

Décio Cavalet Soares Abuchaim

**Análise histomorfológica de corações com atresia e estenose
mitral na síndrome do coração esquerdo hipoplásico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cirurgia Torácica e
Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. Miguel Lorenzo Barbero
Marcial

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Abuchaim, Décio Cavalet Soares

Análise histomorfológica de corações com atresia e estenose mitral na síndrome do coração esquerdo hipoplásico / Décio Cavalet Soares Abuchaim. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.

Orientador: Miguel Lorenzo Barbero Marcial.

Descritores: 1.Síndrome do coração esquerdo hipoplásico/patologia 2.Síndrome do coração esquerdo hipoplásico/classificação 3.Coração/anatomia & histologia 4.Cardiopatias congênitas

Dedicatória

*Para minha esposa Juliana e meus filhos Rodrigo e
Fernando.*

Agradecimientos

À Profa. Carla Tanamati, orientadora e amiga, que sempre esteve ao meu lado e me ensinou cirurgia cardíaca infantil.

Ao Prof. Miguel Barbero Marcial, o exemplo de como deve ser um cirurgião.

À Profa. Vera Demarchi Aiello, com sua orientação e ajuda, consegui desenvolver meu trabalho.

Ao Prof. Marcelo Biscegli Jatene, sempre disposto a discutir e me auxiliar nas dificuldades da pesquisa.

Ao Dr. Djalma Luiz Faraco, amigo e incentivador de minha jornada.

Ao Dr. Martin Burger, por sempre poder ter contado com seu inestimável apoio.

Aos médicos do serviço de cirurgia cardíaca infantil do Incor HCFMUSP, Prof Renato Assad e Dr. Arlindo Riso, que tanto me ensinaram no estágio em cirurgia.

Às Sras. Eva Malheiros Guiss, Juliana Lattari e Neusa Rodrigues Dini, da Pós-Graduação em Cirurgia torácica e cardiovascular, que dizer obrigado jamais será suficiente.

Aos funcionários do serviço de patologia do InCor HCFMUSP, pelo auxílio com as lâminas e nos laboratórios.

“Lavori Nihil Resistet” (Nada Resiste ao Trabalho).

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors*(Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

	Pág.
DEDICATÓRIA.....	
AGRADECIMENTOS.....	
LISTA DE ABREVIATURAS.....	
LISTA DE FIGURAS.....	
LISTA DE TABELAS.....	
LISTA DE GRÁFICOS.....	
RESUMO.....	
SUMMARY.....	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Conceito.....	2
1.2 Nomenclatura.....	4
1.3 Epidemiologia.....	5
1.4 Recorrência.....	6
1.5 Etiologia.....	6
1.6 Malformações associadas.....	10
1.7 História natural.....	11
1.8 Fisiopatologia.....	12
1.9 Tratamento.....	13
1.9.1 Clínico.....	13
1.9.2 Cirúrgico.....	14
1.9.3 Híbrido.....	16
1.9.4 Transplante cardíaco.....	17
1.9.5 Outras considerações.....	19
2. OBJETIVOS.....	21
3 MÉTODOS.....	23
3.1 Seleção de peças.....	24
3.1.1 Critérios de Inclusão.....	24
3.1.2 Critérios de Exclusão.....	25
3.2 Macroscopia.....	25
3.2.1 Cirurgias realizadas.....	29
3.2.2 Tortuosidade coronariana.....	29

3.2.3	Dominância coronariana.....	32
3.2.4	Valva mitral.....	32
3.2.5	Aorta.....	36
3.2.6	Medida do diâmetro da valva tricúspide.....	39
3.2.7	Diâmetro da cavidade ventricular esquerda.....	40
3.2.8	Características do septo interatrial.....	41
3.2.9	Características do ventrículo esquerdo.....	45
3.2.10	Comprimento da via de entrada do ventrículo direito.....	48
3.2.11	Medida da cavidade ventricular esquerda.....	49
3.3	Análise morfométrica	50
3.3.1	Avaliação do diâmetro dos cardiomiócitos e dos núcleos	50
3.3.2	Análise quantitativa do colágeno no interstício do miocárdio	52
3.4	Análise estatística.....	57
4	RESULTADOS.....	58
4.1	Características qualitativas.....	63
4.2	Características quantitativas.....	67
4.3	Correlações.....	67
4.4	Comparações com o grupo controle.....	69
4.4.1	Características qualitativas.....	69
4.4.2	Características quantitativas.....	69
4.5	Análise dos Miócitos – Coloração HE.....	77
4.6	Percentuais de colágeno.....	80
4.6.1	Comparação entre a via de entrada e a parede livre do VD.....	81
4.6.2	Comparações entre as regiões endocárdica, epicárdica e mesocárdica.....	84
5	DISCUSSÃO.....	89
5.1	Análise Anatômica.....	92
5.1.1	Tipo Morfológico.....	92
5.1.2	Artérias Coronárias	95
5.1.2.1	Tortuosidade Coronariana e fístulas coronário cavitárias.....	96
5.1.2.2	Dominância Coronariana.....	97
5.1.3	Ventrículo esquerdo.....	99
5.1.3.1	Fibroelastose endocárdica.....	99

5.1.3.2	Infarto.....	100
5.1.4	Aorta.....	101
5.1.4.1	Aorta ascendente.....	101
5.1.4.2	Arco aórtico.....	103
5.1.4.3	Istmo aórtico.....	104
5.1.4.4	Aorta descendente.....	105
5.1.5	Septo interatrial.....	105
5.1.6	Valva mitral.....	106
5.1.7	Valva tricúspide.....	106
5.2	Estudo histológico.....	107
5.2.1	Hipertrofia miocárdica.....	109
5.2.2	Colágeno intersicial.....	111
5.3	Considerações finais.....	114
6	CONCLUSÕES.....	115
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	118

Listas

AAAM:	atresia aórtica e atresia mitral
AAEM:	atresia aórtica e estenose mitral
AM:	atresia mitral
Art.:	artéria
EM:	estenose mitral
EAAM:	estenose aórtica e atresia mitral
EAEM:	estenose aórtica e estenose mitral
Endo:	área endocárdica
Epi:	área epicárdica
CIA:	comunicação interarterial
F.:	feminino
Fig.:	figura
Figs.:	figuras
FOP:	forame oval patente
Gráf.:	gráfico
HCFMUSP:	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE:	hematoxilina e eosina
HLHS:	Hypoplastic Left Heart Syndrome
InCor:	Instituto do Coração
Insuf.:	insuficiência
M.:	masculino
Meso:	área mesocárdica
mm:	milímetro
N.:	não
Nº:	número

NS:	não significante
Pctes.:	pacientes
Resp.:	respiratória
S.:	sim
SCEH:	síndrome do coração esquerdo hipoplásico
Tab.:	tabela
Tab.:	tabelas
VD:	ventrículo direito
VE:	ventrículo esquerdo
µm:	micrômetro

	Pág.
Tabela 1. Idade e causa mortis do grupo controle.....	59
Tabela 2. Grupos I e II.....	62
Tabela 3. Distribuição por sexo.....	63
Tabela 4. Coronárias tortuosas.....	64
Tabela 5. Dominância coronariana.....	65
Tabela 6. Septo interatrial íntegro.....	69
Tabela 7. Características morfológicas quantitativas significativas.....	70
Tabela 8. Características morfológicas quantitativas não significativas..	71
Tabela 9. Médias, desvios padrão e resultados do teste Kruskal-Wallis.....	77
Tabela 10. Percentual de colágeno por grupo.....	80
Tabela 11. Percentual de colágeno por região do grupo Controle.....	81
Tabela 12. Percentual de colágeno por região do grupo EM.....	82
Tabela 13. Percentual de colágeno por região do grupo AM.....	82
Tabela 14. Comparações por análise de variância.....	85
Tabela 15. Diâmetro da aorta ascendente.....	102

	Pág.
Figura 1. Vista externa de Coração com SCEH.....	3
Figura 2. Corte do tipo quatro câmaras de peça com EM.....	26
Figura 3. Peça com EM.....	27
Figura 4. Corte transversal de peça com AM.....	28
Figura 5. Vista da face diafragmática mostrando artérias com tortuosidade.....	30
Figura 6. Vista da face diafragmática mostrando artérias sem tortuosidade.....	31
Figura 7. Valva mitral atrésica.....	33
Figura 8. Atresia mitral com ausência da conexão átrioventricular esquerda.....	34
Figura 9. Valva mitral estenótica.....	35
Figura 10. Aorta e seus segmentos.....	36
Figura 11. Abertura longitudinal da aorta.....	37
Figura 12. Istmo aórtico.....	38
Figura 13. Face atrial da valva tricúspide.....	39
Figura 14. Cavidade ventricular esquerda.....	40
Figura 15. CIA ampla.....	41
Figura 16. Septo interatrial íntegro.....	42
Figura 17. Prolapso do septo interatrial.....	43
Figura 18. FOP restritivo.....	44
Figura 19. Atriosseptectomia cirúrgica.....	45
Figura 20. Áreas de infarto e fístulas coronarianas.....	17
Figura 21. Vista posterior, mostrando a via de entrada do VD.....	48
Figura 22. Medida da cavidade ventricular esquerda.....	49
Figura 23. Corte histológico com a coloração HE.....	51
Figura 24. Corte histológico com a coloração de picrosírius.....	53
Figura 25. Corte histológico com a coloração de picro-sírius, mostrando a seleção da área de colágeno.....	54
Figura 26. Corte histológico com a coloração de picro-sírius, mostrando a seleção da área de miocárdio.....	55
Figura 27. Arteríola miocárdica.....	56
Figura 28. Cirurgia tipo Levitski.....	60
Figura 29. Cirurgia tipo Norwood.....	61

	Pág.
Gráfico 1. Tortuosidade coronariana.....	64
Gráfico 2. Dominância coronariana.....	66
Gráfico3. Diâmetro da aorta ascendente nos grupos.....	72
Gráfico 4. Diâmetro do arco aórtico.....	73
Gráfico 5. Comprimento da via de entrada do VD.....	74
Gráfico 6. Diâmetro valvar tricúspide.....	75
Gráfico 7. Diâmetro da cavidade ventricular esquerda.....	76
Gráfico 8. Diâmetro médio dos miócitos da parede livre.....	79
Gráfico 9. Média do percentual de colágeno nos três grupos.....	83
Gráfico 10. Médias percentuais de colágeno das três camadas em cada região do grupo controle.....	86
Gráfico 11. Médias percentuais de colágeno das três camadas em cada região do grupo EM.....	87
Gráfico 12. Médias percentuais de colágeno das três camadas em cada região do grupo AM.....	88

Resumo

Abuchaim DCS. Análise histomorfológica de corações com atresia e estenose mitral na síndrome do coração esquerdo hipoplásico. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 144 p. 2013.

Introdução: A Síndrome do Coração Esquerdo Hipoplásico (SCEH) compreende um espectro de malformações estruturais cardíacas caracterizadas por um hipodesenvolvimento significativo do complexo coração esquerdo-aorta, que apesar da evolução do tratamento, continua sendo um desafio. O objetivo deste trabalho é identificar diferenças morfológicas e histológicas em corações com atresia e estenose mitral na SCEH. **Métodos:** Estudo de 33 corações com SCEH e nove corações normais (controle), divididos em dois grupos, atresia mitral (AM) e estenose mitral (EM), obtidos em necrópsia e submetidos a análise morfológica dos segmentos da aorta, características da valva mitral e tricúspide, septo inter atrial, miocárdio, cavidades ventriculares e análise histológica com as colorações e hematoxilina/eosina e picro-sírius. **Resultados:** Observamos nove espécimes com Atresia Mitral e Atresia Aórtica (AMAA), 27,2%; treze com Atresia Mitral e Estenose Aórtica (AMEA), 39,3% e onze com Estenose Mitral e Estenose Aórtica (EMEA) 33,3%. Encontramos associação significativa de predominância de coronárias tortuosas no grupo EM ($\chi^2=4,911$; $P=0,027$) e a dominância coronariana esquerda está em 75% dos casos de EM, com diferença significativa entre os dois grupos ($\chi^2=9,298$; $P=0,01$). No grupo AM encontramos correlação significativa entre aorta descendente e arco aórtico ($r=0,692$; $P=0,039$) e entre aorta descendente e istmo aórtico ($r=0,796$; $P=0,010$). No grupo EM, há correlação significativa entre as variáveis: Anel mitral e comprimento via de entrada de ventrículo direito ($r=0,523$; $P=0,045$); Anel mitral e istmo aórtico ($r=0,692$; $P=0,003$); ventrículo esquerdo cavidade e aorta ascendente ($r=0,643$; $P=0,010$); Arco aórtico e istmo aórtico ($r=0,678$; $P=0,001$); Aorta ascendente e arco aórtico ($r=0,444$; $P=0,044$). Não existe diferença significativa no tamanho dos miócitos (coloração HE) entre o grupo AMAA e o grupo EMEA/EMEA ($P=0,427$), porém existe diferença significativa entre AMAA e controle

($P=0,011$) e entre EMAA/EMEA e controle ($P=0,023$). O percentual de colágeno (coloração de picro-sírius) é significativamente diferente entre os três grupos ($P=0,0001$) e o grupo AM é o que contém maior percentual de colágeno. Conclusões: 1. Na SCEH os corações com EM apresentam significativamente coronárias tortuosas e dominância coronariana esquerda em comparação com AM; 2. No grupo AM encontramos correlação significativa entre o diâmetro da aorta descendente e arco aórtico e entre aorta descendente e istmo aórtico; 3. No grupo EM, há correlação significativa entre as seguintes variáveis: anel mitral e comprimento via de entrada do ventrículo direito, anel mitral e istmo aórtico, cavidade do ventrículo esquerdo e aorta ascendente, arco aórtico e istmo aórtico e arco aórtico e aorta ascendente; 4. Há hipertrofia dos miócitos nos espécimes com AM e EM em comparação com o grupo controle; 5. Na SCEH o percentual de colágeno é superior ao grupo controle; 6. O grupo AM tem maior percentual de colágeno que o grupo EM.

Descritores: Síndrome do coração esquerdo hipoplásico/patologia. Síndrome do coração esquerdo hipoplásico/classificação. Coração/anatomia & histologia. Cardiopatias congênitas

Summary

Abuchaim DCS. Histomorphological Analysis of Hearts with mitral atresia and stenosis in Hypoplastic Left Heart Syndrome. [thesis]. "São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 144 p. 2013."

Introduction: Hypoplastic left heart syndrome (HLHS) comprises a spectrum of cardiac malformations characterized by a significant underdevelopment of the left heart-aorta complex, which remains a challenge despite the progress of treatment. The objective of this work is to identify morphological and histological differences in hearts with atresia and mitral stenosis with HLHS. Methods: 33 hearts with HLHS divided into two groups, mitral atresia (AM) and mitral stenosis (MS) and nine normal hearts (control), obtained at autopsy, submitted to morphological analysis of aortic segments, mitral and tricuspid valves, atrial septum, infarction, and ventricular cavities and histological study with Hematoxylin/eosin and picro sírius stain. Results: There were nine specimens with aortic atresia and mitral atresia (AMAA), 27.2%; thirteen with atresia Mitral and Aortic Stenosis (AMEA), 39.3% and eleven with Mitral Stenosis and Aortic Stenosis (EMEA) 33.3%. There is a significant association of prevalence of coronary tortuous in the MS group ($\chi^2 = 4.911$, $P=0.027$) and left coronary dominance in 75% of cases of MS, with a significant difference between the two groups ($\chi^2 = 9.298$, $P=0.01$). In the AM group we found a significant correlation between the descending aorta and aortic arch ($r=0.692$, $P=0.039$) and between the descending aorta and aortic isthmus ($r = 0.796$, $P=0.01$). In the MS group there was a significant correlation between variables: mitral ring and length inlet right ventricle ($r= 0.523$, $P=0.045$), mitral and aortic isthmus ($r=0.692$, $P=0.003$), left ventricular cavity and ascending aorta ($r=0.643$, $P=0.01$); Aortic arch and aortic isthmus ($r=0.678$, $P=0.001$), ascending aorta and aortic arch ($r=0.444$, $P=0.044$). There is no significant difference in the size of myocytes (HE staining) between the group and the group AMAA EMAA / EMEA ($P = 0.427$), but we found significant difference between AMAA and control ($P = 0.011$) and between EMAA / EMEA and control ($P=0.023$). The percentage of collagen (picrosirius staining) is different between the three groups

($P=0.0001$) and AM is the group that contains a higher percentage of collagen. Conclusions: 1. In HLHS hearts with MS present significant tortuous coronary and left coronary dominance compared with AM; 2. In the AM group there is a significant correlation between the diameter of the descending aorta and aortic arch and descending aorta and across the aortic isthmus; 3. In the MS group, there was significant correlation between the following variables: length and mitral inflow tract, mitral and aortic isthmus, left ventricular cavity and the ascending aorta, aortic arch and isthmus aorta and aortic arch and ascending aorta; 4. There is myocyte hypertrophy in specimens with AM and EM compared with control; 5. In the HSLs collagen percentage is higher than control; 6. The AM group has a higher percentage of collagen than the EM group.

Descriptors: Hypoplastic Left heart Syndrome, Congenital, Pathology, Classification, Anatomy and Histology.

1 Introdução

1.1 Conceito

A Síndrome do Coração Esquerdo Hipoplásico (SCEH) compreende um espectro de malformações estruturais cardíacas caracterizadas por um hipodesenvolvimento significativo do complexo coração esquerdo-aorta, incluindo a cavidade e massa ventricular esquerda. O extremo do espectro varia desde a atresia aórtica e mitral com cavidade ventricular esquerda virtual até pacientes com hipoplasia aórtica e mitral, sem estenose valvar e discreto grau de hipoplasia ventricular esquerda, descritas como “Complexo da Hipoplasia do Coração Esquerdo”, levando à impossibilidade de manutenção do débito cardíaco e da perfusão sistêmica pelo coração esquerdo (Fig. 1).

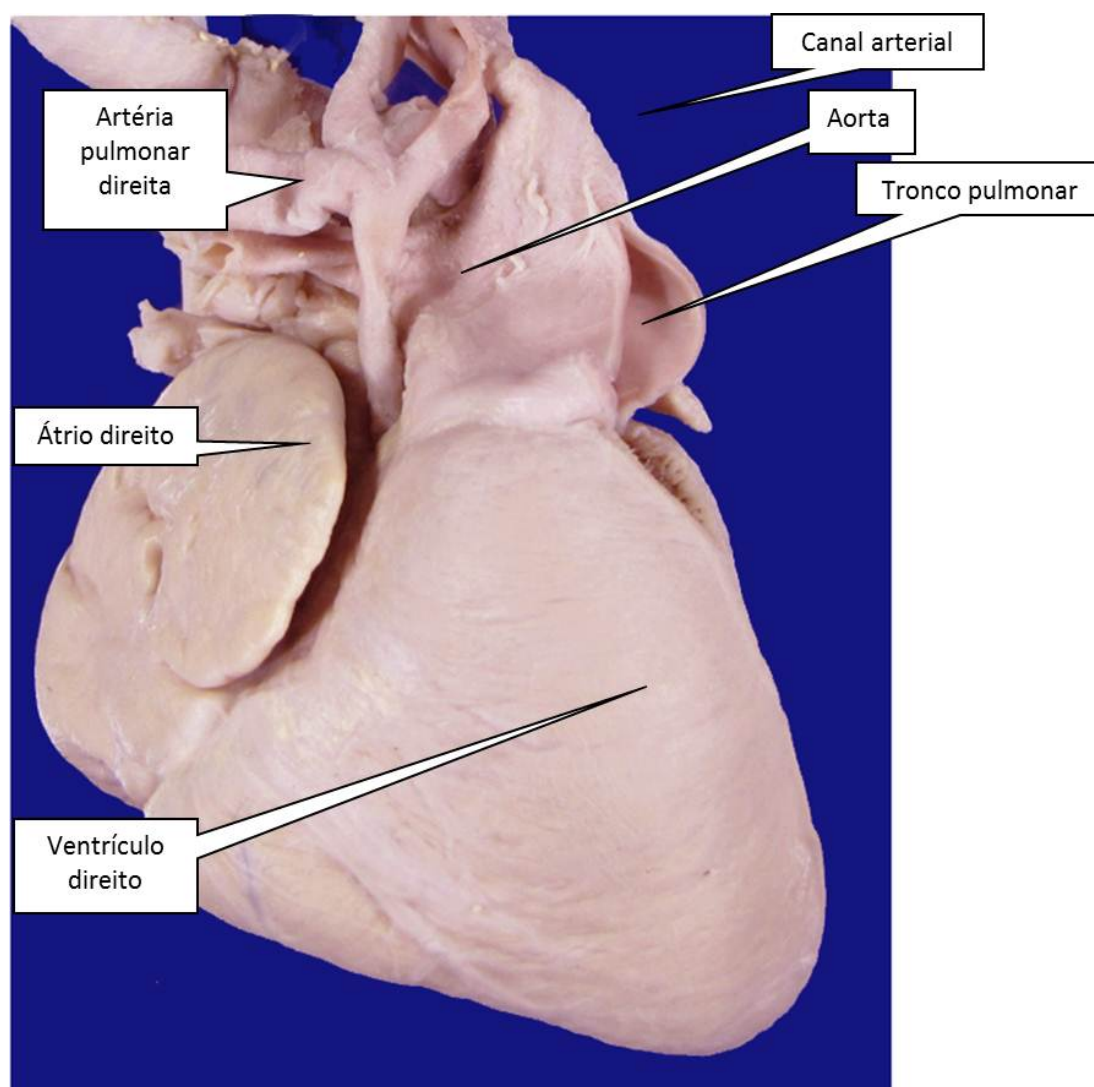


Fig. 1. Vista externa de Coração com SCEH

1.2 Nomenclatura

Em 1952, Lev ⁽¹⁾, baseado no estudo de 40 espécimes obtidos de necrópsia, classificou a hipoplasia do complexo do trato aórtico em hipoplasia isolada do arco aórtico, hipoplasia do arco aórtico e defeitos septais, hipoplasia da aorta com atresia valvar ou estenose, sem atresia mitral ou hipoplasia da aorta com atresia aórtica ou estenose com atresia mitral. Em 1966, o mesmo autor ⁽²⁾ modificou o conceito para estenose aórtica severa ou atresia com valva mitral patente e atresia mitral e aórtica. Bharati e Lev ⁽³⁾, em 230 corações com hipoplasia do trato aórtico concluíram que os corações devem ser diferenciados entre estenose e atresia mitral.

O termo Síndrome do Coração Esquerdo Hipoplásio (HLHS – Hypoplastic Left Heart Syndrome) foi proposto pela primeira vez por Noonan em 1958, incluindo anomalias com uma lesão obstrutiva do lado esquerdo do coração⁽⁴⁾.

Posteriormente, nomeou-se “Complexo do Coração Esquerdo hipoplásico” a doença que acomete os pacientes com hipoplasia significativa das estruturas do coração esquerdo e aorta sem estenose ou atresia das valvas mitral e aórtica, termo proposto por Tchervenkov et al⁽⁵⁾, sendo aceito e incorporado ao International Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project no ano de 2000⁽⁶⁾, apesar de Currarino⁽⁷⁾ ter utilizado um termo similar, “Hipoplasia do Complexo do Coração Esquerdo” em pacientes com estenose valvar aórtica, em 1959.

1.3 Epidemiologia

A SCEH é uma doença rara. Segundo Brownell⁽⁸⁾, a incidência da SHCE é de 3,65/ 10.000 por nascidos vivos e a presença de atresia aórtica ou mitral é de 2,51/10.000 por nascidos vivos. Em um estudo prospectivo, o Baltimore-Washington Infant Study⁽⁹⁾, a incidência da SCEH foi de 1,8 caso por 10.000 nascimentos, sendo esta doença o oitavo defeito cardíaco mais frequente, representando 3,8% do total dos casos. Morris et al.⁽¹⁰⁾, no período de 1971 a 1986, estudaram os dados de 98 pacientes afetados, com incidência de 1,62 por 10.000 nascidos vivos.

A incidência pode estar subestimada, atualmente, devido ao diagnóstico pré-natal e ao término eletivo da gravidez⁽¹¹⁾, em comparação com outras doenças tipo ventrículo único, como a atresia tricúspide⁽¹²⁾.

A SCEH é mais comum no gênero masculino (51.4% a 62.6%)⁽¹³⁾, sem diferença aparente entre raças⁽⁹⁾.

1.4 Recorrência

A recorrência familiar de SCEH é mais elevada que a observada em outras cardiopatias congênitas⁽⁹⁾. Uma história de cardiopatia congênita entre familiares aumentou o risco de SCEH em quatro vezes ⁽⁹⁾, sendo que o risco entre parentes de primeiro grau chegou a ser de 13%⁽¹⁴⁾. Nora et al.⁽¹⁵⁾ calcularam a recorrência de 2,2% em situações em que há um irmão afetado e um risco de recorrência de 6% nas que há dois irmãos afetados.

Hinton et al.⁽¹⁶⁾ obtiveram a historia familiar de três gerações de 38 pacientes com SCEH, em um total de 235 participantes. Desse total, 55% das famílias apresentaram mais de um caso, 36% apresentavam uma malformação cardiovascular e 11% valva aórtica bicúspide. A recorrência fraterna foi de 8% e para uma malformação cardiovascular foi de 22%. A reincidência entre familiares também foi constatada por Brenner et al.⁽¹⁴⁾, que, utilizando o ecocardiograma, diagnosticaram uma cardiopatia congênita em cinco de 41 familiares de primeiro grau de pacientes com SCEH, e por Morris et al.⁽¹⁰⁾.

1.5 Etiologia

Em um estudo caso controle, prospectivo, visando identificar fatores de risco extrínsecos e intrínsecos para cardiopatias congênitas, foi observado que há associação de diabetes materno, exposição da gestante a

anestesia geral prévia, exposição a solventes, na análise univariada; na análise multivariada, o diabetes materno mostrou-se não relevante ⁽⁹⁾. A poluição industrial foi relacionada ao aumento de incidência em áreas geográficas específicas ⁽¹⁷⁾.

Recentemente, um estudo retrospectivo ⁽¹⁸⁾ do banco de dados do Pediatric Health Information System dos hospitais pediátricos dos Estados Unidos, no período de 1996 a 2006, determinou a ocorrência maior de SCEH nos meses de verão, diferentemente de outras lesões obstrutivas do ventrículo esquerdo, com apresentação uniforme nas outras estações do ano, sugerindo fatores ambientais, ao contrário dos achados de Siffel et al. ⁽¹⁹⁾, que não encontraram relação entre a incidência de SCEH e as estações do ano.

Hinton et al. ⁽¹⁶⁾, em análise de reincidência familiar, concluíram que a SCEH é determinada predominantemente por fatores genéticos, e que a elevada prevalência de valva aórtica bicúspide entre os familiares sugere que a SCEH seria uma forma severa de malformação valvar.

Brownell et al. ⁽⁸⁾ consideraram que a hipótese de transmissão autossômica recessiva não é a responsável pela SCEH, sendo a causa provavelmente a herança poligênica, após revisar casos de 42 famílias com 64 pessoas afetadas pela SCEH.

Alterações da crista neural podem promover o desenvolvimento da SCEH, comprovadas pela ablação de alguns dos seus componentes específicos em embriões de galinha ou implante de células da crista neural

de codorna em embriões de galinha que posteriormente são observados na valva aórtica destes embriões⁽²⁰⁾.

Na síndrome de Jacobsen⁽²¹⁾, rara síndrome dismórfica, causada pela deleção da parte terminal do fim do braço longo (q) do cromossoma 11, a SCEH incide 1000 a 2000 vezes mais⁽²²⁾.

Eghtesady et al.⁽²³⁾, sugeriram um mecanismo de injúria auto imune, envolvendo anticorpos maternos, produzidos em resposta à faringite por estreptococos beta-hemolíticos. Estes anticorpos, após atravessarem a barreira placentária, causariam uma injúria direta ao miocárdio ou secundária à diminuição do fluxo sanguíneo pelas valvas mitral ou aórtica afetadas.

A observação de que a SCEH pode se desenvolver nos últimos períodos de gestação sugere que a doença é um fenômeno relativamente tardio após a embriogênese, resultando de um padrão de fluxo anormal, “teoria do fluxo”⁽²⁴⁾, pois mesmo nas formas mais severas, todos os componentes do lado esquerdo do coração estão presentes, apesar de hipoplásicos⁽²⁵⁾. O ventrículo esquerdo intrauterino recebe sangue predominantemente pelo forame oval e após o nascimento, quase exclusivamente pelas veias pulmonares, desta maneira, a SCEH seria secundária a uma diminuição do fluxo pelo forame oval em algum momento da gestação⁽²⁶⁾.

Um dos mecanismos implicados na gênese seria uma anormalidade do ventrículo esquerdo, resultante de uma injúria durante a gestação, como uma infecção viral ou evento hipóxico, causando uma miocardiopatia fetal. A

fibroelastose, na qual o endocárdio se torna fibroso e pouco complacente pode causar uma miocardiopatia restritiva, secundária à isquemia.

Uma obstrução no forame oval, valva mitral ou aórtica pode levar ao hipodesenvolvimento do ventrículo esquerdo, situação em que fetos com obstrução à esquerda têm um forame oval menor que os corações normais⁽²⁷⁾. O fechamento prematuro do forame oval é um dos fatores de mau prognóstico, embora não esteja definido se a diminuição do forame oval é uma causa ou consequência da alteração fisiológica.

Outra anormalidade associada à SCEH é o desvio do septo *primum*⁽²⁸⁾, causando alteração do fluxo do átrio direito para o átrio esquerdo⁽²⁹⁾.

Experimentalmente, a bandagem da aorta ascendente ou a oclusão da valva mitral causam uma diminuição significativa do volume ventricular esquerdo em ovelhas⁽³⁰⁾, o mesmo ocorrendo em embriões de galinha, com a oclusão do fluxo ventricular esquerdo⁽³¹⁾. Estes autores sugerem que o mesmo poderia ocorrer em seres humanos.

A compressão extrínseca por hérnia diafragmática esquerda pode diminuir a massa ventricular esquerda e também o arco aórtico, por desvio do fluxo para o lado direito do coração⁽³²⁾. A compressão extrínseca poderia aumentar a pressão diastólica final do VE e do átrio esquerdo, diminuindo o fluxo para o lado esquerdo do coração.

1.6 Malformações associadas

A presença de outra malformação é frequente, variando entre 15% Ferencz et al.⁽⁹⁾ e 40%, como evidenciaram Blake et al.⁽¹¹⁾. Natowicz et al.⁽³³⁾, realizando autópsias em todos os pacientes com SCEH em um período de 11 anos, observaram que dentre 83 pacientes, 23 apresentavam uma ou mais anomalias extras cardíacas (28%), da mesma forma que Morris et al.⁽¹⁰⁾, com 26%

Glauser et al.⁽³⁴⁾, em 41 pacientes submetidos a autópsia, constataram a presença de 29% de malformações do sistema nervoso, reconhecendo que estes achados não indicariam uma anomalia cerebral necessariamente. Houve três casos de agenesia de corpo caloso, microcefalia, holoencefalia e uma manta cortical imatura em 27%, o que os levou à conclusão de que um acompanhamento neurológico em longo prazo é importante na avaliação destes pacientes. A microcefalia está associada ao menor diâmetro da aorta ascendente e não está associada com o menor diâmetro do arco aórtico⁽³⁵⁾.

Nos paciente sobreviventes após uma cirurgia do tipo Norwood, acredita-se que o pior desenvolvimento neurológico esteja mais associado a fatores intrínsecos dos pacientes do que com cuidados transoperatórios⁽³⁶⁾.

1.7 História natural

Dos pacientes acometidos pela SCEH, $15 \pm 4\%$ falecem no primeiro dia de vida, $70 \pm 5\%$ na primeira semana, e $91 \pm 3\%$ nos primeiros 30 dias⁽¹⁰⁾.

A sobrevida em longo prazo depende da permeabilidade do canal arterial, uma comunicação interatrial ampla, fluxo coronário e o grau de doença vascular pulmonar, tendo um paciente sobrevivido sem tratamento invasivo até os 24 anos de idade⁽³⁷⁾.

Dentre 406 nascidos vivos com SCEH do período de 1992 a 2005 identificados pelo Michigan Birth Defects Registry ⁽¹³⁾, os pacientes prematuros (< 37 semanas de gestação), baixo peso (< 2,5 Kg), anormalidades cromossômicas e condição financeira precária têm maior probabilidade de morte precoce. Os pacientes com melhor condição financeira têm 3,2 vezes (95% CI: 1.9-5.3; $P < 0.001$) mais chances de estarem vivos em 1 ano.

Apesar de vários estudos, algumas lacunas sobre o manejo de crianças portadoras da SCEH continuam sem resposta. Além disso, estes pacientes apresentam a maior mortalidade de todas as malformações cardíacas no grupo abaixo de um ano de idade ⁽³⁸⁾.

Em alguns países a eutanásia passiva é considerada uma opção oferecida aos pais, após o esclarecimento do prognóstico, múltiplos procedimentos cirúrgicos e sobrevida esperada ⁽³⁹⁻⁴²⁾.

O uso da ecocardiografia fetal ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾, que permite o diagnóstico pré-natal e a transferência para unidades especializadas e intervenções fetais ^(46, 47), pode contribuir para o aumento da sobrevida no período neonatal, mas, não há evidências de que tais procedimentos permitam o desenvolvimento de uma circulação biventricular, leito vascular pulmonar normal e melhorem o prognóstico, para justificar o risco fetal e materno⁽⁴⁸⁾.

1.8 Fisiopatologia

Durante o período fetal, na SCEH, o retorno venoso (exceto uma pequena parcela que passa pela circulação pulmonar) dirige-se para o átrio direito. O sangue proveniente do ducto venoso e da veia hepática esquerda direciona-se para a valva tricúspide, não atravessando o forame oval para o átrio esquerdo.

O retorno venoso pulmonar, em vez de passar pela valva mitral, atravessa o FOP com um desvio esquerda-direita^(27, 49) e assim ao ventrículo direito. O ventrículo direito ejeta o sangue pelo canal arterial e cerca de 8% vai à circulação pulmonar; o restante do sangue atravessa o canal arterial para a aorta descendente.

Nos casos em que a valva aórtica é atrésica, o fluxo sanguíneo é retrógrado para o istmo aórtico, a parte superior do corpo e artérias coronárias. Desta maneira, o fluxo sistêmico é preservado e há um crescimento fetal quase normal⁽³⁴⁾. Apenas quando o forame oval é restritivo

há possibilidade de haver efeitos deletérios ao feto ^(27, 50). Os achados de microcefalia e outras alterações neurológicas sugerem que o fluxo sanguíneo anterógrado é importante para o desenvolvimento cerebral ⁽³⁴⁾.

