



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ASPECTOS MORFOLÓGICOS E TOMOGRÁFICOS DE CORAÇÕES FETAIS  
NECROPSIADOS**

**Mestranda: Ana Carla Souza Maciel**  
**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sanívia Aparecida de Lima Pereira**  
**Coorientados: Dr. Guilherme Ribeiro Juliano**

**Uberaba- MG**

**2023**



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ASPECTOS MORFOLÓGICOS E TOMOGRÁFICOS DE CORAÇÕES FETAIS  
NECROPSIADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – área de concentração Patologia Humana – da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Sanívia Aparecida de Lima Pereira

Coorientador: Dr. Guilherme Ribeiro Juliano

**Uberaba- MG**

**2023**

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

Maciel, Ana Carla Souza  
M131a Aspectos morfológicos e tomográficos de corações fetais necropsiados /  
Ana Carla Souza Maciel. – 2023.  
33 f.: il., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal  
do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2023

Orientador: Profa. Dra. Sanívia Aparecida de Lima Pereira  
Coorientador: Prof. Dr. Guilherme Ribeiro Juliano

1. Coração fetal. 2. Ventriculos do coração. 3. Anatomia. 4. Tomografia.  
I. Pereira, Sanívia Aparecida de Lima. II. Universidade Federal do Triângulo  
Mineiro. III. Título.

CDU 616.124

# ASPECTOS MORFOLÓGICOS E TOMOGRÁFICOS DE CORAÇÕES FETAIS NECROPSIADOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – área de concentração Patologia Humana – da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Sanívia Aparecida de Lima Pereira

Coorientador: Dr. Guilherme Ribeiro Juliano

Uberaba-MG, 29 de novembro 23.

Banca Examinadora:

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sanívia Aparecida de Lima Pereira  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM  
Orientadora

Dr. Guilherme Ribeiro Juliano  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM  
Coorientador

Prof. Dr. Douglas Reis Abdalla  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM  
Membro Interno

Prof. Dr. Geraldo Thedei Júnior  
Universidade de Uberaba- UNIUBE  
Membro Externo

*"A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original". Albert Einstein*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pela vida e oportunidades de desenvolvimento;

Aos fetos e seus familiares : seus pequenos corpinhos , por certo foram amados, e deixaram saudades às suas famílias . O destino deu-lhes o poder e a grandeza de servir à humanidade, por isso deixo registrados : meu respeito e agradecimento .

A minha Mãe Irani por me incentivar ir sempre além, pelo seu exemplo de resiliência, honestidade e bondade; ao meu Pai Francisco (in memoriam) que irradia sua Luz e Proteção sobre minha existência;

Ao meu Marido Flávio pelo Amor incondicional, por me acompanhar nesta jornada, pela paciência diária e companheirismo;

Ao meu Filho Flávio Júnior por ser minha fonte inesgotável de inspiração;

Ao meu Irmão Fernando e meus amigos pelo apoio e torcida por cada conquista;

A todos da Patologia Geral, em especial à Maria Helena , pela colaboração, carinho e companheirismo;

As Professoras Dr.<sup>a</sup> Sanívia e Dr.<sup>a</sup> Mara Lúcia , e ao Dr. Guilherme pela oportunidade do aprendizado e orientação .

À Universidade Federal do triângulo Mineiro por ser minha casa desde a Graduação.

## **APOIO FINANCEIRO**

O presente trabalho foi realizado com os recursos financeiros da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Representação das medidas macroscópicas por paquímetro digital.....	22
<b>Figura 2</b> - Representação do equipamento de tomografia computadorizada do HC-UFTM.....	23
<b>Figura 3</b> - Representação das imagens obtidas pelo equipamento de tomografia computadorizada do HC-UFTM a partir das peças necropsiadas..	23
<b>Figura 4</b> - Representação dos materiais para análises microscópicas dos corações. .	24
<b>Figura 5</b> – Representação da lâmina histológica corada com picrosírius.....	24
<b>Figura 6</b> – Representação das medidas macroscópicas e por tomografia computadorizada dos corações de 40 natimortos. ....	27
<b>Figura 7</b> – Representação das medidas macroscópicas e por tomografia computadorizada dos corações de 40 natimortos. ....	28
<b>Figura 8</b> – Representação das correlações de Person entre marcação com picrosírius e idade gestacional.....	28
<b>Figura 9</b> – Representação das correlações de Person entre marcação com picrosírius e Medida Macroscópica.....	29
<b>Figura 10</b> – Representação das correlações de Person entre marcação com picrosírius e Medida via TC.....	29

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Caracterização da amostra quanto ao sexo, idade gestacional, peso corporal, medidas do coração na macroscopia e tomografia computadorizada e quantificação de fibrose na microscopia.....	26
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas

Ag – Antígeno

BSA – Albumina Sérica Bovina

cm - centímetro

CEP/UFTM – Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

DAB - substrato da peroxidase

G - grama

HC/UFTM - Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

IG - idade gestacional

µg – Micrograma

µm - Micrometro

µL – Microlitro

mg – Miligrama

mL – Mililitro

mM – Milimolar

Min. - mínimo

Máx. - máximo

N - Número de indivíduos

PPGCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

P - Nível de significância

PBS - Tampão fosfato

OS - Picrosírius

RS - Correlação de Spearman

% - Porcentagem

® - Marca registrada

## RESUMO

**Introdução:** estudos sobre o desenvolvimento cardíaco fetal são escassos e utilizam diversas técnicas para mensurar os ventrículos, mas sem correlacionar tais medidas com o desenvolvimento gestacional por meio da estratificação quanto ao gênero, idade gestacional e peso fetal. **Objetivo:** realizar avaliação das espessuras dos ventrículos esquerdo, direito e do septo interventricular, através de paquímetro digital e da tomografia computadorizada (TC), de corações retirados durante necrópsia e associar com a idade gestacional, sexo e peso. **Métodos:** foram analisados 40 corações de natimortos autopsiados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) entre 1983 e 2022. A espessura da parede livre dos ventrículos e do septo interventricular foi medida com um paquímetro digital e tomografia computadorizada. A quantificação das fibras de colágeno foi realizada por morfometria computadorizada. **Resultados:** a maioria dos corações avaliados foram de fetos do sexo feminino (55%), com média de 31,89 semanas de gestação e 1,81kg de peso corporal. Em se tratando das técnicas de mensuração das paredes cardíacas, a tomografia computadorizada se mostrou correlacionável à paquimetria digital ( $r=0,9208$ ,  $p<0,0001$ ). Em relação às medidas, os ventrículos direitos apresentaram maiores espessuras em comparação ao ventrículo esquerdo e septo interventricular, tanto na paquimetria quando na TC. O comportamento das medidas apresentou-se similar mesmo quando estratificamos os corações pelo sexo, idade gestacional e peso corporal. **Conclusão:** a TC apresenta-se como uma ferramenta de avaliação para a morfologia cardíaca de fetos possibilitando com que sejam realizadas medidas fidedignas e avaliação quantitativa das espessuras das paredes cardíacas e que tais medidas podem auxiliar na avaliação do desenvolvimento cardíaco com menor invasividade de investigação pós morte. O presente estudo apresenta-se como vanguarda na área de investigação das alterações morfológicas do coração em fetos natimortos, em virtude disso encontramos limitações para as comparações dos resultados do presente estudo com a literatura.

**Palavras Chave:** Morfometria, Anatomia, Morfologia, Coração Fetal, Tomografia Computadorizada.

## ABSTRACT

**Introduction:** Studies on fetal cardiac development are scarce and utilize various techniques to measure the ventricles, but without correlating these measurements with gestational development through stratification based on gender, gestational age, and fetal weight. **Aim:** To evaluate the thickness of the left and right ventricles and the interventricular septum using a digital caliper and computed tomography (CT) in hearts obtained during autopsies, and to associate these measurements with gestational age, sex, and weight. **Methods:** 40 hearts from stillborn infants autopsied at the Hospital of the Federal University of Triângulo Mineiro (HC/UFTM), were analyzed. The thickness of the ventricular free walls and interventricular septum was measured using a digital caliper and computed tomography. The quantification of collagen fibers was performed using computerized morphometry. **Results:** The majority of the evaluated hearts were from female fetuses (55%), with an average gestational age of 31.89 weeks and a mean body weight of 1.81 kg. Regarding the measurement techniques for cardiac walls, computed tomography showed a strong correlation with digital caliper measurements ( $r=0.9208$ ,  $p<0.0001$ ). In terms of measurements, the right ventricles presented greater thickness compared to the left ventricle and interventricular septum, both in digital caliper and CT measurements. The behavior of the measurements remained similar even when stratifying the hearts by sex, gestational age, and body weight. **Conclusion:** CT presents itself as an evaluation tool for the cardiac morphology of fetuses, enabling reliable measurements and quantitative evaluation of the thickness of the cardiac walls to be carried out, and that such measurements can help in the evaluation of cardiac development with less invasiveness of post-mortem investigation. This study is at the forefront of research into the morphological alterations of the heart in stillborn fetuses. In view of this, we find limitations to the comparison of the results of this study with the literature.

