



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE BIOLOGIA

RENATO RISSI

ASPECTOS ANATÔMICOS E MORFOMÉTRICOS DE
CORAÇÕES ADULTOS E INFANTIS: Importâncias nas
taquiarritmias e coronariopatias.

ANATOMICAL AND MORPHOMETRIC ASPECTS OF ADULT
AND CHILDREN HEARTS: Importance in tachyarrhythmias and
coronary diseases.

CAMPINAS

2018

RENATO RISSI

**ASPECTOS ANATÔMICOS E MORFOMÉTRICOS DE
CORAÇÕES ADULTOS E INFANTIS: Importâncias nas
taquiarritmias e coronariopatias.**

**ANATOMICAL AND MORPHOMETRIC ASPECTS OF ADULT
AND CHILDREN HEARTS: Importance in tachyarrhythmias and
coronary diseases.**

*Tese apresentada ao Instituto de Biologia da
Universidade Estadual de Campinas como
parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do Título de Doutor em Biologia
Celular e Estrutural, na área de anatomia.*

*Thesis presented to the Institute of Biology
of the University of Campinas in partial
fulfillment of the requirements for the degree
of Doctor in Cellular and Structural Biology
in the area of anatomy.*

ESTE ARQUIVO DIGITAL CORRESPONDE À
VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO RENATO RISSI E ORIENTADO PELO
ORIENTADOR HUMBERTO SANTO NETO.

ORIENTADOR: HUMBERTO SANTO NETO

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CNPq, 141228/2017-2; CAPES

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Biologia
Mara Janaina de Oliveira - CRB 8/6972

R496a Rissi, Renato, 1988-
Aspectos anatômicos e morfométricos de corações adultos e infantis : importância nas taquiarritmias e coronariopatias / Renato Rissi. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Humberto Santo Neto.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia.

1. Doença das coronárias. 2. Arritmias cardíacas. 3. Coração. I. Santo Neto, Humberto, 1953-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Biologia. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Anatomical and morphometric aspects of adult and children hearts : importance in tachyarrhythmias and coronary diseases

Palavras-chave em inglês:

Coronary disease
Arrhythmias, Cardiac
Heart

Área de concentração: Anatomia

Titulação: Doutor em Biologia Celular e Estrutural

Banca examinadora:

Humberto Santo Neto [Orientador]
Valéria Helena Alves Cagnon Quitete
Silvio Roberto Consonni
Marcelo Rodrigues da Cunha
Eduardo Cotecchia Ribeiro

Data de defesa: 29-01-2018

Programa de Pós-Graduação: Biologia Celular e Estrutural

Campinas, 29 de Janeiro de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Humberto Santo Neto (Orientador)

Profa. Valéria Helena Alves Cagnon Quitete

Prof. Sílvio Roberto Consonni

Prof. Marcelo Rodrigues da Cunha

Prof. Eduardo Cotecchia Ribeiro

Os membros da Comissão Examinadora acima assinaram a Ata de defesa, que se encontra no processo de vida acadêmica do aluno.

DEDICATÓRIAS

Dedico esse trabalho a **DEUS**, por estar sempre no meu caminho, iluminando e guiando-me para as escolhas certas.

A **MINHA FAMÍLIA**, sem a qual este momento não seria possível. **PAI (Dorival Rissi Junior)** e **MÃE (Cláudia Helena Selin Rissi)**, meus anjos, as pessoas mais incríveis desse mundo, eternos amores da minha vida, exemplos de compreensão, bondade e carinho, amo vocês, obrigado por tudo. A **MINHA IRMÃ, Mirella Rissi**, exemplo de garra, coragem, inteligência, conduta e serenidade, obrigado pela força.

A todos meus verdadeiros **AMIGOS**, sem fazer menção em particular, até para não cometer injustiça, pelo apoio, companheirismo, paciência e principalmente momentos de descontração que fizeram com que eu superasse os momentos difíceis e chegasse até aqui.

A minha **NOIVA, Leiriani Abreu**, que de forma especial e carinhosa me deu força, coragem e incentivo, sempre me apoiando nos momentos difíceis, fazendo com que eu chegasse até aqui.

A todos os meus **FAMILIARES**, que de alguma forma sempre acreditaram em mim e no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a **DEUS** por ser à base das minhas conquistas, por me dar força nos momentos difíceis e principalmente por me conceder a dádiva suprema da vida.

Ao meu orientador **HUMBERTO SANTO NETO** pelos ensinamentos, dedicação, paciência e auxílio que foram de fundamental importância para a elaboração deste trabalho.

A Professora **MARIA JULIA MARQUES** pelo auxílio, disponibilidade e dedicação em me ajudar na elaboração deste trabalho.

Aos técnicos do laboratório de anatomia, **WALTER E PAULO FRANCISCO**, por sempre se mostrarem gentis e atenciosos com minhas solicitações para utilização do material do acervo anatômico.

Ao meu ex-professor **MARCOS ALEXANDRE MENDES LUZ**, por ser o incentivador de minha vinda para a Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

Aos **COMPONENTES DA BANCA** deste trabalho, pela disponibilidade e generosidade em contribuir para seu enriquecimento. Muito obrigado pela contribuição na minha evolução acadêmica e profissional.

A **Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP**, pela infraestrutura concedida para minha formação e conclusão deste trabalho.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural**, por ter concedido o tempo necessário para findar este trabalho.

A **CAPES** e ao **CNPq**, por fomentarem este trabalho.

RESUMO

Neste estudo foram examinados aspectos anatômicos e morfométricos de corações humanos adultos e infantis fixados em solução de formol. O estudo foi dividido em duas partes. Na primeira foram examinados aspectos anatômicos de relevância para as arritmias cardíacas. Neste caso examinou-se a correlação entre o número de lobos da aurícula direita e a espessura da crista terminal em 154 corações adultos e 41 infantis. Baseado nos resultados observou-se que quanto maior o número de lobos da aurícula direita mais espessa a crista terminal. Considerando-se que i) crista terminal espessa favorece o aparecimento e persistência de eventos arritmogênicos e que ii) maior número de lobos auriculares predispõe eventos trombogênicos, nosso achado suporta a hipótese de que riscos de arritmia e trombose intra-atrial coexistem em um mesmo coração na população em geral. Em uma etapa seguinte 152 corações adultos foram classificados em dois grupos de acordo com a disposição dos músculos pectíneos no interior da aurícula direita: 1) músculos pectíneos uniformes (MPU) e 2) músculos pectíneos não uniformes (MPNU). Ambos os grupos tiveram a espessura da crista terminal (CT) e o gradiente de espessura da parede atrial mensurada (espessura da CT – espessura da parede atrial). Observou-se que nos corações com MPNU a crista terminal foi mais espessa ($p=0,04$) e o gradiente de espessura foi maior quando comparado aos corações com MPU ($p=0,007$). Considerando-se que crista terminal espessa e gradiente de espessura da parede atrial maior favorecem o surgimento e persistência de eventos arritmogênicos, nossos achados suportam a hipótese de que indivíduos com MPNU estariam mais propensos às arritmias cardíacas originárias do átrio direito. Finalmente, a aurícula direita de 172 corações adultos e 61 infantis foram classificadas com base na morfologia externa e no número de lobos auriculares. Foram impostas as seguintes classificações: bico de papagaio, cabeça de cavalo, bigorna, barco a vela e tipo indefinido. Uma vez que a complexidade morfológica da aurícula está relacionada com a facilitação de eventos tromboembólicos, este estudo estimou os riscos dos mesmos em cada tipo de aurícula. Verificou-se que as aurículas classificadas com padrão morfológico semelhante à bigorna, barco a vela e tipo indefinido apresentavam riscos de eventos tromboembólicos 103, 115 e 126 vezes maior quando comparados ao tipo bico de papagaio. A segunda parte deste estudo referiu-se as pontes de miocárdio (PM), situação em que um ou mais feixes de miocárdio cruzam ou envolvem um segmento de artéria coronária. Inúmeras controvérsias a respeito da prevalência, causa determinante e significado das PM ainda não foram elucidadas. Nosso trabalho ocupou-se em estabelecer um padrão anatômico dos corações adultos e infantis com PM. Adicionalmente testou-se a hipótese de que a massa ventricular maior determinaria a presença de PM em corações infantis. Nossos achados mostram que i) as PM estão associadas com a presença de trifurcação da artéria coronária esquerda e presença de ramo pré-ponte, estabelecendo assim um padrão anatômico dos corações com PM; ii) a presença de massa ventricular maior parece não determinar a presença de PM em corações infantis.