Após o nascimento, a queda da resistência vascular pulmonar leva à redução do fluxo do ventrículo direito à circulação sistêmica e depende da permeabilidade do canal arterial e do equilíbrio entre as resistências das circulações pulmonares e sistêmicas.

1.9 Tratamento

1.9.1 Clínico

O objetivo do tratamento clínico é dar suporte para o preparo do tratamento invasivo. O diagnóstico precoce, com administração de prostaglandina E1, preservando a permeabilidade do canal arterial, manejo de distúrbios hidroeletrolíticos e infecciosos, é fundamental para a preservação da vida. Nos pacientes que desenvolvem choque cardiogênico, a restauração da função orgânica é crítica.

Desta maneira, a condição inicial do neonato é crucial para o tratamento intensivo. O tipo anatômico, função ventricular, insuficiência valvar tricúspide, características do septo interatrial e malformações associadas, devem ser determinadas precocemente.

A relação entre fluxo pulmonar e sistêmico depende da resistência dos dois circuitos. Como a resistência pulmonar diminui em 75% após os primeiros dias de vida, há uma tendência de a maior parte do fluxo ir para os pulmões, com sobrecarga de volume ao ventrículo direito, queda do fluxo sistêmico e hipoperfusão coronária ⁽⁵¹⁾.

1.9.2 Cirúrgico

As primeiras tentativas de tratamento cirúrgico foram feitas por Cayler et. al., que propuseram uma anastomose da artéria pulmonar direita e aorta ascendente, com bandagem bilateral de artérias pulmonares ⁽⁵²⁾. Um paciente, após sete meses de cirurgia, estava com a situação clínica estável. Em 1977, Doty et al. ⁽⁵³⁾ realizaram cirurgias com parada circulatória total e reconstrução do fluxo sistêmico e pulmonar com tubos, sem sobreviventes nos casos operados. Em 1980, Levitsky et al. ⁽⁵⁴⁾ obtiveram 45 dias de sobrevida de um paciente após realizar uma atrioseptectomia seguida de uma anastomose de um tubo de dacron entre o tronco da artéria pulmonar e aorta descendente em 1981, Behrendt e Rocchini⁽⁵⁵⁾ propuseram a criação de uma anastomose da artéria pulmonar e aorta ascendente, sem sucesso.

Porém, o aumento da sobrevida só veio ocorrer com a técnica proposta por Norwood et al. ⁽⁵⁶⁾, procedimento que tem como princípios básicos a conexão da aorta com o ventrículo direito, permitindo um fluxo

sistêmico e potencial de crescimento, restrição ao fluxo pulmonar e uma ampla comunicação interatrial.

Atualmente, esta cirurgia envolve a reconstrução do arco aórtico, usa a valva pulmonar nativa como via de saída sistêmica e a circulação pulmonar é separada do coração e dirigida por um desvio sistêmico pulmonar do tipo Blalock-Taussig ou do ventrículo direito para um dos ramos pulmonares, conforme descrito por Sano et al.⁽⁵⁷⁾.

Este tipo de cirurgia representa um dos maiores desafios técnicos e é considerado um dos procedimentos cirúrgicos de maior risco, refletindo sua posição na avaliação do escore de risco Aristotle⁽⁵⁸⁾. Os resultados pós-operatórios já foram usados para medir a qualidade de um grupo cirúrgico⁽⁵⁹⁾ e imperfeições técnicas são relacionadas ao colapso circulatório no pós-operatório e morte⁽⁶⁰⁾.

Em um estudo prospectivo com 549 pacientes submetidos à cirurgia de Norwood em 15 centros, Tabbutt et al. depararam com um índice de mortalidade de 11.5% (63/549) em 30 dias, e 16.0% (88/549) de mortalidade hospitalar. Os fatores de risco independentes foram o baixo peso, anomalia genética, uso de oxigenação por membrana extracorpórea, e permanência do esterno aberto no pós-operatório⁽⁶¹⁾.

O tratamento preferencial dado à SCEH é cirúrgico e inclui cirurgias paliativas sequenciais da correção univentricular⁽⁶²⁾. O primeiro estágio é uma cirurgia do tipo Norwood, já descrita. O segundo estágio da reconstrução é uma cirurgia de Glenn bidirecional ou Hemi-Fontan realizada entre o quarto e o oitavo mês de vida, com a modificação da fonte do fluxo

pulmonar do desvio sistêmico pulmonar para uma anastomose da veia cava superior com a artéria pulmonar, podendo haver, caso necessário, correções do arco aórtico ou a ampliação da atrioseptectomia. O terceiro estágio é uma cirurgia do tipo derivação cavopulmonar total, na qual todo o retorno venoso, excetuando o seio coronário, é desviado para a circulação pulmonar.

No Brasil, já são obtidos resultados de sobrevida similares aos centros europeus e americanos para o primeiro estágio ⁽⁶³⁾.

1.9.3 Híbrido

Em 1993, Gibbs et al.⁽⁶⁴⁾ propuseram a bandagem das artérias pulmonares, septostomia ou atrioseptectomia e implante percutâneo de um *stent* no canal arterial em crianças com SCEH. Os pacientes foram inicialmente tratados com prostaglandina, submetidos à toracotomia para a bandagem, associada a atrioseptectomia quando necessário. Dos quatro pacientes, todos sobreviveram ao procedimento, porém apenas dois obtiveram alta hospitalar.

Este procedimento foi considerado uma alternativa à realização de uma cirurgia tipo Norwood, que apresenta um risco maior ao neonato por ser uma cirurgia de grande porte ⁽⁶⁵⁾.

Embora a proposta tenha inicialmente se mostrado promissora para casos de maior risco ⁽⁶⁶⁾ e com resultados comparáveis a uma cirurgia do

tipo Norwood ⁽⁶⁵⁾, Photiadis et al. ⁽⁶⁷⁾, revisando a literatura, não encontraram evidências que possam sustentar que haja sobrevida maior além do segundo estágio, apesar de reconhecerem a dificuldade de comparação dos dados pela diferença dos grupos. Não foi observada, por Knirsch et al. ⁽⁶⁸⁾, diferença do desenvolvimento neurológico e mortalidade após um ano entre pacientes com este procedimento e cirurgia convencional.

A reconstrução do arco aórtico com a necessidade e retirada do *stent* está relacionada ao aumento da mortalidade na realização do segundo estágio, distorção dos ramos da artéria pulmonar pela bandagem e a manutenção da circulação fetal no período neonatal⁽⁶⁹⁾.

Este procedimento pode servir de ponte para o transplante, permitindo a espera por um doador por mais tempo⁽⁷⁰⁾.

1.9.4 Transplante cardíaco

Em neonatos, a SCEH é a principal indicação de transplante cardíaco, seja por tratamento primário ou como regaste para uma cirurgia paliativa sem sucesso, e foi inicialmente descrita por Bailey et. al.⁽⁷¹⁾, na Universidade de Loma Linda, nos Estados Unidos da América.

A cirurgia nesta faixa etária apresenta uma menor incidência de rejeição por haver uma “tolerância imune”⁽²⁵⁾. Razzouk et al.⁽⁷²⁾, em 142 pacientes com SCEH, observaram sobrevida de 91% em 1 mês, 84% em 1 ano, 76 pacientes aos 5 anos e outros 70 aos 7 anos de pós-operatório,

porém 34 (23,9%) pacientes morreram aguardando transplante. As causas de morte após o transplante antes do primeiro mês estão relacionadas a rejeição aguda ou problemas técnicos e, posteriormente, a coronariopatia e rejeição crônica ⁽⁷³⁾.

A técnica operatória para realizar o transplante é bastante distinta da utilizada para outras condições ⁽⁷⁴⁾, principalmente para a reconstrução do arco aórtico ⁽⁷⁵⁾.

Murtuza et al., analisando 16 casos de pacientes com SCEH submetidos à cirurgia paliativa (1 pós-cirurgia de Norwood, 4 tipo Fontam e 11 tipo Glenn) e comparando com pacientes transplantados portadores de cardiomiopatia dilatada, não observaram diferença na sobrevida em 1 e 5 anos ⁽⁷⁶⁾.

Os resultados de sobrevida no transplante foram superiores à cirurgia do tipo Norwood nos casos com atresia de uma ou duas valvas. ⁽⁷⁷⁾

Apesar destes resultados satisfatórios do transplante neste tipo de doença, existe uma limitação significativa na captação de órgãos pela raridade de doadores compatíveis ⁽⁷⁸⁾. No Brasil, há a proibição de doação de corações de pacientes com anencefalia ⁽⁷⁹⁾, o que reduz ainda mais a disponibilidade. Há um relato de transplante no período neonatal em nosso país em um paciente com SCEH ⁽⁸⁰⁾.

A ausência de doadores para esta faixa etária chegou a predispor a técnica de xenotransplante, com um coração de babuíno em 1984 ⁽⁷¹⁾.

Devido a todas estas dificuldades, atualmente o transplante é reservado para uma terapia de salvamento para pacientes mais velhos ou

com falência da circulação do tipo Fontan; nestes casos a sobrevida pós-transplante é menor devido à maior imunogenicidade dos receptores, dificuldades técnicas por anatomia desfavorável e pior condição clínica dos receptores⁽⁷⁰⁾.

1.9.5 Outras considerações

Apesar da evolução do diagnóstico, de cuidados de terapia intensiva e no tratamento das crianças, a SCEH continua sendo um desafio.

É o oitavo defeito cardíaco mais frequente, com elevada recorrência⁽¹⁰⁾, etiologia desconhecida, elevada mortalidade⁽⁹⁾ e seu tratamento tem o mais alto custo⁽⁸¹⁾ entre todas as doenças cardiovasculares do período neonatal.

Das cardiopatias congênitas com fisiologia univentricular, o ventrículo único direito, característico da SCEH, é o fator de risco mais importante para mortalidade⁽⁸²⁾.

Achados conflitantes de alguns autores sugerem diferentes estratégias de tratamento conforme o tipo morfológico, como procedimentos híbridos⁽⁶⁵⁾, transplante cardíaco⁽⁸³⁾, estratégias de proteção miocárdica⁽⁸⁴⁾, utilização da variação de Sano⁽⁸⁵⁾ ou mesmo nenhuma modificação técnica independentemente do tipo morfológico⁽⁸⁶⁾.

Furk et al.⁽⁸⁷⁾ e Glatz et al. relacionaram a mortalidade maior após o primeiro estágio no grupo AMEA, devido a alterações das coronárias e

fístulas coronário-cavitárias ⁽⁸⁵⁾. Vida et al. ⁽⁸³⁾, da mesma forma, observaram maior ocorrência de morte e transplante cardíaco nestes pacientes. Porém Sathanandam et al. ⁽⁸⁶⁾ e Polimenakos et al. ⁽⁸⁴⁾ não associaram o tipo morfológico com a mortalidade.

Afinal, na SCEH, os corações com atresia mitral, em comparação com os corações com estenose mitral, apresentam outras diferenças que podem influir no tratamento da doença?

2 Objetivos

O objetivo deste trabalho é identificar e quantificar diferenças morfológicas e histológicas entre corações com atresia e estenose mitral na SCEH, e também entre os malformados e corações normais, por meio de avaliação macroscópica e morfométrica, fornecendo subsídios para o melhor entendimento da cardiopatia congênita e a possível escolha do tratamento mais adequado da SCEH nas suas variações anatômicas.

Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa do InCor-HC-FMUSP e registrada com o número 0786/09. Não tem vínculo com qualquer empresa comercial e foi totalmente financiada pelo autor.

3.1 Seleção das peças

Realizada no Museu do Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP, de acordo com seguintes critérios:

3.1.1 Critérios de Inclusão

Peças anatômicas de SCEH, obtidas de 33 pacientes falecidos com idade inferior a 30 dias, de ambos os sexos.

Grupo controle: corações obtidos de 9 pacientes falecidos no período neonatal de causas não cardíacas.

3.1.2 Critérios de Exclusão

- Peças nas quais os procedimentos cirúrgicos ou o estado de preservação impeçam a identificação adequada da morfologia.
- Idade superior a 30 dias
- Outras doenças similares à SCEH como Complexo de Shone

3.2 Macroscopia

As peças conservadas em formalina (formol 10%), após inspeção, foram divididas, conforme o achado morfológico, em:

I – Grupo Estenose Mitral (EM), associada à atresia ou estenose valvar aórtica (Figs. 2 e 3). Ocorre, aqui, a presença da valva mitral, pérvia, permitindo assim a comunicação do átrio esquerdo com a cavidade ventricular esquerda.

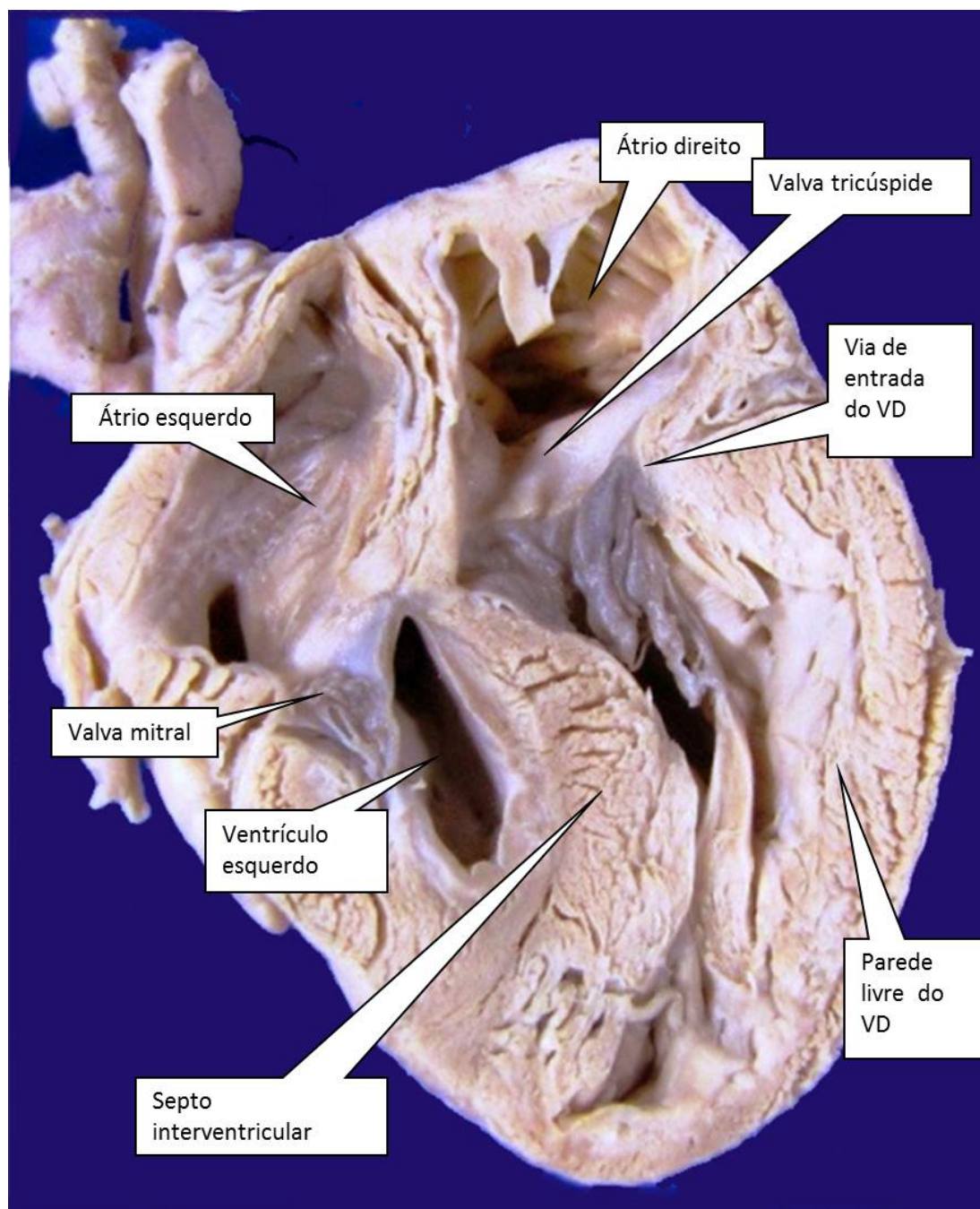


Fig. 2. Corte do tipo quatro câmaras de peça com EM. Observar o abaulamento do septo interventricular para a cavidade ventricular direita, a valva mitral e o ventrículo hipoplásicos. Os locais de onde foram retirados fragmentos histológicos estão identificados como Via de entrada e parede livre do VD.

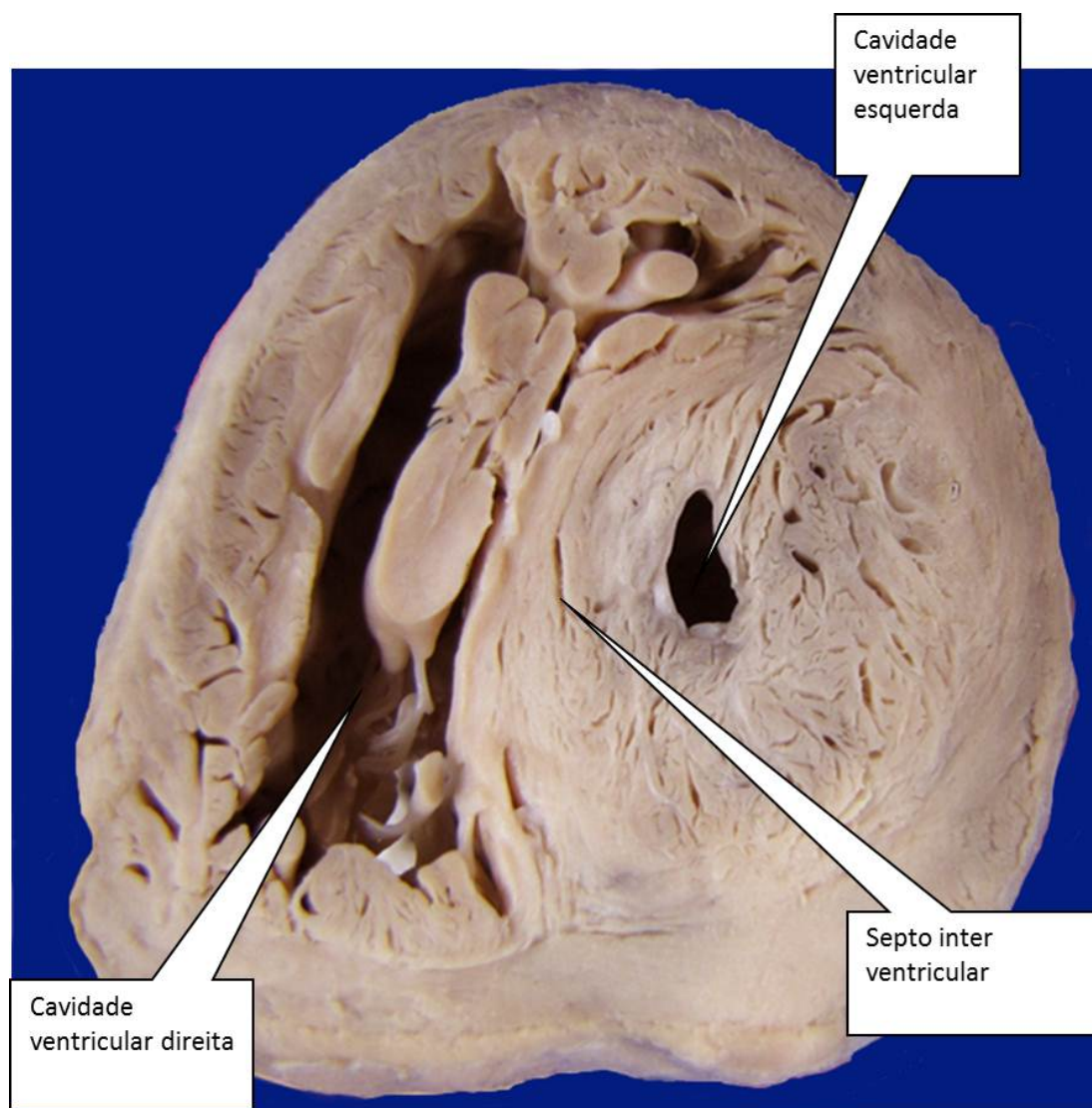


Fig. 3. Peça com EM, corte transversal em eixo curto. Observar o abaulamento da cavidade ventricular direita pelo septo inter ventricular

II – Grupo Atresia Mitral (AM), associada à atresia ou estenose valvar aórtica (Fig. 4). Apresenta dois tipos morfológicos, a saber: valva

imperfurada, na qual existe o anel mitral ou com ausência da conexão átrio-ventricular esquerda, onde não havia anel mitral.

III – Grupo controle, sendo inspecionado macroscopicamente e submetido às mesmas medidas.

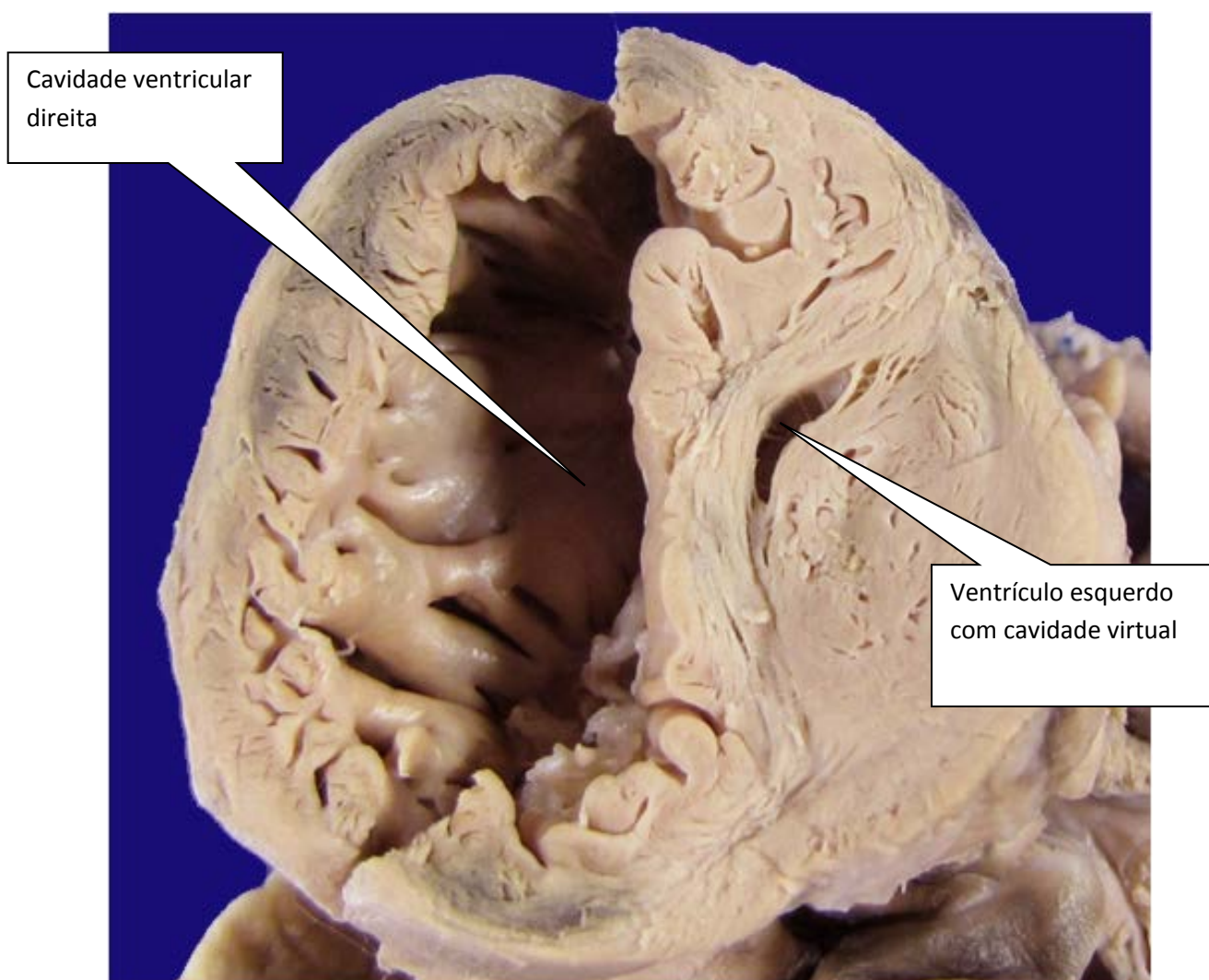


Fig. 4. Corte transversal de peça com AM. Observar o aspecto concêntrico da cavidade ventricular direita e a cavidade ventricular esquerda representada apenas por uma fenda na massa miocárdica.

A seguir, cada peça foi dissecada e suas características individuais foram estudadas:

3.2.1 Cirurgias realizadas

Situações em que um procedimento cirúrgico foi realizado, independentemente do tipo.

3.2.2 Tortuosidade coronariana

Definida por observação do aspecto de “saca-rolhas” das artérias epicárdicas (Fig. 5) ou sem tortuosidade (Fig. 6).

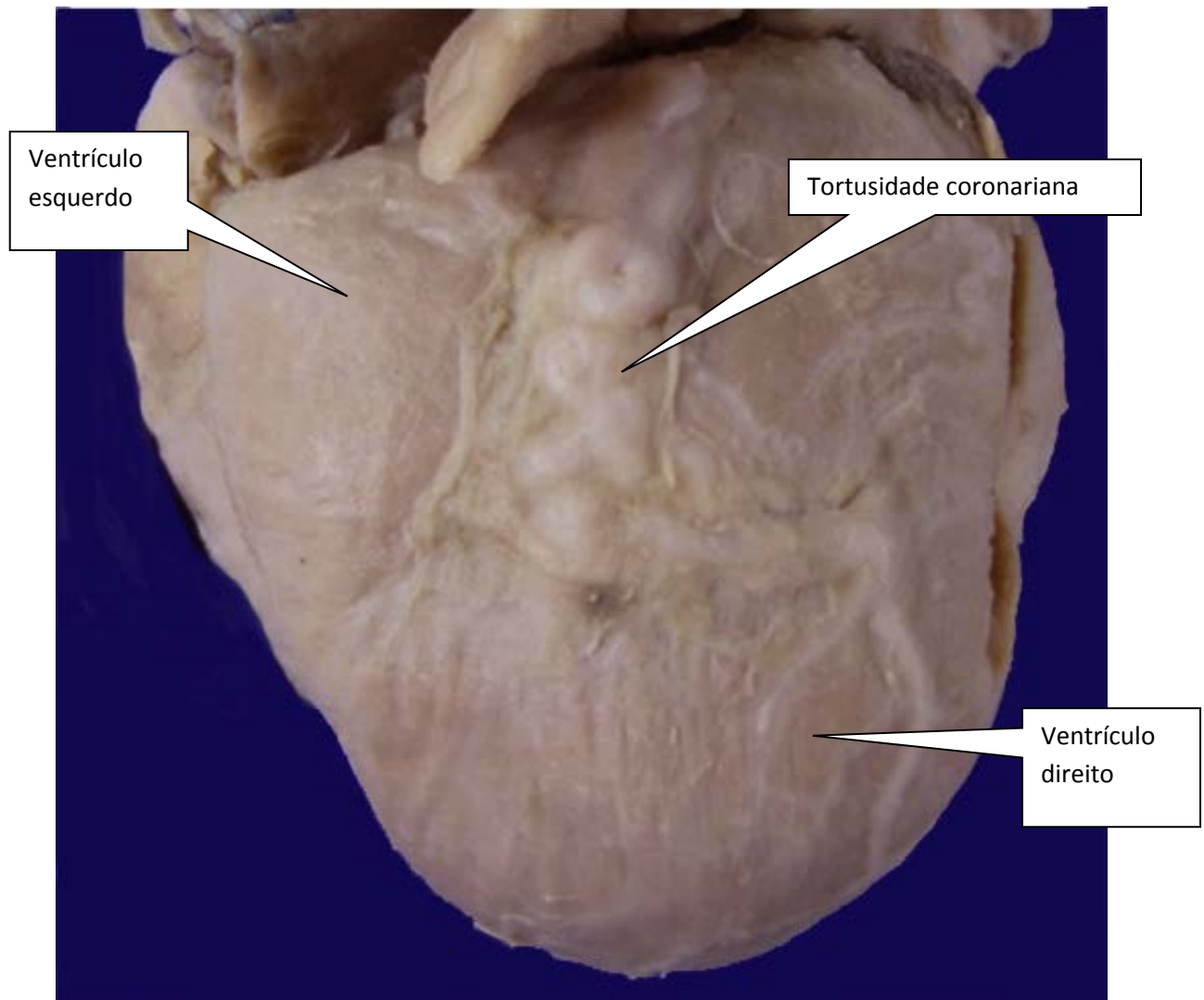


Fig. 5. Vista da face diafragmática mostrando artérias com tortuosidade. Observar o aspecto em “saca-rolhas” dos vasos epicárdicos, com o ventrículo esquerdo delimitado à esquerda.

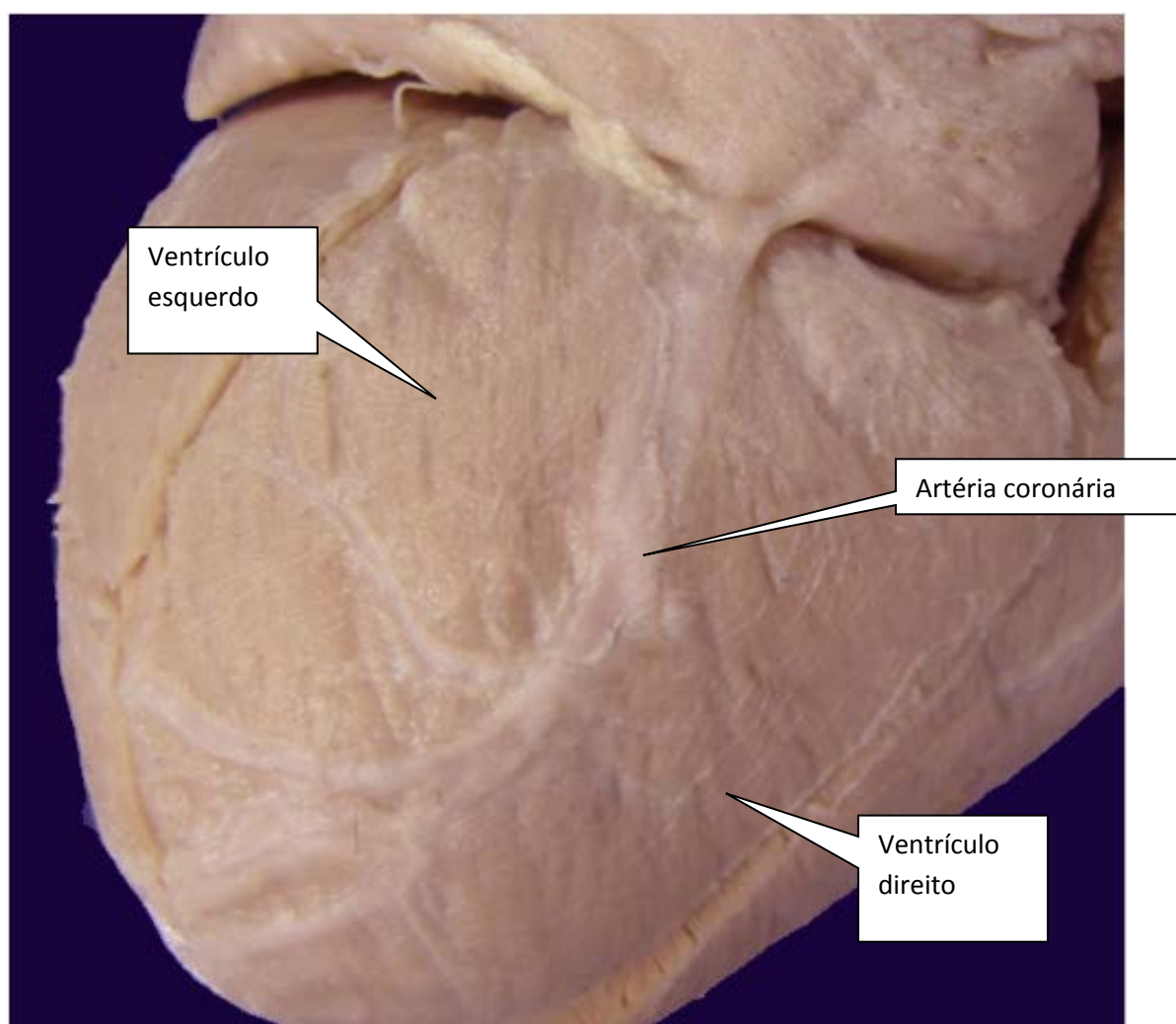


Fig. 6. Vista da face diafragmática, mostrando artérias sem tortuosidade. Observar os vasos epicárdicos sem o aspecto de “saca-rolhas”.

3.2.3 Dominância coronariana:

As artérias foram dissecadas com magnificação óptica, e foi identificada a relação entre os ramos das artérias coronárias na região de confluência dos sulcos atriais, ventricular e atrioventriculares, *crux cordis*. Dessa forma, a dominância foi classificada em direita, esquerda ou balanceada, se ambas artérias dessem origem ao ramo interventricular posterior.

3.2.4 Valva mitral: com uso de bugias cirúrgicas milimetradas, foi estudada de duas formas:

- Sem mensuração, se atrésica ou ausente (AM) (Figs. 7 e 8).
- Medida do diâmetro do anel, quando patente (EM) (Fig. 9).

