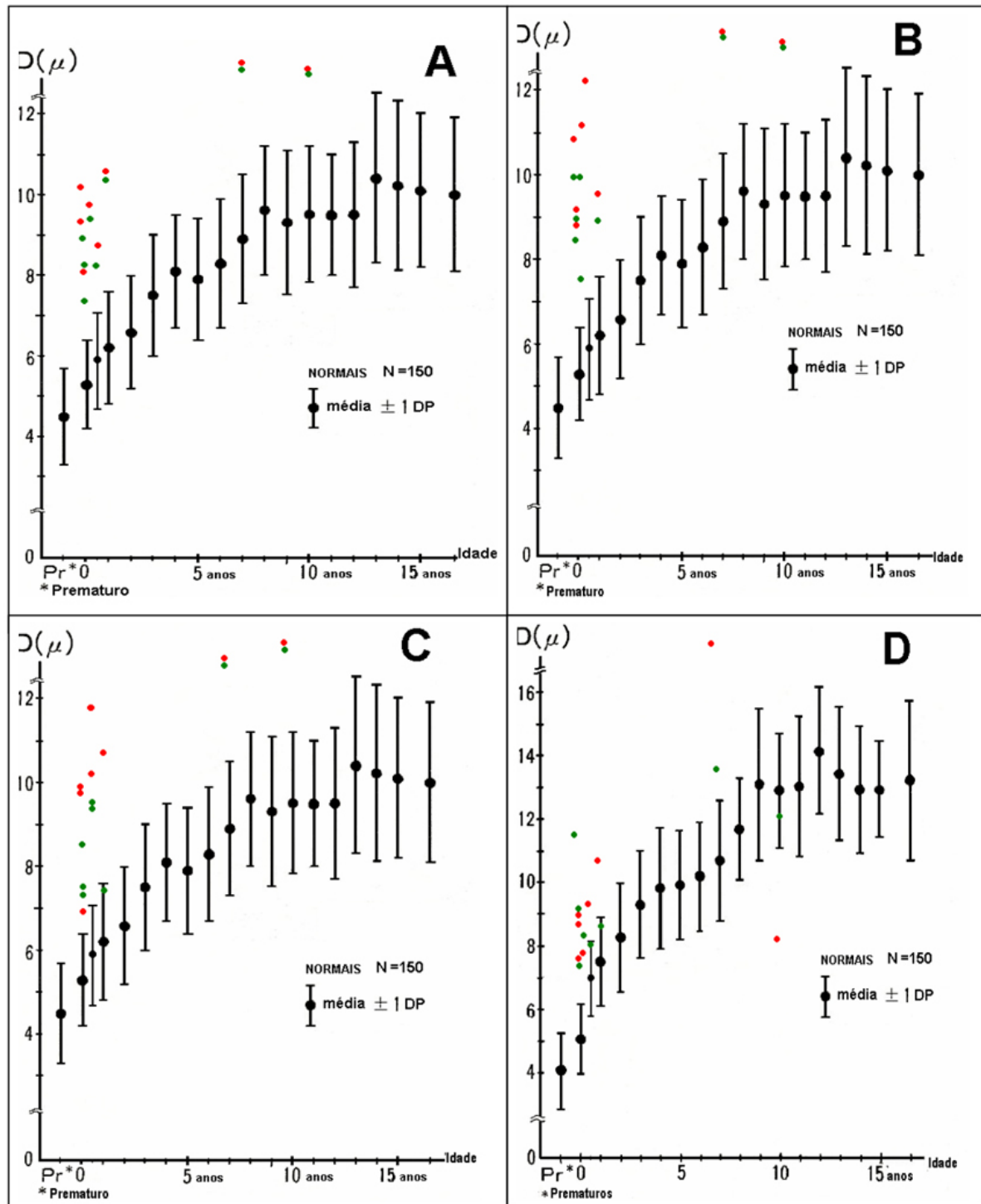


Gráfico 1 - Diâmetro médio dos cardiomiócitos (μm) dos espécimes de tetralogia de Fallot plotados em gráfico com os valores normais para a idade de acordo com Nishikawa (1990), nas diversas regiões estudadas: A - via de entrada do ventrículo direito; B - parede anterior do ventrículo direito; C - infundíbulo do ventrículo direito; D - ventrículo esquerdo. Pontos em vermelho correspondem a amostras da região subendocárdica. Pontos em verde correspondem a amostras da região subepicárdica.