Palavras Chave: Coronariopatias; Taquiarritmias; Anatomia;

ABSTRACT

In this study anatomical and morphometric aspects of adult and children human hearts fixed in formalin solution were examined. The study was divided into two parts. In the first, we examined anatomical aspects of relevance for cardiac arrhythmias. In this case the correlation between the number of lobes of the right atrial appendage (RAA) and the thickness of the *Crista Terminalis* (CT) was examined in 154 adult and 41 children hearts. Based on the results, it was observed that the higher the number of RAA lobes, the thicker the *Crista Terminalis*. Considering that; i) thicker CT favors the appearance and persistence of arrhythmogenic events and ii) higher number of RAA lobes predisposes thrombotic events, our findings support the hypothesis that risks of arrhythmia and intra-atrial thrombosis coexist in the same heart in the general population. In a subsequent step 152 adult hearts were classified into two groups according to the arrangement of the pectinate muscles within the RAA: 1) uniform pectinate muscles (UPM) and 2) non-uniform pectinate muscles (NUPM). Both groups had the CT thickness and the atrial wall thickness gradient measured (CT thickness - atrial wall thickness). It was observed that in hearts with NUPM the CT was thicker ($p = 0.04$) and the thickness gradient was higher in relation to hearts with UPM ($p = 0.007$). Considering that thicker CT and higher thickness gradient of the atrial wall favor the emergence and persistence of arrhythmogenic events, our findings support the hypothesis that individuals with NUPM would be more prone to cardiac arrhythmias originating from the right atrium. Finally, the RAA of 172 adult and 61 children hearts were classified morphologically based on the shape and number of lobes. The following classifications were imposed: parrot beak, horse head, anvil, sailboat and undefined type. Since the RAA morphology is related to the facilitation of thromboembolic events, this study estimated their risks in each type of RAA. It was verified that RAAs classified with morphological pattern similar to anvil, sailboat and indefinite type presented risks of thromboembolic events 103, 115 and 126 times higher when compared to the parrot beak type. The second part of this study referred to myocardial bridges (MB), situation in which one or more myocardial bundles cross or involve a segment of the coronary artery. Numerous controversies regarding the prevalence, determinant cause and significance of MB have not yet been elucidated. Our research aimed to establish an anatomical pattern of adult and children hearts with MB. In addition, the hypothesis that the ventricular mass greater would determine the presence of MB in children's hearts was tested. Our findings show that MB are associated with the presence of left coronary artery trifurcation and the presence of a pre-bridge branch, thus establishing an anatomical pattern of hearts with MB. The presence of larger ventricular mass does not seem to determine the presence of myocardial bridges in children's hearts.

Keywords: Coronary diseases; Tachyarrhythmia; Anatomy;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1:** Utilização do paquímetro analógico para mensuração da espessura endocárdio/epicárdio da crista terminal no seu ponto médio e da parede atrial adjacente ao óstio da veia cava superior;20
- Figura 2:** Aparelho de micro tomografia computadorizada (Skyscan 1178 - Bruker) utilizado para coleta de imagem e mensuração da massa ventricular dos corações infantis;21
- Figura 3:** Imagens captadas e reconstruídas para mensuração da massa ventricular em corações infantis.....22
- Figura 4:** Face esternocostal do coração disposto com seu eixo maior na vertical mostrando ausência/presença de pontes de miocárdio.....57
- Figura 5:** Face pulmonar esquerda do coração disposto com seu eixo maior na vertical mostrando o padrão de ramificação da artéria coronária esquerda.....58
- Figura 6:** Gráfico de contingência mostrando a associação entre o padrão de ramificação da artéria coronária esquerda (bifurcado ou trifurcado) e a presença/ausência de pontes de miocárdio em corações adultos;59
- Figura 7:** Gráfico de contingência mostrando a associação entre o padrão de ramificação da artéria coronária esquerda (bifurcado ou trifurcado) e a presença/ausência de pontes de miocárdio em corações infantis;59
- Figura 8:** Face diafragmática do coração disposto com seu eixo maior na vertical mostrando o padrão de dominância coronariana.....60
- Figura 9:** Gráfico de contingência mostrando ausência de associação entre o padrão de dominância arterial cardíaca (direita, esquerda e balanceada) e a presença/ausência de pontes de miocárdio em corações adultos61
- Figura 10:** Gráfico de contingência mostrando ausência de associação entre o padrão de dominância arterial cardíaca (direita, esquerda e balanceada) e a presença/ausência de pontes de miocárdio em corações infantis61
- Figura 11:** Face esternocostal do coração disposto com seu eixo maior na vertical mostrando a presença do ramo arterial pré-ponte (seta)62
- Figura 12:** Gráfico de contingência mostrando a associação entre a presença de ramo pré-ponte (RPP) e a presença/ausência de pontes de miocárdio em corações adultos62
- Figura 13:** Gráfico de contingência mostrando a associação entre a presença de ramo pré-ponte (RPP) e a presença/ausência de pontes de miocárdio em corações infantis; 63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados comparativos do índice de massa ventricular (esquerda, direita e total) entre os corações com presença x ausência de PM.	63
---	----

SUMÁRIO

DEDICATÓRIAS.....	
AGRADECIMENTOS	
RESUMO	
ABSTRACT	
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	
LISTA DE TABELAS	
1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Arritmias Cardíacas: Fibrilação Atrial (FA) e Fibrilação Atrial Isolada (FAI).....	13
1.2 Anatomia atrial: influência na gênese das arritmias e no tromboembolismo.....	14
1.3 Hipótese e Objetivos	15
1.4 Pontes de Miocárdio: Aspectos Anatômicos e Implicações Clínicas	16
1.5 Pontes de Miocárdio: Causas Determinantes.....	17
1.6 Hipótese e Objetivos	18
2. MATERIAIS E MÉTODOS	19
2.1 Morfologia Externa da Aurícula Direita	19
2.2 Morfologia Interna da Aurícula Direita	19
2.3 Análise das Pontes de Miocárdio.....	21
2.4 Análises Estatísticas.....	22
3. DOCUMENTOS PUBLICADOS E A PUBLICAR.....	23
4. DISCUSSÃO.....	64
5. CONCLUSÕES.....	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
ANEXOS	82

1. INTRODUÇÃO

A anatomia do sistema circulatório vem sendo sistematicamente examinada desde a era do Renascimento (século XV) e em especial a partir dos estudos seminais de Willian Harvey, quando fora descoberta a circulação sanguínea tal como hoje se conhece. Assim, o conhecimento das estruturas cardíacas encontra-se praticamente consolidada e conflitos científicos acerca da descrição anatômica das mesmas já estão quase que totalmente pacificados. Portanto, estudos puramente anatômicos e descritivos teriam pouco impacto sobre o que já se sabe sobre as estruturas e o que elas representam no curso das moléstias cardíacas congênicas e adquiridas.

É de caráter obvio que o conhecimento detalhado da anatomia cardíaca é assunto basilar para os procedimentos intervencionistas na cirurgia cardíaca. No entanto, isto parece ser de menor interesse para os que usam procedimentos não cirúrgicos para o tratamento das moléstias cardíacas. Para estes interessaria mais a compreensão minuciosa dos eventos fisiopatológicos da doença, o que por sua vez facilitaria a adoção de medidas terapêuticas efetivas. Neste caso, o interesse sobre o conhecimento pormenorizado dos eventos celulares, moleculares e genéticos dos cardiomiócitos e das células não contrateis do coração sobrepõe-se ao conhecimento da anatomia cardíaca macroscópica.

Nas últimas duas décadas, entretanto, o avanço tecnológico dos métodos diagnósticos e terapêuticos, bem como as informações oriundas de estudos multicêntricos, fizeram com que o conhecimento detalhado da morfologia cardíaca assumisse grande interesse para aqueles que se ocupam da fisiopatologia de doenças cardíacas. É disto que trata a maior parte do presente trabalho: examinar aspectos da anatomia cardíaca humana sob o prisma de informações recentes acerca das arritmias cardíacas e suas complicações. Em particular o presente trabalho ocupou-se em examinar a morfologia do átrio direito e o eventual impacto disto sobre a fibrilação atrial, em especial sobre sua complicação mais importante: a tromboembolia.

Em outra parte este trabalho investiga as pontes de miocárdio (PM), condição na qual um segmento de artéria coronária ou um de seus ramos é encoberto por fibras miocárdicas. Ainda que as PM tenham sido relatadas há mais 280 anos, o significado das mesmas permanece desconhecido. Atualmente não há consenso científico de que as PM são estruturas normais ou variações anatômicas, congênicas ou adquiridas, quais fatores determinam a presença e/ou ausência das mesmas e se clinicamente as PM são prejudiciais ou não em relação a perfusão tecidual miocárdica. Além disso, um padrão anatômico dos corações com presença de PM não foi estabelecido. Perante a isso tudo, muito tende a se acrescentar cientificamente sobre PM.

A seguir abordaremos alguns aspectos da fibrilação atrial e sua principal consequência, a tromboembolia, enfatizando a influência da morfologia atrial direita sobre as mesmas. Posteriormente discorreremos sobre as pontes de miocárdio e suas implicações anatomoclínicas.