**Keywords:** Morphometry, Anatomy, Morphology, Fetal Heart, Computed Tomography.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1 Necrópsia em Pediatria</b> .....	<b>13</b>
<b>1.2 Embriogênese do Coração</b> .....	<b>14</b>
<b>1.3 Morfofuncionalidade do Coração</b> .....	<b>15</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>18</b>
<b>3. HIPÓTESE</b> .....	<b>19</b>
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
<b>4.1 Objetivo Geral</b> .....	<b>20</b>
<b>4.2 Objetivos Específicos</b> .....	<b>20</b>
<b>5 METODOLOGIA</b> .....	<b>21</b>
<b>5.1 Aspectos Éticos</b> .....	<b>21</b>
<b>5.2 Local do Estudo</b> .....	<b>21</b>
<b>5.3 Causuística e Seleção da Amostra</b> .....	<b>21</b>
<b>5.4 Morfometria - Macroscópica e Microscópica</b> .....	<b>21</b>
<b>5.6 Dados Analisados e Análise Estatística</b> .....	<b>25</b>
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>26</b>
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>30</b>
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	<b>31</b> Erro! Indicador não definido.
<b>9 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>33</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Necrópsia em Pediatria

A necrópsia pediátrica é um procedimento crucial realizado em crianças falecidas para determinar a causa da morte e obter informações vitais sobre sua saúde. Quando se trata do estudo do coração durante a necrópsia pediátrica, é possível obter *insights* valiosos sobre anomalias congênitas, doenças cardíacas adquiridas e outros distúrbios relacionados (COHEN; DRUT, 2003; TALAMONI, 2014, RODRIGUES et al., 2021).

Ademais, a necrópsia pediátrica permite a detecção de doenças cardíacas adquiridas que podem ter contribuído para o óbito da criança. Condições como miocardite, cardiomiopatia ou doenças inflamatórias podem ser identificadas por meio de análises histológicas e exames de tecido cardíaco. Essas descobertas podem ser importantes para entender a progressão da doença e desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes (COHEN; DRUT, 2003; TALAMONI, 2014).

A necrópsia pediátrica também desempenha um papel fundamental no avanço da pesquisa científica sobre doenças cardíacas em crianças. Ao estudar o coração de forma detalhada, os patologistas podem contribuir para o conhecimento médico e aprimorar as práticas clínicas no diagnóstico e tratamento de doenças cardíacas pediátricas. Essas informações podem ser utilizadas para melhorar os protocolos de triagem, os procedimentos cirúrgicos e as terapias medicamentosas destinadas a crianças com problemas cardíacos (DA SILVA; DA ROCHA; FERREIRA, 2014; CAPPELLESSO; PINTO DE AGUIAR, 2017).

Desta forma, a necrópsia pediátrica com foco no coração não apenas auxilia na obtenção de respostas sobre a causa da morte, mas também pode trazer algum consolo aos familiares. Ao compreender melhor as condições médicas que afetaram seu ente querido, os pais e familiares podem encontrar algum alívio emocional e saber que a informação obtida pode ajudar a prevenir futuras tragédias semelhantes em outras famílias. Tal avaliação, especialmente em relação ao coração, é uma ferramenta essencial para fornecer respostas, aprimorar a medicina e ajudar as famílias a enfrentar suas perdas (DA SILVA; DA ROCHA; FERREIRA, 2014; CAPPELLESSO; PINTO DE AGUIAR, 2017).

## 35 1.2 Embriogênese do Coração

36

37

38 A embriogênese do coração é um processo complexo e que tem sido  
39 extensivamente estudado por diversos pesquisadores ao longo dos anos. Uma das figuras  
40 centrais nesse campo é a cientista Margaret Buckingham, cujo trabalho pioneiro tem  
41 contribuído significativamente para a compreensão do desenvolvimento cardíaco.  
42 Segundo Buckingham (1992), durante a embriogênese, o coração origina-se de um grupo  
43 de células precursoras chamado de mesoderma pré-cordial. Essa formação ocorre em três  
44 etapas principais: formação do tubo cardíaco, *looping* cardíaco e septação cardíaca (OTT  
45 et al., 1991; BUCKINHAM, 1992; RELAIX et al., 2005; BUCKINHAM; RIGBY, 2014).

46 A primeira etapa é a formação do tubo cardíaco, que ocorre no início do  
47 desenvolvimento embrionário. Durante essa etapa, células mesodérmicas migram e se  
48 agrupam, formando duas estruturas em forma de tubo chamadas tubo cardíaco primitivo.  
49 Esses tubos se fundem e dão origem ao tubo cardíaco único, que se tornará o coração do  
50 embrião. O tubo cardíaco primitivo é formado por uma camada interna (endocárdio), uma  
51 camada média (miocárdio) e uma camada externa (epicárdio) (MOORMAN et al., 2003;  
52 LAMERS et al., 2002).

53 Em seguida, ocorre a etapa do *looping* cardíaco. Durante essa fase, o tubo cardíaco  
54 começa a se torcer e dobrar, adquirindo uma forma característica de S. Esse processo de  
55 *looping* é fundamental para o posicionamento correto das câmaras cardíacas e a formação  
56 das artérias e veias principais. O *looping* cardíaco também estabelece a orientação  
57 espacial do coração em relação aos outros órgãos do embrião (MOORMAN et al., 2003;  
58 LAMERS et al., 2002).

59 Mais adiante na embriogênese, temos a etapa da septação cardíaca. Durante essa  
60 fase, ocorrem processos de divisão e crescimento do tubo cardíaco, levando à formação  
61 de diferentes compartimentos cardíacos, como os átrios e os ventrículos. Além disso,  
62 ocorre a formação dos septos interatrial e interventricular, que são estruturas que separam  
63 as câmaras cardíacas. Essa septação é essencial para a separação das circulações pulmonar  
64 e sistêmica, garantindo um fluxo sanguíneo adequado após o nascimento (MOORMAN  
65 et al., 2003; LAMERS et al., 2002).

66 Essas três etapas da embriogênese do coração são cruciais para o desenvolvimento  
67 adequado desse órgão vital. O processo envolve uma série de eventos coordenados que

68 garantem a formação correta das estruturas cardíacas e o estabelecimento do fluxo  
69 sanguíneo necessário para a vida fetal e pós-natal.

70 Outro pesquisador que envolvido no estudo da embriogênese cardíaca é Deepak  
71 Srivastava, que fez avanços significativos na compreensão dos genes envolvidos na  
72 embriogênese do coração. Segundo Srivastava e Williams, o gene NKX2.5 desempenha  
73 um papel crucial no desenvolvimento cardíaco, regulando a formação de células cardíacas  
74 e a diferenciação de diferentes regiões do coração (SRIVASTAVA; WILLIAMS, 2014;  
75 LINTS et al., 1993).

76 Além disso, Eric Olson é reconhecido por seus estudos sobre os fatores de  
77 transcrição envolvidos na embriogênese do coração. Hill e Olson (2008), relatam que  
78 fatores como MEF2 e GATA4 são essenciais para a formação do coração, coordenando  
79 a expressão de genes envolvidos na proliferação e diferenciação das células cardíacas,  
80 aliados aos estudos de Aalberts et al (2014), que trouxeram contribuições importantes  
81 para a compreensão da embriogênese do coração. Neste estudo os autores investigaram a  
82 sinalização molecular e os mecanismos celulares que controlam a formação do coração.  
83 Suas descobertas destacaram a importância do fator de crescimento TGF- $\beta$  na regulação  
84 do desenvolvimento cardíaco, demonstrando sua influência na proliferação, migração e  
85 diferenciação das células cardíacas.

86 Qualquer alteração na embriogênese normal pode acarretar anomalias congênitas,  
87 que podem variar de pequenas assimetrias até malformações funcionais ou deformidades  
88 estéticas. As alterações de estrutura ou função fetal resultam em alterações físicas e  
89 funcionais, podendo se manifestar desde o nascimento ou mais tardiamente. Fatores como  
90 a idade materna avançada, uso indevido de drogas, déficits nutricionais, exposição a  
91 teratógenos ou história familiar são considerados preditores de risco para tais  
92 malformações (POLITA et al., 2013).

93

94

### 95 **1.3 Morfofuncionalidade do Coração**

96

97

98 A circulação fetal difere da extra-uterina anatômica e funcionalmente. Ela é  
99 estruturada para suprir as necessidades de um organismo em crescimento rápido num  
100 ambiente de hipóxia relativa. A única conexão entre o feto e o meio externo é a placenta,

101 que o serve nas funções de "intestinos" (suprimento de nutrientes), "rins" (retirada dos  
102 produtos de degradação) e "pulmões" (trocas gasosas).