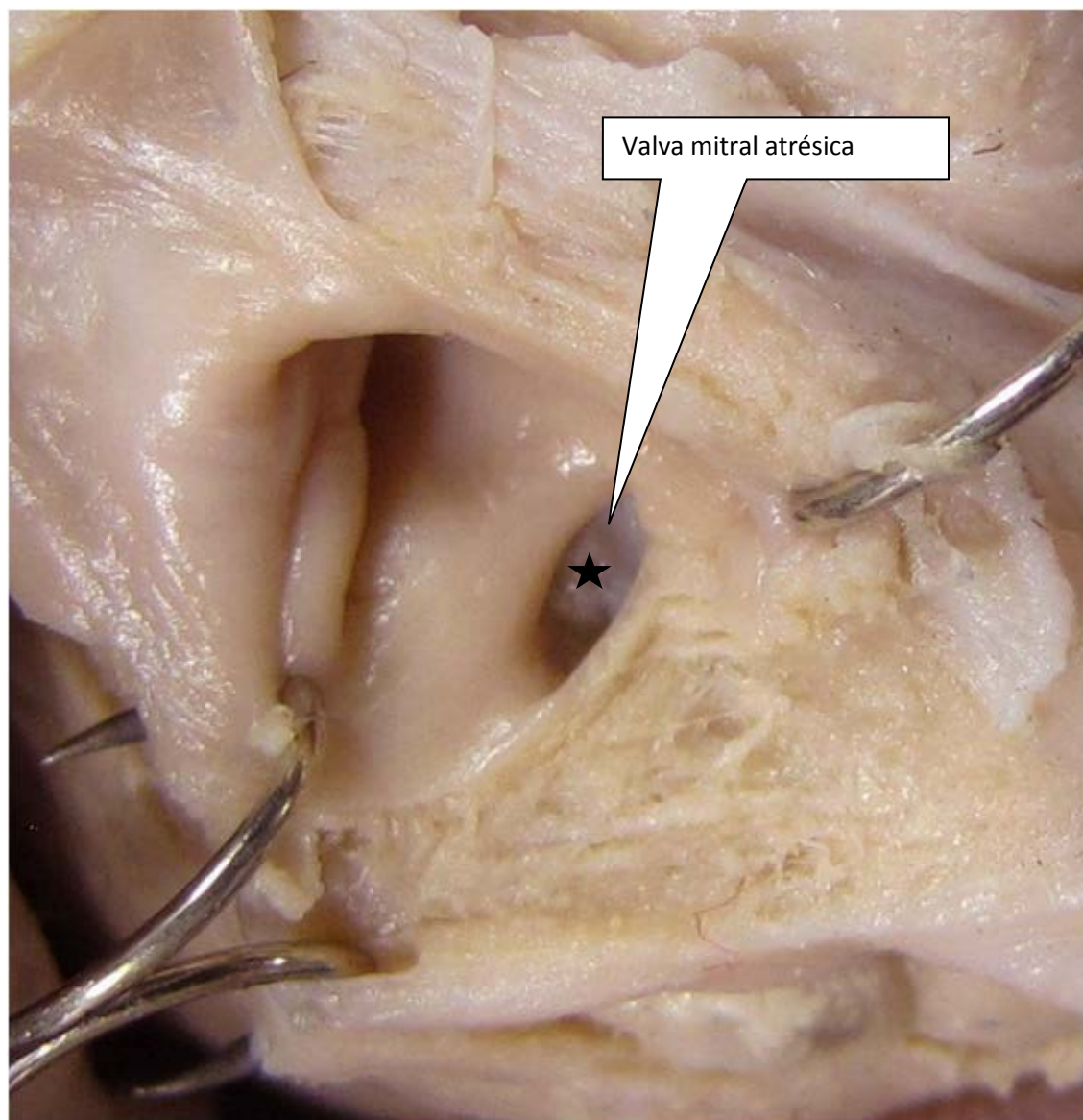


Fig. 7. **Valva mitral atrésica**, observada pelo átrio esquerdo. A valva mitral é imperfurada e percebe-se um anel mitral. O asterisco indica o local.

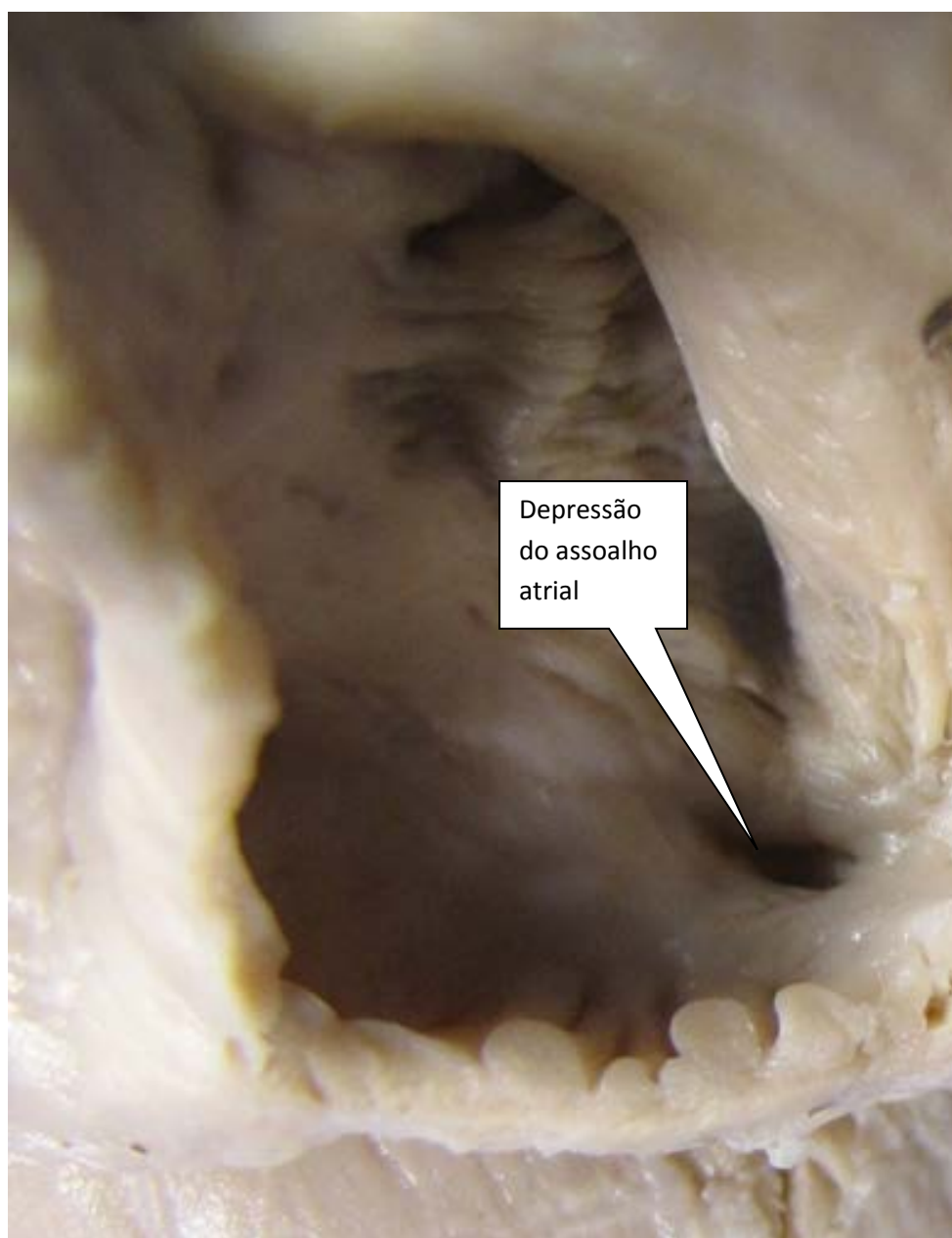


Fig. 8. Atresia mitral com ausência de conexão átrio ventricular esquerda. A figura mostra, via átrio esquerdo, a ausência da valva mitral, com uma pequena depressão totalmente muscular em seu lugar.

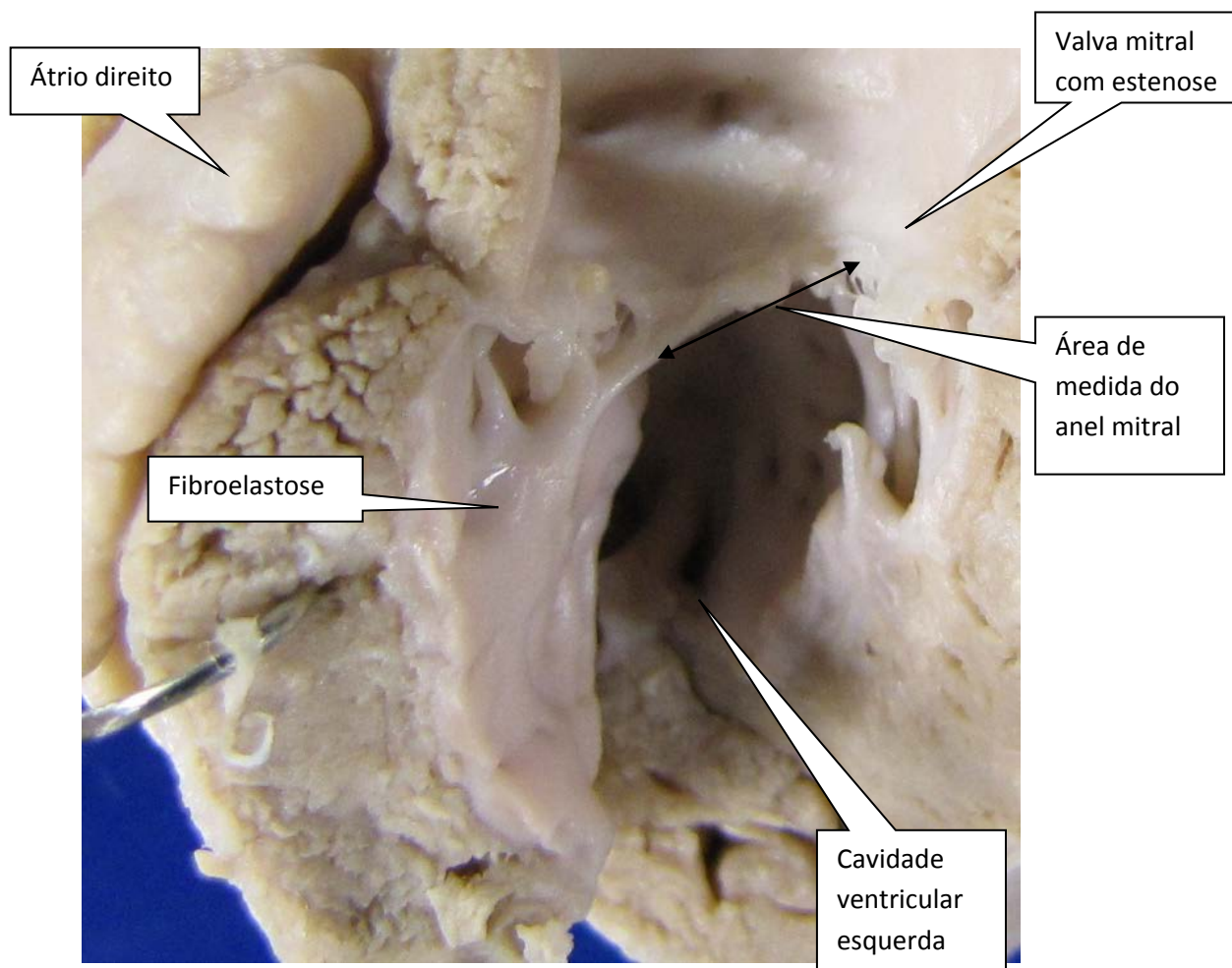


Fig. 9: **Valva mitral estenótica**, em corte longitudinal de ventrículo hipoplásico aberto pela via de entrada; observar a fibroelastose no interior da cavidade ventricular esquerda e o aumento do átrio direito. A seta indica o local de medida do diâmetro da valva mitral com a bugia milimetrada.

3.2.5 Aorta

A mensuração dos segmentos ascendente, arco, istmo e descendente foi realizada com bugias cirúrgicas milimetradas. Foram determinadas as medidas da aorta e segmentos (ascendente: terço médio; arco: terço médio; istmo: porção de menor diâmetro, no local de coartação; descendente: terço médio) (Fig. 10).

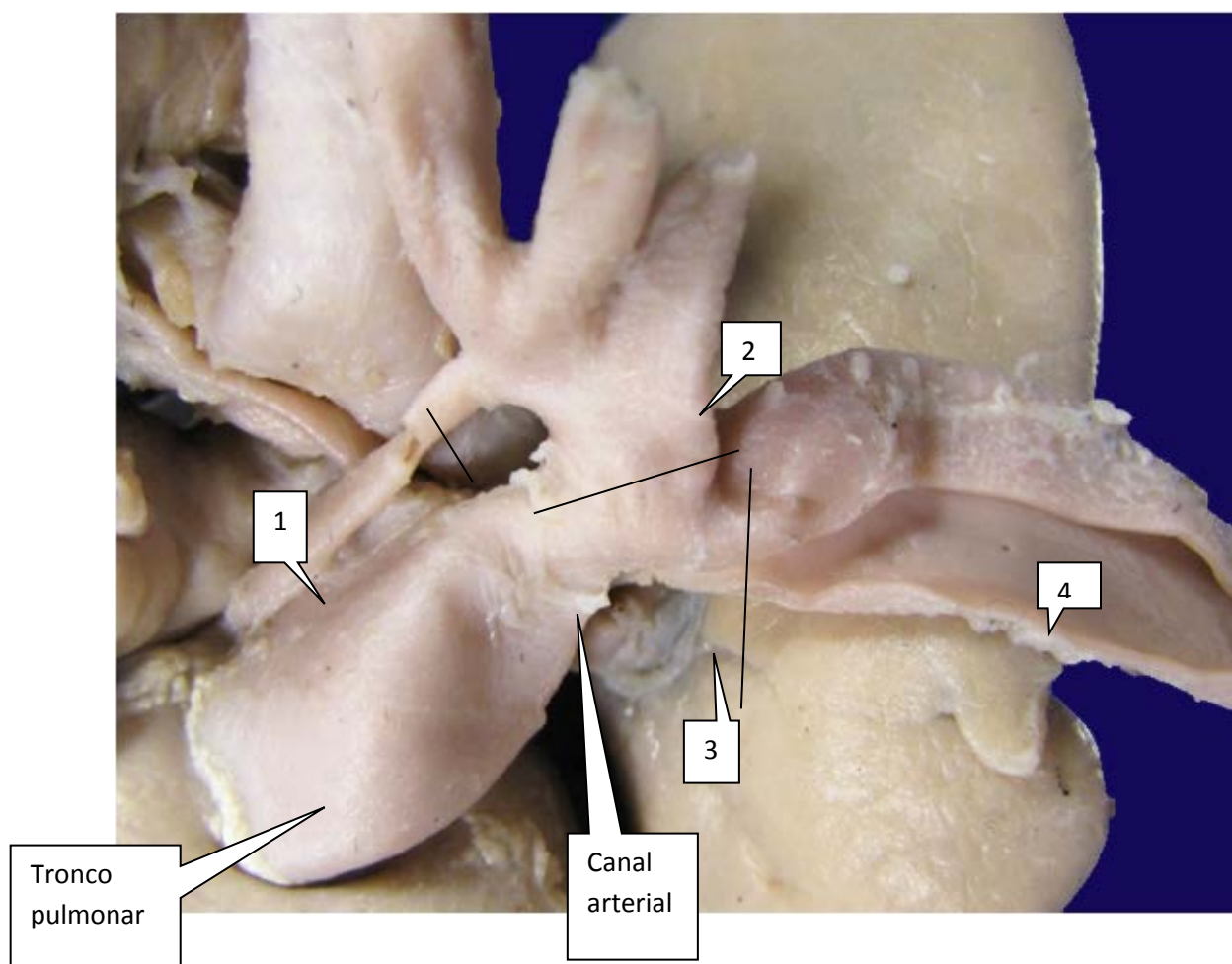


Fig. 10. Aorta e seus segmentos. 1: Ascendente; 2: Arco; 3: istmo e 4: descendente. Observar a diferença de diâmetro entre a aorta e o tronco pulmonar e o tamanho do canal arterial. O istmo é pós-ductal, neste caso.

O segmento ascendente foi considerado como trecho da aorta entre a valva aórtica e a origem do primeiro vaso. O arco foi considerado o trecho entre o primeiro vaso do arco aórtico e o istmo, próximo à inserção do canal arterial. O istmo foi medido no local de menor diâmetro. A aorta descendente foi considerada como trecho após o istmo, com a origem dos vasos intercostais (Figs. 11 e 12).

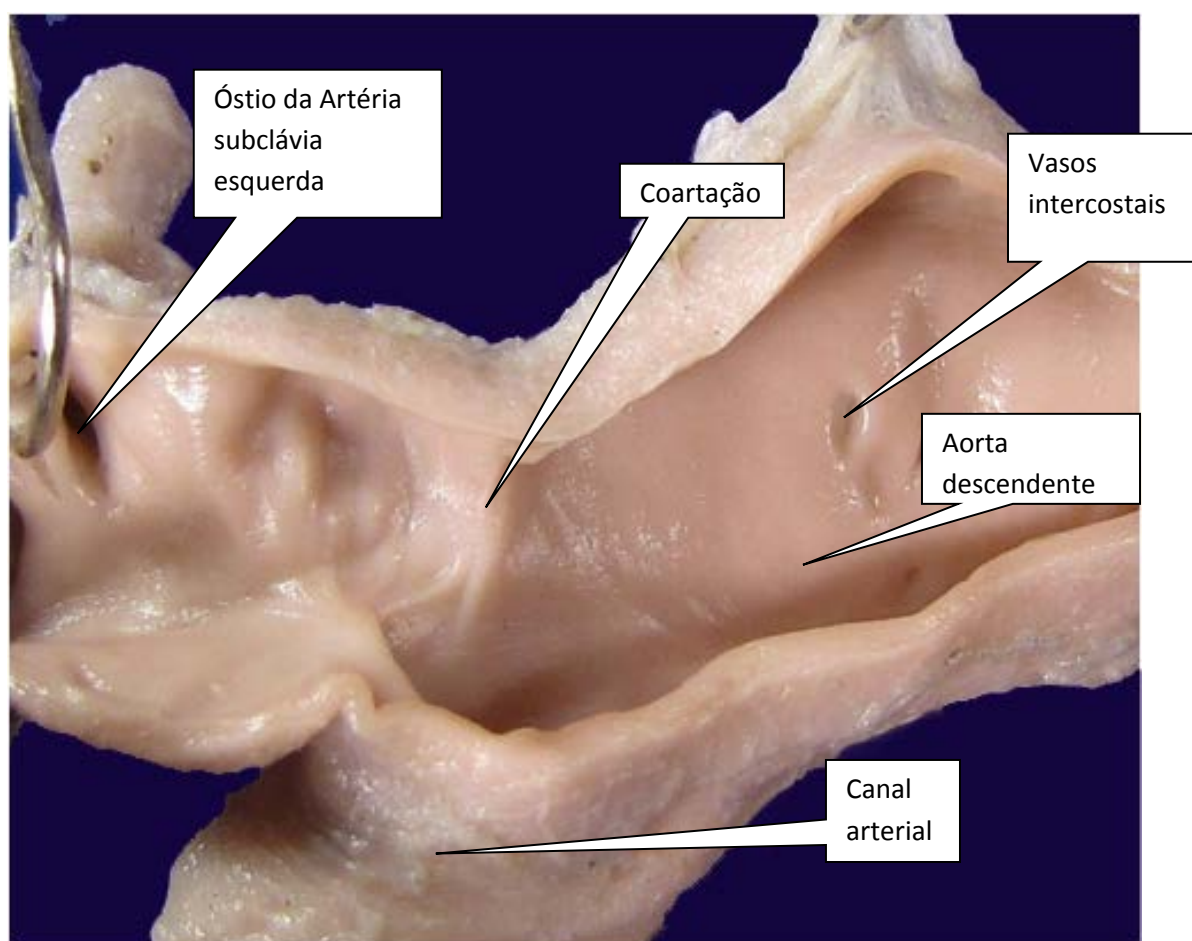


Fig .11. Abertura longitudinal da aorta. Observar a coartação pré ductal, canal arterial amplo e o diâmetro da aorta descendente superior ao do arco.

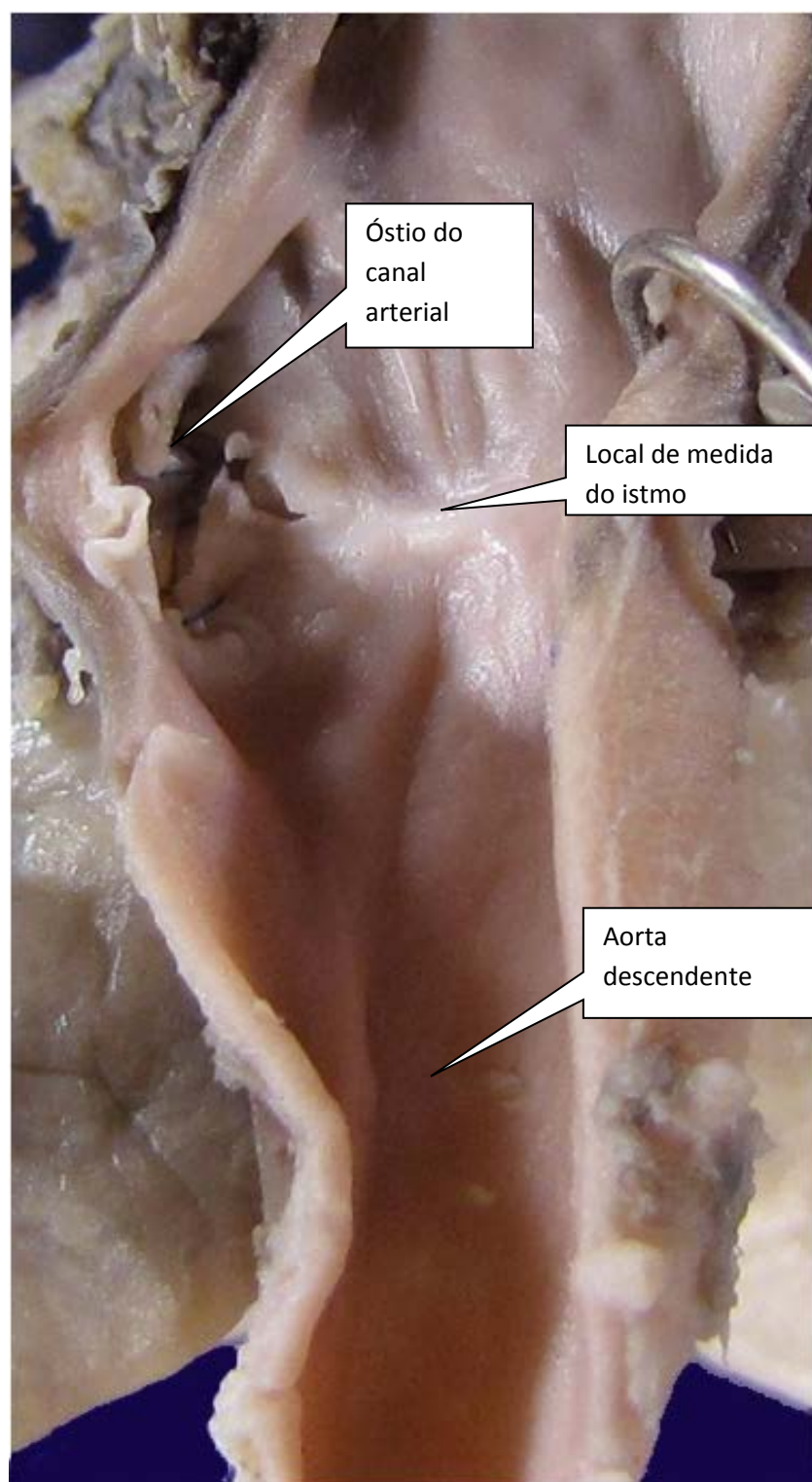


Fig. 12. Istmo aórtico. Abertura longitudinal da aorta. Observar a diminuição significativa no local do istmo, com o óstio do canal arterial próximo (justa ductal).

3.2.6 Medida do diâmetro da valva tricúspide

Com o uso de bugias cirúrgicas milimetradas, pela face atrial da valva (Fig. 13).

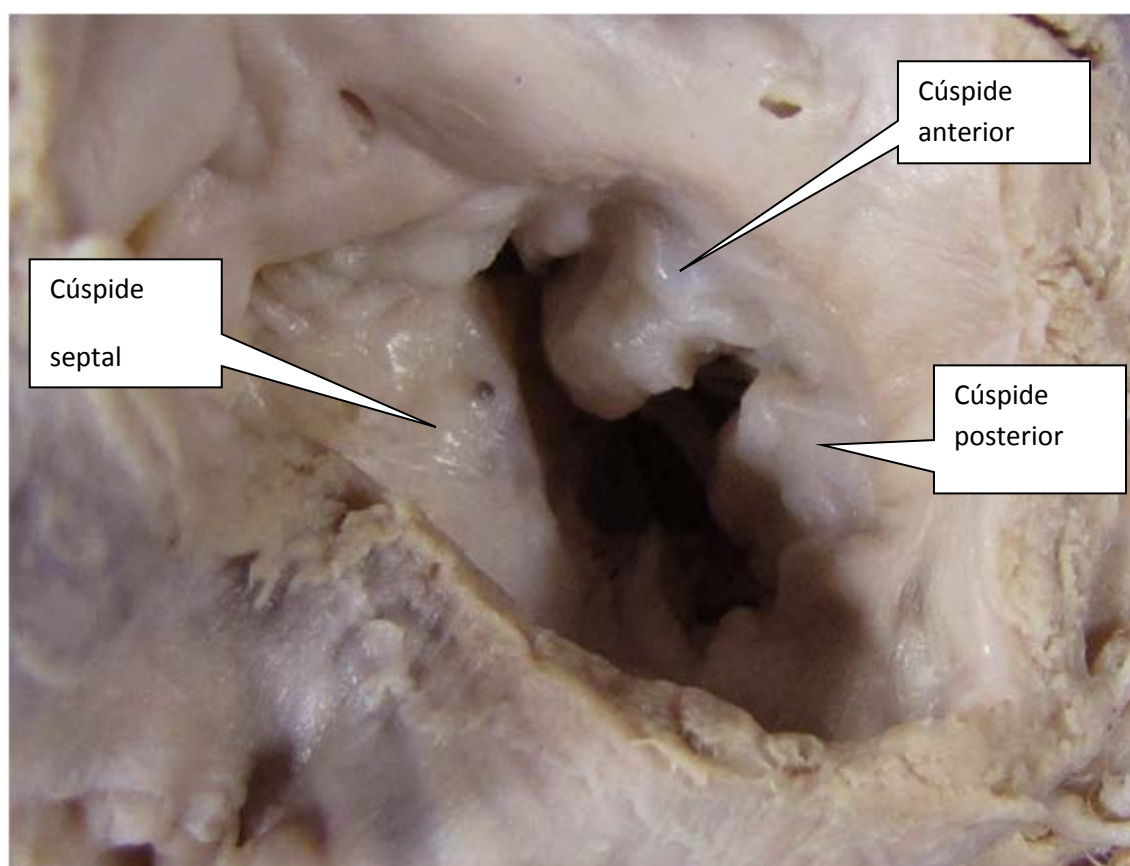


Fig. 13. Face atrial da valva tricúspide. Observar que, embora apresente as três cúspides (septal, anterior e posterior), a valva tem aspecto displásico. O diâmetro do anel foi medido com bugias milimetradas.

3.2.7 Diâmetro da cavidade ventricular esquerda:

Medida realizada com paquímetro de precisão, no terço médio da cavidade (Fig. 14).

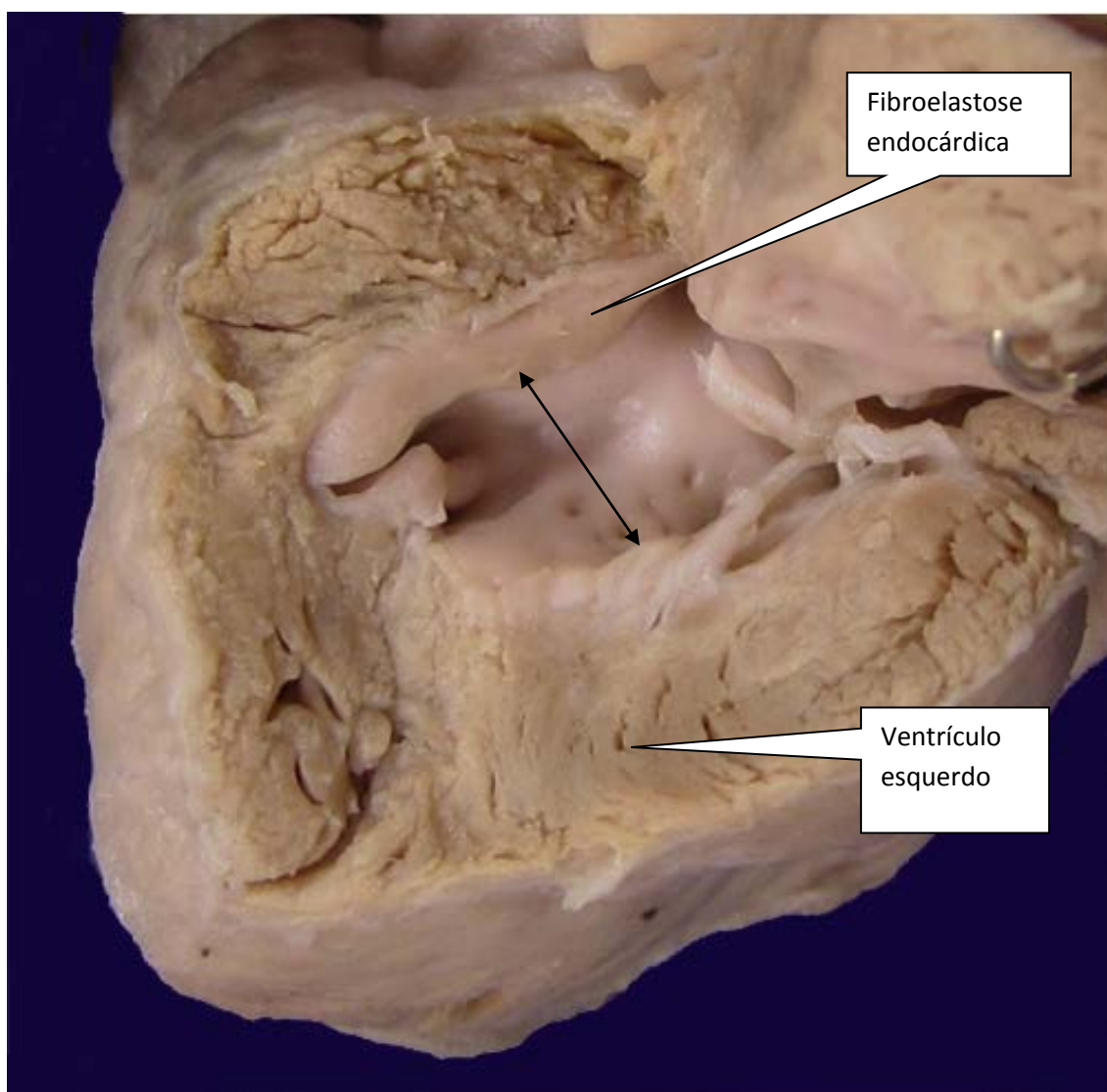


Fig. 14. Cavidade ventricular esquerda, com fibroelastose, sem evidências de fístulas ou infarto no miocárdio circundante. A seta mostra o local da medida da cavidade ventricular esquerda, com paquímetro no terço médio.

3.2.8 Características do septo interarterial

Com a presença de comunicação interatrial (CIA) (Fig. 15), íntegro (Figs. 16 e 17) ou forame oval patente (FOP) (Fig. 18). O FOP poderia ser restritivo ou não, conforme o abalamento de sua lâmina. Os casos submetidos a cirurgia foram excluídos desta análise por serem submetidos a atrioseptectomia (Fig. 19).

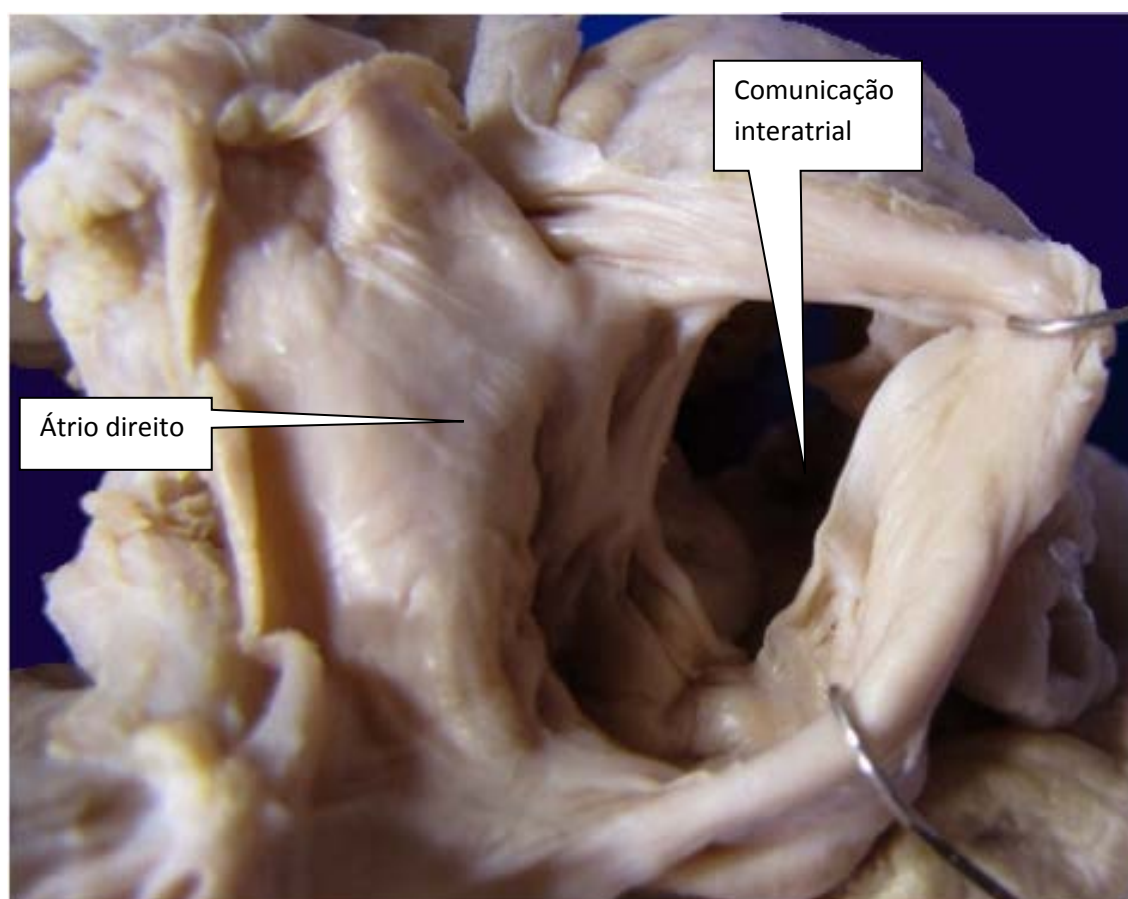


Fig. 15. CIA ampla, observada pelo átrio direito.