1.1 Arritmias Cardíacas: Fibrilação Atrial (FA) e Fibrilação Atrial Isolada (FAI)

Admite-se que a primeira descrição dos aspectos clínicos e científicos das arritmias cardíacas tenha sido feita pelo pai da Fisiologia moderna, Willian Harvey, que em seu livro '*De Motu Cordis*' publicado em 1628 faz menção ao fato de que alguns animais apresentavam, antes de morrer, batimentos atriais irregulares e ineficazes. Em 1749 o médico francês Jean Baptiste de Sénac fez uma descrição mais detalhada do quadro clínico da arritmia, denominando de '*pulsus irregulares perpetuos*' aquilo que se conhece hoje como sendo fibrilação atrial paroxística (LEWIS, 1912; MARTINELLI-FILHO et al., 2003; PIMENTA et al., 2003;).

A fibrilação atrial (FA) representa a forma mais prevalente de arritmia sustentada. Em nosso meio, a FA é responsável por aproximadamente 1/3 das internações por distúrbios do ritmo cardíaco, sendo que os homens são mais comumente acometidos que as mulheres (proporção de 2:1) (NASCIBEN et al., 2011). Segundo estimativa do estudo de Wodchis et al., (2012), o custo anual médio de um paciente com FA é de \$5,450±\$3,624 dólares canadenses. Para tal valor considerou-se os custos com cuidados agudos (internações e procedimentos clínicos), tratamento farmacológico pós-fase aguda, serviços hospitalares ambulatoriais, cuidados domiciliares e reabilitação do paciente.

Estima-se que no Brasil exista aproximadamente 1.5 milhão de pessoas portadoras de FA (NASCIBEN et al., 2011). Autores estrangeiros mostram que, na população em geral, a prevalência de FA gira em torno dos 0.4%, taxa que se duplica a cada década a partir dos 50 anos de idade (HU & SUN, 2008). Imagina-se que quadro epidemiológico semelhante ocorra no Brasil.

De forma simples define-se a fibrilação atrial (FA) como um fenômeno em que uma corrente mioelétrica caótica espalha-se desorganizadamente pelos átrios. Essa desorganização elétrica é tamanha que inibe o nó sinoatrial enquanto a FA persistir. A FA geralmente provoca contrações atriais irregulares e muito rápidas (350-600/minuto), além de determinar que os impulsos elétricos alcancem com frequência muito alta o nó atrioventricular. Ao alcançar este último, a corrente encontra as células do nó em período refratário, dificultando sua propagação em direção aos ventrículos. Com isto, a contração atrial ocorre em assincronia com os

batimentos ventriculares, resultando em enchimento ventricular deficiente (MARTINELLI-FILHO et al., 2003).

Classicamente a ocorrência de FA está associada a outras morbidades como hipertensão arterial, valvulopatías, cardiopatia reumática, pericardites, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, entre outras. Tais morbidades podem atuar como fatores de riscos para FA. Há hoje, na literatura uma vasta gama de informações sobre a etiologia, evolução, tratamento e impacto dos fatores de risco da FA (CAMM et al., 2010).

Existem, entretanto, pacientes nos quais não se identificam morbidades associadas à FA, quer sejam elas inerente ao coração, como a cardiomiopatia reumática, ou extrínseca ao coração, como o diabetes mellitus. Esta condição denomina-se fibrilação atrial isolada (FAI). Há um volume razoável de estudos com o objetivo de identificar eventuais fatores de risco a FAI como, por exemplo, atividades físicas intensas, tabagismo e apneia do sono. Os resultados, entretanto, são inconsistentes, deixando esses estudos inconclusivos e impedindo que se conheça com exatidão a prevalência da FAI em diferentes populações (TAGGAR & LIPP, 2008; WEIJS & CRIJNS, 2014). Interessante notar que os fatores de riscos examinados nos estudos mencionados são exclusivamente extrínsecos ao coração. Destaca-se assim a inexistência, a nosso conhecimento, de estudos referentes a riscos determinados por fatores intrínsecos da anatomia cardíaca.

1.2 Anatomia atrial: influência na gênese das arritmias e no tromboembolismo.

O que interessa neste trabalho é o fato de que a morfologia dos átrios influencia tanto na gênese da FA quanto o desenvolvimento de trombose intra-atrial. Esta última representa, sob o ponto de vista clínico, a mais importante complicação das arritmias cardíacas. Os eventos tromboembólicos intra-atriais associados à FA vêm sendo extensivamente estudados no caso do átrio esquerdo, uma vez que existe uma correlação importante entre a trombose intra-atrial esquerda e a incidência de acidente vascular cerebral (PRICE & VALDERRÁBANO, 2014; RAMLAWI et al., 2015).

Contrariamente ao que ocorre no átrio esquerdo acometido por FA, estudos sobre as complicações da FA no átrio direito são escassos. Isto decorre devido à errônea percepção que se tinha sobre a baixa frequência de complicações clínicas por FA no átrio direito. Examinando tal situação, o estudo de Ogren et al., (2005) demonstrou que a incidência de complicações tromboembólicas por FA no átrio direito é tão frequente quanto no esquerdo, alterando dessa forma a relevância clínica da FA no átrio direito.

Fatores anatômicos e aspectos morfométricos do átrio direito são naturalmente arritmogênicos, aumentando assim o risco de FA mesmo em corações saudáveis, isto é, na ausência de comorbidades como coronariopatias, obesidade e etc. Dentre esses fatores incluem-se a diferença entre espessura da parede atrial livre e espessura da crista terminal e a disposição dos músculos pectíneos no interior do átrio (WU et al., 1998; WAKI et al., 2000; MORITA et al., 2009).

A geometria atrial além de atuar como fator iniciador e perpetuador de eventos arritmogênicos atua também como facilitadora de eventos trombogênicos. O exemplo mais importante diz respeito à morfologia da aurícula cardíaca. Parece não haver discordância quanto ao fato de que a forma da aurícula está diretamente relacionada ao aumento do risco de eventos trombogênicos (DI-BIASE et al., 2012; LUPÉRCIO et al., 2016). Estudos em diferentes populações mundiais apontam que o risco de trombose está significativamente aumentado em pacientes com aurícula esquerda multilobar e em forma de ‘couve flor’. Este fato tem-se confirmado entre diferentes populações mundiais (SHI et al., 2012; DI-BIASE et al., 2012; UCELER et al., 2013; ANSELMINO et al., 2014; KOSIUK et al., 2014). Há de se mencionar que os estudos acima citados referem-se à clássica forma de FA.

Portanto, em corações saudáveis, particularidades anatômicas do átrio direito, em especial a disposição dos músculos pectíneos e a diferença entre espessura da parede atrial livre e espessura da crista terminal podem atuar como fatores de risco no início e persistência de arritmias, enquanto a morfologia auricular pode favorecer os eventos tromboembólicos. Apesar disto, esses aspectos não têm sido considerados na FAI.

1.3 Hipótese e Objetivos

Considerando-se o exposto, é de nosso entendimento que o conhecimento detalhado da morfologia atrial direita pode auxiliar na compreensão dos riscos de arritmias e nas complicações tromboembólicas de uma população geral.

Assim, um dos objetivos deste estudo foi investigar morfologicamente e morfometricamente a relação recíproca entre estruturas cardíacas naturalmente arritmogênicas e trombogênicas: espessura da crista terminal, disposição dos músculos pectíneos, espessura da parede atrial direita e morfologia da aurícula direita.

O detalhamento desse estudo encontra-se nos Artigos 1, 2 e 3 dispostos adiante e considerações adicionais sobre os mesmos encontram-se no capítulo denominado de Discussão (página 63).

1.4 Pontes de Miocárdio: Aspectos Anatômicos e Implicações Clínicas

Segundo alguns autores (CAKMAK et al., 2010; LOUKAS et al., 2011) deve-se a Reyman em 1737, a primeira descrição de um achado anatômico que hoje se conhece por pontes de miocárdio (PM). Reyman se referiu a uma situação na qual um segmento de artéria coronária estava sobreposta por uma camada de fibras miocárdicas, por isto, ficou conhecida também como artéria coronária tunelada (VISCHER et al., 1983).

Apesar de ter ocorrido há mais de 280 anos, o achado de Reyman ainda causa controvérsia na literatura. Para alguns, as PM são achados habituais, sendo consideradas estruturas normais do coração humano. Por outro lado, a maioria dos livros textos de anatomia não faz sequer menção à sua existência, deixando a noção de que as mesmas são variações anatômicas (ALMEIDA, 1991). Essa controvérsia é reforçada pela observação de que a prevalência de PM é extremamente variada (LOUKAS et al., 2011).

De acordo com a revisão de Loukas et al., (2011), ao longo do século XX muitos investigadores relataram a presença de pontes de miocárdio em corações adultos humanos, com frequência variando entre 15 a 85% quando examinados em corações fixados em formol ou em exame *post mortem*. Não há dúvida de que as PM ocorrem mais frequentemente no ramo interventricular anterior (BEZERRA et al., 1987; MANDARIN-DE-LACERDA et al., 1987; TARANTINI et al., 2016). O estudo de Polacek (1961) revelou a frequência de PM em 85,7% dos corações, sendo que 60% delas ocorreu no ramo interventricular anterior da artéria coronária esquerda, corroborando com o mencionado acima.