103 Há associações pouco bem delimitadas na literatura entre o desenvolvimento  
104 cardíaco fetal e a idade gestacional, de modo que explicita como as alterações na  
105 morfologia cardíaca fetal ocorrem com o desenvolver da gestação. Poucos estudos se  
106 propuseram a analisar como se dá essa relação, bem como avaliar a associação entre as  
107 espessuras ventriculares fetais e a idade gestacional. No entanto, sabe-se que, na metade  
108 da gestação, o crescimento cardíaco se caracteriza pela hipertrofia do miocárdio, que pode  
109 ser vista pelo aumento da espessura muscular (ERICKSON, LEVY, CRAFT,  
110 DANFORD, KUTTY, 2019).

111 As células endoteliais possuem várias funções e desenvolvem um papel central no  
112 controle da coagulação, trombose, tônus vascular, permeabilidade, inflamação, reparação  
113 tecidual e angiogênese. Funções e conseqüentemente características moleculares das  
114 células endoteliais variam ao longo da árvore vascular e no mesmo órgão entre diferentes  
115 vasos (CINES et al., 1998; MULLER et al., 2002 a; 2002 b; INVERCINI et al., 2005),  
116 como por exemplo, variações fenotípicas podem ocorrer na expressão das moléculas  
117 CD31 e CD34 nestas células (NARUSE et al., 2000).

118 Sereti et al (2018) sugeriram que o desenvolvimento cardíaco ocorre de forma  
119 contínua, mas em um processo dinâmico de tal forma que as células se proliferam  
120 progressivamente e, com o avanço da formação cardíaca, ocorre uma redução da  
121 proliferação com predomínio da maturação das células e posterior refinamento das  
122 funções a serem realizadas. Contudo, esses mecanismos de formação são ainda pouco  
123 compreendidos.

124 Desse modo, é essencial compreender como se dá essa formação para que se possa  
125 avaliar, também, a função cardíaca fetal, visto que é um fator essencial para a avaliação  
126 da vitalidade fetal, refletindo o bem-estar fetal e permitindo diagnosticar alterações  
127 precocemente (LEE et al, 2017). Um estudo realizado por Macedo et al (2013) descreveu,  
128 ineditamente, a relação das medidas cardíacas, em indivíduos adultos sem cardiopatias  
129 prévias, obtidas por meio da realização de ressonância magnética, mostrando as  
130 diferenças fisiológicas que são vistas entre os gêneros e com relação à faixa etária. Tal  
131 fato demonstrou-se determinante para um diagnóstico e manejo precoces em situações de  
132 alterações cardíacas patológicas, contribuindo para um melhor prognóstico.

133 Alguns estudos compararam diferentes métodos por imagem para mensurar os  
134 volumes e diâmetros ventriculares, e o ecocardiograma tridimensional, a ressonância

135 magnética e a tomografia computadorizada se mostraram como métodos muito  
136 promissores nesse tipo de estudo, sendo que a tomografia permitiu o melhor detalhamento  
137 da estrutura cardíaca (VIEIRA et al, 2009). A ressonância magnética é um método eficaz  
138 e de boa resolução de imagens e também é útil como exame complementar para a  
139 avaliação cardiovascular (LLOYD et al, 2009). Contudo, estudo mostrado por Zhong et  
140 al (2015), demonstrou que alguns métodos de morfometria (paquimetria e tomografia)  
141 tendem a subestimar as medidas dos volumes cardíacos, mas sem prejuízo significativo à  
142 proporção mostrada na ressonância magnética.

143         Dessa forma, estudos sobre o desenvolvimento cardíaco fetal são escassos e  
144 utilizam diversas técnicas de imagem para mensurar os ventrículos, mas sem  
145 correlacionar tais medidas com o desenvolvimento gestacional apesar da potencial  
146 relevância - as medidas das espessuras cardíacas fetais podem estar relacionadas ao  
147 desenvolvimento gestacional. Esse projeto visa caracterizar os aspectos morfológicos –  
148 medidas das câmaras ventriculares – em diferentes idades gestacionais, comparando com  
149 o peso e gênero em natimortos, uma vez que essa correlação com o desenvolvimento  
150 gestacional não está totalmente bem esclarecida na literatura. Desse modo, este trabalho  
151 visa acrescentar dados que possam contribuir para melhor esclarecimento quanto ao  
152 desenvolvimento cardíaco fetal.

153

154 **2 JUSTIFICATIVA**

155

156

157           As principais dificuldades dessa linha de pesquisa, são poucos estudos sobre o  
158 desenvolvimento cardíaco fetal e sua relação com a idade gestacional.

159           Com a realização desse estudo, será possível caracterizar melhor as alterações  
160 morfológicas e os processos envolvidos no desenvolvimento do coração que ainda não  
161 são totalmente conhecidos. Assim, faz-se necessário o desenvolvimento de trabalhos que  
162 avaliem esses casos fornecendo subsídios morfológicos, para comparação de peso, do  
163 gênero e da idade gestacional em relação à espessura das câmaras ventriculares com o  
164 avançar da idade gestacional; além disso o desenvolvimento da espessura ventricular  
165 pode auxiliar na estimativa da idade gestacional.

166           O presente estudo buscou investigar a relação entre a medida dessas espessuras  
167 ventriculares e a idade gestacional, considerando o desenvolvimento cardíaco normal. Os  
168 resultados visam contribuir para discussões na literatura nacional e internacional e  
169 propiciar uma melhor compreensão de como tal fato se mostra na alteração da morfologia  
170 cardíaca, mostrando a importância do estudo em materiais de necropsias de corações  
171 fetais e seus diversos meios de avaliação para a compreensão do desenvolvimento  
172 cardíaco fetal.

173 **3. HIPÓTESE**

174

175

176 1) As espessuras dos ventrículos e septo interventricular e septo interventricular não  
177 apresentam alterações em diferentes idades gestacionais e diferentes pesos fetais;

178 2) A área de colágeno não apresenta alteração no percurso do desenvolvimento do coração  
179 em diferentes idades gestacionais e em relação ao peso fetal.

180

181

182 **4 OBJETIVOS**

183

184

185 **4.1 Objetivo Geral**

186

187 Realizar avaliação das espessuras dos ventrículos esquerdo, direito e do septo  
188 interventricular, através de paquímetro e da tomografia computadorizada, de corações  
189 retirados durante necrópsia e associar com a idade gestacional.

190

191

192 **4.2 Objetivos Específicos**

193

- 194 • Comparar a análise macroscopicamente por meio de medidas das paredes cardíacas  
195 ventriculares com paquímetro digital e por meio da tomografia computadorizada;
- 196 • Apresentar as medidas das paredes cardíacas ventriculares com a idade gestacional e  
197 o peso, por meio das medidas com paquímetro e tomografia computadorizada;
- 198 • Comparar a análise macroscopicamente por meio de medidas com o paquímetro  
199 digital e por meio da tomografia computadorizada com o gênero;
- 200 • Correlacionar a porcentagem de colágeno dos ventrículos esquerdo, direito e do septo  
201 interventricular com a idade gestacional.

202

203

## 204 **5 METODOLOGIA**

205

206

### 207 **5.1 Aspectos Éticos**

208

209

210 A pesquisa foi avaliada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFTM por meio do  
211 protocolo CAAE: 26857019.9.0000.5154.

212

213

### 214 **5.2 Local do Estudo**

215

216

217 O projeto foi desenvolvido no Departamento de Patologia Geral da Universidade  
218 Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), na qual se encontram os corações de natimortos,  
219 provenientes de necrópsias realizadas de 1983 a 2022 no Hospital de Clínicas (HC) da  
220 UFTM.

221

222

### 223 **5.3 Causuística e Seleção da Amostra**

224

225

226 Trata-se de um estudo quantitativo, observacional, transversal, retrospectivo e  
227 descritivo sobre a correlação entre o desenvolvimento cardíaco fetal e a idade gestacional.

228

229 A amostra total corresponde a 52 corações de necrópsias fetais autopsiados no  
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC/UFTM),  
230 Uberaba-MG, no período de 1983 a 2022. Os protocolos de necrópsias foram analisados  
231 para a obtenção de dados como a idade gestacional, o gênero, e o peso fetal. Foram  
232 excluídos deste estudo os casos com laudo de necrópsia incompleto, presença de má  
233 formações cardíacas congênitas ou com amostras com autólise acentuada.

234

235 Os dados obtidos de laudos de necrópsias são essenciais para e obterem dados  
236 clínicos e epidemiológicos que permitam caracterizar a amostra de pacientes, permitindo  
237 uma análise comparativa.