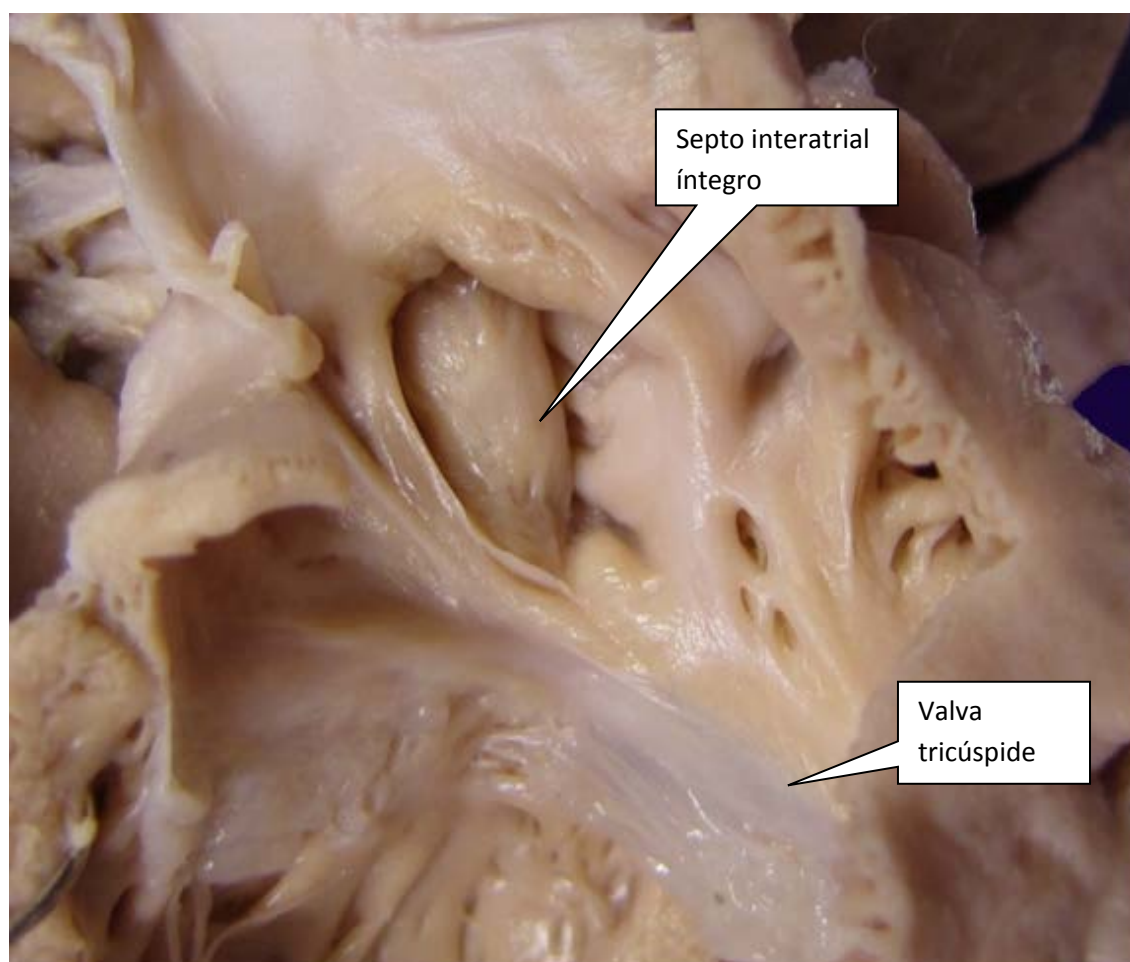


Fig. 16. **Septo interatrial íntegro**, com prolapso para o átrio direito. A valva tricúspide é anatomicamente normal

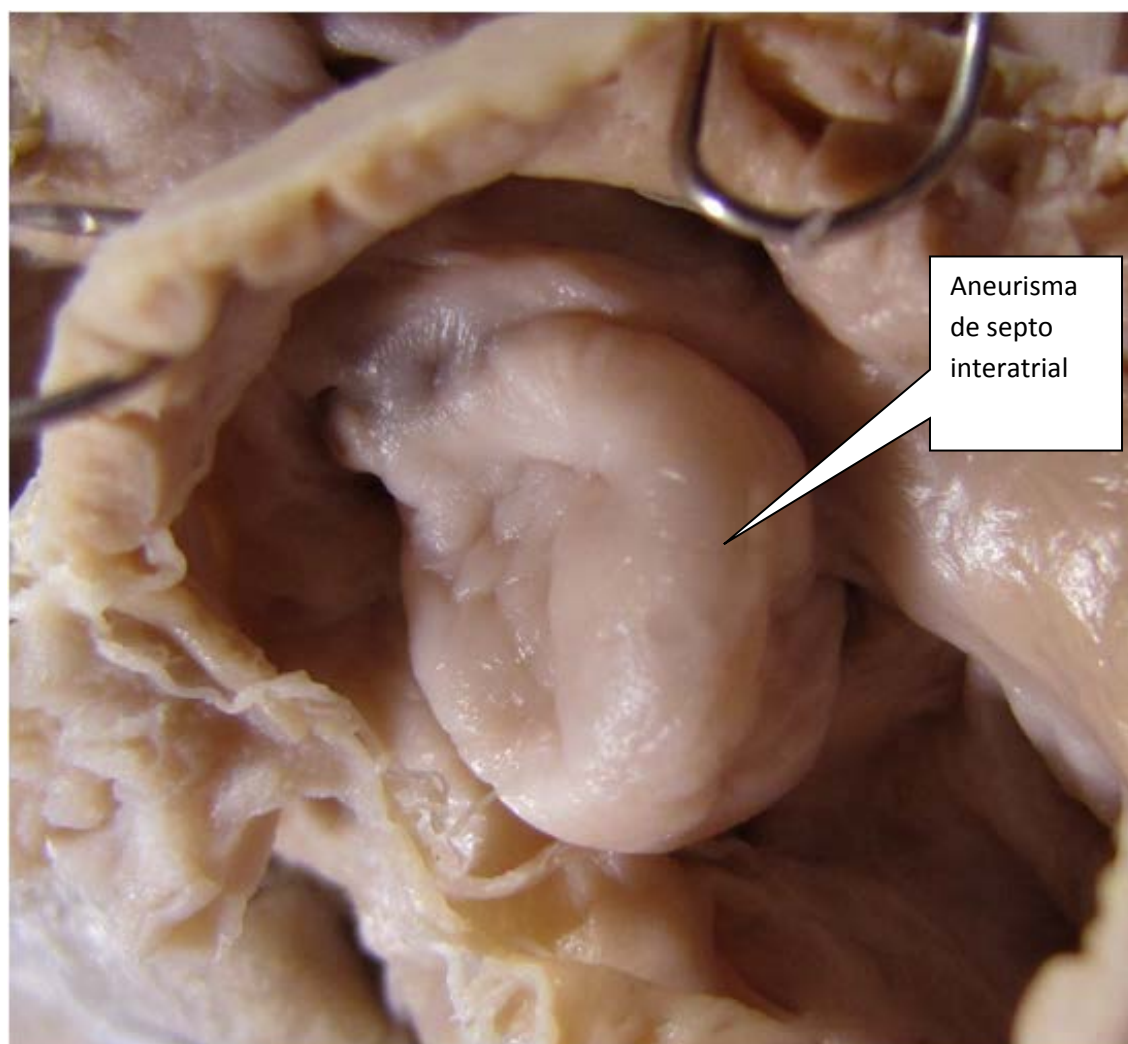


Fig. 17. Prolapso do septo interatrial. Aneurisma de septo interatrial íntegro, observado pelo átrio direito, sugerindo pressão atrial esquerda elevada.

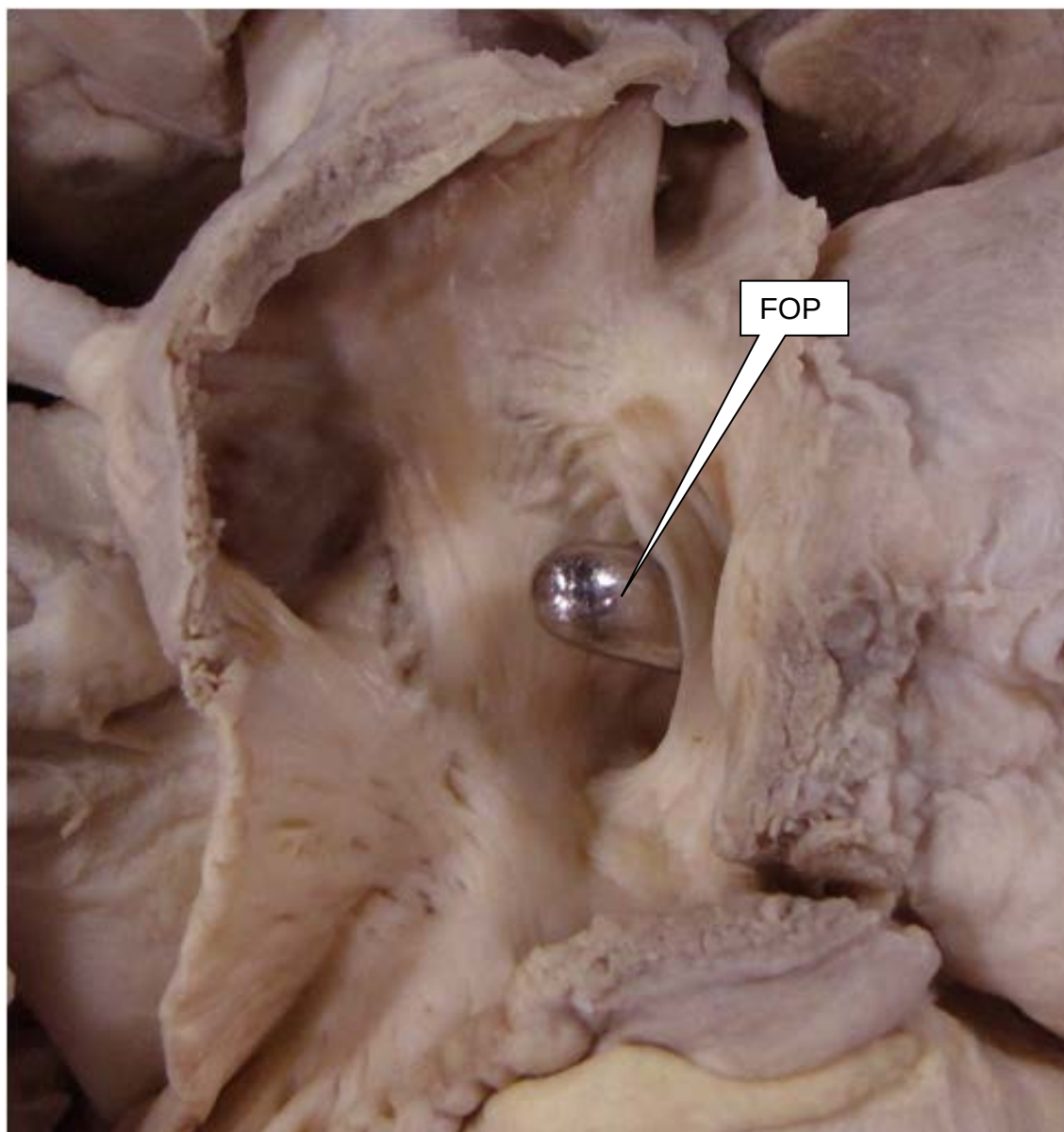


Fig. 18. FOP restritivo. Observar o explorador cirúrgico ultrapassando as bordas do FOP e o prolapso das bordas para o átrio direito.

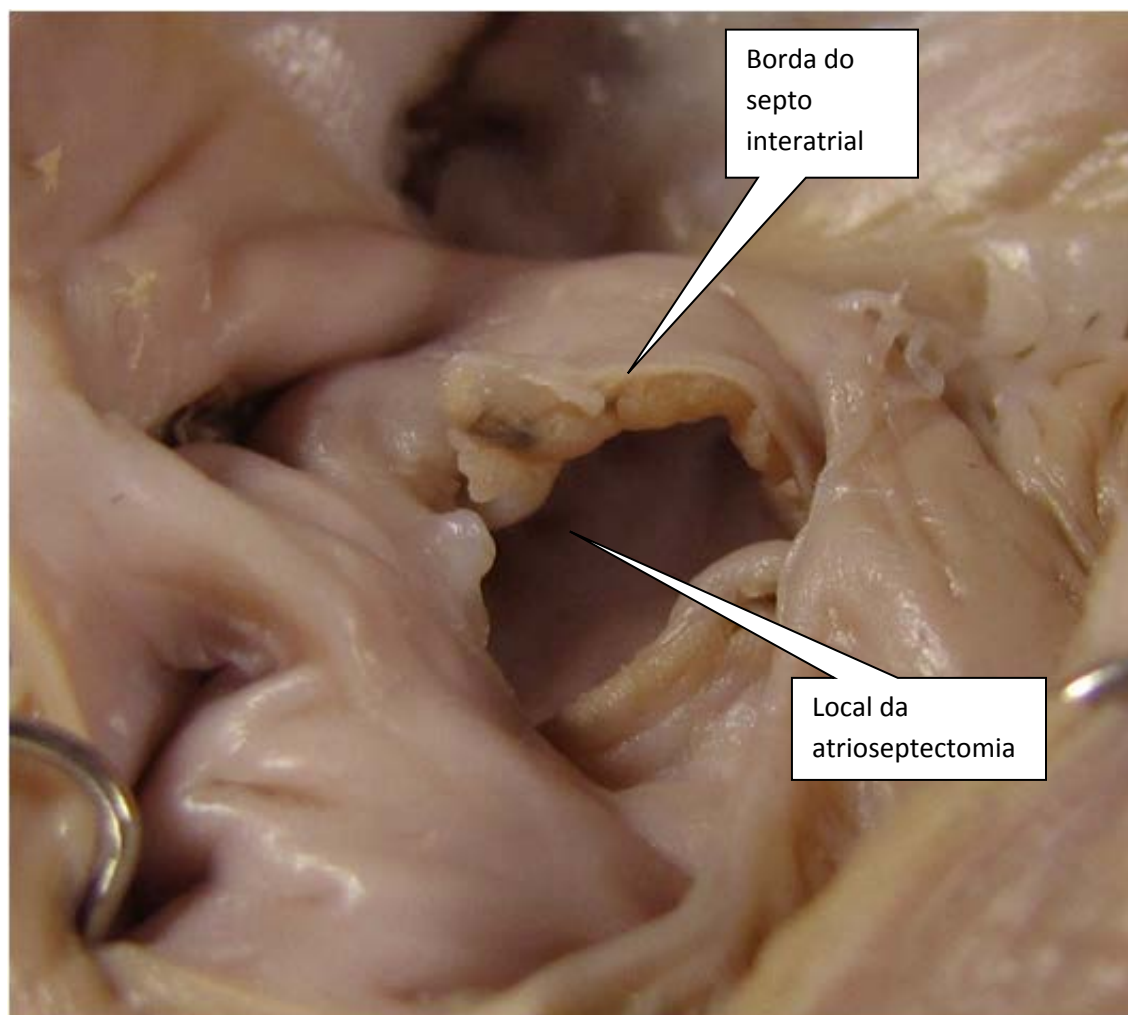


Fig. 19. Atrioseptectomia cirúrgica. Peça anatômica observada pelo átrio direito, mostrando orifício que permite ampla comunicação entre os átrios.

3.2.9 Características do ventrículo esquerdo

Análise da presença de fístulas, infarto e fibroelastose endocárdica.

As fístulas foram determinadas pela presença de trajetos vasculares ou fendas irregulares macroscopicamente visíveis no miocárdio(Fig. 20).

A fibroelastose foi identificada quando o endocárdio fino e transparente (Fig. 20) foi substituído por uma coloração branca e espessamento da superfície ventricular (Fig. 21).

A região com infarto foi caracterizada com parte do miocárdio com colocação escura após a fixação com formol, circundado por um miocárdio de aspecto normal (Figs. 20 a 22).

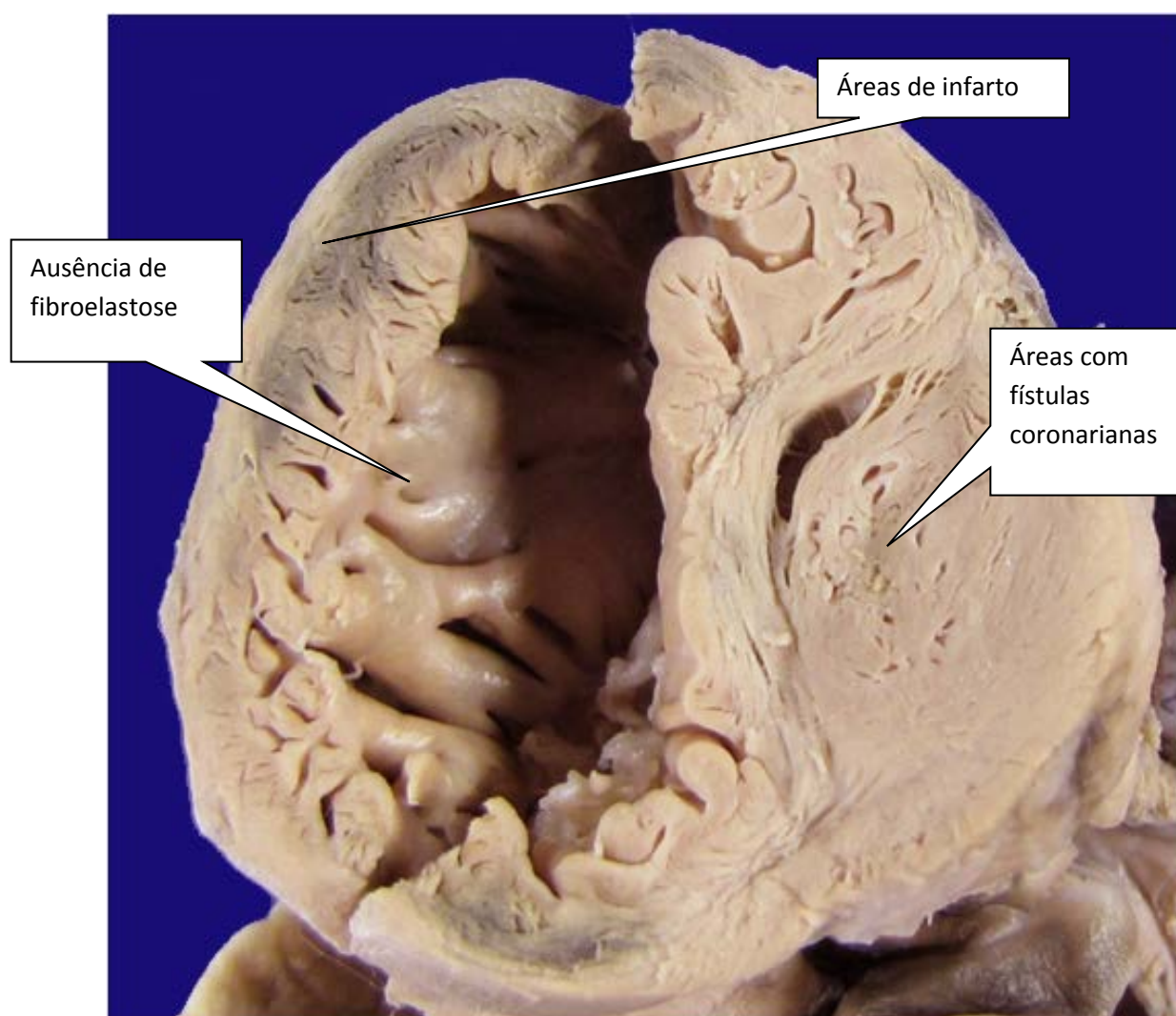


Fig. 20. Áreas de infarto e fístulas coronarianas. A área de infarto é caracterizada pela coloração escura após a fixação com formol e as fístulas, pela visualização de vasos no miocárdio.

3.2.10 Comprimento da via de entrada do ventrículo direito

O comprimento foi mensurado da inserção da valva tricúspide até o ápice do ventrículo direito, com paquímetro de precisão (Fig. 21).

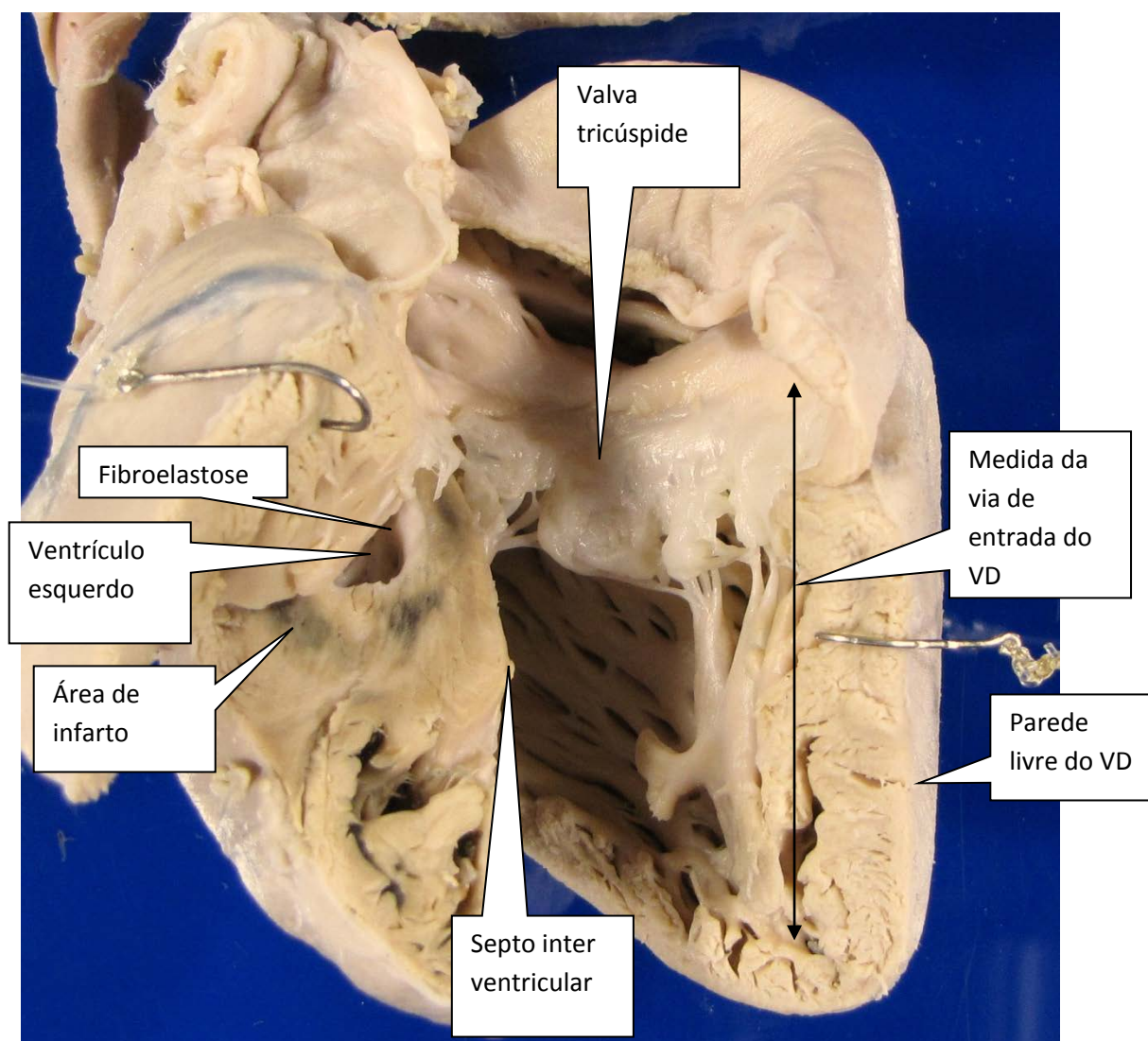


Fig. 21. Vista posterior, mostrando a medida da via de entrada do VD, da base da valva tricúspide até o ápice. Observar a presença de fibroelastose no endocárdio da cavidade ventricular esquerda e áreas de infarto subendocárdico.

3.2.11 Medida da cavidade ventricular esquerda

Para as medidas, utilizamos paquímetro de precisão, régua milimetrada e exploradores cirúrgicos, conforme a estrutura anatômica estudada (Fig. 22).

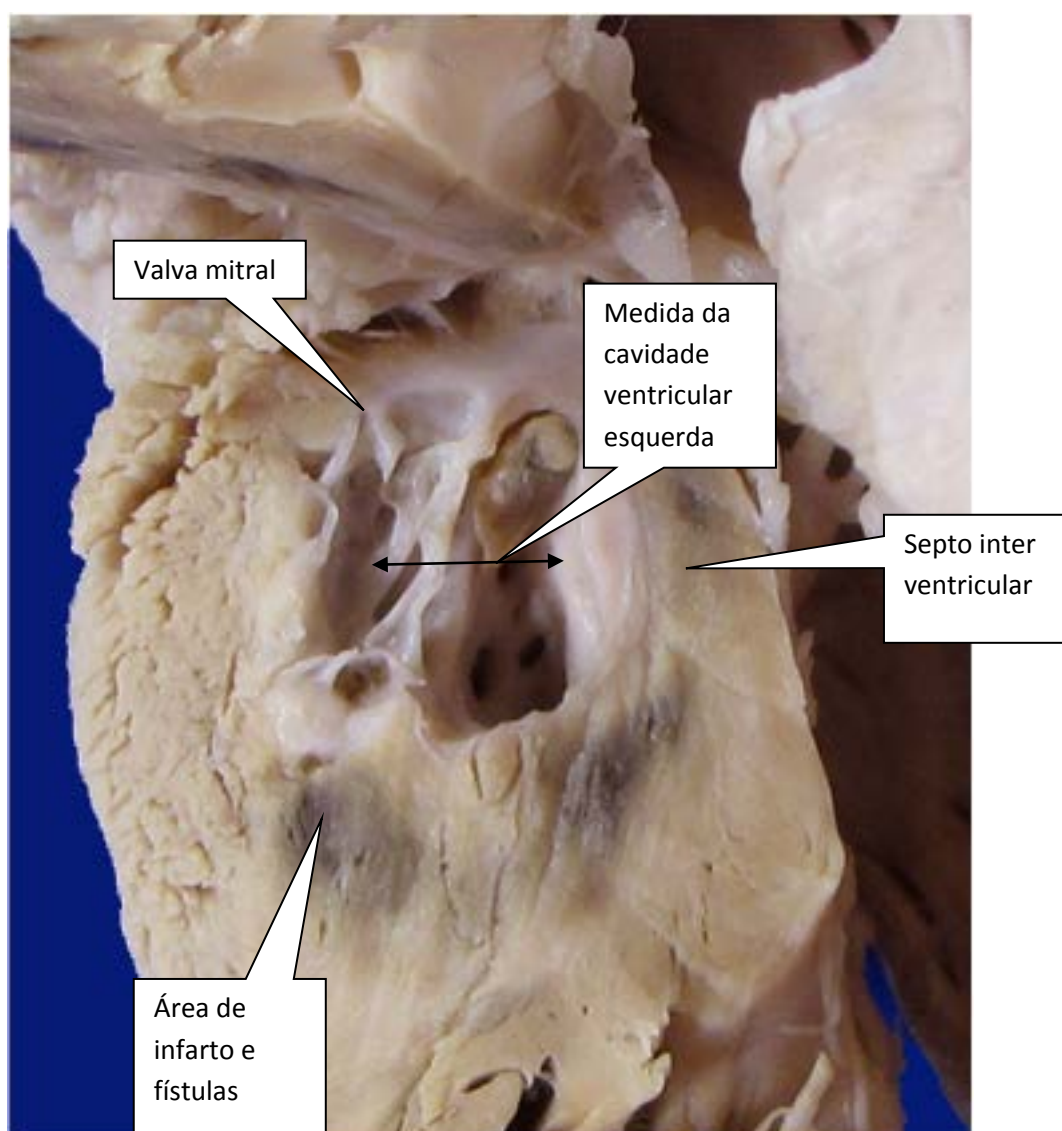


Fig. 22. Medida da cavidade ventricular esquerda. Observar também a presença de áreas de infarto e fístulas, e a fibroelastose na região subendocárdica do ventrículo esquerdo.

3.3 Análise Morfométrica

Amostras transmurais dos espécimes conservados em formol foram retiradas da via de entrada e da parede livre do ventrículo direito (Fig. 2) e submetidas a processamento histológico convencional para posterior análise microscópica. Dos blocos de parafina obtiveram-se cortes de 5 micrômetros (μm) utilizando-se um micrótomo Leica® RM 2145.

Os cortes fixados em lâminas de vidro, após secagem, foram corados com as colorações de hematoxilina e eosina (HE) e Sirius red (picro-sírius).

3.3.1 Avaliação do diâmetro dos cardiomiócitos e dos núcleos:

Realizados nas lâminas com coloração de HE, sempre medidos no menor diâmetro da fibra, perpendicularmente e ao nível do núcleo. Com uma objetiva de 40X (Fig. 23), foram medidas 60 células por área, excluindo-se células com borda mal definida e mais de 10 células por campo. O número de cardiomiócitos a serem medidos foi estimado por meio de estudo da evolução da média e variância de 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180 e 200 observações. Optou-se por 60 observações, por não haver diferença significativa.

No total foram medidos 14.400 miócitos e 14.400 núcleos em 7.200 células nos Grupos I e II. No grupo controle, 3.640 miócitos e 3.640 núcleos em 1.820 células.

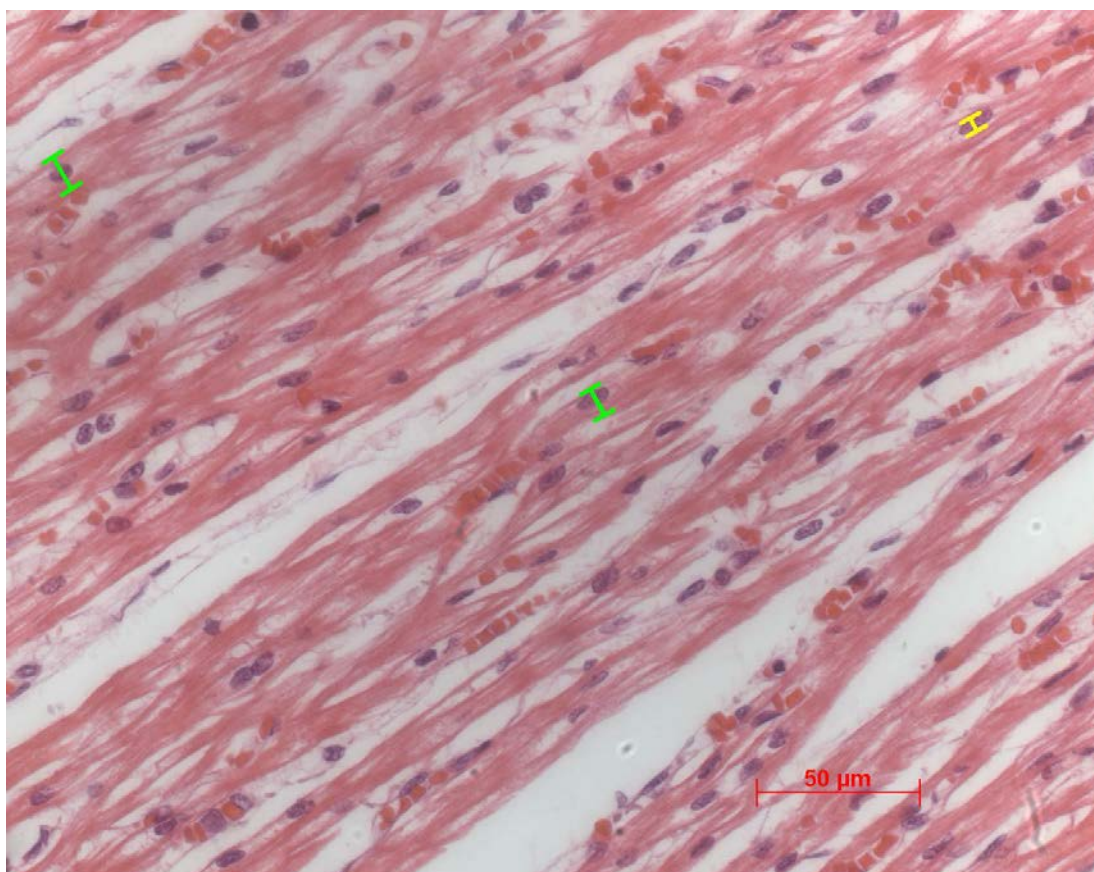


Fig. 23. Corte histológico com a coloração HE. Escala menor (em amarelo), medida de núcleo; escalas maiores (em verde), medida de miócitos. Escala de 50 μ m.

O aumento microscópico foi de 400x, e as medidas foram realizadas com auxílio de sistema computadorizado, Quantimet® Leica® versão 500.

3.3.2 Análise quantitativa do colágeno no interstício do miocárdio

Realizada nas lâminas coradas pela coloração de picro-sírius, pela determinação da fração da área ocupada por colágeno intersticial no miocárdio, com aumento de 400x, excluindo-se áreas de fibrose perivascular em vasos maiores que 30 μ m, com edição pelo programa Axion Vision® (Carl Zeiss®).

Cada lâmina foi dividida arbitrariamente em 3 segmentos de mesmo tamanho, chamados de área epicárdica (EPI), mesocárdica (MESO) e endocárdica (ENDO), comparando-se as percentagens médias de 30 campos por região em cada caso, e entre a via de entrada e parede livre do VD. O número de cardiomiócitos a serem medidos foi estimado por meio de estudo da evolução da média e variância de 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180 e 200 observações. Optou-se por 30 observações, quando houve estabilização da média. A Fig. 24 mostra uma lâmina corada pelo picro-sírius, na qual o colágeno apresenta aspecto vermelho e o miocárdio, amarelo palha. Os locais em branco são áreas de retração.

No total foram observados 7.200 campos nos grupos I e II.