Além dos aspectos anatômicos, as PM revestem-se de grande importância clínica. Há evidências de que a presença destas pode induzir o desenvolvimento de lesão aterosclerótica ou facilitar a sua progressão devido aos distúrbios causados no segmento proximal da artéria acometida pela PM (ANGELINI et al., 1983; ALEGRIA et al., 2005; LOUKAS et al., 2011). De fato o estudo de Polacek (1961) demonstrou que a frequência de lesões ateroscleróticas é maior no segmento proximal em relação ao distal e intramural, sendo que esses dois últimos segmentos são 'protegidos' do processo aterosclerótico. Tal fato também foi observado por outros autores como Geiringer (1951) e Lee Shiong et al., (1972). O aumento na tensão do fluxo sanguíneo com conseqüente aumento do estresse endotelial foi apontado como possível mecanismo indutor da aterogênese identificada no segmento proximal das coronárias estudadas.

A importância clínica das PM reside no fato de que estas podem induzir isquemia miocárdica, mesmo na ausência de outras doenças arteriais coronarianas. A contração miocárdica, por si só, impede parcialmente o fluxo coronário durante a sístole, ocorrendo

perfusão tecidual predominantemente durante a fase diastólica. A presença de PM concomitante a ocorrência de sístole prolongada ou retardo no aumento do diâmetro luminal coronário durante a diástole facilita a instalação de mecanismos desencadeadores de isquemia miocárdica (ANGELINI et al., 1983; ALEGRIA et al., 2005; LOUKAS et al., 2011).

O grau de compressão sistólica e a velocidade de enchimento coronariano diastólico dependem da frequência cardíaca, resistência periférica coronariana, contratilidade e hipertrofia ventricular esquerda. Portanto, as variáveis como o comprimento, espessura e localização das PM também são fatores que podem causar efeitos sobre a compressão e a reabertura do lúmen arterial coronariano, podendo atuar sobre o desenvolvimento ou não de isquemia miocárdica (NOBLE et al., 1976; ALEGRIA et al., 2005; LOUKAS et al., 2011).

Entretanto a presença de PM *per se* não implica necessariamente o desenvolvimento de quadro isquêmico. Estudos hemodinâmicos de Carvalho (1980) e Kramer et al., (1982) em pacientes com PM não encontraram evidências de isquemia que pudessem ser atribuídas as PM, sugerindo que estas constituem situações benignas que não interferem na sobrevivência dos indivíduos quando as coronárias não apresentam patologias prévias.

1.5 Pontes de Miocárdio: Causas Determinantes

Os dados conflitantes acerca da prevalência de PM associados às óbvias dificuldades de se estudar diretamente o desenvolvimento do coração humano tem dificultado o entendimento das razões que levam ao aparecimento das mesmas.

O estudo anatômico de Cakmak et al., (2010) realizado em corações infantis sugere fortemente que as PM são congênitas por natureza. De outro lado existem evidências de que as PM podem resultar da hipertrofia cardíaca (BASSO et al., 2009). Portanto, a exata origem e causa determinante do desenvolvimento das PM permanecem não esclarecidas.

Nesse sentido, observações recentes sobre o desenvolvimento embrionário das artérias coronárias passaram ser de grande interesse. Os primeiros estudos sobre esse tema em humanos e demais mamíferos sugeriram que as artérias coronárias se desenvolviam a partir da aorta em direção ao epicárdio (BENNETT, 1936; HUTCHINS et al., 1988; SEDMERA & MCQUINN, 2008). Estudos com técnicas mais modernas de manipulação experimental, entretanto, sugerem que as artérias coronárias têm origem no pró-epicárdio, uma estrutura embriológica transitória que distribuída ao longo do coração em desenvolvimento forma o epicárdio e estruturas endocárdicas (SEDMERA & MCQUINN, 2008).

De fato duas observações são de interesse ao presente estudo: (I) durante a embriogênese as artérias coronárias se formam a partir do miocárdio e migram em direção aos seios da aorta; (II) o início do desenvolvimento das artérias coronárias coincide com a fase de hipóxia miocárdica fisiológica que se instala durante a compactação neonatal do miocárdio (BOGERS et al., 1989; TIAN et al., 2014; TOMANEK, 2016).

Além das situações expostas acima, outro fato interessante é que algumas características anatômicas dos corações com presença de PM não estão bem definidas. Alguns estudos tentaram estabelecer associação entre as PM e algumas características anatômicas como: ramificação da artéria coronária esquerda, presença de ramos arteriais pré-ponte e dominância arterial coronariana (REIG et al., 1986; LOUKAS et al., 2006; ACUNÃ et al., 2008). É de interesse mencionar que tais associações não foram investigadas em corações infantis, tampouco comparadas aos corações adultos.

1.6 Hipótese e Objetivos

Inicialmente foi elaborada a hipótese de que durante a embriogênese o desenvolvimento de PM pode estar associado à presença de massa ventricular maior, uma vez que esta poderia implicar em estado hipóxico mais extenso ou duradouro durante a compactação miocárdica. Para testar tal hipótese este trabalho teve como objetivo examinar, em corações infantis, a associação entre a presença de PM e a massa ventricular.

Adicionalmente este estudo teve por objetivo examinar a existência de um padrão anatômico de corações com presença de PM, avaliando assim as características morfológicas de corações infantis e adultos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Ressalta-se que a presente pesquisa é classificada como um estudo do tipo retrospectivo com utilização de espécimes anatômicos. Os corações humanos empregados pertencem ao acervo anatômico do Departamento de Biologia Estrutural e Funcional da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Foram utilizados corações adultos e corações infantis e fetais que doravante serão designados simplesmente como 'infantil'. As características como idade, gênero, etnia e histórico clínico dos espécimes não puderam ser determinadas por ausência de registro dos mesmos. Os espécimes que se encontravam morfológicamente danificados por consequência do uso rotineiro em aulas práticas foram excluídos do estudo. O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da UNICAMP com protocolo número 53116415.0.0000.5404.

2.1 Morfologia Externa da Aurícula Direita

Em uma primeira etapa da pesquisa os corações adultos e infantis foram etiquetados, numerados e classificados de acordo com sua morfologia e número de lobos da aurícula direita, por meio de estudo observacional das peças anatômicas.

A classificação externa da morfologia e a contagem do número de lobos auriculares foram realizadas com o eixo maior do coração disposto na vertical. Para descrição da morfologia auricular externa levou-se em consideração as margens superior e inferior da aurícula, a forma e disposição do ápice auricular e por último classificou-se a morfologia da aurícula de acordo com figuras subjetivas. Um lobo auricular foi definido da seguinte forma: (I) corpo principal da aurícula; (II) um segmento separado do corpo principal da aurícula por uma incisura, independente do seu tamanho e volume. Com base nessa definição, uma aurícula apresenta pelo menos um lobo, geralmente de formato tubular e que termina em saco de fundo cego. A partir desse critério foi contado o número de lobos auriculares de cada espécime.

2.2 Morfologia Interna da Aurícula Direita

Em uma segunda etapa, procedeu-se com o auxílio do paquímetro analógico (Mitutoyo® – 8 Polegadas) a análise morfométrica das aurículas direitas de corações adultos e infantis. Foi mensurada a espessura endocárdio/epicárdio da crista terminal (CT) no seu ponto médio e a espessura endocárdio/epicárdio da parede atrial adjacente ao óstio da veia cava

superior (OVCS) (figura 1). Um segundo observador independente realizou os mesmos procedimentos em 10% da amostra total analisada (MENEZES, 2016).



Figura 1: Utilização do paquímetro analógico para mensuração da espessura endocárdio/epicárdio da crista terminal no seu ponto médio e da parede atrial adjacente ao óstio da veia cava superior;

Após obtenção dos valores de espessura da CT e da parede atrial adjacente ao OVCS, calculou-se um índice de correção das variáveis (ICV) através da divisão do valor da espessura da CT pela espessura da parede atrial adjacente ao OVCS ($CT \div$ parede atrial adjacente ao OVCS). Tal medida foi mensurada para eliminar possíveis interferências em relação ao tamanho global do coração e espessura de sua parede atrial. Utilizando as mesmas variáveis mensuradas, o ‘gradiente de parede atrial’ foi calculado por meio da subtração dos valores de espessura da CT pelos valores da parede atrial adjacente ao OVCS (espessura CT – espessura da parede atrial adjacente ao OVCS).

Ainda na morfologia interna avaliou-se a disposição dos músculos pectíneos no interior do átrio direito dos corações adultos. Os feixes dos músculos pectíneos foram classificados da seguinte forma: feixes dispostos perpendicular e uniforme em relação à crista terminal (MPU = Músculos Pectíneos Uniformes) e feixes dispostos não uniformemente em relação à crista terminal, com diversos cruzamentos e aspecto trabecular (MPNU = Músculos Pectíneos Não Uniformes). Um segundo observador independente avaliou as mesmas características morfológicas em 10% da amostra total analisada (MENEZES, 2016).