observamos que na via de entrada do ventrículo direito a fração de área ocupada por colágeno apresenta valores significativamente maiores em relação aos do ventrículo esquerdo ($p=0,02$). A mesma análise realizada para o subepicárdico mostrou que na via de entrada e parede anterior do ventrículo direito a fração de área de colágeno é também maior em comparação com o ventrículo esquerdo ($p=0,02$ e $p=0,03$, respectivamente) e que na via de entrada do ventrículo direito os valores são maiores em comparação com a região infundibular do mesmo ventrículo ($p=0,04$) (tab. 2).

Comparando os valores normais de fibrose miocárdica publicados na literatura para corações normais (até 3%)⁷, observamos que os valores médios obtidos nas amostras do ventrículo direito ficaram no limite superior ou pouco acima da média, com exceção da amostra do subepicárdio da região infundibular que apresentou nível médio de fibrose abaixo do valor máximo normal. Já os do ventrículo esquerdo estiveram abaixo do valor máximo normal. Na observação histológica desse material encontraram-se vários padrões de

fibrose intersticial, incluindo amostras com fibrose perimisial e amostras com fibrose endomisial (fig. 4).

Capilares

A densidade de capilares (N° . capilares / mm^2 de cardiomiócitos) no subendocárdio foi semelhante à do subepicárdio em cada uma das diversas regiões estudadas, com exceção da região infundibular do ventrículo direito cujo valor foi significativamente maior na camada muscular subepicárdica do que na subendocárdica ($p=0,001$). As densidades de capilares do subepicárdio das diversas regiões ventriculares são semelhantes entre si ($p>0,11$). Todavia, o subendocárdio do infundíbulo subpulmonar apresenta menor densidade capilar em relação à parede anterior ($p=0,031$).

Comparando os dados obtidos com os valores normais de densidade capilar publicados na literatura para corações normais de crianças menores de nove anos de idade (3315 ± 85 capilares/ mm^2)⁸, observamos que os valores médios obtidos considerando os quatro pacientes dessa faixa etária foram

Tabela 2 - Análise descritiva da fração de área ocupada pelo colágeno (%) em cada região e camada muscular

Região	VD-via de entrada		VD-parede anterior		VD-infundíbulo		VE-Parede lateral	
Camada	Subendo	Subepi	Subendo	Subepi	Subendo	Subepi	Subendo	Subepi
Máximo	6.9	4.9	6.5	6.3	10.9	3.2	3.4	2.4
Mínimo	2.5	1.6	1.2	1.0	0.6	0.9	1.1	0.9
Mediana	3.4	3.4	3.5	2.3	1.6	1.4	1.8	1.3
Média	3.9	3.1	3.6	3.0	3.0	1.8	2.0	1.5
Desvio padrão	1.5	1.2	1.5	2.0	3.4	0.8	0.8	0.6

VD - ventrículo direito; VE - ventrículo esquerdo; Endo - endocárdio; Epi - epicárdio.