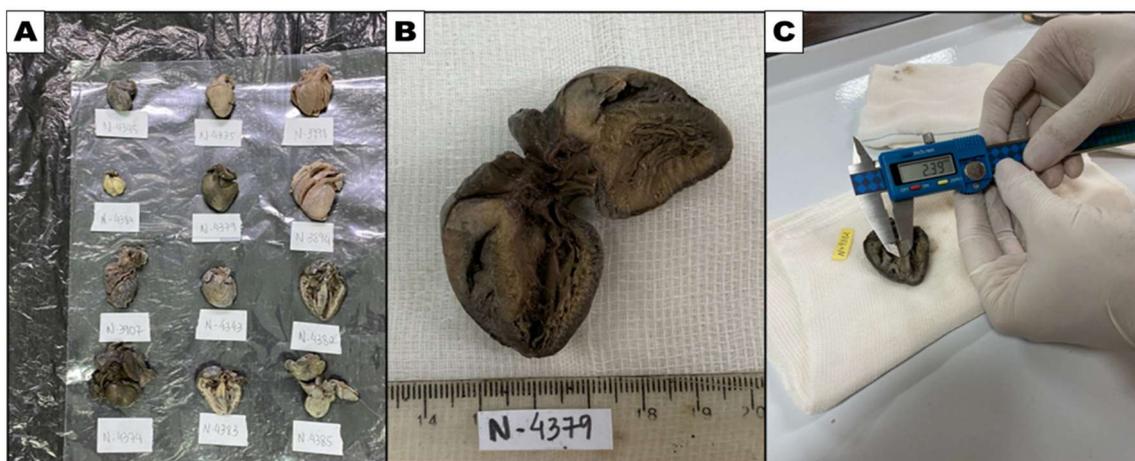
238

239

### 239 **5.4 Morfometria - Macroscópica e Microscópica**

240

241 A realização das medidas das espessuras dos ventrículos esquerdo, direito e septo  
242 interventricular compreendeu duas etapas. A primeira refere-se à medida dos corações no  
243 Departamento de Patologia Geral da Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM  
244 por meio do uso de paquímetro digital (100.174B) (Digimess Instrumentos de Precisão  
245 Ltda.), figura 1 (A-C). E a segunda compreendeu realização de tomografia  
246 computadorizada (TC) Toshiba Aquilion 64 (TSX-101 A/H) (Toshiba America Medical  
247 Systems Inc) ( Figura 2) dos corações, com posterior análise das espessuras ventriculares  
248 por meio do programa de software para análise de imagens eFilm LITE 2.1.0 (Merge  
249 Healthcare), disponível no serviço de Radiologia no Hospital de Clínicas (HC/UFTM).  
250 Na Figura 3, apresentamos as imagens tomográficas obtidas das peças necropsiadas,  
251 sendo na Figura 3A a disposição dos corações durante a realização da tomografia  
252 computadorizada. Na Figura 3B evidenciamos a correspondência da imagem tomográfica  
253 e por fim na Figura 3C evidenciamos as medidas das paredes das câmaras cardíacas  
254 através do Programa de software para análise de imagens eFilm LITE 2.1.0 (Merge  
255 Healthcare), usado no serviço de radiologia .  
256



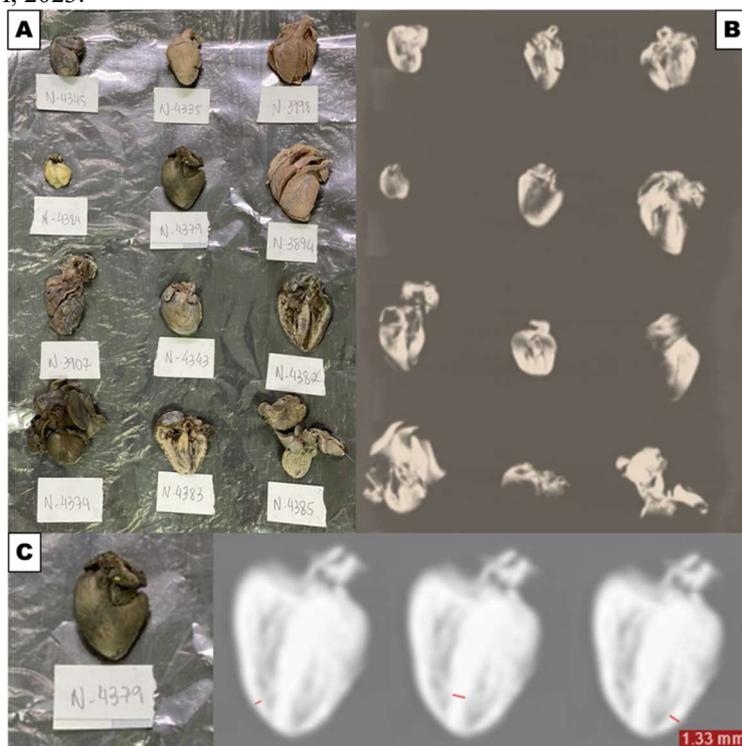
257  
258 **Figura 1** -Representação das medidas macroscópicas por paquímetro digital. A – Disposição de alguns  
259 corações utilizados demonstrando a forma de identificação. B – Disposição do coração para realização da  
260 paquimetria das paredes ventriculares e do septo interventricular. C – Demonstração do uso do paquímetro  
261 digital para medição do septo interventricular.

262 **Fonte:** Laboratório de Patologia UFTM, 2023.  
263



264  
265  
266

**Figura 2** - Representação do equipamento de tomografia computadorizada do HC-UFTM.  
**Fonte:** HC-UFTM, 2023.



267  
268  
269  
270  
271  
272

**Figura 3** - Representação das imagens obtidas pelo equipamento de tomografia computadorizada do HC-UFTM a partir das peças necropsiadas. A - Disposição de alguns corações utilizados demonstrando a forma de identificação. B – Imagem da TC correspondente às peças da figura A. C – Representação das medidas das paredes das câmaras cardíacas utilizando o programa de software para análise de imagens eFilm LITE 2.1.1.0 (Merge Healthcare)..

273  
274  
275

**Fonte:** HC-UFTM, 2023.

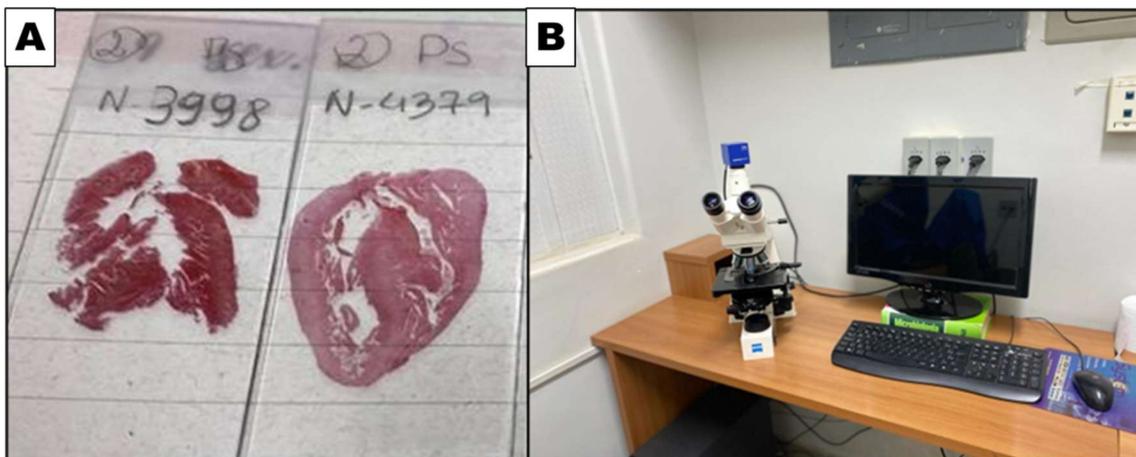
## 276 5.5 Processamento Histológico

277  
278

279 Após análise macroscópica, os fragmentos obtidos do coração foram fixados em  
280 formaldeído a 10%. Os fragmentos para a microscopia de luz foram retirados por meio  
281 de um corte longitudinal na região que compreende o terço médio da parede livre do

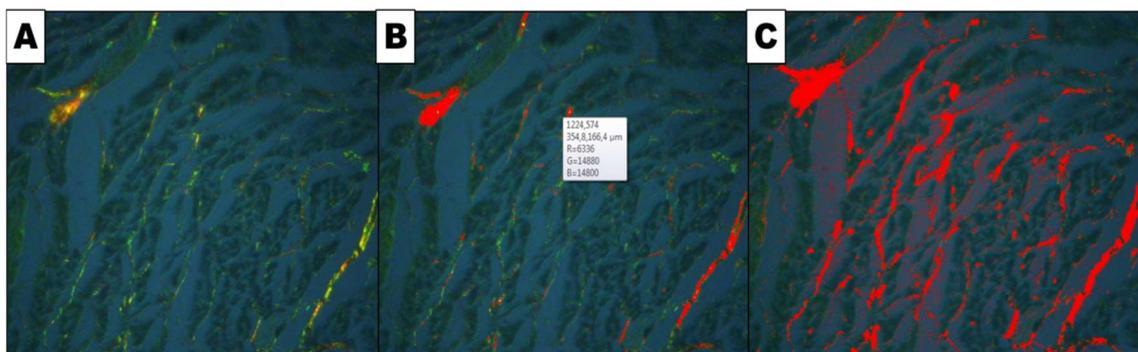
282 ventrículo com lâmina de bisturi, foi retirado um segmento longitudinal, com espessura  
283 de aproximadamente 0,2 cm. Posteriormente, estes fragmentos foram desidratados em  
284 álcoois com concentrações crescentes (70 a 100%), diafanizados em xilol e emblocados  
285 em parafina. Em seguida, foram realizados cortes seriados de 4 µm de espessura.