2.3 Análise das Pontes de Miocárdio

No presente estudo verificou-se a frequência da presença de pontes de miocárdio (PM) no ramo interventricular anterior (RIA) da artéria coronária esquerda em corações adultos e infantis, por meio de estudo observacional dos espécimes anatômicos. Para definição de PM considerou-se a seguinte situação: um ou mais feixes de miocárdio que cruzam o RIA da artéria coronária esquerda.

Na sequência foi realizada: (I) dissecação superficial do tecido adiposo epicárdico e coletado dados referente ao padrão de ramificação da artéria coronária esquerda, classificando-a em bifurcada ou trifurcada; (II) avaliação da dominância de irrigação coronariana (direita, balanceada e esquerda) de acordo com o clássico trabalho de Schlesinger (1940); (III) avaliação da presença ou ausência de ramo arterial pré-ponte (RPP).

Em uma etapa seguinte analisou-se por meio de aparelho de micro tomografia computadorizada (Skyscan 1178 - Bruker) (figura 2) a massa ventricular esquerda, direita e total dos corações infantis. Este procedimento foi realizado a fim de se verificar a associação entre a massa ventricular e a presença de PM.



Figura 2: Aparelho de micro tomografia computadorizada (Skyscan 1178 - Bruker) utilizado para coleta de imagem e mensuração da massa ventricular dos corações infantis.

As imagens foram captadas usando os seguintes parâmetros de aquisição: exposição de 640ms, step de rotação 0,720, filtro de alumínio 0,5mm, fonte de voltagem 47kV, tensão de corrente 460uA, rotação de 180° e tamanho de pixel de imagem de 84,60µm. A duração da captação das imagens foi de aproximadamente 5 minutos para cada coração. As reconstruções

foram realizadas usando o programa NRecon versão 1.6.10.2 (SkyScan - Bruker) e o algoritmo Feldkamp (figura 3). Posteriormente a massa ventricular foi mensurada pelo software Image_J (Image_J, Bethesda Softwork, Rockville, Maryland, USA) e calculada utilizando-se uma adaptação da metodologia de Devereux e colaboradores: $Massa = 0,8 \{ 1,04 [(SIV + DV + PP)^3 - DDV^3] \} + 0,6$ g; onde SIV representa a espessura do septo interventricular, DDV representa o diâmetro do ventrículo (esquerdo ou direito) e PP representa a espessura da parede posterior do ventrículo (esquerdo ou direito). O comprimento longitudinal do septo interventricular foi mensurado e em seguida utilizado como parâmetro para correção da massa ventricular ($Massa \text{ ventricular} \div \text{comprimento longitudinal do septo}$). Esse procedimento foi adotado a fim de se eliminar a possibilidade do resultado ser influenciado pela diferença entre o tamanho global dos espécimes.

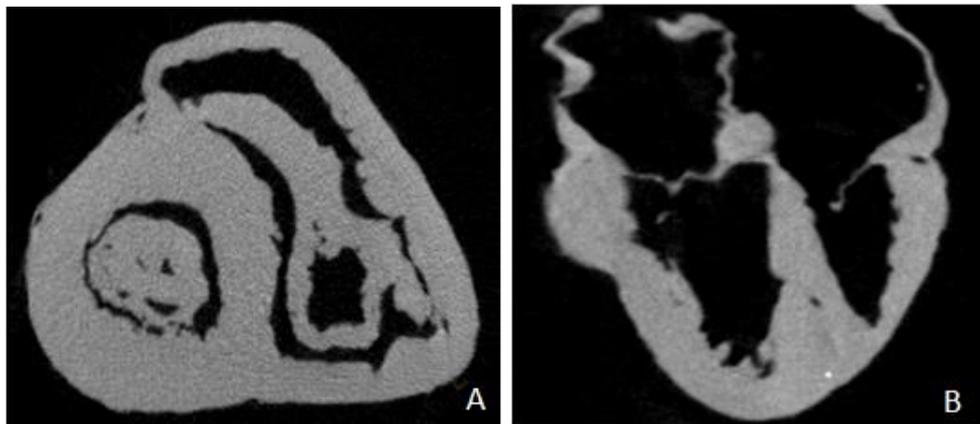


Figura 3: Imagens captadas e reconstruídas para mensuração da massa ventricular em corações infantis. A) espécime em corte transversal; B) espécime em corte frontal;

2.4 Análises Estatísticas

Os dados obtidos foram tabulados e em seguida analisados estatisticamente, utilizando como recurso de análise o software GraphPad Prism versão 5.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego Califórnia, USA) (www.graphpad.com).

Os testes estatísticos específicos foram aplicados individualmente nos resultados de cada artigo, de acordo com o objetivo dos mesmos.

3. DOCUMENTOS PUBLICADOS E A PUBLICAR

Os resultados do presente trabalho permitiram a elaboração de três artigos científicos até o momento. No entanto, haverá a produção de um quarto artigo em breve com os demais dados.

- Artigo I – Renato Rissi, Maria Julia Marques, Humberto Santo Neto. Correlation of *crista terminalis* thickness and right atrial appendage lobation: Implications on arrhythmias and atrial thrombosis. Int J Cardiol., vol.15, n.223, p.152-153, 2016. Publicado na revista International Journal of Cardiology ISSN: 0167-5273.
- Artigo II – Renato Rissi, Maria Julia Marques, Humberto Santo Neto. Right atrial morphology as a risk factor for lone atrial fibrillation. Em processo de submissão para a revista International Journal of Cardiology ISSN: 0167-5273.
- Artigo III – Renato Rissi, Maria Julia Marques, Humberto Santo Neto. Exploring the shape and lobation of the right atrial appendage in view of their clinical relevance. Em processo de submissão para a revista Clinical Anatomy ISSN: 1098-2353.
- Demais resultados – Os resultados referentes às pontes de miocárdio estão expostos no presente documento e, em breve, farão parte da elaboração de um artigo científico.

Artigo I

Correlation of *crista terminalis* thickness and right atrial appendage lobation: implications on arrhythmias and atrial thrombosis.

Renato Rissi, MSci, Maria Julia Marques, PhD and Humberto Santo Neto, PhD.

Departamento de Biologia Estrutural e Funcional, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 13083-865, Campinas, São Paulo, Brasil.

Crista terminalis (CT) is a frequent source of atrial arrhythmias (AA) with thrombosis as one of the most relevant AA complications [1, 2]. Cardiac morphology can influence the risks for AA and thromboembolic events [3, 4]. The present study investigates the correlation between CT thickness and lobation of the right atrial appendage (RAA). The reasons for this are: (i) crystal tachycardias represent two thirds of total AA in hearts with no structural disease [1], (ii) initiation and propagation of typical AA are increased as CT became thicker [5, 6], (iii) risks of thromboembolic events increase in multilobated atrial appendages [3, 4] and under thicker CT [7].

We examined 154 adult human hearts randomly selected from the Anatomical Unity at Campinas State University in Brazil that had been fixed by immersion in 4 % formalin solution. We also used hearts from 41 neonates. Except for atherosclerotic lesions at the aortic root, none of the hearts demonstrated macroscopic structural abnormalities such as valvar stenosis, ventricular hypertrophy, or infarct. All procedures are in accordance and have been approved by our institutional ethics committee (protocol number 53116415.0.0000.5404).

Right atrial appendages were examined and classified according to the number of lobes. Right atria were opened with an incision extending from the orifice of the superior vena cava to the orifice of the inferior vena cava. The thickness of *crista terminalis* (*crista terminalis* thickness: CTT) was obtained at its middle point. Given that CTT *per se* could be affected by remodeling of the atrial wall due to unknown pathological conditions [5], we also performed an index using the thickness of atrial wall (atrial wall thickness: AWT) closer to the orifice of the superior vena cava relative to CTT (AWT/CTT index). All the measurements were made using an analog caliper Mitutoyo (Japan).

D'Agostino & Person and Shapiro-Wilk tests were used to determine if the quantitative data were normally distributed. The correlation between the number of RAA lobes and CTT or between the number of RAA lobes and AWT/CTT index was examined using Pearson's correlation test. Categorical variables were compared using Fischer's exact test. A P value < 0.05 was considered statistically significant. All data processing and statistical analyses were performed with the GraphPad Prism version 5.00, GraphPad Software, San Diego California, USA (www.graphpad.com).

We observed that the number of RAA lobes correlated positively with CTT ($r = 0.280$, $p = 0.001$). The correlation between the number of RAA lobes and AWT/CTT was negative ($r = -0.228$, $p = 0.004$; Figure 1).