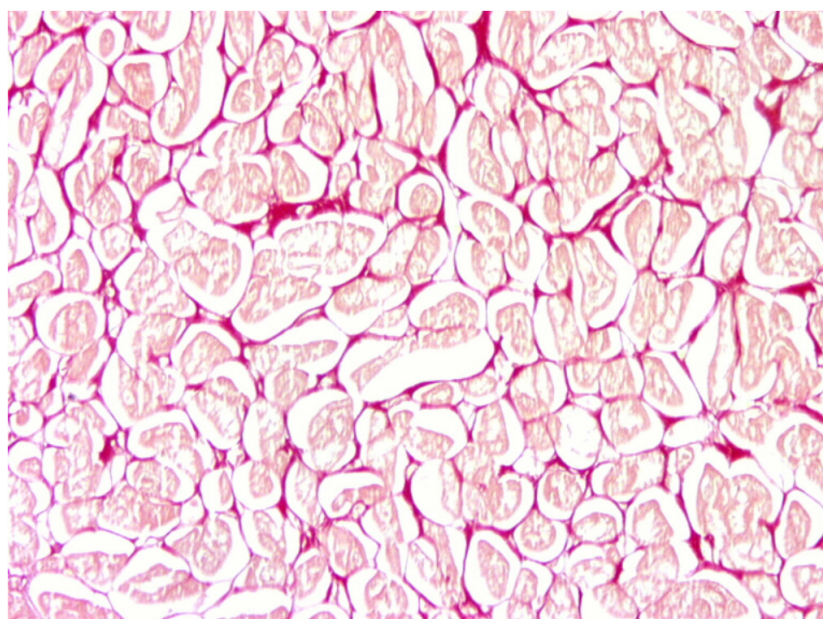


Fig. 4 - Corte histológico de miocárdio corado pelo Picosirius mostrando um exemplo de fibrose endomisial, onde cada cardiomiócito está envolto por fibrose, corado na cor vermelha. Aumento da objetiva- 20x.

menores que a média menos dois desvios-padrão, com exceção da camada subepicárdica na região infundibular (tab. 3). A distância de difusão dos capilares (μm) no subendocárdio e no subepicárdio foi semelhante em cada uma das diversas regiões ventriculares estudadas para ventrículo esquerdo ($p=0,693$) e para o ventrículo direito na região infundibular ($p=0,208$), via de entrada ($p=0,595$) e parede anterior ($p=0,687$).

Discussão

A distorção da morfologia cardíaca nas cardiopatias congênicas leva a conseqüências hemodinâmicas variáveis que promovem a adaptação do miocárdio e podem eventualmente induzir a disfunção ventricular. Estudos anteriores mostraram que os portadores de tetralogia de Fallot apresentam consideráveis hipertrofia e desarranjo dos cardiomiócitos e vários graus e tipos de fibrose, edema, infiltração por células mononucleares e alterações degenerativas, como degeneração vacuolar dos miocardiócitos¹. Foi observado que ao nascimento não existe diferença entre o diâmetro dos cardiomiócitos dos pacientes com tetralogia de Fallot e os normais⁹. Após o nascimento, esse diâmetro aumenta de modo progressivo e gradual e a proliferação do tecido conjuntivo ocorre de modo proporcional à hipertrofia e à idade⁹. Esses achados corroboram a hipótese de que na vida fetal a comunicação interventricular e a baixa pós-carga do ventrículo esquerdo aliviam a sobrecarga de pressão imposta pela obstrução da via de saída do ventrículo direito, diminuindo o estímulo para o remodelamento ventricular direito.

Após o nascimento o aumento fisiológico da pós-carga do ventrículo esquerdo, que se reflete no ventrículo direito através da comunicação interventricular, soma-se à imposta pela obstrução da via de saída do ventrículo direito gerando grande estímulo ao remodelamento ventricular direito. Sendo assim, podemos considerar que o remodelamento ventricular direito, possivelmente, ocorra principalmente no período pós-natal.

Embora estudo em espécimes anatômicos anterior tenha demonstrado que o infundíbulo pulmonar, na tetralogia de Fallot, é mais longo¹⁰, um estudo prospectivo ecocardiográfico mais recente demonstrou que na tetralogia de Fallot, em comparação com lactentes normais, o infundíbulo pulmonar é menor e mais curto e o septo infundibular é mais espesso e desviado no sentido ântero-superior¹¹. Apesar de a obstrução infundibular ser progressiva com a idade, a dimensão absoluta do volume do infundíbulo pulmonar não mudou significativamente com o tempo, mas também não cresceu em proporção ao aumento da superfície corpórea.