286 A lâmina 1 de cada caso foi corada por hematoxilina (HE) . E a lâmina 2 , Figura  
287 4A , foi corada por PS (picrosírius) solução aquosa saturada de ácido pícrico adicionada  
288 de 0,1g% de vermelho da Síria F3b, Sirius red F3B-Bayer - com contra-coloração pela  
289 hematoxilina (JUNQUEIRA, BIGNOLAS e BRENTANI, 1979).



290  
291 **Figura 4** - Representação dos materiais para análises microscópicas dos corações. A – Lâminas coradas  
292 com H&E. B – Equipamentos utilizados para captura e análise das imagens das laminas histológicas.  
293 **Fonte:** Laboratório de Patologia UFTM, 2023.

294  
295 A quantificação do colágeno no ventrículo foi realizada em diferentes idades  
296 gestacionais, examinada sob luz polarizada, com aumento de 20X. As medidas foram  
297 realizadas utilizando-se uma câmara de vídeo acoplada a um microscópio de luz comum,  
298 e a um computador com um sistema analisador de imagens interativo software de  
299 morfometria Leica Qwin, Figura 4B. A área de colágeno que se apresentar um aspecto  
300 birrefringente com a cor vermelho/alaranjado, foi marcada pelo observador para obter-se  
301 o percentual de colágeno por área do campo analisado, Figura 5 (A-C) .



302  
303 **Figura 5** – Representação da lâmina histológica corada com picrosirius. A - Captura de 1 campo da lâmina  
304 (aumento de 20X), visualização do colágeno corado pelo picrosirius - coloração seletiva de tecido  
305 conjuntivo que permite uma análise qualitativa das fibras colágenas do tecido conjuntivo. B - Áreas

306 marcadas em vermelho para morfometria, obtendo-se assim os dados a serem analisados. C - Campo  
307 analisado com as áreas selecionadas por estarem coradas por picosirius.  
308 **Fonte:** Laboratório de Patologia UFTM, 2023.

309  
310

## 311 **5.6 Dados Analisados e Análise Estatística**

312

313

314 Para a análise estatística, foi realizada planilha no programa Microsoft Excel®.

315 As informações foram analisadas utilizando-se o programa eletrônico GraphPad Prism®

316 7 (GraphPad Software). Para verificar o tipo de distribuição das variáveis, foi aplicado o

317 teste estatístico de Shapiro-Wilk. Quando a distribuição foi normal, utilizamos o teste t

318 de Student (t) para a comparação dos grupos e, quando a distribuição foi não-normal,

319 utilizamos o teste Mann-Whitney (U), para comparações entre mais de dois grupos foi

320 utilizado o teste de ANOVA e pós teste de Tukey. Para correlação, foi empregado o

321 coeficiente de correlação de Pearson (r) para distribuição normal e o de Spearman (rS) para

322 distribuição não-normal. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes

323 quando  $\alpha$  for menor que 5% ( $p < 0,05$ ).

324

325 **6 RESULTADOS**

326  
327

328 No presente estudo foram analisados corações de 40 necrópsias fetais, destas 22  
329 (55%) de natimortos do sexo feminino e 18 (45%) do sexo masculino, com média de  
330 31,89 semanas de gestação e 1,81 kg de peso corporal (Tabela 1). Após análise  
331 macroscópica, dos fragmentos obtidos do coração, pode-se evidenciar que tanto esta  
332 medida quanto a mensuração via tomografia computadorizada há uma correlação positiva  
333 muito forte, com  $r=0,9208$  ( $p<0,0001$ ), Figura 6A.

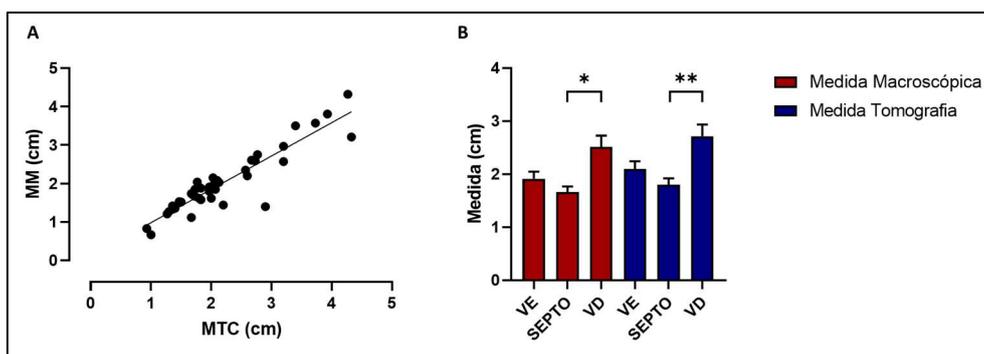
334 Com relação às câmaras cardíacas foi possível evidenciar que tanto pela  
335 macroscopia quanto pela tomografia as medidas do ventrículo direito apresentaram-se  
336 maiores que as do ventrículo esquerdo e septo, porém apenas comparado ao septo houve  
337 diferença estatística ( $p=0,0038$ , VD vs Septo por paquimetria; e  $p=0,0014$ , VD vs Septo  
338 por TC) em ambas as técnicas de mensuração, Figura 6B.

339 No que tange a quantificação de fibrose pela marcação de picosírius (PS), na  
340 tabela 1 evidencia a mediana e os pontos mínimo e máximo da porcentagem da área das  
341 lâminas marcadas com PS, bem como a soma da área de marcação.

342 **Tabela 1** – Caracterização da amostra quanto sexo, idade gestacional, peso corporal, medidas do coração  
343 na macroscopia e tomografia computadorizada e quantificação de fibrose na microscopia.

<b>Variável</b>	
<b>Sexo</b>	<b>n (%)</b>
Feminino	22 (55,0)
Masculino	18 (45,0)
<b>Variável</b>	<b>X (DP)</b>
Peso Corporal (kg)	1.81 (0.89)
Idade Gestacional (semanas)	31.89 (4.99)
<b>Medidas Macroscópicas (mm)</b>	<b>X (DP)</b>
Ventrículo Esquerdo	1.87 (0.83)
Septo	1.66 (0.69)
Ventrículo Direito	2.47 (1.36)
<b>Medidas Tomografia Computadorizada (mm)</b>	<b>X (DP)</b>
Ventrículo Esquerdo	2.09 (0.92)
Septo	1.82 (0.73)
Ventrículo Direito	2.69 (1.38)
<b>Fibrose</b>	<b>MED (Min-Máx)</b>
Porcentagem da área	1.66 (0.28-12.15)
Soma da área ( $\mu\text{m}^2$ )	5384 (1188-50766)