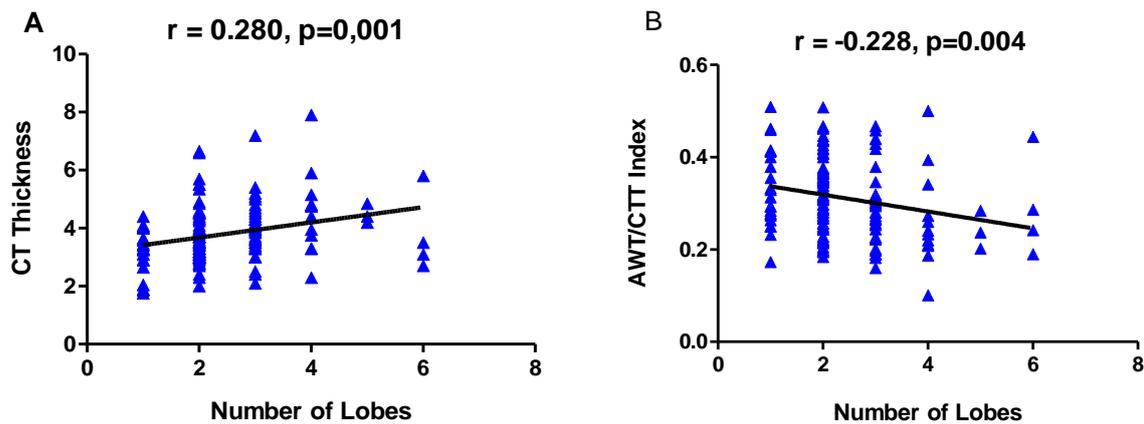


Figure 1: Pearson's correlation test of adult RAA lobes with CTT or CTT/AWT index. A) The triangles lie close to a straight line, which has a positive gradient. This shows that as one variable increases, the other increases. B) The triangles lie close to a straight line, which has a negative gradient. This shows that as one variable increases, the other decreases. r : Pearson's correlation coefficient. CTT: *crista terminalis* thickness. AWT: atrial wall thickness.

Therefore, we concluded that the higher the number of RAA lobes, the thicker the CTT. This finding is clinically relevant because crista thickness and the number of appendicular lobes are directly involved in the natural progression of AA and thrombosis. As crista terminal becomes thicker, transverse conduction is affected, which is a requisite for the initiation of AA. Changes in transverse conduction facilitate the initiation and perpetuation of crista arrhythmias [5, 6]. The number of atrial appendages lobes affects atrial thrombosis [3, 4]. Because each lobe decreases flow velocity and facilitates blood stasis, the risk of cardioembolic events increases in a multilobated atrial appendage [8].

Therefore, the present study supports the hypothesis that both right atrial arrhythmia and right atrial thrombosis may coexist in a given heart. Our analysis (Fischer's exact test) suggested that the chances of both events (arrhythmia and thrombosis) occurring is 3 times higher in hearts with a RAA with 3 or more lobes than in hearts presenting RAA with 1 or 2 lobes (lobes/index AWT/CTT: OR: 3.20, 95 %, CI: 1.58 to 6.46, $p = 0.001$); lobes/CT thickness: OR: 3.04, 95 % CI: 1.54 to 6.01, $p = 0.001$). In our population, 36 % of the hearts had 3 or more RAA lobes, supporting a previous suggestion that right atrial thromboembolic events and pulmonary embolism should not be as rare as previously thought, potentially being as frequent as left atrial thromboses and stroke in AA [9].

One limitation of the present study is that we were not able to correlate age and CT thickness. In general, the frequency of AA increases with age [10]. However, two points should mitigate this bias. First, we used an index (AWT/CTT) to evaluate CT thickness, which was

corrected with the atrial wall, given that the atrial wall may remodel with age in healthy hearts [11]. Second, in hearts from neonates, we also found a positive correlation between RAA lobes/CTT ($r = 0.394$, $p = 0.001$) and a negative correlation between RAA lobes/AWT/CTT index ($r = -0.609$, $p = 0.001$), suggesting that thicker CT and higher number of RAA are already present at birth (Figure 2).

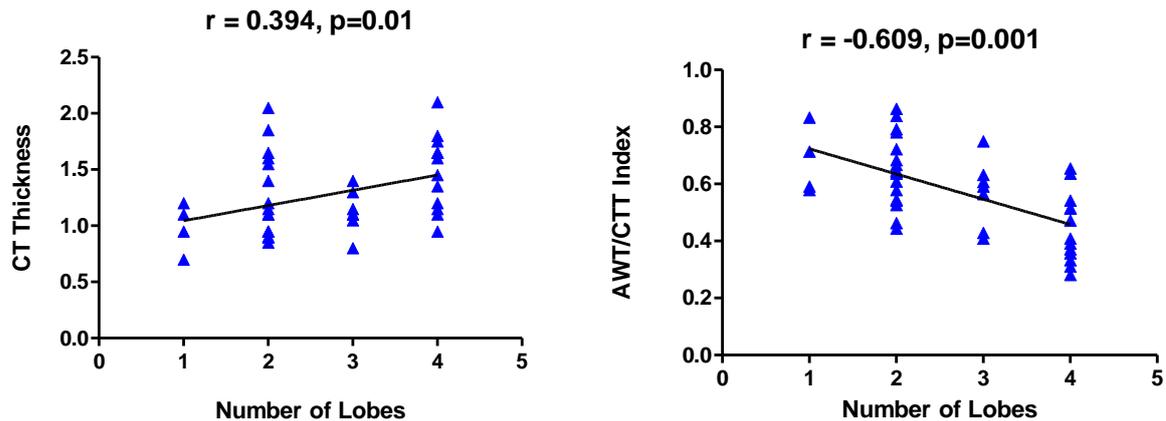


Figure 2: Pearson's correlation test of neonate RAA lobes with CTT or CTT/AWT index. A) The triangles lie close to a straight line, which has a positive gradient. This shows that as one variable increases, the other decreases. B) The triangles lie close to a straight line, which has a negative gradient. This shows that as one variable increases the other decreases. r = Pearson's correlation coefficient.

A previous study also showed that CT volume did not change with age [12]. Another limitation of the present study was that the hearts were restricted to Brazilian individuals. Thus, extrapolation to the rest of the world should be cautioned as cardiac morphometry may vary among racial/ethnic groups [10]. Multicenter studies may contribute information on the correlation between CT thickness and age in healthy hearts.

In summary, our study showed that a higher number of right atrial appendages lobes positively correlated with thicker CT. Because a thick CT increases the risks of AA and multilobated appendage elevates the risks of atrial thrombosis, our research offers an anatomical evidence to support the hypothesis that there are risks of both events (AA and atrial thrombosis) to concomitantly occur in a given individual in a population. Further studies are needed to examine the predictive value of multilobated RAA in crystal atrial arrhythmias.

REFERENCES

- [1] J.M. Kalman, J.E. Olgin, M.R. Karch, M. Hamdan, R.J. Lee, M.D. Lesh. “Cristal tachycardias”: origin of right atrial tachycardias from the *crista terminalis* identified by intracardiac echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 31 (2) (1998), pp 451-459.
- [2] R. Ferrari, M. Bertini, C. Blomstron-Lundqvist, et al. An update on atrial fibrillation in 2014: From pathophysiology to treatment. *Int. J. Cardiol.*, 15 (203) (2016), PP. 22-29.
- [3] L. Di-biase, P. Santangeli, M. Anselmino, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 60 (6) (2012), pp. 531-538.
- [4] F. Lupércio, J.C. Ruiz, D.F. Briceno, et al. Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2016 Mar 22. pii: S1547-5271(16)30086-8.
- [5] K. Mizumaki, A. Fujiki, H. Nagasawa, et al. Relation Between Transverse Conduction Capability and the Anatomy of the *Crista Terminalis* in Patients With Atrial Flutter and Atrial Fibrillation. Analysis by Intracardiac Echocardiography. *Circ. J.*, 66 (2002), pp. 1113-1118.
- [6] N. Morita, Y. Kobayashi, T. Horie, et al. The Undetermined Geometrical Factors Contributing to the Transverse Conduction Block of the *Crista Terminalis*. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 32 (7) (2009), pp. 868-878.
- [7] G. Gibelli, S. Biasi. Another right atrial pitfall: prominent *crista terminalis* and atrial septal aneurysm. *J. Cardiovasc. Echography.*, 21 (2011), pp. 179–182.
- [8] J.M. Lee, J. Seo, J.S. Uhm, et al. Why Is Left Atrial Appendage Morphology Related to Strokes? An Analysis of the Flow Velocity and Orifice Size of the Left Atrial Appendage. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 26 (9) (2015), pp. 922–927.

- [9] M. Ogren, D. Bergqvist, H. Eriksson, B. Lindblad, N.H. Sternby. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies. *Eur. Heart J.*, 26 (11) (2005), pp. 1108-1114.
- [10] J. Heeringa, D.A. Van der Kruip, A. Hofman, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.*, 27 (8) (2006), pp. 949-953.
- [11] D.C. Cozma, C. Mornos, L. Petrescu, et al. Left atrial shape and electroanatomical remodeling with age. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 7 (1) (2006), pp. s78-s79.
- [12] T.A. Matsuyama, S. Inoue, Y. Kobayashi, et al. Anatomical diversity and age-related histological changes in the human right atrial posterolateral wall. *Europace.*, 6 (4) (2004), pp. 307-315.