Possivelmente a razão disso seria um crescimento anormal do infundíbulo, intrínseco à anomalia congênita, o que o torna relativamente menor em relação ao crescimento somático, colaborando para o agravamento da obstrução da via de saída do ventrículo direito. Assim, as imagens confirmam o conceito de que, no caso dos defeitos cardíacos congênicos, e desde que essas condições de sobrecarga de volume e/ou pressão estejam presentes desde o processo de morfogênese, o processo de remodelamento ocorre concomitantemente ao processo de morfogênese e crescimento do coração, antes e após o nascimento.

No caso da tetralogia de Fallot em particular devemos considerar que a hipertrofia do infundíbulo, presente desde o nascimento, seja o resultado da anormalidade intrínseca da morfogênese do mesmo, que poderá se acentuar pelo efeito do remodelamento pós-natal. Alguns autores já se manifestaram a respeito das características do remodelamento miocárdico nas cardiopatias congênicas¹², nas diversas regiões das paredes ventriculares e nas camadas subendocárdica e subepicárdica.

Salih e cols.¹³ demonstraram que na síndrome de hipoplasia do coração esquerdo (SHCE) existe menor porcentagem de colágeno por campo no ventrículo esquerdo em comparação com os controles normais e em comparação ao ventrículo direito. Mostraram maior porcentagem de colágeno no subendocárdio que no subepicárdio, e desse em relação ao mesocárdio, concluindo que essas alterações representam uma anormalidade intrínseca e sugerindo que essa desproporcionalidade na quantidade de tecido fibroso possa ter importante implicação na função ventricular ao longo do tempo.

Estudando espécimes anatômicos com atresia tricúspide, Binotto e cols.⁴ revelaram maior proporção de fibrose no ventrículo esquerdo dos espécimes com atresia tricúspide em comparação com os normais. Observaram ainda que a proporção de fibrose não era homogênea em todo ventrículo esquerdo, apresentando valores maiores na via de entrada e ápice em comparação com via de saída, e também maior proporção na camada subendocárdica. O aumento da fibrose miocárdica intersticial foi documentado também na anomalia de Ebstein¹⁴ e atresia pulmonar com septo ventricular íntegro¹⁵. Acredita-se que o depósito de colágeno resulta em um aumento da rigidez que pode prejudicar o enchimento ventricular, proporcionando uma fisiologia restritiva.

Além de acompanhar de modo proporcional o crescimento fisiológico cardíaco, os capilares estão envolvidos em todos os mecanismos de adaptação sob condições adversas¹⁶. Em algumas circunstâncias que levam a hipertrofia miocárdica,

Tabela 3 – Análise descritiva dos valores de densidade capilar (nº capilares/mm² de cardiomiócitos) em cada região e camada muscular dos espécimes provenientes de pacientes com faixa etária menor de nove anos

Região	VD -via de entrada		VD-parede anterior		VD- infundíbulo		VE-parede lateral	
	Sub-endo	Sub-epi	Sub-endo	Sub-epi	Sub-endo	Sub-epi	Sub-endo	Sub-epi
Média	2334,34	3127,30	3031,69	2729,18	2244,21	3224,96	2553,12	3105,44
Desvio-padrão	378,65	742,16	608,26	331,62	773,89	365,98	783,35	1496,83

VD - ventrículo direito; VE - ventrículo esquerdo; Endo - endocárdio; Epi - epicárdio.

acredita-se que o número inadequado de capilares aumente o potencial de dano isquêmico. Embora a hipóxia seja considerado um estímulo efetivo ao crescimento da célula endotelial, dados experimentais de adaptação de suprimento capilar em resposta a hipóxia são controversos. O número de capilares foi considerado inadequado em corações com hipoplasia de coração esquerdo¹³ e na atresia tricúspide⁴.