344 Note: X = média; DP = Desvio Padrão; MED = Mediana; Min = Mínimo e Máx = Máximo.

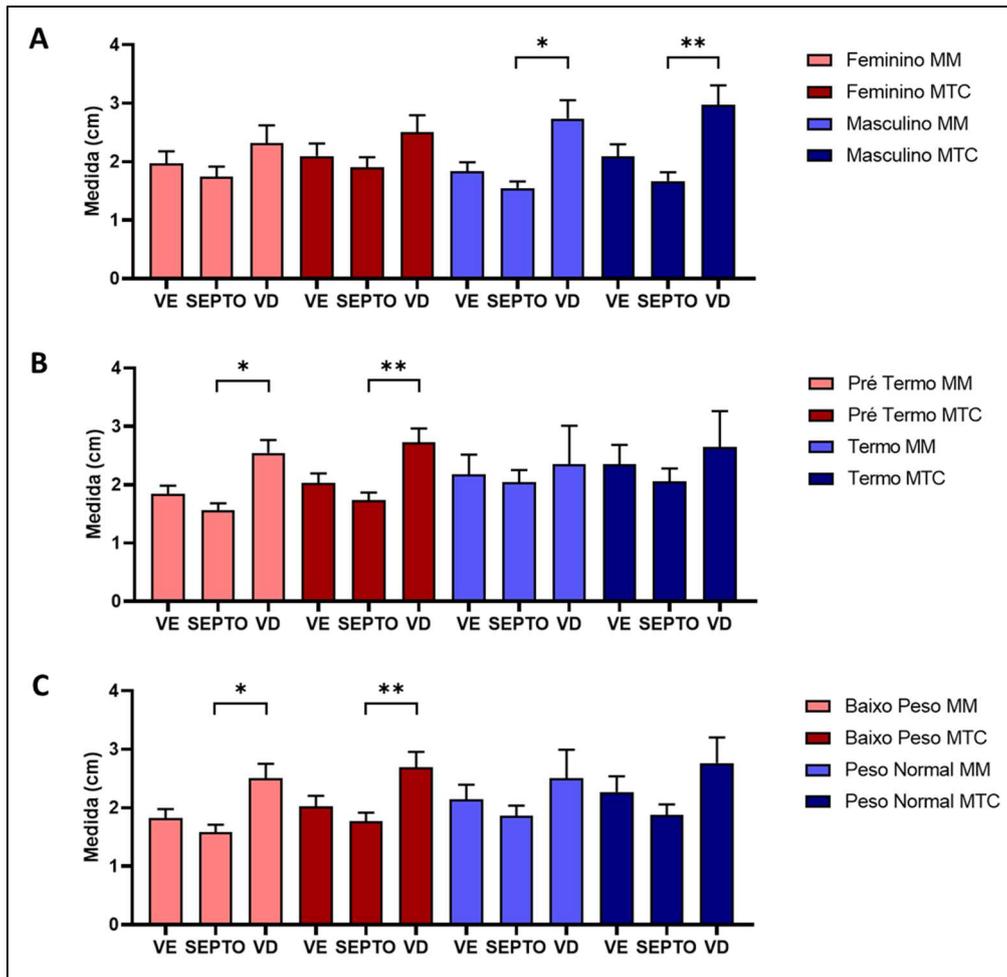


345  
 346 **Figura 6** – Representação das medidas macroscópicas e por tomografia computadorizada dos corações de  
 347 40 natimortos. A – Correlação de Person entre as técnicas de medição, com  $r=0,9208$  e  $p<0,0001$ . B –  
 348 Distribuição das medições entre ventrículos e septo cardíaco em ambas as técnicas de medição, Teste de  
 349 ANOVA, com pós teste de Tukey; \* $p=0,0038$ ; \*\* $p=0,0014$ . Note: MM = Medida Macroscópica; MTC =  
 350 Medida Tomografica Computadorizada; VE = Ventriculo Esquerdo; SEPTO = Septo cardíado; VD=  
 351 Ventriculo Direito.

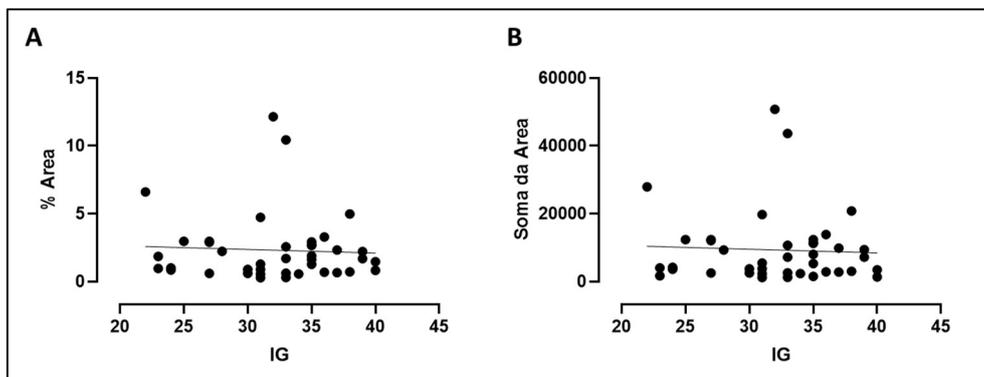
352  
 353 Quando analisadas as mensurações dos corações dos 40 natimortos, seja via  
 354 macroscopia ou tomografia, separando por sexo, idade gestacional ou peso corporal, todas  
 355 as três divisões evidenciaram o mesmo comportamento das mensurações da visão geral  
 356 apresentado na Figura 6B. Todavia, com relação ao sexo os corações masculinos  
 357 apresentaram maiores espessuras de VD quando comparado ao Septo interventricular,  
 358 apresentando diferenças estatisticamente significantes ( $p=0,0316$  pela paquimetrica e  
 359  $p=0,0118$  por TC) (Figura 7A). Já quando separados pela idade gestacional os corações  
 360 dos fetos pré termo apresentaram maiores medidas do VD quando comparado às medidas  
 361 do Septo interventricular tanto pela paquimetria ( $p=0,0097$ ), quanto pela TC ( $p=0,0086$ )  
 362 (Figura 7B) . O mesmo comportamento esteve presente quando avaliadas as medições  
 363 das câmaras cardíacas com o peso corporal, os fetos com baixo peso apresentaram de  
 364 forma significativa maiores medidas do VD em comparação ao Septo interventricular  
 365 tanto pela paquimetria ( $p=0,0377$ ), quanto pela TC ( $p=0,0384$ ) (Figura 7C) .

366 Ao analisarmos as correlações entre a porcentagem de área marcada com PS e a  
 367 soma da área de marcação com a idade gestacional, Figura 8, pode-se evidenciar que  
 368 houve a tendência de uma relação negativa ( $r=-0,0532$ ,  $p>0,05$  e  $r=-0,0507$ ,  $p>0,05$ ,  
 369 respectivamente).

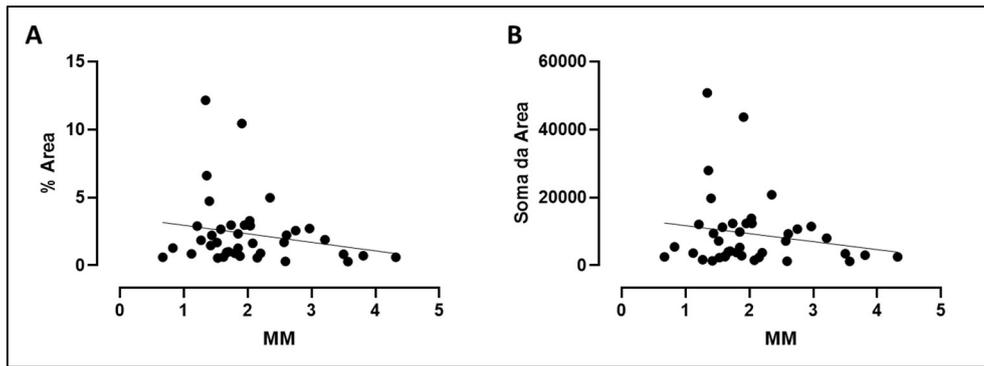
370 Neste mesmo sentido, ao correlacionar a marcação com PS (porcentagem e soma  
 371 de área) e as medidas macroscópicas, a relação negativa foi melhor ilustrada, porém com  
 372 correlação desprezível ( $r=-0,2035$ ,  $p>0,05$  e  $r=-0,1787$ ,  $p>0,05$ , respectivamente), figura 9A  
 373 e 9B. Fato similar este presente ao analisar a marcação com PS e as medidas via TC,  
 374 figura 10, sendo evidenciado também correlação negativa considerada desprezível ( $r=-$   
 375  $0,1783$ ,  $p>0,05$  e  $r=-0,1472$ ,  $p>0,05$ ).



376  
 377 **Figura 7** – Representação das medidas macroscópicas e por tomografia computadorizada dos corações de  
 378 40 natimortos. A – Distribuição das medições entre ventrículos e septo cardíaco em ambas as técnicas de  
 379 medição seprados pelo Sexo, Teste de ANOVA, com pós teste de Tukey; \* $p=0,0316$ ; \*\* $p=0,0118$ . B - A -  
 380 Distribuição das medições entre ventrículos e septo cardíaco em ambas as técnicas de medição seprados  
 381 pelo Idade Gestacional, Teste de ANOVA, com pós teste de Tukey; \* $p=0,0097$ ; \*\* $p=0,0086$ . C - A -  
 382 Distribuição das medições entre ventrículos e septo cardíaco em ambas as técnicas de medição seprados  
 383 pelo Peso Corporal, Teste de ANOVA, com pós teste de Tukey; \* $p=0,0377$ ; \*\* $p=0,0384$ . Note: MM =  
 384 Medida Macroscópica; MTC = Medida Tomografica Computadorizada; VE = Ventriculo Esquerdo;  
 385 SEPTO = Septo cardíaco; VD= Ventriculo Direito.  
 386

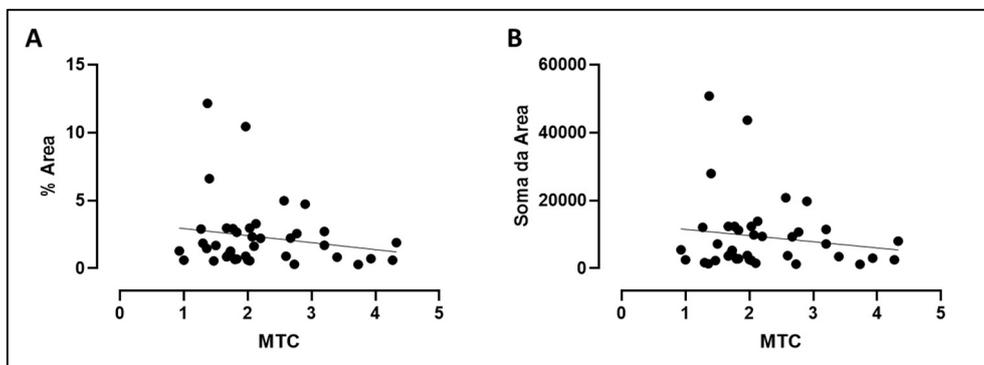


387  
 388 **Figura 8** – Representação das correlações de Person entre marcação com picrossírius e idade gestacional.  
 389 A – Correlação de Person entre porcentagem de área de marcação vs idade gestacional, com  $r=-0,0532$  e  
 390  $p>0,05$ . B – Correlação de Person entre soma da área de marcação ( $\mu\text{m}^2$ ) ( vs idade gestacional, com  $r=-$   
 391  $0,0507$  e  $p>0,05$ .  
 392



393  
394  
395  
396  
397  
398

**Figura 9** – Representação das correlações de Person entre marcação com picrosírius e Medida Macroscópica. A – Correlação de Person entre porcentagem de área de marcação vs Medida Macroscópica, com  $r=-0,2035$  e  $p>0,05$ . B – Correlação de Person entre soma da área de marcação ( $\mu\text{m}^2$ ) vs Medida Macroscópica, com  $r=-0,1787$  e  $p>0,05$ .