Artigo II

Right atrial morphology as a risk factor for lone atrial fibrillation

Renato Rissi ^a, Maria Julia Marques ^a, Humberto Santo Neto ^{a,*}

^a Departamento de Biologia Estrutural e Funcional, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Lone atrial fibrillation (LAF) refers to cases of fibrillation without cardiac disease or associated morbidities. LAF has favorable prognosis but risk of cardiovascular complications is higher than in individuals without fibrillation. **Aim:** Our major objective in this study was to explore the relationship between arrhythmogenic atrial structures in healthy hearts of an adult general population. **Methods:** Were used 152 adult human hearts fixed by immersion in 4% formalin solution. The following measurements were made on the endocardial: thickness of *crista terminalis* (CT), thickness of right atrial wall (RAT) and classification of pectinate muscles disposition. Crystal thickness index (CTI) was accessed by dividing (\div) RAT by CTT. The right wall thickness gradient (WTG) was measured the following formula: $CTT - RAT$. The differences of continuous variables were tested with T student test, and categorical data analyzed by Fischer's exact test. **Results:** Non-uniform pectinate muscles (NUPM) were observed in 64 hearts (42.1%) and uniform pectinate muscles (UPM) in 88 (57.9%). T student test showed that the CTI was significantly lower in hearts with NUPM compared with UPM ($0.298 \pm 0,068$ vs $0.325 \pm 0,091$; $p = 0.04$) and that WTG was significantly larger in NUPM group compared to UPM group ($2,868 \pm 0,927$ vs $2,435 \pm 0,792$; $p = 0.007$). The Fischer's exact test demonstrated that there is an important association between NUPM and CTI and consequently the chance of arrhythmogenic events in NUPM was two times higher than UPM group (OR=2.0, 95% CI: 1.015 to 1,737, $p = 0.04$) (figure 3). **Conclusions:** This study showed that non-uniform pectinate musculature is associated with thicker crista terminal and great differences between endocardial walls that are pro-arrhythmogenic. It strengthens the hypothesis that hearts with non-uniform pectinate musculatures is prone to suffer lone atrial fibrillation. Perhaps in the future the pattern of pectinate musculature will be used to stratify risks of LAF.

INTRODUCTION

Lone atrial fibrillation (LAF) refers to cases of fibrillation occurring in patients with no evidence of structural cardiac disease or non-cardiac comorbidities. LAF is of clinical interest because the risks of stroke and transient ischemic attack are doubled in these patients, and death from heart failure is tripled compared to individuals without LAF. At present, LAF-associated conditions have been examined considering extrinsically-related cardiac causes such as physical exercise, obesity, tobacco use, and obstructive sleep apnea. However, the results are conflicting and the prevalence and risks of LAF remain unknown.

The complex geometry of the right atrium has been proposed to facilitate arrhythmogenic events, as demonstrated in experimental and *in silico* studies. In clinical studies, the morphology of the pectinate muscles, and the *crista terminalis* in particular, were also associated with a high prevalence of non-lone fibrillation. Hence, specific atrial morphology and geometry may impart the risk factors for arrhythmogenic events in hearts with no structural cardiac diseases. In this study, we examined the mutual relationships between the patterns of the pectinate muscles, the thickness of the *crista terminalis*, and the variations in atrial wall thicknesses as factors that are all pro-arrhythmogenic in the hearts of a general adult population.

MATERIALS AND METHODS

We examined 152 adult human hearts randomly selected from the Anatomical Unity at Campinas State University in Brazil, which were fixed by immersion in a 4% formalin solution. The exclusion criteria comprised cardiac structural alterations including ventricular hypertrophy, anatomical defects, valvular stenosis, and infarcts.

The hearts were opened in standard fashion by extending an incision from the superior vena caval orifice to the inferior vena caval orifice. The atrial endocardial surface was examined in accordance with previous studies. Considering the right atrial pectinate muscles, and based on a previous study, the hearts were classified as: 1) displaying a uniform pectinate musculature (UPM), or 2) displaying a non-uniform pectinate musculature (NUPM). The following measurements were obtained: crista terminalis thickness (CTT: taken at the middle point of the crista) and right atrial wall thickness (RAT: taken closer to the superior vena caval orifice). To reduce the chance of error, the measurements were taken twice. All measurements were obtained using an analog caliper Mitutoyo (Japan).

To eliminate the possibility that the CTT could have been affected by atrial remodeling secondary to unknown, silent pathological conditions, we estimated the crista terminalis thickness index (CTI: RAT/CTT). The difference between CTT and RAT was calculated to indicate the wall thickness gradient (WTG: CTT-RAT). All experiments were performed under the approval of the Campinas State University Ethics Committee.

D'Agostino & Person and Shapiro–Wilk tests were used to determine if the quantitative data were normally distributed. The differences in the continuous variables between the groups were tested using the Student's T test, and categorical data were analyzed using Fisher's exact test. A *P value* < 0.05 was considered statistically significant. All data processing and statistical analyses were performed using the GraphPad Prism version 5.00, (GraphPad Software, San Diego California, USA www.graphpad.com).

RESULTS

Macroscopically, right atrium with NUPM pattern was observed in 64 hearts (42.1%) and UPM in 88 (57.9%). Figure 1 shows hearts representative of UPM and NUPM.



Figure 1: Representative pectinate muscle patterns. A) The right atrium showing the UPM pattern, characterized by pectinate muscles with uniform spacing, the absence of trabeculations, and perpendicularity to the *crista terminalis*. B) The right atrium showing the NUPM pattern, characterized by randomly organized pectinate muscles with non-uniform spacing and trabeculations.

T student test showed that the CTI was significantly lower in hearts with NUPM compared with UPM (0.298 ± 0.068 vs 0.325 ± 0.091 ; $p = 0.04$) indicating a significant thicker CT in NUPM group. Indeed, T student test also demonstrate that WTG was significantly larger in NUPM group compared to UPM group ($2,868 \pm 0,927$ vs $2,435 \pm 0,792$; $p = 0.007$) (figure 2).

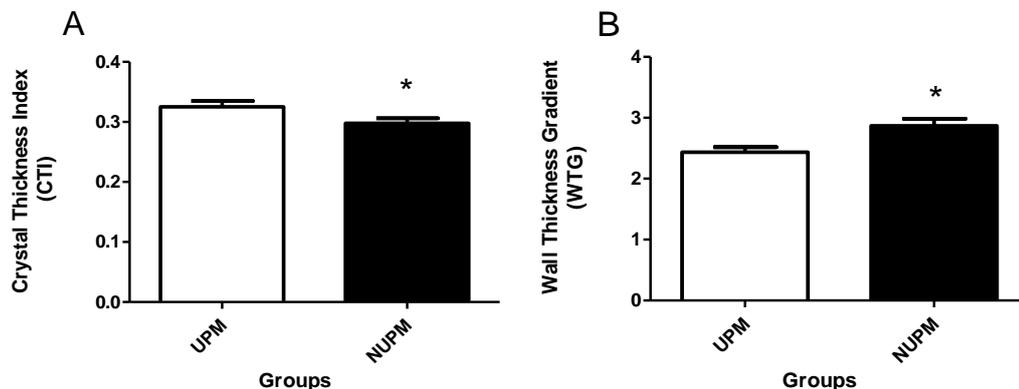


Figure 2: The Student's t Test showed that there was a statistically *significant difference between the UPM and NUPM groups. A) Compared to the UPM group, the CT index was lower in the hearts with NUPM, meaning that the CT thickness was higher in this group (0.298 , SD: 0.068 vs. 0.325 , SD: 0.091 ; $p = 0.04$). B) The WTG was significantly larger in the NUPM group compared to the UPM group (2.868 , SD: 0.927 vs. 2.435 , SD: 0.792 ; $p = 0.007$).

The Fischer's exact test demonstrated that there is an important association between NUPM and CTI and consequently the chance of arrhythmogenic events in NUPM was two times higher than UPM group (OR=2.0, 95% CI: 1.015 to 1,737, p=0.04) (figure 3).

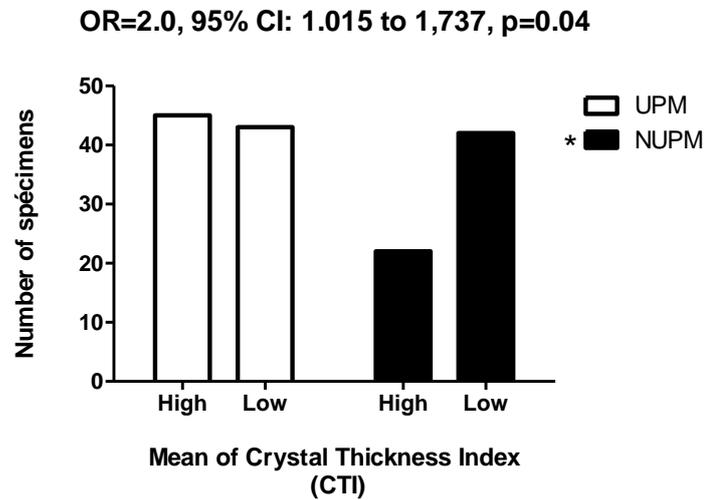


Figure 3: A contingency graph showing the association between the predominance non-uniform pectinate muscles (NUPM) and the *crista terminalis* thickness index (CTI). *Significant association between variables (NUPM and CTI). Fischer test was used with a significance level 95%.