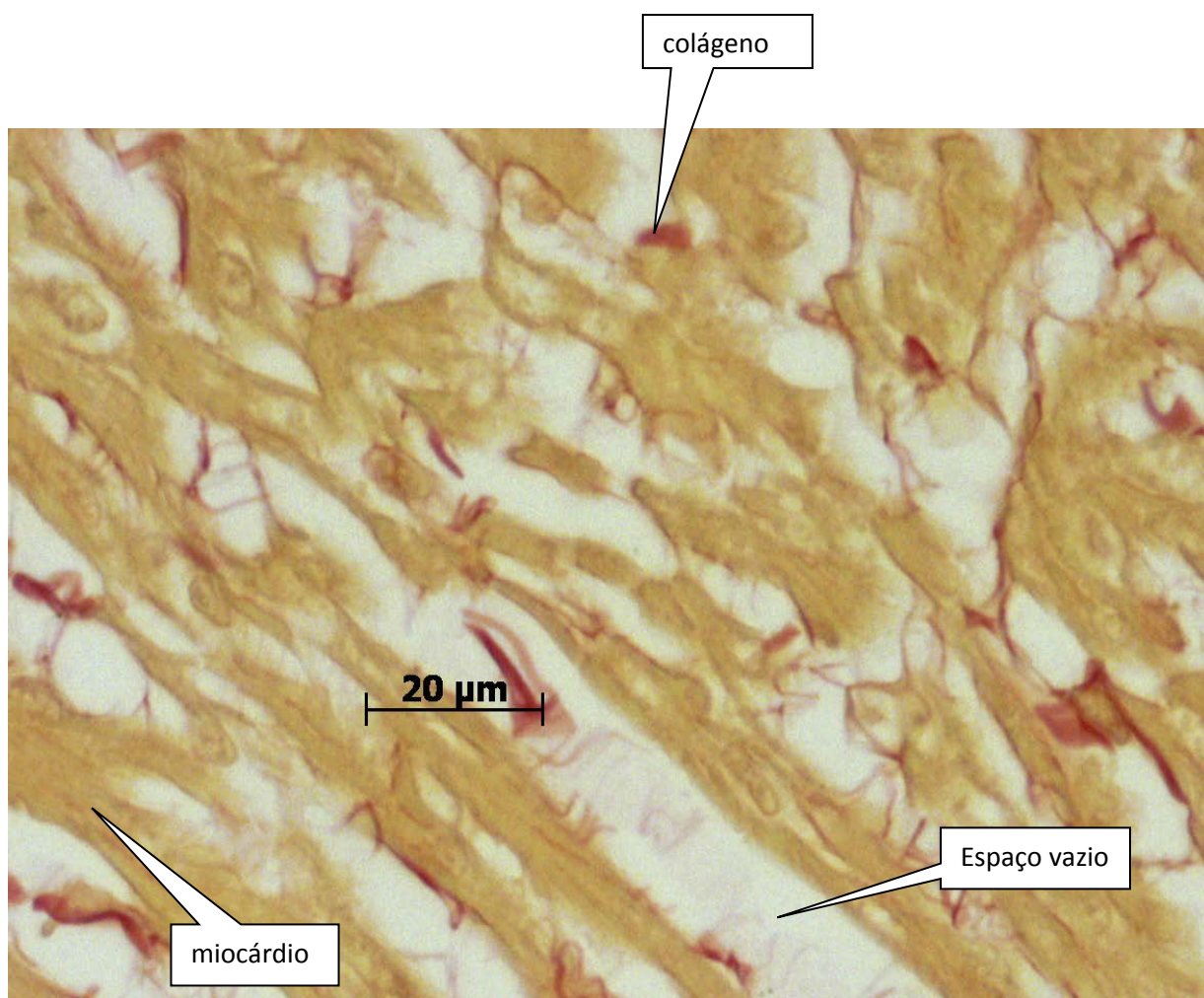


Fig. 24. Corte histológico com a coloração de picrosirius, antes da aquisição da imagem pelo programa Axoin Vision®.

A Fig. 25 mostra o colágeno sendo marcado em vermelho vivo na primeira fase do programa Axion Vision®. A Fig. 26 representa o miocárdio sendo identificado em verde, segunda fase.

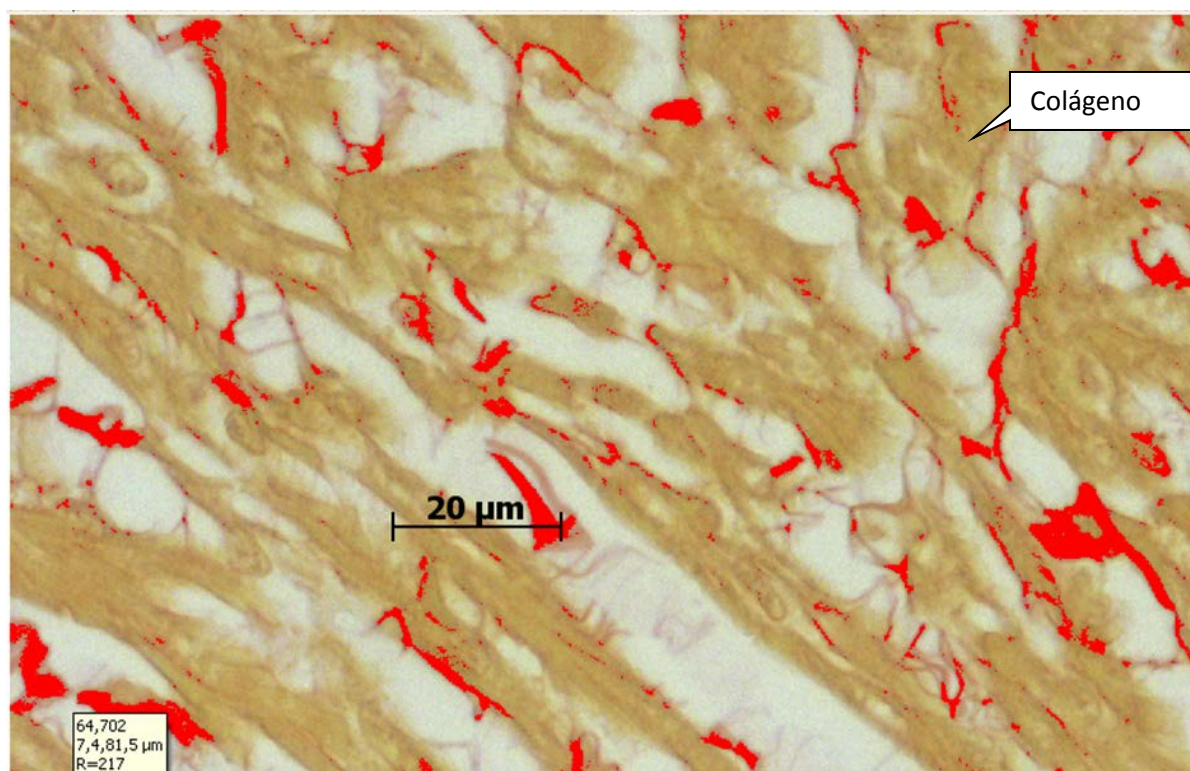


Fig. 25. Corte Histológico com a coloração de picro-sírius mostrando seleção de área de colágeno, em vermelho, pelo programa Axion Vision®. Mesmo campo microscópico da Fig. 24.

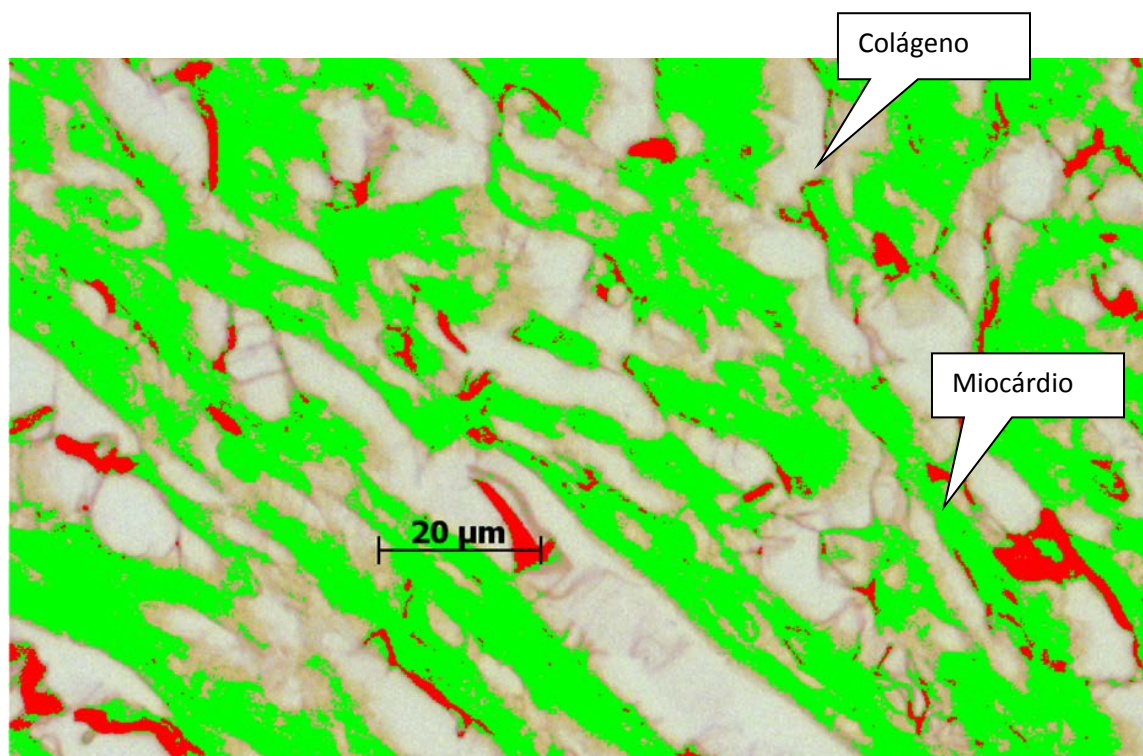


Fig. 26. Corte Histológico com a coloração de picro-sírius mostrando seleção de área de miocárdio, em verde, pelo programa Axion Vision®. Mesmo campo microscópico das Figs. 24 e 25.

O programa Axion Vision® calcula a área ocupada pelas duas fases, excluindo as áreas não coradas ou excluídas manualmente (quando observados artefatos ou áreas de fibrose maiores que 30 μm, Fig. 27), e fornece o percentual de colágeno em relação ao miocárdio.

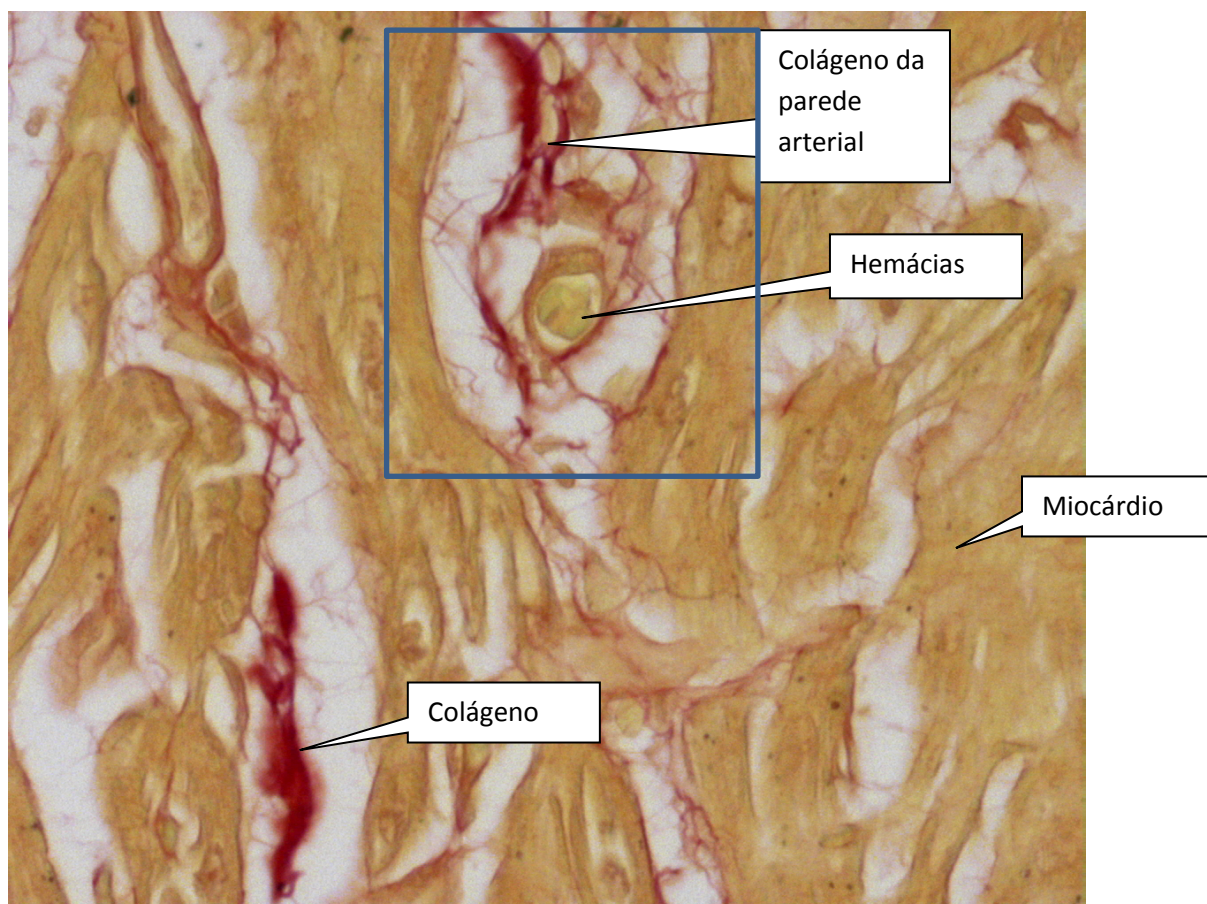


Fig. 27. Arteríola miocárdica. A seta indica uma arteríola com hemácias (verde claro) no interior da luz e colágeno da parede arterial. Estes elementos foram excluídos da medida, área no interior da moldura. Observar o colágeno e o miocárdio mensurados.

3.4 Análise estatística

Os dados foram analisados com o auxílio do programa Sigma Stat versão 3.5. Foram determinadas as médias, medianas e desvios-padrão das variáveis contínuas. Diferenças entre grupos foram testadas pelo teste t de student ou ANOVA, ou ainda pelo teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis, de acordo com a distribuição normal ou não dos dados. Foi utilizado o teste do qui quadrado para avaliar a associação entre variáveis qualitativas, e as correlações foram testadas pelo teste de Spearman. As médias do percentual total de colágeno foram feitas pela análise de variância (teste F) e, aplicado o teste de comparações múltiplas de Tukey entre cada dois grupos, o nível de significância considerado foi de 5%.

4 Resultados

O grupo controle foi composto por nove corações de pacientes falecidos no período neonatal e submetidos à necrópsia, sem causas cardíológicas que fossem determinantes de seu óbito (Tab. 1).

Tab. 1. Idade e causa mortis do grupo controle. Insuf.: insuficiência. Resp. Respiratória.

autópsia	idade (d)	causa mortis	doença principal
VO1794/9	13	insuf resp	membrana hialina
VO1613/9	12	insuf resp	membrana hialina
VO1823/9	3	insuf resp	aspiração meconial
HC769/99	0	indeterminad	natimorto
HC276/99	14	ictericia neonatal	kernicterus
VO1126/9	12	insuf resp	membrana hialina
VO1071/9	0	indeterminada	natimorto
VO850/94	0	indeterminada	anóxia neonatal
VO1312/9	12	insuf resp	membrana hialina

Os grupos I e II foram compostos por 33 corações com SCEH, nove com Atresia Mitral e Atresia Aórtica (AMAA), 27,2%; treze com Atresia Mitral e Estenose Aórtica (AMEA), 39,3% e onze com Estenose Mitral e Estenose Aórtica (EMEA) 33,3%. Não foi observado nenhum caso com Atresia Mitral e Estenose Aórtica.

Quatorze pacientes eram do gênero feminino (42,2%) e nove (27,2%) haviam sido submetidos a um procedimento cirúrgico tipo Levitski, com bandagem de artérias pulmonares, ligadura de ducto arterioso e anastomose de tubo da artéria pulmonar para a aorta descendente em três casos (Fig. 28), cinco com cirurgia do tipo Norwood (Fig. 29) e um com procedimento híbrido.

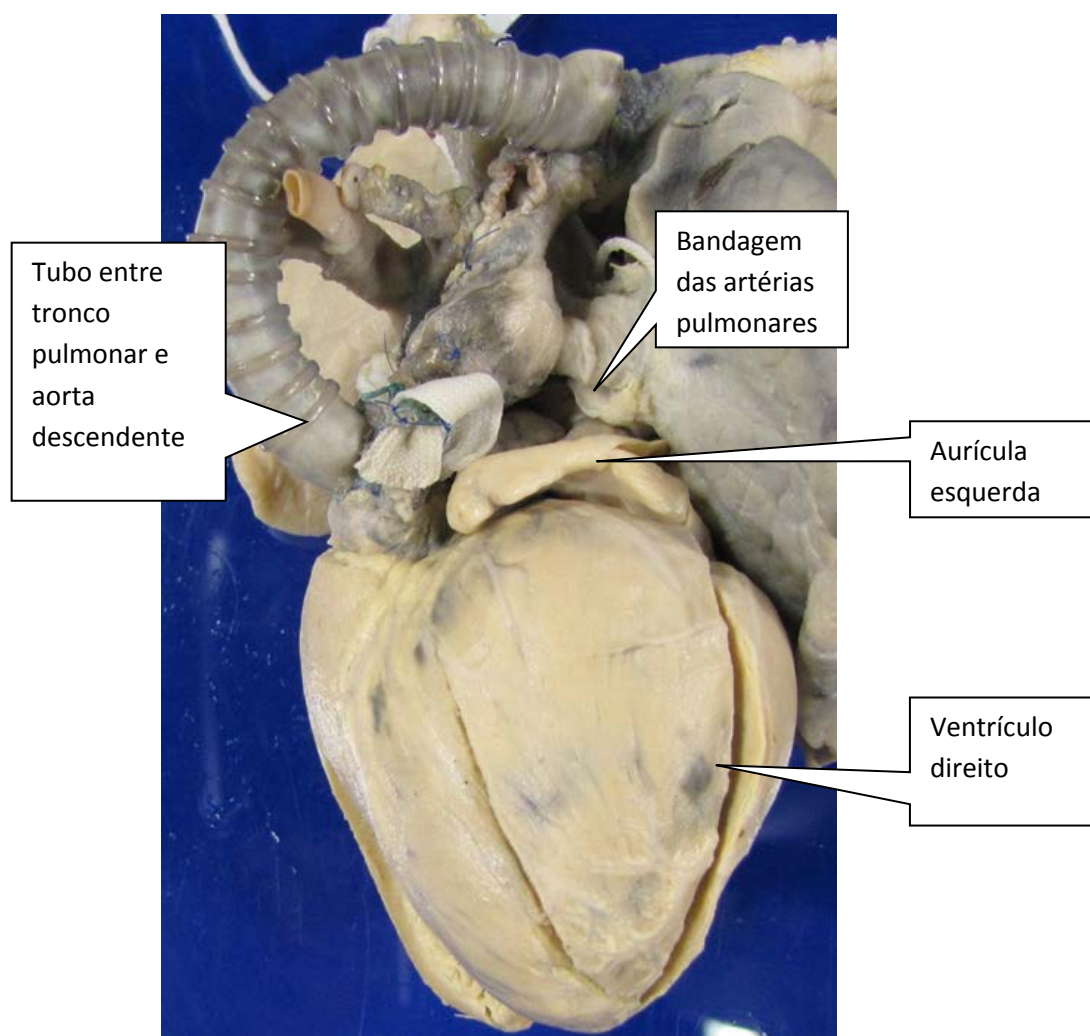


Fig. 28. Cirurgia tipo Levitski, com bandagem de artérias pulmonares, ligadura de ducto arterioso (não demonstrado) e anastomose de tubo do tronco pulmonar para a aorta descendente.

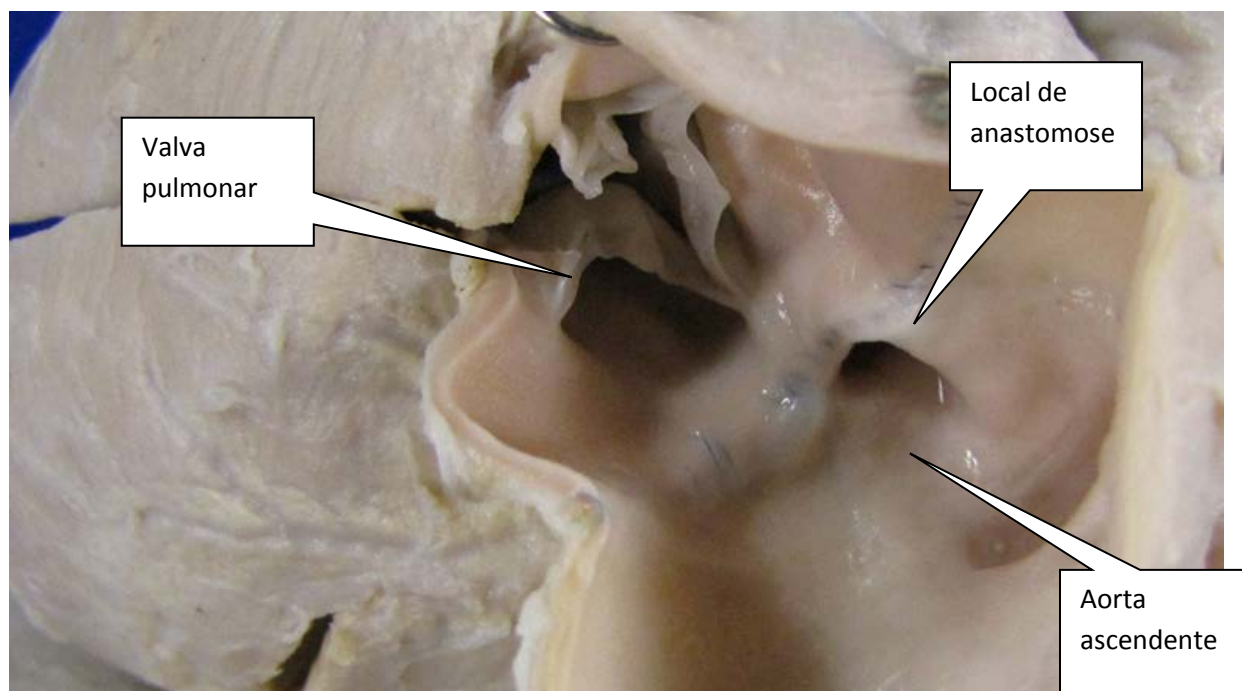


Fig. 29. Cirurgia tipo Norwood. Observar local de anastomose entre tronco pulmonar com aorta ascendente, com sutura já endotelizada. A valva pulmonar é anatomicamente normal e o local da anastomose da aorta com a artéria pulmonar é pérvio.

A tabela 2 resume os dados de sexo, idade em dias, tipo morfológico e cirurgia prévia dos grupos I e II.

Tab. 2. Grupos I e II, F.: Feminino; M.: Masculino; AMAA Atresia Mitral e Atresia Aórtica; EMAA: Estenose Mitral e Atresia Aórtica; EMEA: Estenose Mitral e Estenose Aórtica

Caso	Sexo	Idade em dias	Cirurgia	Tipo morfológico
5685	F	1	N	AMAA
21288	F	3	N	AMAA
35183	M	6	N	AMAA
284	M	8	N	AMAA
23886	M	13	S	AMAA
3606	M	14	N	AMAA
19202	M	16	N	AMAA
9584	M	27	N	AMAA
34994	F	30	N	AMAA
3607	M	1	N	EMAA
8192	F	2	N	EMAA
34386	F	3	N	EMAA
37389	M	4	N	EMAA
11284	F	5	N	EMAA
20287	F	6	N	EMAA
26087	F	10	N	EMAA
2091	M	11	S	EMAA
10000	F	12	N	EMAA
21497	F	15	S	EMAA
10390	M	19	S	EMAA
6390	M	30	S	EMAA
19996	F	30	N	EMAA
16983	M	0	N	EMEA
8998	F	5	N	EMEA
24796	M	7	N	EMEA
29995	M	7	N	EMEA
8704	F	8	S	EMEA
16203	M	9	N	EMEA
194	M	9	N	EMEA
41687	M	12	S	EMEA
32991	M	16	S	EMEA
13996	M	30	N	EMEA
3088	F	30	S	EMEA

4.1 Características qualitativas

Quando comparamos os dois grupos em estudo (AM e EM), observamos que não há diferença entre eles quanto ao sexo ($\chi^2 = 0,42$; $P=0,518$). A tabela 3 mostra essa distribuição.

Tab. 3. Distribuição por sexo. AM: atresia mitral; EM: estenose mitral

			SEXO		Total
			Feminino	Masculino	
GRUPO	AM	N	3	6	9
		% dentro do GRUPO	33.3%	66.7%	100.0%
	EM	N	11	13	24
		% dentro do GRUPO	45.8%	54.2%	100.0%
Total		N	14	19	33
		% dentro do GRUPO	42.4%	57.6%	100.0%

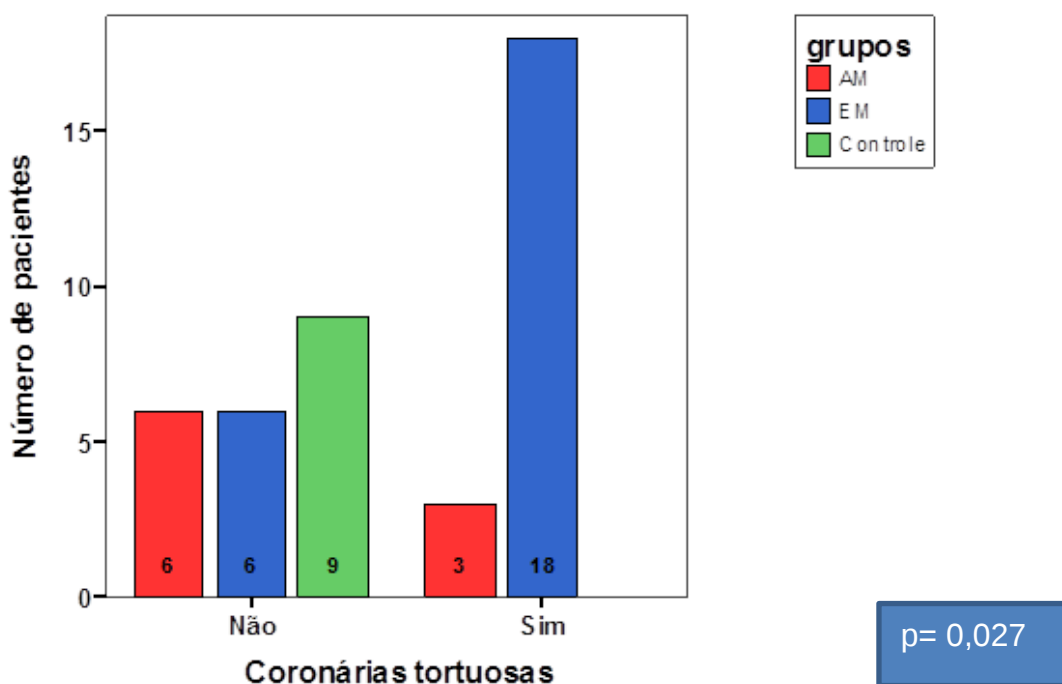
Não houve diferença significativa entre os dois grupos com SCEH nas variáveis Cirurgia prévia e características do septo interatrial.

A fibroelastose não foi observada no grupo I (AMAA). Dezoito pacientes apresentavam característica de infarto, quatro no grupo AMAA.

Encontramos associação significativa entre grupo e presença de coronárias tortuosas ($\chi^2 = 4,911$; $P=0,027$). A Tabela 4 e o Gráfico 1 mostram essa distribuição, que demonstra a predominância de coronárias tortuosas no grupo EM.

Tab. 4. Coronárias tortuosas. AM: atresia mitral; EM : estenose mitral

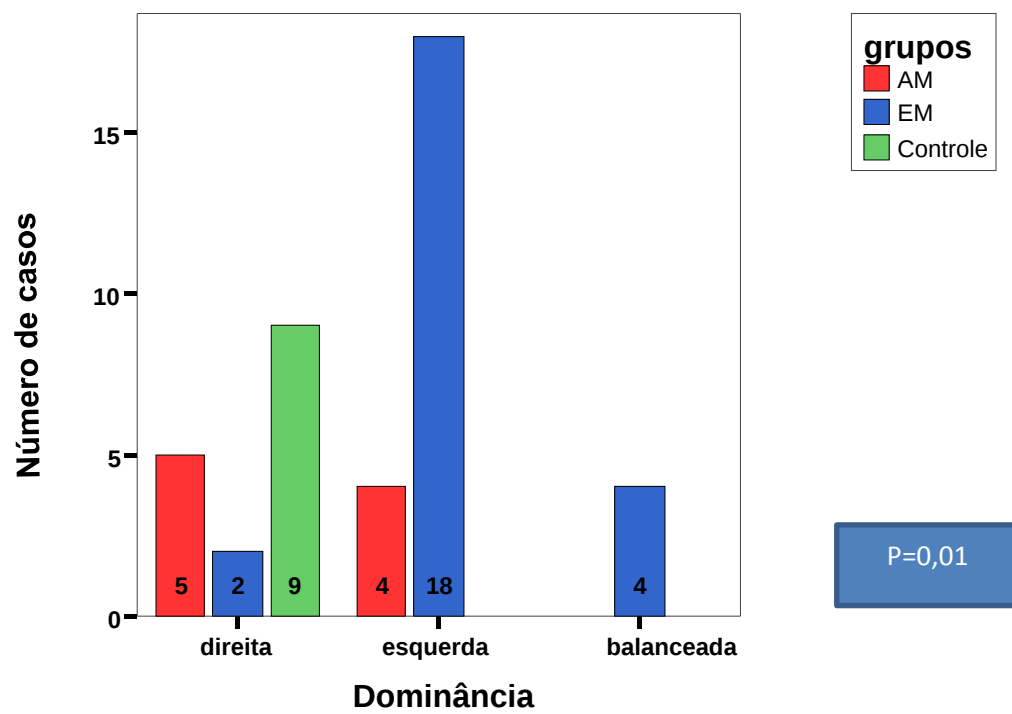
			Coronárias tortuosas		Total
			Não	Sim	
GRUPO	AM	N	6	3	9
		% dentro do GRUPO	66.7%	33.3%	100.0%
	EM	N	6	18	24
		% dentro do GRUPO	25.0%	75.0%	100.0%
Total		N	12	21	33
		% dentro do GRUPO	36.4%	63.6%	100.0%

**Gráf. 1. Tortuosidade coronariana.** Número de casos de cada grupo apresentando ou não tortuosidade coronariana. O grupo controle não apresentou este achado e nos corações com SCEH, o grupo EM apresentou diferença significativa em comparação com o grupo AM ($p = 0,027$). AM: atresia mitral; EM: estenose mitral.

Também encontramos associação significativa entre grupo e dominância coronariana ($\chi^2= 9,298$; $P=0,01$). A dominância esquerda estava presente em 75% dos casos de EM, e a mista só apareceu em EM. A Tabela 5 o e Gráfico 2 demonstram a distribuição dos dados.

Tab. 5. Dominância coronariana. AM: atresia mitral; EM estenose mitral

			Dominância			Total
			Direita	Esquerda	Balanceada	
GRUPO	AM	N	5	4	0	9
		% dentro do GRUPO	55.6%	44.4%	.0%	100.0%
	EM	N	2	18	4	24
		% dentro do GRUPO	8.3%	75.0%	16.7%	100.0%
Total		N	7	22	4	33
		% dentro do GRUPO	21.2%	66.7%	12.1%	100.0%



Gráf. 2. Dominância coronariana. Número de casos de cada grupo e o padrão de dominância coronariana. Na SCEH a dominância coronariana esquerda é a forma predominante ($p=0,01$) AM: atresia mitral; EM: estenose mitral.

4.2 Características quantitativas

Quando testamos a existência de diferenças entre os dois grupos para as variáveis quantitativas, através do teste de Mann-Whitney, observamos que não existe significância estatística em todas elas, a saber:

- Idade
- Diâmetro tricúspide
- Comprimento da via de entrada do ventrículo direito
- Diâmetro da aorta ascendente
- Diâmetro do arco aórtico
- Diâmetro do istmo aórtico
- Diâmetro da aorta descendente

4.3 Correlações

Quando analisamos as correlações entre as variáveis quantitativas (idade, anel mitral, VE cavidade, diâmetro tricúspide, comprimento da via de entrada do VD, aorta ascendente, arco aórtico, istmo aórtico e aorta descendente) pelo teste não paramétrico de Spearman, em cada grupo separadamente, observamos que:

- No grupo AM encontramos correlação significativa entre o diâmetro da aorta descendente e do arco aórtico ($r=0,692$;

$P=0,039$) e entre o diâmetro da aorta descendente e o istmo aórtico ($r=0,796$; $P=0,010$). Todas as outras variáveis quantitativas analisadas não mostram correlação significativa.

- No grupo EM há correlação significativa entre as variáveis:
Anel mitral e comprimento via de entrada de VD ($r=0,523$; $p=0,045$);
Anel mitral e istmo aórtico ($r=0,692$; $p=0,003$);
Cavidade do VE e diâmetro da aorta ascendente ($r=0,643$; $p=0,010$);
Diâmetro do arco aórtico e istmo aórtico ($r=0,678$; $p=0,001$);
Aorta ascendente e aorta arco ($r=0,444$; $p=0,044$);

Não encontramos correlação significativa entre todas as outras variáveis, inclusive entre anel mitral e comunicação interatrial ($r=0,177$; $p=0,496$).

- No grupo Controle há correlação significativa apenas entre os diâmetros dos anéis mitral tricúspide ($r=0,751$; $P=0,020$).

4.4 Comparações com o grupo controle

4.4.1 Características qualitativas

Não houve associação significativa entre os três grupos em relação à presença de septo interatrial intacto ($\chi^2 = 1,274$; $p = 0,529$). A Tabela 6 apresenta esses dados. A média do tamanho da comunicação interatrial do Grupo AM foi de 4,25mm e do grupo EM, de 5,14mm ($p = 0,36$).

Tab. 6. Septo interatrial íntegro. AM: atresia mitral; EM: estenose mitral.

			Septo intacto		Total
			Não	Sim	
GRUPO	AM	N	9	0	9
		% entre GRUPO	100,0%	0%	100,0%
	EM	N	20	3	23
		% entre GRUPO	87,0%	13,0%	100,0%
	Controle	N	8	1	9
		% entre GRUPO	88,9%	11,1%	100,0%
Total		N	37	4	41
		% entre GRUPO	90,2%	9,8%	100,0%

4.4.2 Características quantitativas

Essas variáveis foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis (não-paramétrico) e os resultados estão apresentados nas Tabelas 7 e 8.

Pode-se verificar que o anel mitral é significativamente maior nos controles, assim como a cavidade do VE, diâmetro da aorta ascendente e diâmetro do arco aórtico. (Gráficos 3 a 8).

Quando a cavidade ventricular esquerda é mensurável no grupo AM, não apresenta diferença significativa em comparação com o grupo EM.