399  
400  
401  
402  
403  
404  
405  
406

**Figura 10** – Representação das correlações de Person entre marcação com picrosírius e Medida via TC. A – Correlação de Person entre porcentagem de área de marcação vs Medida via TC, com  $r=-0,1783$  e  $p>0,05$ . B – Correlação de Person entre soma da área de marcação ( $\mu\text{m}^2$ ) vs Medida via TC, com  $r=-0,1472$  e  $p>0,05$ .

## 407 7 DISCUSSÃO

408

409

410 Diante dos resultados apresentados as hipóteses nulas foram aceitas, visto que não  
411 houve diferença entre as espessuras das câmaras cardíacas em diferentes idades  
412 gestacionais e em relação ao peso fetal, e também não houve diferença em relação à área  
413 do colágeno mensurado pela coloração de picrossírius.

414 O presente estudo trata de uma temática que transita entre a ciência básica e a  
415 medicina aplicada, visto a avaliação morfológica na visão da patologia especial, no  
416 âmbito macro e microscópico, mas também na comparabilidade das aferições com  
417 recursos imagiológicos, para que possamos assim obter maiores informações para uma  
418 assistência em saúde materno infantil de qualidade. Para tanto, foram avaliados 40 fetos  
419 durante o exame de necrópsia, em que foram avaliadas as medidas das câmaras cardíacas,  
420 obtidas amostras para lâminas histológicas para análise de fibrose tecidual, para que  
421 pudéssemos realizar uma avaliação de correspondência ao estudo tomográfico das  
422 mesmas peças anatômicas.

423 No presente estudo foram avaliados fetos com média de idade de 31 semanas de  
424 gestação com range de 22 a 40, fato curioso que na literatura os estudos identificados que  
425 abordam a avaliação morfológica por meio de avaliações histológicas e/ou  
426 imagenológicas apresentam resultados de fetos com idade variando entre 12 a 26 semanas  
427 (HUTCHINSON et al., 2016; SINGH et al., 2017; SANDRINI et al., 2019; RUICAN et  
428 al., 2021; ALBU et al., 2022; SANDRINI et al., 2022).

429 Em detrimento da média de idade gestacional do presente estudo se apresentar  
430 acima dos estudos reportados supracitados, a média de peso dos fetos também divergem  
431 da literatura, visto que no estudo de Albu e Cols (2022), o peso dos fetos avaliados  
432 variaram entre 23 e 364 g. Outro aspecto do presente estudo que diverge da literatura  
433 identificada está na prevalência do sexo dos fetos, onde neste estudo apresentamos 55%  
434 dos fetos sendo femininos e nos estudos de Albu e Cols (2022) e Hutchinson e Cols  
435 (2016), as prevalências foram de fetos masculinos.

436 Dentre os objetivos específicos do presente estudo está a verificação da correlação  
437 entre as medidas morfométricas do coração via mensuração na necrópsia e medidas por  
438 meio da TC.

439

440 Embora a morfometria macroscópica via necrópsia apresenta-se com maior  
441 homogeneidade de dados, a análise via TC apresentou maior variabilidade das  
442 mensurações, logo, apresentando variações na média dos dados .

443 Houve correlação positiva e significativa entre as medidas por paquímetro digital  
444 com as medidas via TC fato este que corrobora com o estudo de Hutchinson e Cols (2016),  
445 que verificaram que o uso da tomografia computadorizada apresentou 95,8% de  
446 concordância na avaliação da morfologia ventricular comparada as avaliações por  
447 dissecação da necrópsia. Resultados similares de comparabilidade de métodos para  
448 avaliação morfológica *post mortem* foram evidenciados por Sandrini e Cols em estudos  
449 publicados, com sensibilidade e especificidade de 100% comparando mensurações pela  
450 necrópsia com uso da TC (SANDRINI et al., 2019; SANDRINI et al., 2022).

451 O presente estudo reporta à literatura dados pouco explorados, quais sejam:  
452 comparação entre as metodologias de mensuração dos ventrículos cardíaco quanto ao  
453 sexo do feto, a idade gestacional e o peso. Sendo assim, na vanguarda do tópico estudado,  
454 foi possível evidenciar que há padrão de reprodutibilidade metodológica para as  
455 mensurações, visto que tanto a necrópsia quanto a TC apresentaram mensurações  
456 equivalentes para os segmentos mensurados (VE, Septo e VD).

457 Alguns estudos destacam que o uso da técnica imaginológica, apresenta algumas  
458 limitações: má qualidade das amostras; modificação do tecido nativo após a morte; e  
459 preparação subótima das amostras. A baixa qualidade do tecido reduz a precisão  
460 diagnóstica do micro-CT *post-mortem* para estruturas extra-cardíacas pequenas (ou seja,  
461 retornos venosos sistêmicos e pulmonares). As modificações pós-morte na estrutura  
462 muscular reduzem a precisão diagnóstica do micro-CT post-mortem para defeitos do  
463 septo ventricular pequenos e médios. A definição dos retornos venosos sistêmicos e  
464 pulmonares e do defeito do septo ventricular continua sendo um desafio, mesmo para a  
465 necrópsia convencional. Alguns desses índices (como defeitos do septo ventricular  
466 pequenos) não têm impacto prognóstico no cuidado pós-natal (KIM et al., 2013;  
467 SANDRINI et al., 2019; SANDRINI et al., 2022).

468 No que tange o comportamento da mensuração de fibras de colágeno via marcação  
469 por picrosírius, o presente estudo evidencia que independente a idade gestacional não há  
470 alteração da deposição das fibras de colágeno (figura 3). Todavia, quando verificou-se a  
471 porcentagem de área de marcação de picrosírius e as medidas cardíacas seja via necrópsia  
472 ou por TC houve uma relação inversamente proporcional. Quanto mais marcação de  
473 picrosírius menor a medida do segmento cardíaco.

474 Durante o desenvolvimento cardíaco em modelos experimentais, o colágeno  
475 recém-sintetizado e reticulado fornece resistência à tração ao miocárdio em resposta ao  
476 aumento da carga de trabalho em corações normais e doentes (BISHOP, 1998; BISHOP;  
477 LINDAHL, 1999). Além disso, as fibras de colágeno perimicíticas não apenas fornecem  
478 suporte estrutural aos cardiomiócitos individuais, mas também agrupavam miócitos  
479 dispostos em camadas laminadas de ordem superior semelhantes a folhas (POPE et al.,  
480 2008).

481 Assim, o colágeno é essencial para manter a arquitetura dos cardiomiócitos a fim  
482 de coordenar a função contrátil global (BISHOP, 1998; BISHOP; LINDAHL, 1999).  
483 Considerando que a deposição de colágeno intersticial provavelmente é responsiva à  
484 força mecânica aumentada (GRANZIER; IRVING, 1995) e a rede de colágeno fornece a  
485 estrutura básica da arquitetura dos cardiomiócitos, o aumento da deposição de colágeno  
486 intersticial nos corações neonatos pode estar associado a mudanças na arquitetura dos  
487 cardiomiócitos para acomodar o aumento da carga de trabalho que ocorre durante o  
488 desenvolvimento cardíaco (ZHANG et al., 2013). Fato este, que poderia justificar a  
489 inversão na porcentagem de área de colágeno com a medida, quando diminui a deposição  
490 de colágeno aumentaria a formação de fibras musculares, proporcionando maior massa  
491 tecidual, logo maiores medidas de paredes cardíacas.

492 A desnutrição no final da gestação, em modelo experimental, aumentou a  
493 deposição de colágeno intersticial e alterou a deposição de proteínas miofibrilares,  
494 reguladores da contratilidade e do relaxamento cardíaco (DARBY et al., 2018).  
495 Característica que foi evidenciada neste estudo, fetos com baixo peso apresentaram maior  
496 marcação com picosírius quando comparado aos fetos com peso normal (dados não  
497 mostrados).

498

## 499 **8 CONCLUSÃO**

500

501 Embora o presente estudo apresente limitações como a pequena população; a  
502 heterogeneidade das amostras, a comparação não cega entre as técnicas do uso do  
503 paquímetro e da tomografia computadorizada, demonstramos similaridade dos diâmetros  
504 das câmaras cardíacas, das paredes e de septos cardíacos nessas duas técnicas.