Os resultados encontrados no presente estudo mostraram que no caso da tetralogia de Fallot as alterações encontradas nas amostras subendocárdicas são representativas para as diversas características estudadas (diâmetro dos cardiomiócitos, porcentagem de fibrose intersticial e densidade e difusão de capilares) na maioria das regiões ventriculares, com duas exceções que acontecem exatamente na região que mais se destaca na anatomia da tetralogia de Fallot: o infundíbulo pulmonar.

Nessa região encontramos que os cardiomiócitos têm maior diâmetro na camada subendocárdica quando comparados a subepicárdica, e que a densidade de capilares é maior na camada subepicárdica quando comparada à camada subendocárdica. Isso está de acordo com a afirmativa de que a hipertrofia em resposta à sobrecarga de pressão é maior no subendocárdio e não se acompanha de uma capilarização proporcional adequada¹⁶. Quanto à fibrose, o resultado indica que, embora essa esteja aumentada em todo o ventrículo direito, esse aumento é mais significativo na sua via de entrada e na parede anterior, justamente aquelas que têm maior importância na função ventricular direita.

A contração dessas paredes em direção ao septo tem papel importante tanto na função sistólica quanto no relaxamento diastólico. Rushmer¹⁷, citado por Nakasato e cols.¹⁸ refere que o sangue é ejetado do VD pelo encurtamento da parede livre com o deslocamento para baixo do anel da valva tricúspide e o movimento da parede livre em direção ao septo. Em seguida, a contração do ventrículo esquerdo exerce um efeito de “torção” do ventrículo direito finalizando a sístole¹⁹. Portanto, o aspecto do remodelamento descrito acima pode estar relacionado à existência de disfunção ventricular direita. Devemos considerar também que os vários padrões de remodelamento têm conseqüências funcionais diversas³.

Sabemos que maior porcentagem de fibrose miocárdica confere maior rigidez. O comprometimento da função diastólica está mais relacionado ao aumento da concentração de colágeno do que à hipertrofia dos cardiomiócitos². Os resultados deste estudo nos induzem a acreditar que a hipertrofia como resposta de remodelamento miocárdico na

tetralogia de Fallot ocorra em todas as regiões do ventrículo direito, mas se torne mais significativa no subendocárdio da região infundibular, onde não ocorre o aumento proporcional dos capilares. É possível que esse fenômeno se relacione ao grau de anormalidade do septo infundibular e à obstrução da via de saída do ventrículo direito.

Como constatamos neste estudo, as alterações presentes no miocárdio pós-natal na tetralogia de Fallot estão distribuídas homogêneas nas metades subepicárdica e subendocárdica das paredes ventriculares, com exceção do infundíbulo, que apresenta características peculiares de remodelamento miocárdico. Concluímos, portanto, que as amostras miocárdicas subendocárdicas da região infundibular não são representativas das demais regiões ventriculares para estudos morfológicos.

Estudos posteriores serão essenciais para definir se algum padrão ou intensidade de lesão histológica se correlaciona com a disfunção ventricular clinicamente detectada no pós-operatório de alguns pacientes com essa anomalia congênita. Nesse contexto, e como perspectiva do presente trabalho, uma biópsia endocárdica realizada no intra-operatório seria útil para prever o comportamento da função ventricular após correção. Devemos também reconhecer que, neste estudo, o número de espécimes estudados foi pequeno, e que a interpretação da quantidade de capilares das diferentes faixas etárias merece estudos mais extensos, incluindo maior variação de idade.

Agradecimento

Esta pesquisa foi realizada com o apoio da Fapesp (projeto nº05/01476-2).

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por FAPESP.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Maria Cecilia Knoll Farah pela Universidade Federal de São Paulo.