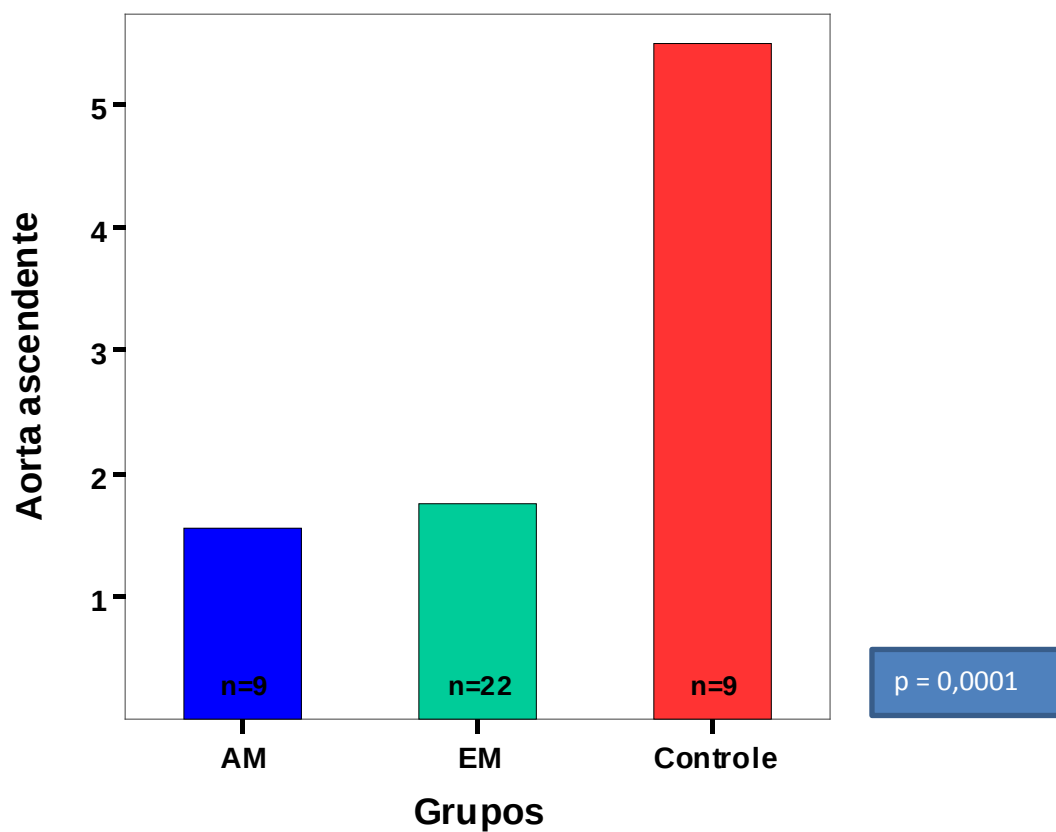
As outras variáveis não mostraram diferenças significativas entre os grupos e o controle.

Tab. 7. Características morfológicas quantitativas significativas. AM: atresia mitral; EM: estenose mitral; VE: ventrículo esquerdo. Medidas em mm.

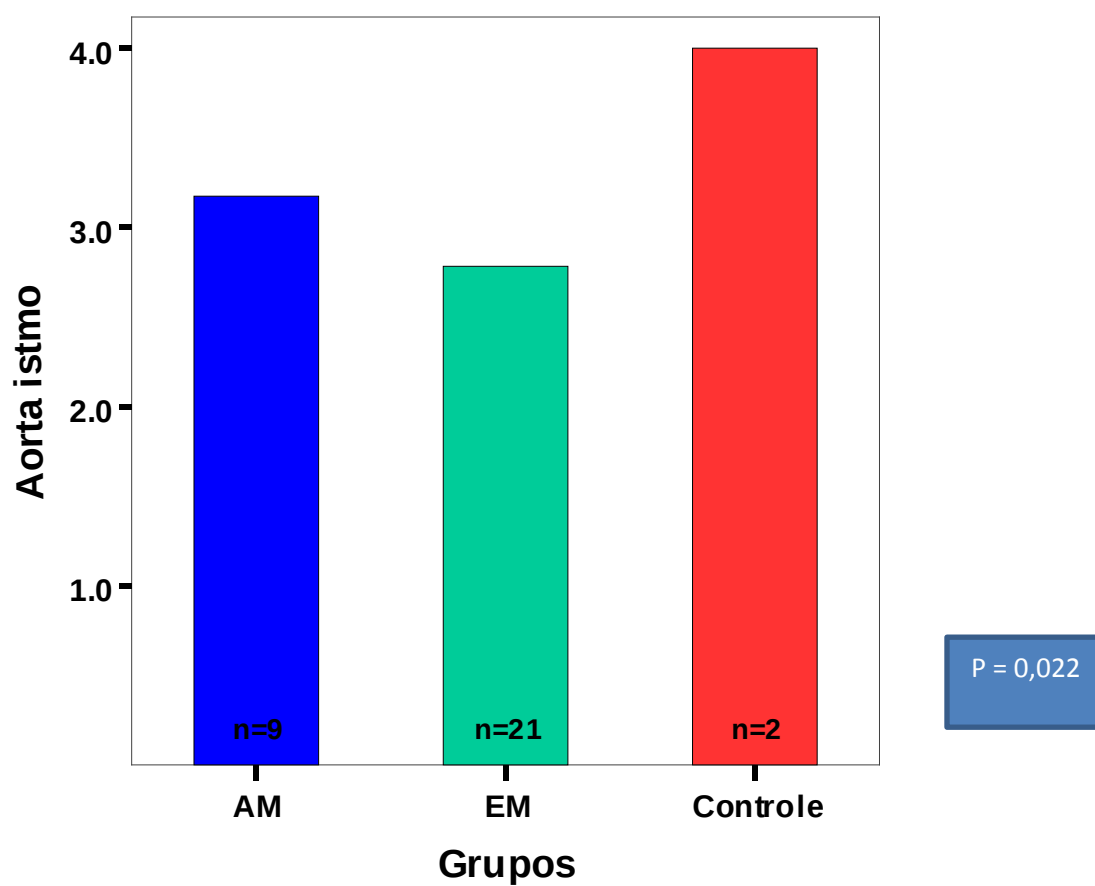
		N	Média	Desvio padrão	Kruskal-Wallis	p
cavidade do VE	AM	4	7,750	4,19	17,163	0,0001
	EM	16	8,438	5,11		
	Controle	9	23,444	3,28		
Aorta ascendente	AM	9	1,56	0,39	20,649	0,0001
	EM	22	1,75	0,82		
	Controle	9	5,50	2,00		
arco aórtico	AM	9	3,17	0,50	7,637	0,022
	EM	21	2,79	0,53		
	Controle	2	4,00	0,00		

Tab. 8. Características morfológicas quantitativas não significativas:
 AM: atresia mitral; EM: estenose mitral; VD: ventrículo direito.
 Medidas em mm. Nenhuma peça do grupo controle apresentava istmo aórtico.

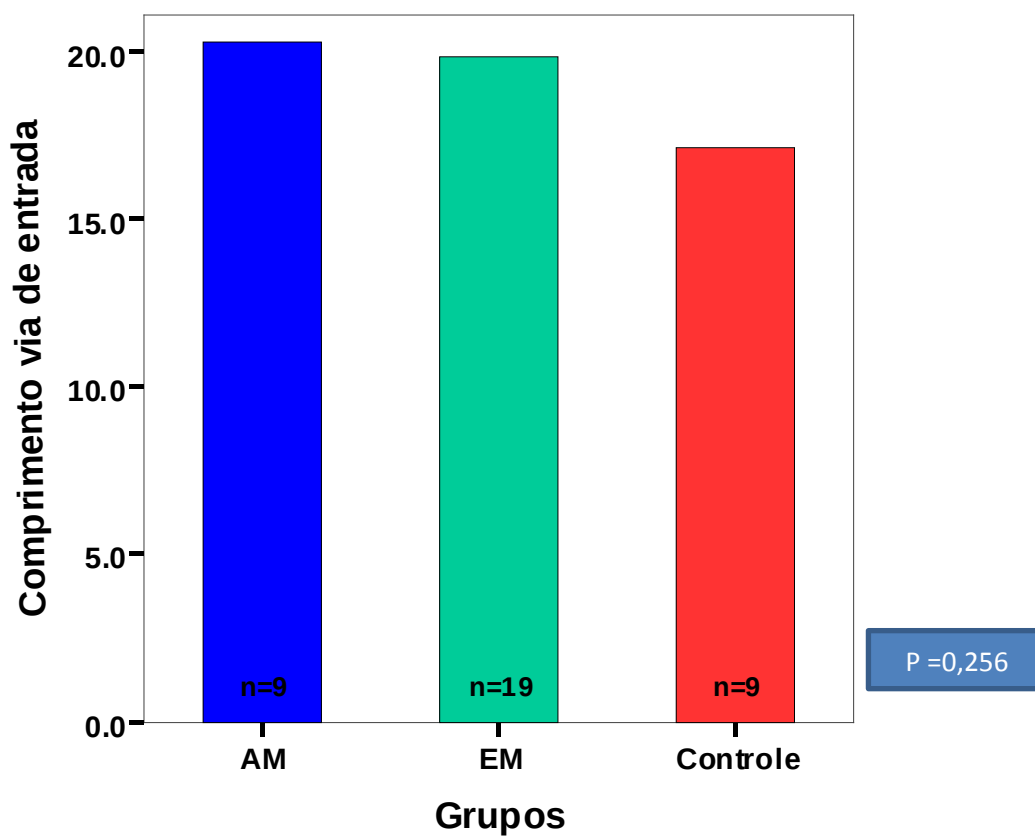
		N	Média	Desvio padrão	Kruskal-Wallis	P
Idade (dias)	AM	9	13,11	10,08	1,629	0,443
	EM	24	11,71	9,56		
	Controle	9	7,33	6,34		
Diâmetro tricúspide	AM	9	8,33	2,23	2,962	0,227
	EM	23	8,78	1,78		
	Controle	9	7,56	1,59		
Comprimento via de entrada do VD	AM	9	20,278	5,93	2,724	0,256
	EM	19	19,842	5,44		
	Controle	9	17,111	2,76		
Istmo aórtico	AM	9	1,72	0,26	Não realizado	
	EM	21	1,79	0,43		
	Controle	0				
Aorta descendente	AM	9	4,72	0,79	3,044	0,218
	EM	22	4,16	0,81		
	Controle	2	4,50	0,71		



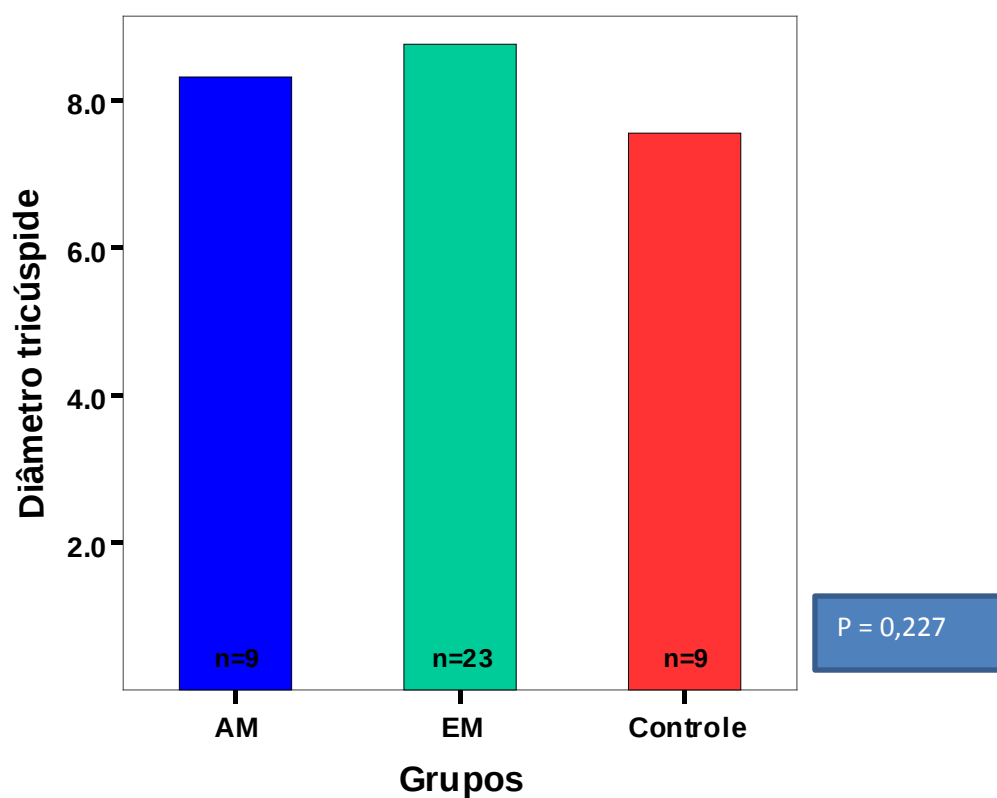
Gráf. 3. Diâmetro da aorta ascendente nos grupos. Não há diferença significativa no diâmetro da aorta ascendente entre os grupos EM e AM. AM: atresia mitral; EM: estenose mitral, medido em mm.



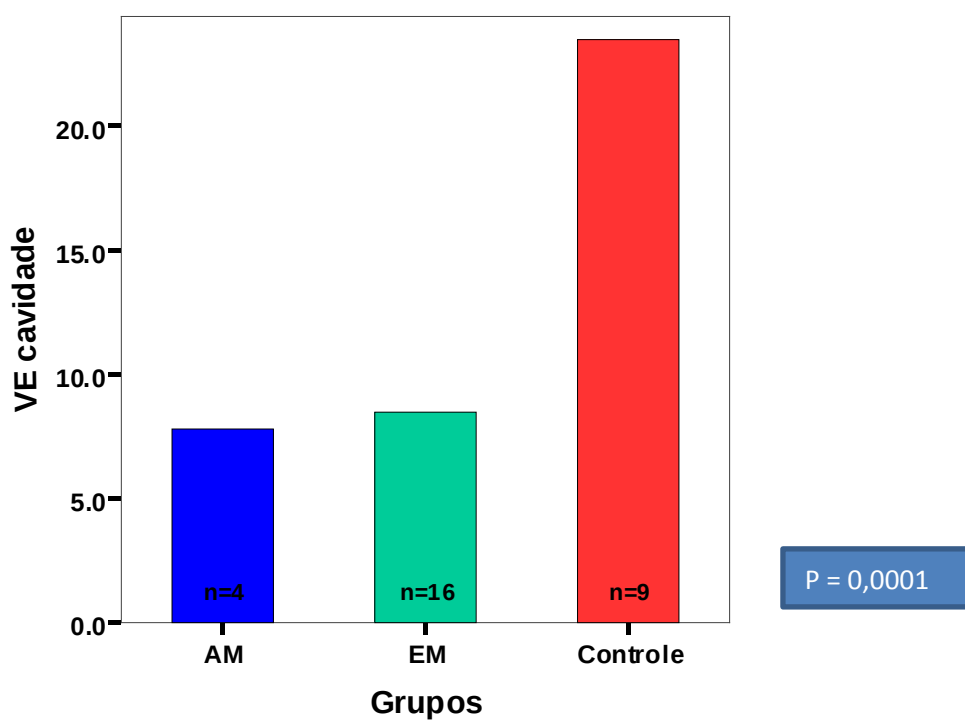
Gráf. 4. Diâmetro do arco aórtico. Não há diferença significativa entre os grupos com SCEH. AM: atresia mitral; EM: estenose mitral, medido em mm.



Gráf. 5. Comprimento da via de entrada do VD. Não há diferença significativa entre os grupos. AM: atresia mitral; EM: estenose mitral, medido em mm.



Gráf. 6. Diâmetro valvar tricúspide. Não há diferença significativa entre os grupos. AM: atresia mitral; EM: estenose mitral, medido em mm.



Gráf. 7. Diâmetro da cavidade ventricular esquerda. Quando existe uma cavidade ventricular esquerda mensurável na AM, não há diferença significativa em seu tamanho em comparação com o grupo EM. AM: atresia mitral; EM: estenose mitral; VE: ventrículo esquerdo, medido em mm.

4.5 Análise dos Miócitos – Coloração HE

Foram analisadas pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (K-W) as quatro variáveis medidas nos três grupos em estudo (AMAA, EMAA/EMEA e controle). As quatro medidas são: diâmetro dos miócitos da parede livre do ventrículo direito, diâmetro dos núcleos de miócitos da parede livre do ventrículo direito, diâmetro dos miócitos da via de entrada do ventrículo direito e diâmetro dos núcleos de miócitos da via de entrada do ventrículo direito. A Tabela 9 apresenta esses resultados.

Tab.9. Médias, desvios padrão e os resultados do teste Kruskal-Wallis (e respectiva probabilidade P). AM atresia mitral, EM: estenose mitral; AA: atresia aórtica; EA: estenose aórtica, medido em μm .

		N	Média	Desvio padrão	K-W	P
Parede livre-miócito	AMAA	9	11.00	0.71	7,34	0,025
	EMAA/EMEA	24	10.66	0.85		
	Controle	9	10.17	0.38		
Parede livre-núcleo	AMAA	9	5.61	0.63	1,74	0,419
	EMAA/EMEA	24	5.52	0.67		
	Controle	9	5.80	0.22		
Via de entrada-miócito	AMAA	9	10.49	1.01	5,62	0,060
	EMAA/EMEA	24	10.41	0.97		
	Controle	9	9.88	0.43		
Via de entrada-núcleo	AMAA	9	5.20	0.61	1,67	0,434
	EMAA/EMEA	24	5.43	0.65		
	Controle	9	5.57	0.46		

Como pode ser observado na tabela acima, somente os diâmetros dos miócitos da parede livre foram significativamente diferentes quando comparados os três grupos ($P=0,025$). Assim, foi realizado o teste de comparações múltiplas de Student-Newman-Keuls (cada duas variáveis) para essa medida. O resultado desse teste mostrou que não existe diferença significativa entre o grupo AM e o grupo EM ($P=0,427$), porém existe diferença significativa entre AM e controle ($P=0,011$) e entre EM e controle ($P=0,023$). Ou seja, o grupo controle difere dos outros dois grupos, mas os dois grupos com SCEH não diferem entre si.

O Gráfico 8 ilustra as médias dos diâmetros dos miócitos da parede livre nos três grupos estudados.

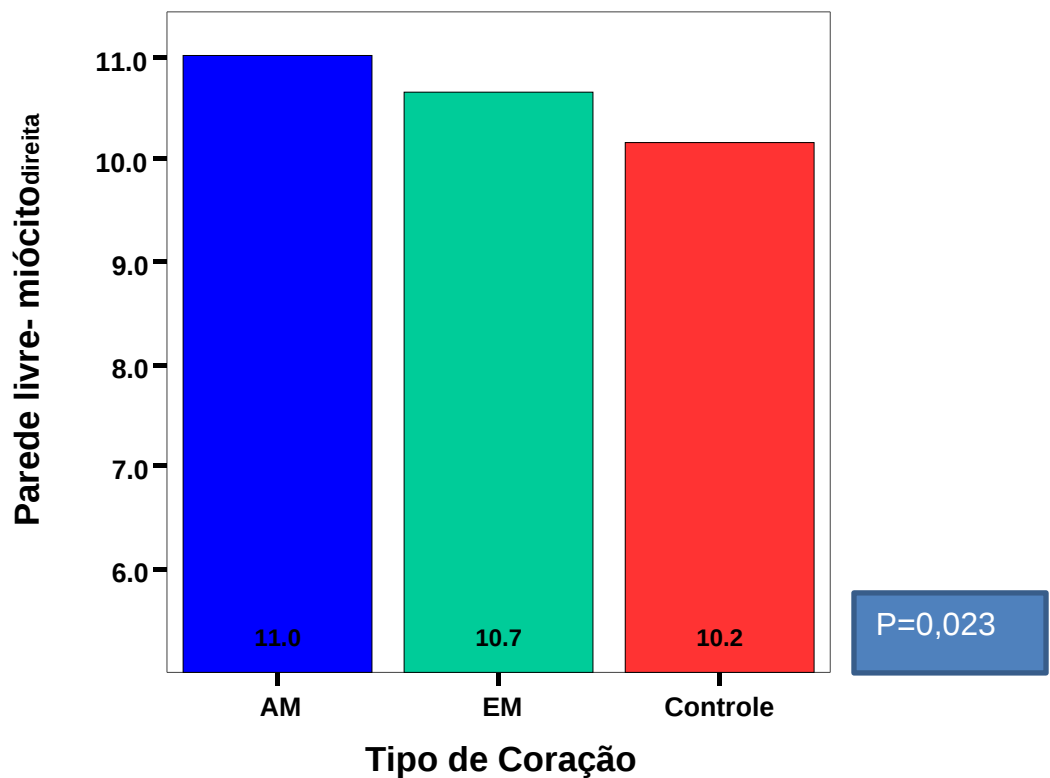


Gráfico 8. Diâmetro médio dos miócitos da parede livre. Não existe diferença significativa entre o grupo AM e o grupo EM ($P=0,427$), porém existe diferença significativa entre AM e controle ($P=0,011$) e entre EM e controle ($P=0,023$). O grupo controle difere dos dois grupos e os dois grupos com SCEH não diferem entre si. AM: atresia mitral; EM: estenose mitral, medido em μm .

1. 4.6 Percentuais de Colágeno

Quando comparamos as médias do percentual total de colágeno nos três grupos (Controle, EM e AM) pela análise de variância (teste F) observamos que elas diferem entre si.

O teste de comparações múltiplas de Tukey realizado a seguir entre cada dois grupos mostra ainda que o grupo controle difere de EM e de AM, e que EM difere de AM, sendo que os três testes têm valor de $P < 0,001$. (Tab.10 e Gráf.9).

Tab.10. Percentual de colágeno por grupo. A tabela mostra as médias e desvios padrão do percentual de colágeno nos três grupos e teste de análise de variância (F).

Colágeno	N	Média	DP	Teste F	P
Controle	48	2,85	1,35	36,419	< 0,0001
EM	138	5,21	2,42		
AM	54	7,14	3,46		
Total	240	5,17	2,89		

4.6.1 Comparação entre a via de entrada e a parede livre do VD

A seguir, comparamos o percentual de colágeno nas duas regiões (via de entrada e parede livre) em cada grupo, através do teste 't' de Student. Os resultados se encontram nas tabelas 2, 3 e 4, e mostram que as médias não diferem nas duas regiões, em todos os tipos de coração. (Tabs 11 a 13 e Gráf. 9).

Tab.11. Percentual de colágeno por região do grupo controle. A tabela mostra as médias e desvios padrão do percentual de colágeno e respectivo teste 't' no grupo Controle.

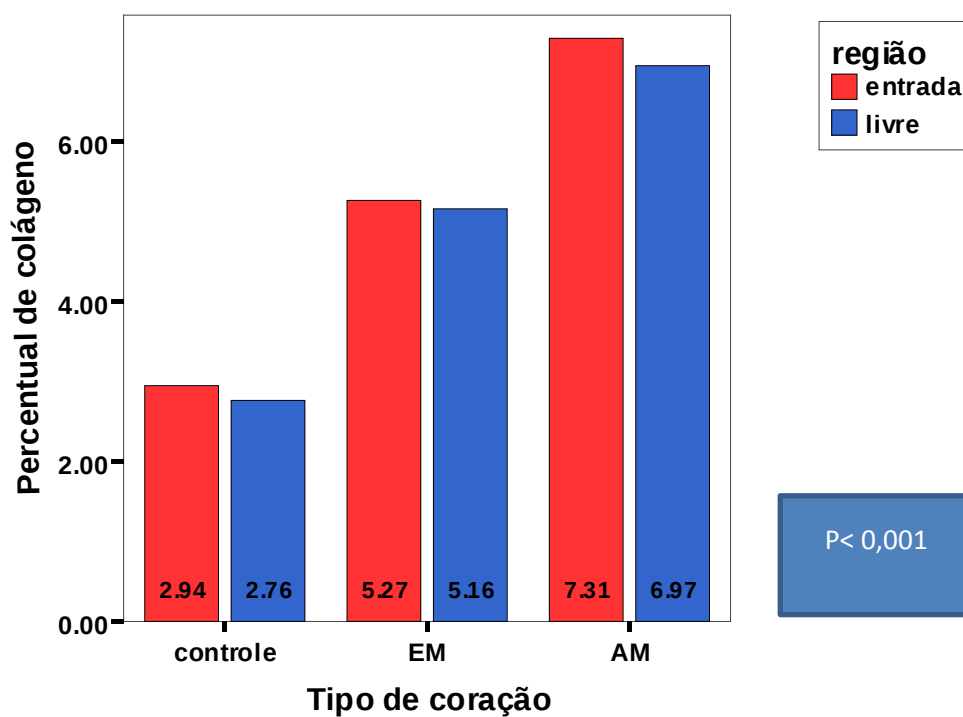
GRUPO = Controle					
	Região	N	Média	Desvio padrão	Teste t
COLÁGENO	Entrada	24	2,94	1,22	t =0,454
	Livre	24	2,76	1,50	P=0,652

Tab.12. Percentual de colágeno por região do grupo EM. A tabela mostra as médias e desvios padrão do percentual de colágeno e respectivo teste 't' no grupo EM.

GRUPO = EM					
	Região	N	Média	Desvio padrão	Teste t
COLÁGENO	Entrada	69	5,27	2,45	t =0,271 P=0,787
	Livre	69	5,16	2,41	

Tab.13. Percentual de colágeno por região do grupo AM. A tabela mostra as médias e desvios padrão do percentual de colágeno e respectivo teste 't' no grupo AM.

GRUPO = AM					
	Região	N	Média	Desvio padrão	Teste t
COLÁGENO	Entrada	27	7,31	3,59	t =0,362 P=0,719
	Livre	27	6,97	3,38	



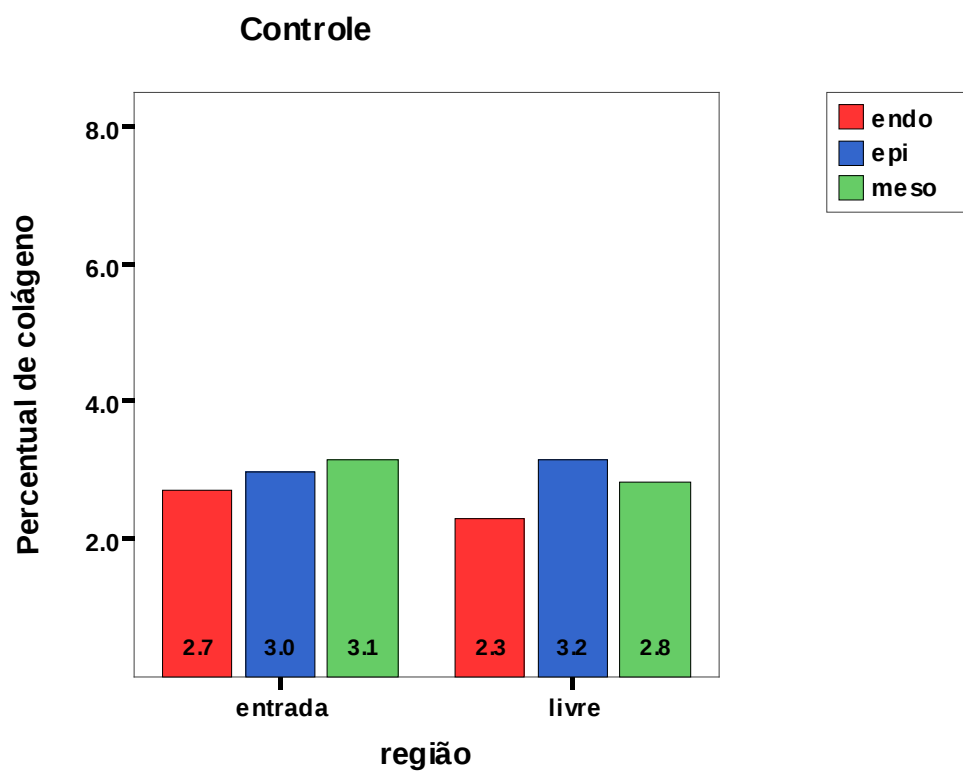
Gráf. 9. Médias do percentual de colágeno nos três grupos, separadas por regiões. Não há diferença significativa entre as regiões de cada grupo, porém cada grupo apresenta diferença significativa entre si.

4.6.2 Comparações entre as regiões endocárdica, epicárdica e mesocárdica

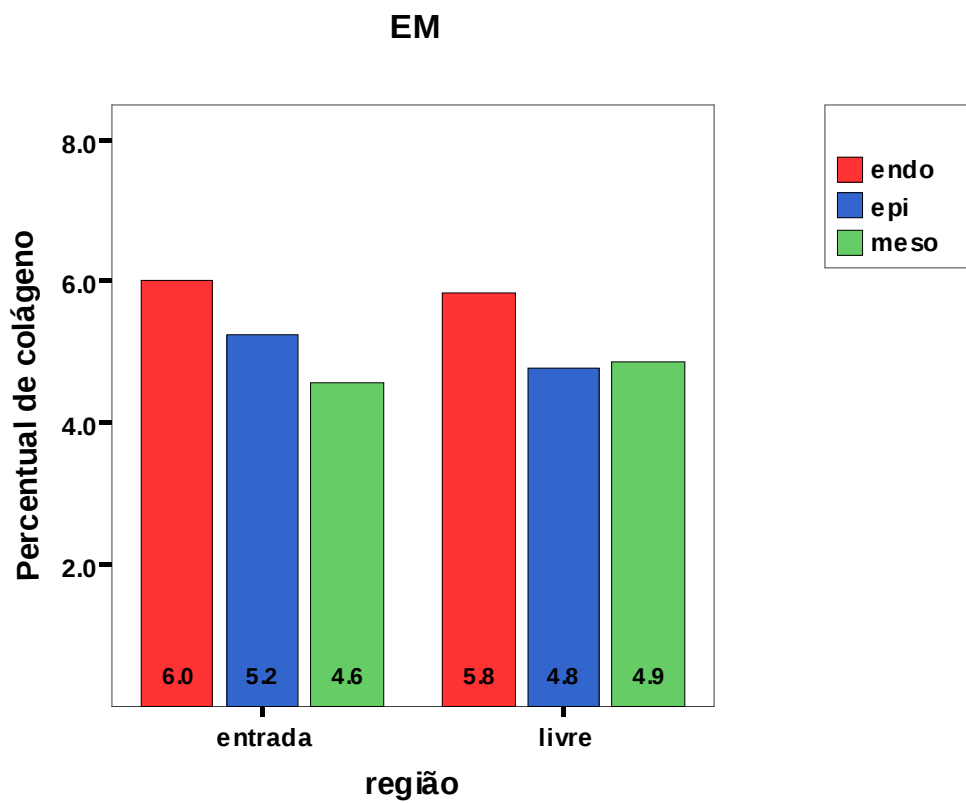
A tabela 14 mostra os resultados das comparações por análise de variância (F) das médias entre as três camadas, realizadas separadamente nas regiões entrada e livre de cada um dos tipos de coração. Podemos observar que nenhum dos resultados de P foi significativo ao nível de 5%. Os Gráficos 10 a 13 ilustram esses resultados.

Tab.14. Comparações por análise de variância. A tabela mostra as médias e desvios padrão das três camadas nas duas regiões de cada tipo de coração, e seus respectivos testes F (análise de variância).

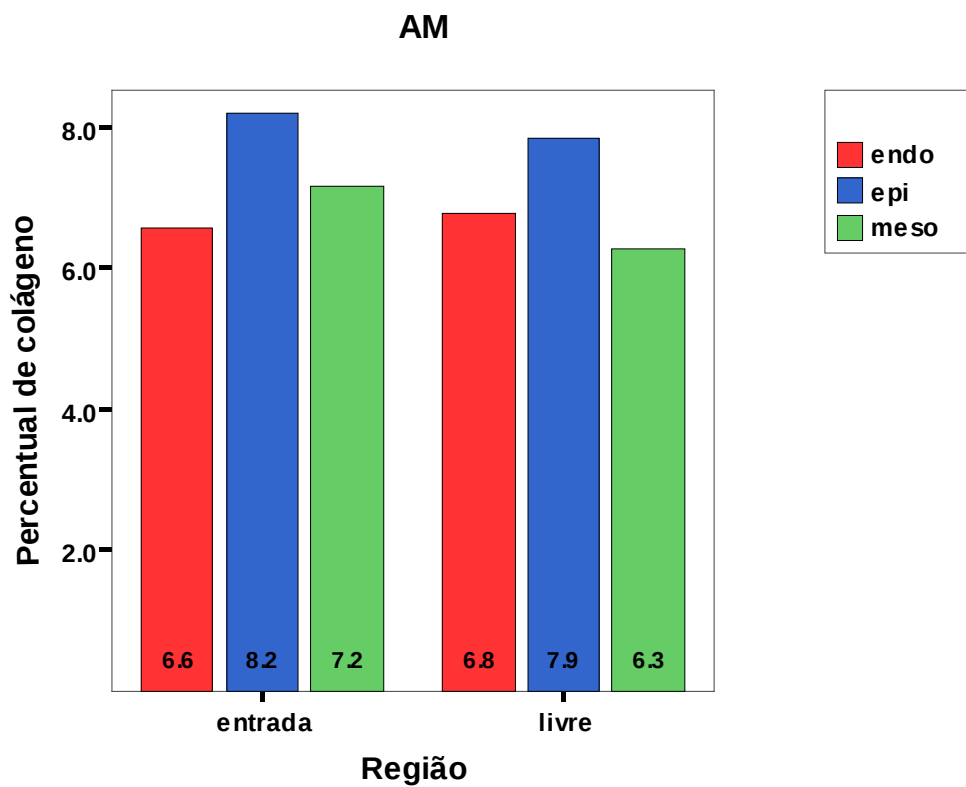
Grupo	Região		N	Média	Desvio Padrão	Teste F	P
Controle	entrada	endo	8	2,70	1,56	0,246	0,785
		epi	8	2,97	1,04		
		meso	8	3,14	1,14		
	livre	endo	8	2,29	1,18	0,671	0,522
		epi	8	3,16	1,72		
		meso	8	2,83	1,60		
EM	entrada	endo	23	6,01	2,61	2,091	0,132
		epi	23	5,23	2,52		
		meso	23	4,56	2,08		
	livre	endo	23	5,83	2,67	1,345	0,268
		epi	23	4,78	2,20		
		meso	23	4,87	2,29		
AM	entrada	endo	9	6,57	3,02	0,458	0,638
		epi	9	8,20	4,01		
		meso	9	7,16	3,88		
	livre	endo	9	6,77	2,27	0,488	0,620
		epi	9	7,85	3,99		
		meso	9	6,28	3,83		



Gráf. 10. Médias percentuais de colágeno das três camadas em cada região do grupo Controle.



Gráf. 11: Médias percentuais de colágeno das três camadas em cada região do grupo EM.



Gráf. 12: Médias percentuais de colágeno das três camadas em cada região do grupo AM.

5 Discussão

Uma das limitações deste trabalho é o uso de corações fixados em formol a 10%, que podem não representar o tamanho real em órgãos frescos.