505 Esse fato demonstra que o uso de TC para avaliação de cardiopatias de fetos humanos é  
506 uma técnica fidedigna, podendo ser utilizada para o diagnóstico das cardiopatias que  
507 envolve alterações macroscópicas.

508 **9 REFERÊNCIAS**

509

510

511 AALBERTS, J. J. et al. Screening of TGFBR1, TGFBR2, and FLNA in familial mitral  
512 valve prolapse. *Am J Med Genet A*. 2014 Jan;164A(1):113-9.

513

514 ALBU, C. et al. The Evaluation of the Four-Chamber Cardiac Dissection Method of the  
515 Fetal Heart as an Alternative to Conventional Inflow–Outflow Dissection in Small  
516 Gestational-Age Fetuses. *Diagnostics*, v. 12, p. 223, 2022.

517

518 BISHOP, J. E. Regulation of cardiovascular collagen deposition by mechanical forces.  
519 *Mol Med Today*. 1998 Feb;4(2):69-75.

520

521 BISHOP, J. E.; LINDAHL, G. Regulation of cardiovascular collagen synthesis by  
522 mechanical load. *Cardiovasc Res*. 1999 Apr;42(1):27-44.

523

524 BUCKINGHAM, M. Making muscle in mammals. *Trends Genet*. abril de  
525 1992;8(4):144–9.

526

527 BUCKINGHAM, M.; RIGBY, P. W. Gene regulatory networks and transcriptional  
528 mechanisms that control myogenesis. *Dev Cell*. 2014;28(3):225-238.

529

530 CAPPELLESSO, V. R. et al. Cardiopatias congênitas em crianças e adolescentes:  
531 caracterização clínico-epidemiológica em um hospital infantil de Manaus-AM. *O*  
532 *Mundo da Saúde*, v. 41, n. 2, p. 144-153, 2017. DOI: 10.15343/0104-  
533 7809.20174102144153.

534

535 COHEN, M. C.; DRUT, R. La autopsia en pediatría. Diagnóstico de situación en un  
536 hospital de pediatría de referencia. *Arch. Argent. Pediatr*, v. 101, p. 166, 2003.

537

538 COLLIN, T. E.; al. Maturational patterns in right ventricular strain mechanics from the  
539 fetus to the young infant, *Early Human Development*, v.129, p. 23-32, 2019.

540

541 DARBY, J. R. T. et al. Maternal undernutrition in late gestation increases IGF2  
542 signalling molecules and collagen deposition in the right ventricle of the fetal sheep  
543 heart. *J Physiol*. 2018 Jun;596(12):2345-2358.

544

545 DA SILVA, P. L. N. et al. Perfil do óbito neonatal precoce decorrente do diagnóstico de  
546 cardiopatia congênita de um hospital universitário. *Revista de Enfermagem do Centro-*  
547 *Oeste Mineiro*, 2014. DOI: 10.19175/recom.v0i0.409.

548

549 FERRAZ, M. L. F. et al. Morphometric evaluation of the aortic root in stillborns.  
550 *Pathology, Research and Practice*, v. 1, p. 32-35, 2016.

551

552 GRANZIER, H. L.; IRVING, T. C. Passive tension in cardiac muscle: contribution of  
553 collagen, titin, microtubules, and intermediate filaments. *Biophys J*. 1995  
554 Mar;68(3):1027-44.

555

556 GOLLO, C. et al. Valor preditivo do resultado fetal da dopplervelocimetria de ducto  
557 venoso entre a 11<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semanas de gestação. Revista Brasileira de Ginecologia e  
558 Obstetrícia. 30. 10.1590/S0100-72032008000100002.  
559  
560 HILL, J. A.; OLSON, E. N. Cardiac plasticity. N Engl J Med. 2008 Mar  
561 27;358(13):1370-80.  
562  
563 HUTCHINSON, J. C. et al. Clinical utility of postmortem microcomputed tomography  
564 of the fetal heart: diagnostic imaging vs macroscopic dissection. Ultrasound Obstet  
565 Gynecol. 2016 Jan;47(1):58-64.  
566  
567 KIM, A. J. et al. Microcomputed tomography provides high accuracy congenital heart  
568 disease diagnosis in neonatal and fetal mice. Circ Cardiovasc Imaging. (2013) 6:551–9.  
569  
570 LAMERS, W. H.; MOORMAN, A. F. Cardiac septation: a late contribution of the  
571 embryonic primary myocardium to heart morphogenesis. Circ Res. 2002 Jul  
572 26;91(2):93-103.  
573  
574 LEE, M. Y. et al. Novel Technique for Measurement of Fetal Right Myocardial  
575 Performance Index Using Dual Gate Pulsed-Wave Doppler. J Ultrasound Med. 2017  
576 Aug;36(8):1585-1594.  
577  
578 LINTS, T. J. et al. Nkx-2.5: a novel murine homeobox gene expressed in early heart  
579 progenitor cells and their myogenic descendants. Development. 1993 Oct;119(2):419-  
580 31.  
581  
582 LLOYD, D. F. A. et al. Three-dimensional visualisation of the fetal heart using prenatal  
583 MRI with motion-corrected slice-volume registration: a prospective, single-centre  
584 cohort study. Lancet, v. 393, April 20, 2019.  
585  
586 MACEDO, R. et al. Medidas morfofuncionais do coração obtidas por ressonância  
587 magnética em brasileiros. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v. 101, n. 1, p. 68-77, Jul  
588 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20130113>.  
589  
590 MOORMAN, A. et al. Development of the heart: (1) formation of the cardiac chambers  
591 and arterial trunks. Heart. 2003 Jul;89(7):806-14.  
592  
593 OTT, M. O. et al. Early expression of the myogenic regulatory gene, myf-5, in  
594 precursor cells of skeletal muscle in the mouse embryo. Development. abril de  
595 1991;111(4):1097–107.  
596  
597 POLITA, N. et al. Anomalias congênitas: internações em unidade pediátrica, Rev Paul  
598 Pediatr., 31 (2), pp.205-210, 2013.  
599  
600 POPE, A. J. et al. Three-dimensional transmural organization of perimysial collagen in  
601 the heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008 Sep;295(3):H1243-H1252.  
602  
603 RELAIX, F. et al. A Pax3/Pax7-dependent population of skeletal muscle progenitor  
604 cells. Nature. 16 de junho de 2005;435(7044):948–53.  
605

606 RODRIGUES, F. S. et al. Agreement Between Clinical And Anatomopathological  
607 Diagnoses In Pediatric Intensive Care. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 39, p. e2019263,  
608 2021.  
609  
610 RUICAN, D. et al. Virtual autopsy and confirmation of normal fetal heart anatomy in  
611 the first trimester using three-dimensional (3D) reconstruction of histological sections.  
612 *Rom J Morphol Embryol*. 2021 Jan-Mar;62(1):101-108.  
613  
614 SANDRINI, C. et al. Accuracy of Micro-Computed Tomography in Post-mortem  
615 Evaluation of Fetal Congenital Heart Disease. Comparison Between Post-mortem  
616 Micro-CT and Conventional Autopsy. *Front. Pediatr*. 2019; 7:92.  
617  
618 SANDRINI, C. et al. What can we learn from systematic segmental analysis of fetal  
619 heart by postmortem micro-CT: Is it time to change approach?, *International Journal of*  
620 *Cardiology Congenital Heart Disease*, 2022; 7: 100308.  
621  
622 SERETI, K. et al. Analysis of cardiomyocyte clonal expansion during mouse heart  
623 development and injury. *Nat Commun* 9, 754 (2018) doi:10.1038/s41467-018-02891-z.  
624  
625 SINGH, S. et al. Morphologic Relationship Between the Coronary Arteries During Fetal  
626 Development. *Int. J. Morphol.*, v.35, n.4, pp.1197-1202, 2017.  
627  
628 SRIVASTAVA, D.; WILLIAMS, R. Deepak Srivastava: follows his heart to study the  
629 heart. *Circ Res*. 2014 Aug 15;115(5):481-3.  
630  
631 TALAMONI, A. C. B. Anatomia, ensino e entretenimento. In: *Os nervos e os ossos do*  
632 *ofício: uma análise etnológica da aula de Anatomia*. São Paulo: Editora UNESP, 2014,  
633 pp. 23-37.  
634  
635 VIEIRA, M. L. C. et al. Fração de ejeção e volumes do ventrículo esquerdo medidos  
636 com eco 3D e com tomografia ultra-rápida. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 92, n. 4,  
637 p. 294-301, Abr.2009.  
638  
639 ZHANG, L. et al. Cardiomyocyte architectural plasticity in fetal, neonatal, and adult pig  
640 hearts delineated with diffusion tensor MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013 Jan  
641 15;304(2):H246-52.  
642  
643 ZHONG, S. W. et al. Evaluation of Left Ventricular Volumes and Function by Real  
644 Time Three-Dimensional Echocardiography in Children with Functional Single Left  
645 Ventricle: A Comparison between QLAB and TomTec. *Echocardiography*, 2015; 32:  
646 1554-1563.