Referências

1. Kawai S, Okada R, Kitamura K, Suzuki A, Saito S. A morphometrical study of myocardial disarray associated with right ventricular outflow tract obstruction. *Jpn Circ J*. 1984; 48 (5): 445-56.
2. Matsubara BB, Ferreira ALA, Matsubara LS. Aspectos anatomopatológicos da disfunção ventricular. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2002; 12 (3): 361-70.
3. Perdigo C. Fibrose miocárdica: fundamentos teóricos, aspectos clínicos e implicações terapêuticas. *Rev Port Cardiol*. 1993; 12: 675-85.
4. Binotto MA, Higuchi ML, Aiello VD. Left ventricular remodeling in hearts with tricuspid atresia: morphological observations and possible basis for ventricular dysfunction after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126 (4): 1026-32.
5. Nishikawa T, Sekiguchi M, Takao A, Ando M, Hiroe M, Morimoto S, et al. Histopathological assessment of endomyocardial biopsy in children:

- semiquantitative study on the hypertrophy of cardiac myocytes. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1990; 3 (1): 5-11.
6. Noma M, Sekiguchi A, Chikada M, Ishizawa A, Miyauchi J, Okada R. Quantitative analysis of hypertrophy in cardiac chambers in cyanotic tetralogy of Fallot. *Jpn Heart J.* 2001; 42 (2): 173-84.
 7. Schwartz SM, Gordon D, Mosca RS, Bove EL, Heidelberger KP, Kulik TJ. Collagen content in normal, pressure, and pressure-volume overloaded developing human hearts. *Am J Cardiol.* 1996; 77 (9): 734-8.
 8. Rakusan K, Flanagan MF, Geva T, Southern J, Van Praagh R. Morphometry of human coronary capillaries during normal growth and the effect of age in left ventricular pressure-overload hypertrophy. *Circulation.* 1992; 86: 38-46.
 9. Kato M, Kawashima Y, Fugita T, Mori T, Manabe H. Right ventricular hypertrophy in the tetralogy of Fallot. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab.* 1976; 53 (3): 555-61.
 10. Becker AE, Connor M, Anderson RH. Tetralogy of Fallot: a morphometric and geometric study. *Am J Cardiol.* 1975; 35 (3): 402-12.
 11. Geva T, Ayres NA, Pac FA, Pignatelli R. Quantitative morphometric analysis of progressive infundibular obstruction in tetralogy of Fallot: a prospective longitudinal echocardiographic study. *Circulation.* 1995; 92 (4): 886-92.
 12. Aiello VD, Binotto MA. Myocardial remodeling in congenital heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (6): e185-6.
 13. Salih C, Sheppard MN, Ho SY. Morphometry of coronary capillaries in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77: 903-7.
 14. Celermajer DS, Dodd SM, Greenwald SE, Wyse RK, Deanfeld JE. Morbid anatomy in neonates with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: pathophysiologic and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 1049-53.
 15. Akiba T, Nakasato M, Sato S, Ishikawa A, Sato T. Left and right ventricular volume characteristics in tetralogy of Fallot and their relationship to arterial oxygen saturation and age. *Acta Paediatr Jpn.* 1996; 38 (6): 657-60.
 16. Anversa P, Rici R, Olivetti G. Coronary capillaries during normal and pathological growth. *Can J Cardiol.* 1986; 2 (2): 104-13.
 17. Rushmer RF. Cardiovascular dynamics. Philadelphia: WB Saunders, 1976. p. 92-3 apud Nakasato M, Akiba T, Sato S, Suzuki H, Hayasaka K. Right and left ventricular function assessed by regional wall motion analysis in patients with Tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol.* 1997; 58 (2): 127-34.
 18. Nakasato M, Akiba T, Sato S, Suzuki H, Hayasaka K. Right and left ventricular function assessed by regional wall motion analysis in patients with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol.* 1997; 58 (2): 127-34.
 19. Slesnick T C, Chang AC. Right ventricular dysfunction in congenital heart disease. In: Chang AC, Towbin J. Heart failure in children and young adults. Aberdeen: Blackwell Bookshop; 2006. p. 218.