Weind et al.⁽⁸⁸⁾, com o uso de radiografia digital de alta resolução, determinaram que cúspide aórticas porcinas apresentam 6% de retração quando fixadas em formol a 10% em relação ao seu tamanho não fixado. Por outro lado, Guihard-Costa et al.⁽⁸⁹⁾, estudando o peso de órgãos pré e pós-fixação em 673 fetos, observaram que o coração ganha de 10 a 15% de peso. As peças de necrópsia também podem apresentar autólise ou alterações decorrentes de cirurgias. Segundo ambos os autores, estas alterações ocorrem após a fixação e não têm uma variação progressiva.

A fixação em formol não altera significativamente o volume celular final, quando comparada com células não fixadas⁽⁹⁰⁾.

A avaliação das medidas dos miócitos e do percentual de colágeno pode ser afetada pela manipulação após a fixação ou artefatos técnicos da preparação histológica secundária à compressão. Schwartzkoff et al.⁽⁹¹⁾ afirmam que a fixação com formol e a autólise não alteram significativamente o diâmetro médio dos cardiomiócitos e do conteúdo médio de colágeno. Da mesma forma, o diâmetro médio dos miócitos estudados no grupo controle é similar aos observados por Binotto et al.⁽⁹²⁾ e por Nishikawa et al.⁽⁹³⁾. Além disto, numerosos trabalhos têm utilizado tecidos fixados há muito tempo para análise histopatológica.

A avaliação da dimensão da cavidade ventricular direita foi feita apenas com a medida da via de entrada do VD (Fig. 18), não permitindo uma avaliação real do volume ventricular. Uma dilatação da cavidade sem o aumento da espessura representaria uma hipertrofia excêntrica, observada nas condições de sobrecarga de volume.

A hipertrofia miocárdica poderia ser avaliada pelo peso do coração indexado pela idade, porém tem pouca acurácia pela presença de demais estruturas além dos ventrículos⁽⁹⁴⁾.

Nossa casuística não representa a totalidade de pacientes atendidos na instituição com SCEH, devido à recusa de realização de necrópsia em alguns casos.

Não observamos o grupo morfológico atresia mitral com estenose aórtica, que seria possível na presença de uma comunicação inter ventricular. Na literatura, apenas 4% dos corações com SCEH têm esta morfologia⁽⁹⁵⁾.

Os casos estudados possivelmente representam os pacientes mais graves, podendo desta forma justificar os achados morfológicos e histológicos.

O InCor HCFMUSP também é uma instituição terciária, que, em razão de sua expertise acaba por receber pacientes muito graves e eventualmente sem possibilidade terapêutica.

Porém, foram estudados os espécimes disponíveis, dentro dos critérios de inclusão, possivelmente diminuindo este viés de amostra.

5.1 Análise Anatômica

5.1.1 Tipo Morfológico

A SCEH não pode ser definida por um tipo morfológico específico e desta forma não há um diagnóstico anatômico único. Do ponto de vista fisiológico e cirúrgico, é uma condição na qual existe funcionalmente um ventrículo direito único, e em que o ventrículo esquerdo não permite um reparo biventricular⁽⁹⁵⁾.

A análise de 122 necrópsias de pacientes submetidos a cirurgia de Norwood, levou Bartrand et al.⁽⁹⁵⁾ a identificar 11 subtipos morfológicos de SCEH. Destes, 107 seriam similares aos critérios de inclusão que utilizamos. Naquele estudo, o tipo AMAA foi observado em 43 casos (em 42,5%), o EMAA em 43 casos (42,5%) e o EMEA em 15 (14,8%), achados similares à nossa casuística, na qual encontramos 9 AMAA (27,2%), 13 EMAA (39,1%) e 11 EMEA (33,3%).

A maior parte dos pesquisadores considera que a morfologia tem importância na escolha da forma de tratamento Vida et al.⁽⁸³⁾. Em 165 pacientes com SCEH, 38 (23%) apresentaram EMAA, com mortalidade de 29% em comparação com 7,9% dos pacientes com outro tipo morfológico. Os pacientes com fístulas significativas apresentaram o subgrupo com maior risco. Estes autores propuseram a realização de um estudo hemodinâmico pré-operatório para identificar os pacientes com maior risco.

Jenkins et al.⁽⁷⁷⁾ correlacionaram uma sobrevida maior após transplante cardíaco em pacientes com atresia de uma ou duas valvas, se comparadas à cirurgia de Norwood. Glatz et al.⁽⁸⁵⁾ associaram uma mortalidade mais elevada na atresia aórtica apenas se a estenose mitral estiver presente.

Freedom⁽⁹⁶⁾ sugeriu que pacientes com ausência de ventrículo esquerdo e valva mitral atrésica poderiam ter melhor resultado em uma cirurgia paliativa, pois o miocárdio do ventrículo esquerdo não apresentaria os problemas associados com a pressão elevada e o fluxo diminuído para as artérias coronárias. Apenas Sathanandam et al.⁽⁸⁶⁾ não encontraram diferença na mortalidade entre os subtipos morfológicos com sobrevida similar aos 6 meses de pós-operatório, mesmo na presença de fístulas coronário cavitárias.

Tardiamente, a existência de um ventrículo rudimentar hipertrofiado, não complacente e que não aumenta substancialmente o volume sistólico pode agravar a função diastólica do ventrículo direito após uma cirurgia do tipo Fontan⁽⁹⁷⁾, sem afetar a função sistólica⁽⁹⁸⁾. Walsh et al.⁽⁹⁹⁾ inferiram que um ventrículo esquerdo com hipertrofia, associado à função ventricular direita diminuída, afeta adversamente o prognóstico de pacientes submetidos a uma cirurgia do tipo Norwood, com destaque para a hipertrofia septal.

Sugiyama et al.⁽¹⁰⁰⁾, da mesma forma, em um estudo angiográfico e anatomopatológico, inferiram que a presença de um ventrículo esquerdo hipertrofiado predispõe a disfunção ventricular direita diastólica, a

dissincronia e maior incidência de necrose e calcificação miocárdica, nos casos de EMAA.

Em fetos com SCEH, o VD tem função sistólica preservada, porém já apresenta disfunção diastólica, em comparação com fetos normais. Apesar de haver um aumento da fração de ejeção do VD, apresenta um débito cardíaco inferior. O tamanho da cavidade ventricular hipoplásica não parece influir na função cardíaca intra-útero⁽¹⁰¹⁾.

Na SCEH, quando o ventrículo direito tem um padrão de contração similar ao de um ventrículo esquerdo, está associado a melhor contração e sincronia, bem como na redução da massa e diâmetro do ventrículo direito⁽¹⁰²⁾.

Os pacientes com AMAA apresentam maior mortalidade inter estágio, após a cirurgia de Norwood, segundo Ghanayem et al. ⁽¹⁰³⁾, que estudaram 426 pacientes, mesmo com a variação técnica tipo Sano. Murtuza et al.⁽¹⁰⁴⁾, estudando a sobrevida precoce de 264 pacientes submetidos à cirurgia de Norwood tipo Sano, não observaram maior mortalidade no grupo portador de atresia aórtica e estenose mitral.

Tabbut et al.⁽¹⁰⁵⁾, estudando os fatores de risco de mortalidade e morbidade dos pacientes submetidos a uma cirurgia do tipo Norwood, em 549 pacientes analisados prospectivamente, observaram que os pacientes com estenose mitral associada a atresia aórtica necessitaram de suporte circulatório por oxigenação por membrana (13% x 4%, $P < 0,001$), porém sem aumento de mortalidade hospitalar ou operatória.

5.1.2 Artérias Coronárias

As artérias epicárdicas na SCEH têm seu trajeto nos sulcos atrioventriculares e geralmente delimitam a localização e o tamanho do ventrículo esquerdo hipoplásico ⁽¹⁰⁶⁾. A medida do diâmetro dos orifícios e o trajeto inicial são similares ao normal ⁽¹⁰⁷⁾. Recentemente as alterações anatômicas das artérias coronárias na SCEH foram associadas a uma pior evolução de pacientes submetidos a cirurgia do tipo Norwood, sugerindo uma investigação pré-operatória específica com estudo cineangiocoronariográfico⁽¹⁰⁸⁾.

Lloid et al.(109), realizando comparação entre o diâmetro da parte proximal dos vasos coronarianos com a massa ventricular irrigada, relacionaram a mortalidade pós-natal com diâmetros menores e, subsequentemente, hipoperfusão miocárdica. Estes autores, porém, em um estudo anterior ⁽¹⁰⁷⁾, não encontraram correlação entre o diâmetro da aorta ascendente, artérias coronárias e óstios com a necrose observada nos músculos papilares.

5.1.2.1 Tortuosidade Coronariana e fístulas coronário cavitárias.

O aspecto em “saca-rolhas” das artérias coronárias é característico da estenose mitral associada ou não à estenose aórtica, sendo mais evidentes quanto maior a estenose valvar aórtica e condizente com nossos resultados. Esta tortuosidade é associada à presença de fístulas coronário cavitárias, não significantes nos grupos do trabalho pela avaliação macroscópica.

A tortuosidade excessiva poderia servir para identificar a presença maior de fístulas e, desta maneira, um caso com pior prognóstico, embora possam apresentar reversão depois de uma cirurgia do tipo Fontan ⁽¹¹⁰⁾, o que contraindica esta cirurgia. Da mesma forma, se as fístulas não forem extensas e amplas, não aumentam a mortalidade⁽¹¹¹⁾.

A presença das conexões entre o ventrículo e o miocárdio é associada a anormalidades endocárdicas e miocárdicas, ocorridas no período fetal, em combinação com a via de entrada aberta e a via de saída obstruída⁽¹¹²⁾.

O'Connor et al. não correlacionaram a presença de fístulas com a diminuição do lumen arterial, em nove espécimes com SCEH⁽¹¹²⁾, mas Sauer et al. ⁽¹¹³⁾ relataram tortuosidade, espessamento da camada íntima e duplicação da camada elástica média, principalmente nos pacientes com estenose mitral e atresia aórtica.

Segundo Vida et al. ⁽⁸³⁾, 50% dos pacientes com EMAA apresentam estas alterações, consoante com os achados de Hansen et al. ⁽¹¹⁴⁾, com 46%.

Nathan et al.⁽¹¹⁵⁾, em 216 necrópsias de pacientes com SCEH, encontraram 39 fístulas coronário cavitárias, confirmadas com estudo histológico, em espécimes com EMAA, sendo este grupo desproporcionalmente predominante naqueles que faleceram após um procedimento cirúrgico, sugerindo ser um grupo de maior risco. Contrariamente a estes achados, Baffa et al.⁽¹¹⁶⁾, não encontraram diferença aparente na perfusão do ventrículo direito nos diferentes grupos morfológicos da SCEH em diferentes faixas etárias, em um estudo histológico de 151 corações.

5.1.2.2 Dominância Coronariana

O padrão de dominância coronariana mais comumente observado em corações normais é a direita⁽¹¹⁷⁾. Este aspecto da SCEH foi pouco estudado, em comparação com estudos sobre histologia e anomalias da origem das artérias⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾, possivelmente devido à pouca importância da anatomia das artérias coronárias em comparação com outras doenças, como a transposição das grandes artérias ou no tronco arterial comum.

Lofland et al.⁽¹²¹⁾, na atresia pulmonar com septo íntegro, relacionaram a dominância coronariana direita com circulação coronariana dependente da cavidade ventricular direita com maior mortalidade.

Em 1975, Higgins e Wexler⁽¹²²⁾ observaram uma correlação entre a dominância esquerda e a estenose valvar, mas apenas quando a causa da

estenose era uma valva bicúspide e não quando a etiologia era a febre reumática. Estes autores encontraram 38% de dominância esquerda em adultos e 56% em crianças com valvas bicúspides. Devido à associação de coarctação de aorta com a valva bicúspide, eles propuseram que os três achados teriam uma causa genética comum.

Hansen et al.⁽¹¹⁴⁾, realizando angiografias em 84 pacientes sobreviventes à cirurgia de primeiro estágio observaram que a dominância direita estava presente em 51%, esquerda em 37% e balanceada em 12%, e que a dominância não estava relacionada ao tipo morfológico ($P=0.16$).

Estas dados diferem dos nossos achados, nos quais a dominância esquerda foi predominante no grupo EM em comparação com o grupo AM. Estas diferenças podem ser decorrentes da utilização de corações de necrópsia em nosso estudo.

Supomos que, na SCEH, a dominância coronariana esquerda seja predominante na EM por implicar um sulco átrio ventricular maior que na AM; desta forma, a coronária direita poderia atingir com seu ramo interventricular posterior mais frequentemente em corações com circunferência menor.

5.1.3 Ventrículo esquerdo

5.1.3.1 Fibroelastose endocárdica

Segundo Van Praagh et al, a fibroelastose endocárdica é secundária à fibrose do miocárdio subendocárdico por isquemia e necrose devido ao fato de a pressão intracavitária ventricular esquerda ser superior à pressão de perfusão coronária; desta maneira não seria observada na atresia aórtica com septo íntegro e atresia mitral e quase sempre presente na atresia aórtica, septo inter ventricular íntegro e estenose mitral⁽²⁴⁾, como ocorreu em nosso estudo, no qual o grupo I (AMAA) não apresentou fibroelastose.

Esta teoria seria balizada pelo fato de a fibroelastose também ser observada na estenose valvar aórtica congênita. Em corações com valvas unicomissurais, em que há maior gradiente, observa-se a fibroelastose em 76% dos casos; na comparação com as valvas bicomissurais, há fibroelastose em 14% dos casos⁽¹⁰⁾. Por outro lado, na hipoplasia do coração direito, em que há fistulas coronário cavitárias maiores, que descomprimem a cavidade ventricular, existe pouca ou nenhuma fibroelastose⁽¹²³⁾.

Apesar de esta possível correlação entre a fibroelastose e morte súbita ser a provável explicação para a maior mortalidade observada por Vida et al.⁽⁸³⁾ e Glatz et al.⁽⁸⁵⁾, a morte por arritmia representa apenas 5% das causas no período pós-operatório da cirurgia de Norwood⁽⁹⁾.

A presença desta área de fibrose, secundária à isquemia, poderia ser um foco de arritmia e causa de morte súbita em pacientes com um

resultado cirúrgico inicialmente satisfatório. O significado clínico não está definido, tampouco se estes pacientes deveriam ser submetidos à ressecção desta área ou descompressão da cavidade esquerda pela ablação da valva mitral ou fechamento definitivo da cavidade esquerda.

5.1.3.2 Infarto

A identificação macroscópica pode identificar áreas de infarto apenas 24 horas após o evento, se não forem utilizados métodos para coloração a fresco⁽¹²⁴⁾.

Nos dezoito pacientes em que observamos áreas de infarto, não encontramos correlação com o tipo morfológico, características das artérias coronárias ou procedimentos cirúrgicos. Todos os infartos eram subendocárdicos.

O desenvolvimento de infarto nestes pacientes pode ser relativo a fatores característicos da doença ou secundários ao tratamento. Lloyd et al.,⁽¹⁰⁷⁾ em 35 espécimes com SCEH, observou extensas áreas de necrose adquiridas possivelmente no período pós-natal, implicando que medidas vigorosas e precoces são necessárias para preservar a função miocárdica.

Para Bartram et al., 27% das causas de morte após uma cirurgia do tipo Norwood são a perfusão coronária insuficiente⁽⁹⁵⁾, sendo a etiologia mais comum.

5.1.4 Aorta

Em corações normais, após o nascimento, a aorta rapidamente se adapta às condições circulatórias extra uterinas, com o aumento do diâmetro do arco e istmo. Estas modificações são atribuídas ao aumento do volume e velocidade do fluxo de sangue, e não ocorrem nos portadores de SCEH.

Também há diferença na densidade de lamelas de elastina nos diversos segmentos da aorta (125), não observado nos pacientes com SCEH⁽¹²⁶⁾.

Foi evidenciado que, após uma cirurgia do tipo Norwood, há o aumento da espessura e diminuição da elasticidade do arco aórtico, sugerindo anormalidades na composição da parede aórtica^(127, 128).

5.1.4.1 Aorta ascendente

Os diâmetros da aorta ascendente não foram significativamente diferentes entre os grupos AM e EM, porém comparando-os com os resultados de Smith et al.⁽¹²⁹⁾ e Vander der Host et al.⁽¹³⁰⁾, na Tabela 17, observamos que apesar de o diâmetro mínimo ser similar, nossos demais valores são inferiores.

Tab.15: Diâmetro da aorta ascendente. Medida em mm; M = média; d = dias.

Aorta ascendente	N	Mínimo	Máximo	Média	idade
Abuchaim	31	0.5	4.0	1.69	0-30d
Smith(129)	8	0,4	10,0	7,0	2-21d
Vander Horst(130)	12	0,4	13,0	8,0	1-67d m=5d

Da mesma forma que Smith et al.⁽¹²⁹⁾, não observamos diferença no diâmetro da aorta ascendente nos espécimes com estenose e atresia aórtica.

O diâmetro da aorta ascendente é associado à maior incidência de reoperações após uma cirurgia do tipo Norwood quando é inferior a 2 mm⁽¹³¹⁾. Murtuza et al.⁽¹³²⁾ não relacionaram o diâmetro da aorta ascendente inferior a 2 mm com mortalidade em 1 ano, porém Polimenakos et al.⁽⁸⁴⁾ observaram que este diâmetro é mais comum no grupo EMAA, com mais fístulas coronário cavitárias, sem apresentar maior mortalidade. Furck et al.⁽⁸⁷⁾ associaram uma incidência maior de reanimação cárdio-pulmonar em pacientes com aorta diminuta.

Checcia et al.⁽¹³³⁾ buscaram estratificar o risco de um paciente com um escore para definir qual a melhor opção de tratamento cirúrgico. Neste, uma aorta ascendente com diâmetro inferior a 3 mm seria um indicador de pior resultado para uma cirurgia do tipo Norwood, da mesma forma que nos

estudos de McGuirk et al.⁽¹³⁴⁾ e Aschburn et al.⁽¹³⁵⁾ nos quais a mortalidade foi significativamente associada ao diâmetro da aorta, discordante dos achados de Stasik et al.⁽¹³⁶⁾, que não relacionaram o diâmetro da aorta com um evento fatal.

A utilização da variação técnica proposta por Sano et al.⁽⁵⁷⁾, em 2003, foi associada ao aumento da sobrevida dos pacientes por aumentar a pressão diastólica e assim aumentar a perfusão coronária, em comparação com uma cirurgia do tipo Norwood com um desvio sistêmico pulmonar. Esta sobrevida, porém, é relacionada à maior experiência e evolução tecnológica dos grupos cirúrgicos⁽¹³⁷⁾.

Indiscutivelmente, uma anastomose realizada entre uma aorta diminuta e a artéria pulmonar é mais difícil e implica modificações técnicas^(138, 139). Ilbawi et al, em 96 espécimes com SCEH, encontraram 58,3% de estenose da porção distal da aorta ascendente, concluindo que técnicas cirúrgicas sem ampliação do arco ou utilização da parte distal da aorta ascendente podem ter um resultado cirúrgico inferior⁽¹³⁹⁾.

5.1.4.2 Arco aórtico

Não observamos diferença significativa entre os grupos AM e EM, respectivamente com a medida média de 3,17 e 2,79 mm. O grupo controle apresentou a medida média de 4mm (p=0,022). Assim como nas conclusões de Smith et al.⁽¹²⁹⁾, em nossos achados a medida do arco é superior à

medida da aorta ascendente, sem diferença estatisticamente significativa sendo a valva aórtica patente ou não.

5.1.4.3 Istmo aórtico

Consideramos a medida do istmo no local de menor diâmetro, representando um local de coartação; a medida média foi para o grupo AM 1,72 mm e para o grupo EM 1,79 mm. O grupo controle não apresentou esta diminuição do diâmetro em comparação com os demais segmentos de aorta.

A incidência de diminuição do diâmetro foi de 100% em nossos espécimes, diferentemente do observado por Aiello et al.⁽²⁸⁾, com 50%, Sivanandam et al.⁽¹⁴⁰⁾ com 62.5% e Ilbawi et al.⁽¹³⁹⁾ com 81.1%.

Segundo Helton et al.⁽¹⁴¹⁾, quando há uma diminuição do diâmetro do arco em 50%, o local deve ser considerado uma coartação.

A ressecção incompleta do tecido ductal implica uma taxa elevada de reintervenções no período pós operatório^(131, 140, 142, 143).

Sakurai et al.⁽¹³¹⁾ evidenciaram uma correlação entre o menor diâmetro do segmento ascendente da aorta com a presença de coartação, consoante com nossas observações de que quanto maior a aorta arco, maior o diâmetro do istmo.

Estes achados novamente inferem que os espécimes analisados representam pacientes com maior gravidade da doença.

5.1.4.4 Aorta descendente

Não observamos diferença no diâmetro da aorta descendente nos três grupos. Machii e Becker⁽¹²⁵⁾, estudando corações normais, mediram o diâmetro externo da aorta descendente em $6,7 \pm 0,8$ mm, cerca de 0,5mm menor que a aorta ascendente.

5.1.5 Septo interatrial

Estudos anatômicos estimaram a presença de septo interatrial íntegro em 6% dos corações com SCEH e 22% de presença de uma comunicação restritiva⁽⁴⁸⁾. Nossos dados estão de acordo com estes achados, com 9,8% de septo íntegro. Quando uma comunicação entre os átrios foi observada, não houve diferença estatística no diâmetro entre os grupos AM e EM. Também não encontramos uma correlação entre o diâmetro da valva mitral e o tamanho da comunicação entre os átrios, um contraponto à “teoria do fluxo”⁽²⁴⁾, que justificaria a procedimentos fetais de dilatação do septo interarterial, com o objetivo de aumento das cavidades esquerdas e minimização da progressão da doença pulmonar^(48, 144).

Glatz et al.⁽¹⁴⁵⁾ relacionam a presença de uma comunicação restritiva (inferior a 2 mm), com 38% de mortalidade, que não tem diminuído com as inovações tecnológicas, sugerindo que estes pacientes sejam submetidos a procedimentos que ampliem o septo interarterial precocemente. Vlahos et

al.⁽¹⁴⁶⁾, embora tenham conseguido realizar uma septostomia efetiva em pacientes com um e dois dias de vida, não obtiveram diminuição da mortalidade, em comparação com outros pacientes sem comunicação interatrial restritiva.

Em um paciente do grupo controle ocorreu a presença de um forame oval com suas bordas unidas, com características de que seu fechamento tenha sido pós-natal; porém, foi considerado como septo fechado.

5.1.6 Valva mitral

Existem duas formas de anatómicas de atresia mitral, a conexão átrioventricular ausente e a valva imperfurada ⁽¹⁰⁶⁾. Não realizamos medida para ambos os casos (Figs. 8 e 9).

Nossos resultados mostraram que, quando há existe conexão átrioventricular, não há diferença com o grupo EM no tamanho do anel mitral. No grupo EM, quanto maior seu diâmetro, maiores as estruturas ventriculares esquerda a montante, de acordo com a “teoria do fluxo”⁽²⁴⁾.

5.1.7 Valva tricúspide

A valva tricúspide apresenta maior incidência de alterações estruturais quando há uma valva mitral patente, segundo Stamm et al. ⁽¹⁴⁷⁾.

Nestes casos, a crista supraventricular é diminuta, sendo que na EMAA, 44,4% dos casos e na EMEA, 56,3% não apresentavam um músculo papilar medial. Nestes espécimes, 79% apresentavam uma superfície côncava para o ventrículo direito. Na AMAA, 85% das valvas tricúspide não apresentavam alterações em comparação com 45% daqueles com estenose mitral. Assim como em nossos achados, não observaram diferença no diâmetro valvar tricúspide entre os grupos.

A regurgitação tricúspide é associada à menor sobrevida ⁽¹⁴⁸⁾ e sua magnitude não se modifica após uma cirurgia do tipo Norwood.

Estudo Histológico

A estrutura e função do ventrículo direito na SCEH, são fundamentais para o sucesso dos procedimentos cirúrgicos paliativos. Para o feto, o crescimento adequado e, eventualmente, a sobrevivência, dependem da resposta do ventrículo direito às modificações hemodinâmicas que ocorrem pela hipoplasia do ventrículo esquerdo. Cook ⁽¹²⁹⁾ observou que na SCEH os ventrículos direitos são mais curtos, mais largos e espessos que os controles, já no segundo trimestre de gestação.

Nas cardiopatias congênitas, a hipertrofia concêntrica é associada à sobrecarga de pressão e a excêntrica com a sobrecarga de volume. Estas duas condições são observadas na SCEH ⁽¹⁴⁹⁾.

Na presença sustentada de sobrecarga de pressão, a adaptação ventricular tipicamente progride por estágios de hipertrofia compensatória pela adição de sarcômeros e, posteriormente, pelo aumento da espessura ventricular. Porém estes mecanismos compensatórios têm efetividade limitada⁽¹⁵⁰⁾.

A sobrecarga de pressão quando ocorre no período neonatal, induz à apoptose e não é compensada pela hipertrofia, devendo ser tratada precocemente, como evidenciaram Choi et al.⁽¹⁵¹⁾, em um estudo experimental em coelhos com bandagem da aorta torácica e análise da fibrose e fragmentação de DNA.

A função ventricular dos pacientes com cardiopatia congênita tem relação inversa com o grau de sobrecarga e a hipóxia à qual o miocárdio imaturo é submetido⁽¹⁵²⁾, afetando seu prognóstico.

Davies et al.⁽¹⁵³⁾ compararam a matriz extracelular, apoptose de miócitos e expressão gênica, através de análise das biópsias de ventrículo direito e técnicas de imuno-histoquímica, em pacientes com SCEH e *truncus arteriosus*, identificando que marcadores de proliferação celular, apoptose, e fibronectina foram significativamente maiores no grupo com hipoplasia, concluindo que o miocárdio destes pacientes tem características de imaturidade da matriz extracelular e pode ser menos adaptado à sobrecarga de volume, em comparação com o *truncus arteriosus*.

Salih et al.⁽¹⁵⁴⁾, em quinze corações com SCEH, com amostras dos três tipos principais de morfologia, comparados com quatro corações normais, evidenciaram que na SCEH a distância entre os capilares é maior,

implicando uma menor vascularização do miocárdio. Estes autores inferiram que isto pode ser uma decorrência do aumento da matriz extracelular ou do aumento do tamanho dos miócitos. Paladino et al. ⁽¹⁵⁵⁾, em onze espécimes de pacientes operados pela técnica clássica, ou a variante de Sano da cirurgia tipo Norwood, observaram que a densidade de capilares foi significativamente diminuída apenas no grupo com a técnica clássica, sem diferença entre o grupo controle e a variante de Sano.

Oosthoek et al. ⁽¹⁵⁶⁾ correlacionaram uma melhor evolução clínica nos pacientes com atresia pulmonar e septo íntegro naqueles com menores alterações dos capilares e maior organização dos miócitos.

Porém, há evidências de que os miócitos na SCEH apresentam uma diminuição da molécula 1 da adesão endotelial plaquetária (PECAM-1, CD31), que tem sua função primordial na regulação da morfogênese e assim tem padrão único de expressão genética ⁽¹⁵⁷⁾. Corroboram estes dados as evidências de Ricci et al. ⁽¹⁵⁸⁾, que encontraram expressão genética do ventrículo direito na SCEH similar à de um ventrículo esquerdo de um coração normal.

5.2.1 Hipertrofia miocárdica

As características do remodelamento miocárdico do ventrículo direito foi realizada pela medida dos diâmetros dos núcleos e cardiomiócitos, nos três grupos.

Em nosso estudo, o miócito da parede livre apresentou diferença significativa entre o grupo controle como os grupos com SCEH, não ocorrendo entre os grupos AMAA e o grupo EMAA. Os miócitos da via de entrada foram semelhantes nos 3 grupos, apesar de um $P=0,06$. A hipertrofia também foi observada nos pacientes operados em uma cirurgia do tipo Norwood⁽¹⁵⁵⁾, que apresentaram hipertrofia significativa dos miócitos.

Este achado sugere o desenvolvimento da hipertrofia concêntrica⁽¹⁵⁹⁾, apesar de não termos a avaliação real da cavidade ventricular. Binotto et al.⁽⁹²⁾, estudando corações com atresia tricúspide, não encontraram diferença entre o diâmetro dos miócitos com o grupo controle, porém apresentavam um aumento da via de entrada e via de saída ventricular esquerda. Estes autores consideraram que nesta doença havia um aumento do diâmetro longitudinal dos miócitos. Ainda evidenciaram que na atresia tricúspide existe uma maior fração de volume de núcleos, comparada aos corações normais, sugerindo o estiramento longitudinal dos miócitos, visto que a maioria destas células são uninucleadas em humanos, reforçando a tese de que há uma hipertrofia excêntrica na atresia tricúspide.

Vliegen et al.⁽⁹⁴⁾, mensurando miócitos em ventrículos esquerdos de adultos com hipertrofia ventricular, constataram que há diferença das medidas em comparação com o grupo controle e nas diferentes camadas do miocárdio.

Estudos experimentais em ovelhas no período neonatal, causando sobrecarga de pressão pela bandagem de artéria pulmonar, conseguiram evidenciar o aumento da espessura da parede ventricular direita

principalmente por hiperplasia celular pós-natal, sugerindo que este mecanismo de adaptação pode influenciar no remodelamento miocárdico nas cardiopatias congênitas ⁽¹⁶⁰⁾.

5.2.2. Colágeno intersticial

Em estudos com ventrículos esquerdos normais de adultos, o percentual de colágeno é estimado em aproximadamente 1 a 3% ^(161, 162), percentual similar à dos nossos achados, de 2,85% do grupo controle. É descrito que o percentual de colágeno aumenta significativamente para 6,5% em ventrículos esquerdos de pacientes com hipertensão arterial crônica ⁽¹⁶³⁾, possivelmente associados à apoptose de miócitos.

O colágeno da matriz miocárdica é uma rede fibrilar que apesar de ser um constituinte pequeno do miocárdio, permite a sustentação, alinhamento, limita o estiramento e a interdigitação durante o ciclo cardíaco. Também determina a espessura muscular. O acúmulo anormal de colágeno no espaço intersticial (fibrose, um estado patológico) causa disfunção diastólica pelo aumento da espessura muscular bem como predisposição à dispersão elétrica anormal ⁽¹⁶⁴⁾.

O aumento do percentual de colágeno nos espécimes com SCEH foi significativo em relação ao controle, consoante com os estudos de Binotto et al. ⁽⁹²⁾ na atresia tricúspide, em que a fração de volume de colágeno foi expressivamente maior que os controles; e houve uma correlação linear

positiva entre a idade a fração média de colágeno intersticial no miocárdio. Estas alterações também foram observadas em espécimes do período neonatal.

Estes autores sugeriram que uma ativação neuro-humoral aumentada, semelhante à observada em paciente com fisiologia univentricular submetidos à cirurgia de Glenn ou Fontan.

Outras cardiopatias congênitas também têm aumento de colágeno percentual, como a anomalia de Ebstein⁽¹⁶⁵⁾, tetralogia de Fallot^(166, 167) e a atresia pulmonar com septo íntegro⁽¹⁶⁸⁾. Embora o mecanismo não tenha sido elucidado, parece estar relacionado à presença de hipóxia crônica e vascularização inadequada, principalmente na região subendocárdica^(149, 164); porém, nossos resultados não demonstraram diferença no percentual de colágeno entre as camadas nos três grupos.

Nossos espécimes com SCEH evidenciaram que possuem maior percentual de colágeno que o grupo controle, e também o grupo AM tem significativamente mais colágeno que o grupo EM. De certa forma, este é um resultado não esperado, visto que nos corações com EM a presença da cavidade ventricular esquerda em regime hipertensivo e de fístulas coronário-cavitárias poderia implicar maior sofrimento/isquemia miocárdica e, portanto, maior fibrose. Logo, este achado do nosso trabalho não tem explicação clara. Por outro lado, este achado nos autoriza a especular que este grupo de pacientes deva ser avaliado tardiamente quanto à presença de disfunção diastólica no ventrículo direito sistêmico. Trabalho de Farah et al. demonstraram na tetralogia de Fallot, que valores de porcentagem de

área de colágeno miocárdico maiores que 8% tinham valor preditivo positivo para disfunção diastólica pós-operatória julgada por parâmetros de Doppler tecidual⁽¹⁶⁷⁾.

Estes achados são corroborados quando corações com SCEH são comparados com outras cardiopatias. Na tetralogia de Fallot, doença que apresenta sobrecarga de pressão, os espécimes com SCEH (com menos de 5 dias de vida e com cinco a nove meses de idade), mais longevos, têm aumento do percentual de colágeno, observado por Schwartz et al. ⁽¹⁴⁹⁾, e no *truncus arteriosus*⁽¹⁵³⁾, que apresenta sobrecarga de volume, têm igualmente menor percentual de colágeno.

Padalino et al. ⁽¹⁵⁵⁾, em autópsias, realizaram um estudo macroscópico, microscópico e morfométrico, em onze corações obtidos de pacientes que faleceram após o primeiro e segundo estágio de uma cirurgia do tipo Norwood e suas variantes (6 grupo controle, 5 tipo Blalock-Taussig e 6 do tipo Sano). Determinaram o diâmetro dos miócitos, o remodelamento miocárdico pelo percentual de fibrose, tipo de colágeno e densidade capilar, determinando que nos pacientes com cirurgia do tipo Sano há maior percentual de colágeno, mesmo após o período neonatal, o que pode predispor a uma disfunção ventricular futura. A hipertrofia e fibrose foram significativamente superiores no grupo cirúrgico em comparação com o grupo controle.

Salih et al. ⁽¹⁶⁹⁾, estudando cortes histológicos de vinte e três corações com SCEH, com dois dias a 1 mês de idade, sob microscopia de luz polarizada e microscopia eletrônica, observaram que os corações

normais apresentam maior percentual de colágeno por campo que os com SCEH (14,05% x 10,25%, $p < 0,001$) e também com diferença significativa entre as camadas do miocárdio, sendo menor na camada subendocárdica. Porém, quando determinado o total de colágeno, os autores não observaram diferença entre o percentual de colágeno entre os grupos e as camadas do miocárdio, atribuindo estas discrepâncias à diferença do número de amostras e à sensibilidade desigual dos métodos.

Considerações finais

Pelos resultados obtidos, infere-se que os pacientes com SCEH devem receber um tratamento individualizado, que respeite as peculiaridades anatômicas de cada caso.

Ao nosso ver, devido à complexidade desta doença, a influência significativa na sobrevida pelo diagnóstico pré-natal, eventuais procedimentos intrauterinos e o manejo pós-natal, estes pacientes devem ser tratados por equipes multidisciplinares em unidades hospitalares com grande número de casos, experiência nas diversas modalidades de tratamento, permitindo assim a maior sobrevida dos pacientes

6 Conclusões

- Na SCEH os corações com EM apresentam significativamente coronárias tortuosas e dominância coronariana esquerda em comparação com os do grupo AM.
- No grupo AM encontramos correlação significativa entre o diâmetro da aorta descendente e arco aórtico e entre aorta descendente e istmo aórtico.
- No grupo EM encontramos correlação significativa entre as seguintes variáveis: anel mitral e comprimento via de entrada, anel mitral e istmo aórtico, VE cavidade e aorta ascendente, aorta arco e aorta istmo e arco aórtico e aorta ascendente.
- Há hipertrofia dos miócitos do ventrículo direito nos espécimes com AM e EM, em comparação com o grupo controle.
- Na SCEH o percentual de colágeno intersticial miocárdico é superior ao do grupo controle.
- O grupo AM tem maior percentual de colágeno que o grupo EM.

Referências Bibliográficas

1. Lev M. Pathologic anatomy and interrelationship of hypoplasia of the aortic tract complexes. *Lab Invest*. 1952;1(1):61-70.
2. Lev M. Some newer concepts of the pathology of congenital heart disease. *Med Clin North Am*. 1966 Jan;50(1):3-14.
3. Bharati S, Nordenberg A, Brock RR, Lev M. Hypoplastic left heart syndrome with dysplastic pulmonary valve with stenosis. *Pediatr Cardiol*. 1984 Apr-Jun;5(2):127-30.
4. Noonan JA, Nadas AS. The hypoplastic left heart syndrome; an analysis of 101 cases. *Pediatr Clin North Am*. 1958 Nov;5(4):1029-56.
5. Tchervenkov CI, Tahta SA, Jutras LC, Beland MJ. Biventricular repair in neonates with hypoplastic left heart complex. *Ann Thorac Surg*. 1998 Oct;66(4):1350-7.
6. Tchervenkov CI, Jacobs JP, Weinberg PM, Aiello VD, Beland MJ, Colan SD, et al. The nomenclature, definition and classification of hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*. 2006 Aug;16(4):339-68.
7. Currarino G, Edwards FK, Kaplan S. Hypoplasia of the left heart complex; report of two cases showing premature obliteration of the foramen ovale and differential cyanosis. *AMA J Dis Child*. 1959 Jun;97(6):839-44.
8. Brownell LG SM. Inheritance of hypoplastic left heart syndrome (HLHS): further observations. *Clin Genet* 1976;9(2):245-9.
9. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol*. 1985 Jan;121(1):31-6.
10. Morris CD, Outcalt J, Menashe VD. Hypoplastic left heart syndrome: natural history in a geographically defined population. *Pediatrics*. 1990 Jun;85(6):977-83.
11. Blake DM, Copel JA, Kleinman CS. Hypoplastic left heart syndrome: prenatal diagnosis, clinical profile, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Sep;165(3):529-34.
12. Idorn L, Olsen M, Jensen AS, Juul K, Reimers JI, Sorensen K, et al. Univentricular hearts in Denmark 1977 to 2009: Incidence and survival. *Int J Cardiol*. 2012 Apr 20.
13. Hirsch JC, Copeland G, Donohue JE, Kirby RS, Grigorescu V, Gurney JG. Population-based analysis of survival for hypoplastic left heart syndrome. *J Pediatr*. 2011 Jul;159(1):57-63.
14. Brenner JI, Berg KA, Schneider DS, Clark EB, Boughman JA. Cardiac malformations in relatives of infants with hypoplastic left-heart syndrome. *Am J Dis Child*. 1989 Dec;143(12):1492-4.
15. Nora JJ, Nora AH. Update on counseling the family with a first-degree relative with a congenital heart defect. *Am J Med Genet*. 1988 Jan;29(1):137-42.
16. Hinton RB, Jr., Martin LJ, Tabangin ME, Mazwi ML, Cripe LH, Benson DW. Hypoplastic left heart syndrome is heritable. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 16;50(16):1590-5.
17. Kuehl KS, Loffredo CA. A cluster of hypoplastic left heart malformation in Baltimore, Maryland. *Pediatr Cardiol*. 2006 Jan-Feb;27(1):25-31.
18. Eghtesady P, Brar A, Hall M. Seasonality of hypoplastic left heart syndrome in the United States: a 10-year time-series analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Feb;141(2):432-8.
19. Siffel C, Alverson CJ, Correa A. Analysis of seasonal variation of birth defects in Atlanta. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005 Oct;73(10):655-62.
20. Takamura K, Okishima T, Ohdo S, Hayakawa K. Association of cephalic neural crest cells with cardiovascular development, particularly that of the semilunar valves. *Anat Embryol (Berl)*. 1990;182(3):263-72.

21. Jacobsen P, Hauge M, Henningsen K, Hobolth N, Mikkelsen M, Philip J. An (11;21) translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring. A clinical, cytogenetical, and gene marker study. *Hum Hered*. 1973;23(6):568-85.
22. Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, et al. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet A*. 2004 Aug 15;129A(1):51-61.
23. Eghtesady P. Hypoplastic left heart syndrome: Rheumatic heart disease of the fetus? *Med Hypotheses*. 2006;66(3):554-65.
24. Hennein HA, Bove EL. Hypoplastic left heart syndrome. [S.l.]: Futura ; Oxford : Blackwell; 2003.
25. Rychik J, Wernovsky G. Hypoplastic left heart syndrome. Boston ; London: Kluwer Academic Publishers; 2003.
26. Atkins DL, Clark EB, Marvin WJ, Jr. Foramen ovale/atrial septum area ratio: a marker of transatrial blood flow. *Circulation*. 1982 Aug;66(2):281-3.
27. Chobot V, Hornberger LK, Hagen-Ansert S, Sahn DJ. Prenatal detection of restrictive foramen ovale. *J Am Soc Echocardiogr*. 1990 Jan-Feb;3(1):15-9.
28. Aiello VD, Ho SY, Anderson RH, Thiene G. Morphologic features of the hypoplastic left heart syndrome--a reappraisal. *Pediatr Pathol*. 1990;10(6):931-43.
29. Chin AJ, Weinberg PM, Barber G. Subcostal two-dimensional echocardiographic identification of anomalous attachment of septum primum in patients with left atrioventricular valve underdevelopment. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 1;15(3):678-81.
30. Fishman NH, Hof RB, Rudolph AM, Heymann MA. Models of congenital heart disease in fetal lambs. *Circulation*. 1978 Aug;58(2):354-64.
31. Harh JY, Paul MH, Gallen WJ, Friedberg DZ, Kaplan S. Experimental production of hypoplastic left heart syndrome in the chick embryo. *Am J Cardiol*. 1973 Jan;31(1):51-6.
32. Baumgart S, Paul JJ, Huhta JC. Left heart hypoplasia in neonates having congenital diaphragmatic hernia and treated with ECMO. *J Pediatr Surg*. 1998 Dec;33(12):1848.
33. Natowicz M, Chatten J, Clancy R, Conard K, Glauser T, Huff D, et al. Genetic disorders and major extracardiac anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 1988 Nov;82(5):698-706.
34. Glauser TA, Rorke LB, Weinberg PM, Clancy RR. Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 1990 Jun;85(6):984-90.
35. Shillingford AJ, Ittenbach RF, Marino BS, Rychik J, Clancy RR, Spray TL, et al. Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*. 2007 Apr;17(2):189-95.
36. Newburger JW, Sleeper LA, Bellinger DC, Goldberg CS, Tabbutt S, Lu M, et al. Early developmental outcome in children with hypoplastic left heart syndrome and related anomalies: the single ventricle reconstruction trial. *Circulation*. 2012 May 1;125(17):2081-91.
37. Maxwell P, Somerville J. Aortic atresia: survival to adulthood without surgery. *Br Heart J*. 1990 Nov;64(5):336-7.
38. Boneva RS, Botto LD, Moore CA, Yang Q, Correa A, Erickson JD. Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation*. 2001 May 15;103(19):2376-81.
39. Kon AA, Ackerson L, Lo B. Choices physicians would make if they were the parents of a child with hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol*. 2003 Jun 15;91(12):1506-9, A9.

40. Vandvik IH, Forde R. Ethical issues in parental decision-making. An interview study of mothers of children with hypoplastic left heart syndrome. *Acta Paediatr.* 2000 Sep;89(9):1129-33.
41. Zeigler VL. Ethical principles and parental choice: treatment options for neonates with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Nurs.* 2003 Jan-Feb;29(1):65-9.
42. Pager CK. Dying of a broken heart: ethics and law in a case of hypoplastic left heart syndrome. *J Perinatol.* 2000 Dec;20(8 Pt 1):535-9.
43. Galindo A, Nieto O, Villagra S, Graneras A, Herraiz I, Mendoza A. Hypoplastic left heart syndrome diagnosed in fetal life: associated findings, pregnancy outcome and results of palliative surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 May;33(5):560-6.
44. Brackley KJ, Kilby MD, Wright JG, Brawn WJ, Sethia B, Stumper O, et al. Outcome after prenatal diagnosis of hypoplastic left-heart syndrome: a case series. *Lancet.* 2000 Sep 30;356(9236):1143-7.
45. Rasiah SV, Ewer AK, Miller P, Wright JG, Barron DJ, Brawn WJ, et al. Antenatal perspective of hypoplastic left heart syndrome: 5 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008 May;93(3):F192-7.
46. Marshall AC, van der Velde ME, Tworetzky W, Gomez CA, Wilkins-Haug L, Benson CB, et al. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation.* 2004 Jul 20;110(3):253-8.
47. Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, van der Velde ME, Marshall AC, Marx GR, et al. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation.* 2004 Oct 12;110(15):2125-31.
48. Vida VL, Bacha EA, Larrazabal A, Gauvreau K, Thiagaragan R, Fynn-Thompson F, et al. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: surgical experience from a single center. *Ann Thorac Surg.* 2007 Aug;84(2):581-5; discussion 6.
49. Berning RA, Silverman NH, Villegas M, Sahn DJ, Martin GR, Rice MJ. Reversed shunting across the ductus arteriosus or atrial septum in utero heralds severe congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Feb;27(2):481-6.
50. Artman M, Mahony L, Teitel DF. *Neonatal cardiology.* 2nd ed. ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
51. Theilen U, Shekerdemian L. The intensive care of infants with hypoplastic left heart syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Mar;90(2):F97-F102.
52. Cayler GG, Smeloff EA, Miller GE, Jr. Surgical palliation of hypoplastic left side of the heart. *N Engl J Med.* 1970 Apr 2;282(14):780-3.
53. Doty DB, Knott HW. Hypoplastic left heart syndrome. Experience with an operation to establish functionally normal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977 Oct;74(4):624-30.
54. Levitsky S, van der Horst RL, Hasteiter AR, Eckner FA, Bennett EJ. Surgical palliation in aortic atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980 Mar;79(3):456-61.
55. Behrendt DM, Rocchini A. An operation for the hypoplastic left heart syndrome: preliminary report. *Ann Thorac Surg.* 1981 Sep;32(3):284-8.
56. Norwood WI, Kirklin JK, Sanders SP. Hypoplastic left heart syndrome: experience with palliative surgery. *Am J Cardiol.* 1980 Jan;45(1):87-91.
57. Sano S, Ishino K, Kawada M, Arai S, Kasahara S, Asai T, et al. Right ventricle–pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2003;126(2):504-9.

58. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Gaynor W, Hamilton L, Jacobs M, et al. The Aristotle score for congenital heart surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2004;7:185-91.
59. Bacha EA, Larrazabal LA, Pigula FA, Gauvreau K, Jenkins KJ, Colan SD, et al. Measurement of technical performance in surgery for congenital heart disease: the stage I Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Oct;136(4):993-7, 7 e1-2.
60. De Oliveira NC, Ashburn DA, Khalid F, Burkhart HM, Adatia IT, Holtby HM, et al. Prevention of early sudden circulatory collapse after the Norwood operation. *Circulation.* 2004 Sep 14;110(11 Suppl 1):II133-8.
61. Tabbutt S, Ghanayem N, Ravishankar C, Sleeper LA, Cooper DS, Frank DU, et al. Risk factors for hospital morbidity and mortality after the Norwood procedure: A report from the Pediatric Heart Network Single Ventricle Reconstruction trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Jun 14.
62. Delmo Walter EMB, Hübler M, Alexi-Meskishvili V, Miera O, Weng Y, Loforte A, et al. Staged Surgical Palliation in Hypoplastic Left Heart Syndrome and Its Variants. *Journal of Cardiac Surgery.* 2009;24(4):383-91.
63. Silva JP, Fonseca L, Baumgratz JF, Castro RM, Franchi SM, Lianza AC, et al. Hypoplastic left heart syndrome: the report of a surgical strategy and comparative results of Norwood x Norwood-Sano approach. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2007 Jun;22(2):160-8.
64. Gibbs JL, Wren C, Watterson KG, Hunter S, Hamilton JR. Stenting of the arterial duct combined with banding of the pulmonary arteries and atrial septectomy or septostomy: a new approach to palliation for the hypoplastic left heart syndrome. *British Heart Journal.* 1993 June 1, 1993;69(6):551-5.
65. Galantowicz M, Cheatham JP, Phillips A, Cua CL, Hoffman TM, Hill SL, et al. Hybrid Approach for Hypoplastic Left Heart Syndrome: Intermediate Results After the Learning Curve. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2008;85(6):2063-71.
66. Venugopal PS, Luna KP, Anderson DR, Austin CB, Rosenthal E, Krasemann T, et al. Hybrid procedure as an alternative to surgical palliation of high-risk infants with hypoplastic left heart syndrome and its variants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 May;139(5):1211-5.
67. Photiadis J, Sinzobahamvya N, Hraska V, Asfour B. Does Bilateral Pulmonary Banding in Comparison to Norwood Procedure Improve Outcome in Neonates with Hypoplastic Left Heart Syndrome Beyond Second-Stage Palliation? A Review of the Current Literature. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Jan 3.
68. Knirsch W, Liamlahi R, Hug MI, Hoop R, von Rhein M, Pretre R, et al. Mortality and neurodevelopmental outcome at 1 year of age comparing hybrid and Norwood procedures. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Jul;42(1):33-9.
69. Jonas RA. Why I Believe the Hybrid Norwood Is Inferior to the Norwood/Sano Procedure. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery.* 2010 July 1, 2010;1(2):161-2.
70. Chinnock RE, Bailey LL. Heart transplantation for congenital heart disease in the first year of life. *Curr Cardiol Rev.* 2011 May;7(2):72-84.
71. Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Doroshov RW, Jacobson JG, Martin RD, Allard MW, et al. Cardiac Allotransplantation in Newborns as Therapy for Hypoplastic Left Heart Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 1986;315(15):949-51.
72. Razzouk AJ, Chinnock RE, Gundry SR, Johnston JK, Larsen RL, Baum MF, et al. Transplantation as a primary treatment for hypoplastic left heart syndrome: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg.* 1996 Jul;62(1):1-7; discussion 8.

73. Johnston JK, Chinnock RE, Zuppan CW, Razzouk AJ, Gundry SR, Bailey LL. Limitations to survival for infants with hypoplastic left heart syndrome before and after transplant: the Loma Linda experience. *J Transpl Coord*. 1997 Dec;7(4):180-4; quiz 5-6.
74. Bailey L, Concepcion W, Shattuck H, Huang L. Method of heart transplantation for treatment of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986 Jul;92(1):1-5.
75. Kanter KR, Mahle WT, Vincent RN, Berg AM. Aortic complications after pediatric cardiac transplantation in patients with a previous Norwood reconstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2011;14(1):24-8.
76. Murtuza B, Dedieu N, Vazquez A, Fenton M, Burch M, Hsia TY, et al. Results of orthotopic heart transplantation for failed palliation of hypoplastic left heart. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Jul 3.
77. Jenkins PC, Flanagan MF, Jenkins KJ, Sargent JD, Canter CE, Chinnock RE, et al. Survival analysis and risk factors for mortality in transplantation and staged surgery for hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct;36(4):1178-85.
78. Stuart AG, Wren C, Sharples PM, Hunter S, Hey EN. Hypoplastic left heart syndrome: more potential transplant recipients than suitable donors. *Lancet*. 1991 Apr 20;337(8747):957-9.
79. Rocha RF. O anencéfalo como doador de órgãos e tecidos para transplante: possibilidades legais, morais e práticas. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2010;10:s297-s302.
80. Azeka E, Auler JO, Jr., Marcial MB, Fumagalli F, Ramires JA. Heart transplantation in children: clinical outcome during the early postoperative period. *Pediatr Transplant*. 2005 Aug;9(4):491-7.
81. Dean PN, Hillman DG, McHugh KE, Gutgesell HP. Inpatient costs and charges for surgical treatment of hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1181-6.
82. d'Udekem Y, Xu MY, Galati JC, Lu S, Iyengar AJ, Konstantinov IE, et al. Predictors of survival after single-ventricle palliation: the impact of right ventricular dominance. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 27;59(13):1178-85.
83. Vida VL, Bacha EA, Larrazabal A, Gauvreau K, Dorfman AL, Marx G, et al. Surgical outcome for patients with the mitral stenosis-aortic atresia variant of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Feb;135(2):339-46.
84. Polimenakos AC, Sathanandam SK, Husayni TS, El Zein CF, Roberson DA, Ilbawi MN. Hypoplastic left heart syndrome and aortic atresia-mitral stenosis variant: role of myocardial protection strategy and impact of ventriculo-coronary connections after stage I palliation. *Pediatr Cardiol*. 2011 Oct;32(7):929-39.
85. Glatz JA, Fedderly RT, Ghanayem NS, Tweddell JS. Impact of mitral stenosis and aortic atresia on survival in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2008 Jun;85(6):2057-62.
86. Sathanandam SK, Polimenakos AC, Roberson DA, elZein CF, Van Bergen A, Husayni TS, et al. Mitral stenosis and aortic atresia in hypoplastic left heart syndrome: survival analysis after stage I palliation. *Ann Thorac Surg*. 2010 Nov;90(5):1599-607; discussion 607-8.
87. Furck AK, Uebing A, Hansen JH, Scheewe J, Jung O, Fischer G, et al. Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: a 12-year single-center survey. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Feb;139(2):359-65.
88. Weind KL, Thornton MM, Ellis CG, Boughner DR. A precise radiographic technique for the measurement of dimensional changes in heart valve biomaterials following fixation. *J Biomech*. 2002 Jul;35(7):983-7.

89. Guihard-Costa AM, Menez F, Delezoide AL. Organ weights in human fetuses after formalin fixation: standards by gestational age and body weight. *Pediatr Dev Pathol*. 2002 Nov-Dec;5(6):559-78.
90. Gerdes AM, Kriseman J, Bishop SP. Morphometric study of cardiac muscle: the problem of tissue shrinkage. *Lab Invest*. 1982 Mar;46(3):271-4.
91. Schwartzkopff B, Frenzel H, Dieckerhoff J, Betz P, Flasshove M, Schulte HD, et al. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J*. 1992 Sep;13 Suppl D:17-23.
92. Binotto MA, Higuchi Mde L, Aiello VD. Left ventricular remodeling in hearts with tricuspid atresia: morphologic observations and possible basis for ventricular dysfunction after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Oct;126(4):1026-32.
93. Nishikawa T, Sekiguchi M, Takao A, Ando M, Hiroe M, Morimoto S, et al. Histopathological assessment of endomyocardial biopsy in children: I. Semiquantitative study on the hypertrophy of cardiac myocytes. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1990;3(1):5-11.
94. Vliegen HW, van der Laarse A, Huysman JA, Wijnvoord EC, Mentar M, Cornelisse CJ, et al. Morphometric quantification of myocyte dimensions validated in normal growing rat hearts and applied to hypertrophic human hearts. *Cardiovasc Res*. 1987 May;21(5):352-7.
95. Bartram U, Grunenfelder J, Van Praagh R. Causes of death after the modified Norwood procedure: a study of 122 postmortem cases. *Ann Thorac Surg*. 1997 Dec;64(6):1795-802.
96. Freedom RM. The long and the short of it: some thoughts about the fixed forms of left ventricular outflow tract obstruction. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Dec;30(7):1843-6.
97. Wisler J, Khoury PR, Kimball TR. The effect of left ventricular size on right ventricular hemodynamics in pediatric survivors with hypoplastic left heart syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 May;21(5):464-9.
98. Schlangen J, Fischer G, Steendijk P, Petko C, Scheewe J, Hart C, et al. Does left ventricular size impact on intrinsic right ventricular function in hypoplastic left heart syndrome? *Int J Cardiol*. 2012 Apr 23.
99. Walsh MA, McCrindle BW, Dipchand A, Manlhiot C, Hickey E, Caldarone CA, et al. Left ventricular morphology influences mortality after the Norwood operation. *Heart*. 2009 Aug;95(15):1238-44.
100. Sugiyama H, Yutani C, Iida K, Arakaki Y, Yamada O, Kamiya T. The relation between right ventricular function and left ventricular morphology in hypoplastic left heart syndrome: angiographic and pathological studies. *Pediatr Cardiol*. 1999 Nov-Dec;20(6):422-7.
101. Szwaast A, Tian Z, McCann M, Donaghue D, Rychik J. Right ventricular performance in the fetus with hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2009 Apr;87(4):1214-9.
102. Khoo NS, Smallhorn JF, Kaneko S, Myers K, Kutty S, Tham EB. Novel insights into RV adaptation and function in hypoplastic left heart syndrome between the first 2 stages of surgical palliation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Feb;4(2):128-37.
103. Ghanayem NS, Allen KR, Tabbutt S, Atz AM, Clabby ML, Cooper DS, et al. Interstage mortality after the Norwood procedure: Results of the multicenter Single Ventricle Reconstruction trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jul 11.
104. Murtuza B, Stumper O, Wall D, Stickley J, Jones TJ, Barron DJ, et al. The effect of morphologic subtype on outcomes following the Sano-Norwood procedure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Nov;42(5):787-93.
105. Tabbutt S, Ghanayem N, Ravishankar C, Sleeper LA, Cooper DS, Frank DU, et al. Risk factors for hospital morbidity and mortality after the Norwood procedure: A report from

- the Pediatric Heart Network Single Ventricle Reconstruction trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Oct;144(4):882-95.
106. Ho SY. Color atlas of congenital heart disease : morphologic and clinical correlations. London ; Baltimore: Mosby-Wolfe; 1995.
107. Lloyd TR, Evans TC, Marvin WJ, Jr. Morphologic determinants of coronary blood flow in the hypoplastic left heart syndrome. *Am Heart J.* 1986 Oct;112(4):666-71.
108. Stiller B. Exciting view on coronary arteries in children with hypoplastic left heart syndrome: finding new answers helps asking better questions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Mar;41(3):568-9.
109. Lloyd TR, Marvin WJ, Jr. Age at death in the hypoplastic left heart syndrome: multivariate analysis and importance of the coronary arteries. *Am Heart J.* 1989 Jun;117(6):1337-43.
110. Ono M, Goerler H, Bertram H, Breymann T. Regression of marked myocardial sinusoids associated with hypoplastic left heart syndrome during staged Fontan approach. *Ann Thorac Surg.* 2010 Sep;90(3):1007-9.
111. Sathanandam S, Cui W, Nguyen NV, Husayni TS, Van Bergen AH, Sajan I, et al. Ventriculocoronary artery connections with the hypoplastic left heart: a 4-year prospective study: incidence, echocardiographic and clinical features. *Pediatr Cardiol.* 2010 Nov;31(8):1176-85.
112. O'Connor WN, Cash JB, Cottrill CM, Johnson GL, Noonan JA. Ventriculocoronary connections in hypoplastic left hearts: an autopsy microscopic study. *Circulation.* 1982 Nov;66(5):1078-86.
113. Sauer U, Gittenberger-de Groot AC, Geishauser M, Babic R, Buhlmeyer K. Coronary arteries in the hypoplastic left heart syndrome. Histopathologic and histometrical studies and implications for surgery. *Circulation.* 1989 Sep;80(3 Pt 1):I168-76.
114. Hansen JH, Uebing A, Scheewe J, Kramer HH, Fischer G. Angiographic evaluation of the coronary artery anatomy in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Mar;41(3):561-8.
115. Nathan M, Williamson AK, Mayer JE, Bacha EA, Juraszek AL. Mortality in hypoplastic left heart syndrome: Review of 216 autopsy cases of aortic atresia with attention to coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Apr 10.
116. Baffa JM, Chen SL, Guttenberg ME, Norwood WI, Weinberg PM. Coronary artery abnormalities and right ventricular histology in hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Aug;20(2):350-8.
117. Abuchaim DC, Spera CA, Faraco DL, Ribas Filho JM, Malafaia O. Coronary dominance patterns in the human heart investigated by corrosion casting. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009 Oct-Dec;24(4):514-8.
118. Sarris GE, Drummond-Webb JJ, Ebeid MR, Latson LA, Mee RB. Anomalous origin of left coronary from right pulmonary artery in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1997 Sep;64(3):836-8.
119. Nosal M, Omeje IC, Poruban R. Hypoplastic left heart syndrome with anomalous origin of left coronary artery from the right pulmonary artery: successful surgical treatment in a neonate. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Sep;28(3):497-8.
120. Villa E, Brancaccio G, Carotti A, Francalanci P, Di Donato RM. Circumflex coronary artery from right pulmonary artery in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2005 Nov;80(5):1919-20.
121. Lofland GK, O'Brien Jr JE, Swihart JA, Stroup RE, Kaine SF. The influence of ventricular morphology and coronary artery dominance and morphology on early mortality

in patients with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2009;26(2):61-4.

122. Higgins CB, Wexler L. Reversal of dominance of the coronary arterial system in isolated aortic stenosis and bicuspid aortic valve. *Circulation*. 1975 Aug;52(2):292-6.

123. Sandor GG, Cook AC, Sharland GK, Ho SY, Potts JE, Anderson RH. Coronary arterial abnormalities in pulmonary atresia with intact ventricular septum diagnosed during fetal life. *Cardiol Young*. 2002 Oct;12(5):436-44.

124. Burke A, Tavora F. *Practical cardiovascular pathology : an atlas*. 1st ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

125. Machii M, Becker AE. Morphologic features of the normal aortic arch in neonates, infants, and children pertinent to growth. *Ann Thorac Surg*. 1997 Aug;64(2):511-5.

126. Machii M, Becker AE. Hypoplastic aortic arch morphology pertinent to growth after surgical correction of aortic coarctation. *Ann Thorac Surg*. 1997 Aug;64(2):516-20.

127. Cardis BM, Fyfe DA, Mahle WT. Elastic properties of the reconstructed aorta in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2006 Mar;81(3):988-91.

128. Biglino G, Schievano S, Steeden JA, Ntsinjana H, Baker C, Khambadkone S, et al. Reduced ascending aorta distensibility relates to adverse ventricular mechanics in patients with hypoplastic left heart syndrome: noninvasive study using wave intensity analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Dec;144(6):1307-13; discussion 13-4.

129. Anderson RH, Pozzi MMD, Hutchinson S. *Hypoplastic left heart syndrome*. London: Springer; 2005.

130. van der Horst RL, Hastreiter AR, DuBrow IW, Eckner FA. Pathologic measurements in aortic atresia. *Am Heart J*. 1983 Dec;106(6):1411-5.

131. Sakurai T, Rogers V, Stickley J, Khan N, Jones TJ, Barron DJ, et al. Single-Center Experience of Arch Reconstruction in the Setting of Norwood Operation. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jul 25.

132. Murtuza B, Stumper O, Wall D, Stickley J, Jones TJ, Barron DJ, et al. The effect of morphologic subtype on outcomes following the Sano-Norwood procedure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Apr 14.

133. Checchia PA, Larsen R, Sehra R, Daher N, Gundry SR, Razzouk AJ, et al. Effect of a selection and postoperative care protocol on survival of infants with hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2004 Feb;77(2):477-83; discussion 83.

134. McGuirk SP, Stickley J, Griselli M, Stumper OF, Laker SJ, Barron DJ, et al. Risk assessment and early outcome following the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 May;29(5):675-81.

135. Ashburn DA, McCrindle BW, Tchervenkov CI, Jacobs ML, Lofland GK, Bove EL, et al. Outcomes after the Norwood operation in neonates with critical aortic stenosis or aortic valve atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 May;125(5):1070-82.

136. Stasik CN, Gelehrter S, Goldberg CS, Bove EL, Devaney EJ, Ohye RG. Current outcomes and risk factors for the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Feb;131(2):412-7.

137. Reemtsen BL, Pike NA, Starnes VA. Stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome: Norwood versus Sano modification. *Curr Opin Cardiol*. 2007 Mar;22(2):60-5.

138. Fraser CD, Jr., Mee RB. Modified Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1995 Dec;60(6 Suppl):S546-9.

139. Ilbawi AM, Spicer DE, Bharati S, Cook A, Anderson RH. Morphologic study of the ascending aorta and aortic arch in hypoplastic left hearts: surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Jul;134(1):99-105.

140. Sivanandam S, Mackey-Bojack SM, Moller JH. Pathology of the aortic arch in hypoplastic left heart syndrome: surgical implications. *Pediatr Cardiol*. 2011 Feb;32(2):189-92.
141. Helton JG, Aglira BA, Chin AJ, Murphy JD, Pigott JD, Norwood WI. Analysis of potential anatomic or physiologic determinants of outcome of palliative surgery for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 1986 Sep;74(3 Pt 2):170-6.
142. Bautista-Hernandez V, Marx GR, Gauvreau K, Pigula FA, Bacha EA, Mayer JE, Jr., et al. Coarctectomy reduces neoaortic arch obstruction in hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Jun;133(6):1540-6.
143. Machii M, Becker AE. Nature of coarctation in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1995 Jun;59(6):1491-4.
144. Marshall AC, Levine J, Morash D, Silva V, Lock JE, Benson CB, et al. Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn*. 2008 Nov;28(11):1023-8.
145. Glatz JA, Tabbutt S, Gaynor JW, Rome JJ, Montenegro L, Spray TL, et al. Hypoplastic left heart syndrome with atrial level restriction in the era of prenatal diagnosis. *Ann Thorac Surg*. 2007 Nov;84(5):1633-8.
146. Vlahos AP, Lock JE, McElhinney DB, van der Velde ME. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy. *Circulation*. 2004 May 18;109(19):2326-30.
147. Stamm C, Anderson RH, Ho SY. The morphologically tricuspid valve in hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Oct;12(4):587-92.
148. Barber G, Helton JG, Aglira BA, Chin AJ, Murphy JD, Pigott JD, et al. The significance of tricuspid regurgitation in hypoplastic left-heart syndrome. *Am Heart J*. 1988 Dec;116(6 Pt 1):1563-7.
149. 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 Apr 1;77(9):734-8.
150. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*. 1975 Jul;56(1):56-64.
151. Choi YH, Cowan DB, Moran AM, Colan SD, Stamm C, Takeuchi K, et al. Myocyte apoptosis occurs early during the development of pressure-overload hypertrophy in infant myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jun;137(6):1356-62, 62 e1-3.
152. Graham TP, Jr., Erath HG, Jr., Boucek RJ, Jr., Boerth RC. Left ventricular function in cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 1980 Jun;45(6):1231-6.
153. Davies B, d'Udekem Y, Ukoumunne OC, Algar EM, Newgreen DF, Brizard CP. Differences in extra-cellular matrix and myocyte homeostasis between the neonatal right ventricle in hypoplastic left heart syndrome and truncus arteriosus. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Oct;34(4):738-44.
154. Salih C, Sheppard MN, Ho SY. Morphometry of coronary capillaries in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2004 Mar;77(3):903-7; discussion 7.
155. Padalino MA, Castellani C, Toffoli S, Della Barbera M, Milanese O, Thiene G, et al. Pathological changes and myocardial remodelling related to the mode of shunting following surgical palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*. 2008 Aug;18(4):415-22.
156. Oosthoek PW, Moorman AF, Sauer U, Gittenberger-de Groot AC. Capillary distribution in the ventricles of hearts with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Circulation*. 1995 Mar 15;91(6):1790-8.

157. Bohlmeier TJ, Helmke S, Ge S, Lynch J, Brodsky G, Sederberg JH, et al. Hypoplastic left heart syndrome myocytes are differentiated but possess a unique phenotype. *Cardiovasc Pathol*. 2003 Jan-Feb;12(1):23-31.
158. Ricci M, Mohapatra B, Urbiztondo A, Birusingh RJ, Morgado M, Rodriguez MM, et al. Differential changes in TGF-beta/BMP signaling pathway in the right ventricular myocardium of newborns with hypoplastic left heart syndrome. *J Card Fail*. 2010 Aug;16(8):628-34.
159. Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: a review. *J Am Coll Cardiol*. 1986 May;7(5):1140-9.
160. Leeuwenburgh BP, Helbing WA, Wenink AC, Steendijk P, de Jong R, Dreef EJ, et al. Chronic right ventricular pressure overload results in a hyperplastic rather than a hypertrophic myocardial response. *J Anat*. 2008 Mar;212(3):286-94.
161. Hess OM, Schneider J, Koch R, Bamert C, Grimm J, Kraysenbuehl HP. Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy. Special reference to normalized viscoelastic data. *Circulation*. 1981 Feb;63(2):360-71.
162. Pearlman ES, Weber KT, Janicki JS, Pietra GG, Fishman AP. Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hypertrophied human heart. *Lab Invest*. 1982 Feb;46(2):158-64.
163. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens*. 1998 Jul;16(7):1031-41.
164. Ho SY, Jackson M, Kilpatrick L, Smith A, Gerlis LM. Fibrous matrix of ventricular myocardium in tricuspid atresia compared with normal heart. A quantitative analysis. *Circulation*. 1996 Oct 1;94(7):1642-6.
165. Celermajer DS, Dodd SM, Greenwald SE, Wyse RK, Deanfield JE. Morbid anatomy in neonates with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: pathophysiologic and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Apr;19(5):1049-53.
166. Peters TH, Sharma HS, Yilmaz E, Bogers AJ. Quantitative analysis of collagens and fibronectin expression in human right ventricular hypertrophy. *Ann N Y Acad Sci*. 1999 Jun 30;874:278-85.
167. Farah MC, Castro CR, Moreira VM, Riso Ade A, Lopes AA, Aiello VD. The myocardium in tetralogy of Fallot: a histological and morphometric study. *Arq Bras Cardiol*. 2009 Mar;92(3):160-7, 3-71.
168. Akiba T, Becker AE. Disease of the left ventricle in pulmonary atresia with intact ventricular septum. The limiting factor for long-lasting successful surgical intervention? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Jul;108(1):1-8.
169. Salih C, McCarthy KP, Ho SY. The fibrous matrix of ventricular myocardium in hypoplastic left heart syndrome: a quantitative and qualitative analysis. *Ann Thorac Surg*. 2004 Jan;77(1):36-40.