DISCUSSION

In this study we observed a strong correlation between pectinate muscle non-uniform geometry (NUPM) and the CTT. Experimental and *in silico* studies have suggested that the complex organization of the NUPM, with numerous pectinate muscle bundle bifurcations and crossings at different angles, offers arrhythmogenic conditions that may favor atrial arrhythmias. Furthermore, CTT affects its anisotropic electrical propagation in a way that a thick CT facilitates the initiation and perpetuation of arrhythmias, absent any cardiac structural disease. Here, we demonstrated in adult human hearts that the two arrhythmogenic conditions, NUPM and a thicker CT, are correlated.

We also observed that WTG was larger in the hearts with NUPM compared to the hearts with UPM. WTG plays a role on the re-entry sink-to-source mismatch and wave break, which are both critical for the initiation and maintenance of atrial fibrillation. Importantly, larger WTGs result in broader discontinuities in endocardial atrial surfaces. This is known to facilitate the unidirectional block and initiation of reentry that plays a central role in AF. Larger WTGs prolong the effective refractory period in experimental conditions, and are associated with future risks of AF in healthy patients without structural cardiac diseases.

These findings indicate that the pectinate muscle complex geometry is associated with a thicker CT and a larger WTG. Each of these factors are associated with atrial fibrillation, and together they may support the likelihood that under these conditions there are increased risks of LAF, even in the absence of cardiac diseases. Furthermore, these findings suggest that the variable angles in pectinate muscles, as demonstrated by *in silico* studies, are not the only risk factors for LAF.

This study also makes a strong case for gaining a better understanding of LAF prevalence, which is widely variable and ranges from 0.2% to 68%. Though such variation has been mainly related to an inconsistent definition of LAF, it is interesting that the LAF prevalence varies across racial and ethnic groups. LAF is found in 1.2% of the total general practitioners' patient populations in Italians, in Germans, this number is 12.4%, and in the French, it is 24.9%. The LAF prevalence is higher in Caucasians compared to African Americans. Importantly, the frequency of hearts with NUPM also varies among distinct racial and ethnic populations. Here, we observed that NUPM is found in nearly 42% of Brazilians. This number is closer to the frequency observed in some populations, but it is almost three times higher than that found in other populations. If the hearts with NUPM are prone to suffering arrhythmogenic events, then the frequency of NUPM may play a role in the prevalence of LAF

in a given racial or ethnic group. High variations in NUPM frequency among populations may explain the wide variability in LAF prevalence worldwide.

There are several limitations in this study. First, we were unable to obtain hearts with documented histories of LAF, which would have been the ideal situation to better examine the association between NUPM and LAF. Second, we cannot be sure that some of the hearts from patients with silent or asymptomatic AF, which is common in the general population, were not included in this study. The limitation is found in the fact that atrial fibrillation leads to cardiac remodeling, which may have affected the CT and right atrial free wall thicknesses. Finally, we failed to examine the relationship between the frequency of NUPM we found in our study population, and the prevalence of LAF in the Brazilian population.

CONCLUSIONS AND CLINICAL RELEVANCE

This study showed that non-uniform pectinate muscles are associated with thicker *crista terminalis* and greater differences in right atrial wall thicknesses. These conditions support a pro-arrhythmogenic situation, even in the absence of structural cardiac and systemic associated diseases. The pattern of pectinate muscle geometry may be used to stratify the risks of LAF in a general population.

REFERENCES

1. D. Kozłowski, S. Budrejko, G.Y. Lip, et al. Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart*. 96 (7) (2010) 498-503.
2. D.G. Wyse, I.C. Van Gelder, P.T. Ellinor, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 63(17) (2014) 1715-1723.
3. T. Andersson, A. Magnuson, I.L. Bryngelsson, et al. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: a nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J Cardiol*. 177 (1) (2014) 91-99.
4. B. Weijs, H.J.Crijns. Lone or idiopathic atrial fibrillation, messenger of misery in sight. *Int J Cardiol*. 177 (3) (2014) 734-735.
5. J.S. Taggar, G.Y. Lip. Risk predictors for lone atrial fibrillation. *Europace*. 10 (1) (2008) 6-8.
6. T.J. Wu, M. Yashima, F. Xie, et al. Role of Pectinate Muscle Bundles in the Generation and Maintenance of Intra-atrial Reentry: Potential Implications for the Mechanism of Conversion Between Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. *Circ Res*. 83 (1998) 448-462.
7. T. Ikeda, M. Yashima, T. Uchida, et al. Attachment of meandering reentrant wave fronts to anatomic obstacles in the atrium: role of the obstacle size. *Circ Res*. 81 (1997) 753–764.
8. J.M. Kootsey, M.S. Spach. The nature of electrical propagation in cardiac muscle. *Am J Physiol*. 244 (1983) H3-22.
9. K. Waki, T. Saito, A.E. Becker. Right atrial flutter isthmus revisited: normal anatomy favors non-uniform anisotropic conduction. *J Cardiovasc. Electrophysiol*. 11 (1) (2000) 90-94.
10. D. Sánchez-Quintana, R.H. Anderson, J.A. Cabrera, et al. The terminal crest: morphological features relevant to electrophysiology. *Heart*. 88 (2002) 406–411.

11. K. Mizumaki, A. Fujiki, H. Nagasawa, et al. Relation between transverse conduction capability and the anatomy of the *crista terminalis* in patients with atrial flutter and atrial fibrillation. Analysis by intracardiac echocardiography, *Circ. J.* 66 (2002) 1113–1118.
12. N. Morita, Y. Kobayashi, T. Horie, et al. The undetermined geometrical factors contributing to the transverse conduction block of the *crista terminalis*, *Pacing Clin. Electrophysiol.* 32 (7) (2009) 868–878.
13. T. Yamashita, Y. Murakawa, K. Sezaki, et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 96 (5) (1997) 1537-1541.
14. J.M. Kalman, J.E. Olgin, M.R. Karch, et al. "Cristal tachycardias": origin of right atrial tachycardias from the *crista terminalis* identified by intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2 (1998) 451-459.
15. M. Yamazaki, S. Mironov, C. Taravant. Heterogeneous atrial wall thickness and stretch promote scroll waves anchoring during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 94 (1) (2012) 48-57.
16. T. Satoh, D.P. Zipes. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 7 (9) (1996) 833-842.
17. J.M. Lee, H. Lee, A.H. Janardhan, et al. Prolonged atrial refractoriness predicts the onset of atrial fibrillation: A 12-year follow-up study. *Hearth Rhythm.* 13 (8) (2016) 1575-1580.
18. M. Vroomen, L. Pison. Lone atrial fibrillation: risk factors, triggers and ablation techniques. *J Atr Fibrillation.* 8 (1) (2015) 1203.
19. M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 16 (6) (2014) 213-220.
20. D.G. Wyse, I.C. Van-Gelder, P.T. Ellinor, et al. Lone atrial fibrillation: Does it exist? A ‘white paper’ of the Journal of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 63 (17) (2014) 1715-1723.

21. M. Zoni-Berisso, A. Filippi, M. Landolina, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol.* 111 (5) (2013) 705-711.
22. M. Nabauer, A. Gerth, T. Limbourg, et al. The registry of the German competence network on atrial fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace.* 11 (4) (2009) 423-434.
23. S. Levy, M. Maarek, P. Coumel, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The ALFA study. The college of French cardiologists. *Circulation.* 99 (23) (1999) 3028-3035.
24. T.S. Potpara, G.Y. Lip. Lone atrial fibrillation – an overview. *Int J Clin Pract.* 68 (4) (2014) 418-433.
25. M. Loukas, R.S. Tubbs, J.M. Tongson, et al. The clinical anatomy of the *crista terminalis*, pectinate muscles and the teniae sagittalis. *Ann Anat.* 190 (1) (2008) 81-87.
26. R. Rastogi, V. Budhiraja, S.K. Jain, et al. Morphological pattern of *Crista terminalis*, Musculi pectinati and Taenia sagittalis with applied significance. *J Morphol Sci.* 33 (3) (2016) 142-145.
27. R.W. Rho, R.L. Page. Asymptomatic atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis.* 48 (2) (2005) 79-87.

Artigo III

Exploring the shape and lobation of the right atrial appendage in view of their clinical relevance.

Running title: right atrial appendage shapes and lobation

Renato Rissi, MSci, Maria Julia Marques, PhD and Humberto Santo Neto, PhD.

Departament of Structural and Functional Biology, Institute of Biology, University of Campinas (UNICAMP), 13083-865, Campinas, São Paulo, Brazil.

ABSTRACT

The clinical relevance of the appendage anatomy is related to atrial fibrillation because appendage shape and lobation have been used to stratify the risk of thromboembolic events. This study aimed to examine the shape and lobation of the right atrial appendage (RAA) and whether it changes during life. We examined 172 adult and 61 children human hearts that had been fixed in 4% formalin solution. The RAA gross anatomy was examined and categorized according to its morphological shape and number of lobes. Based on RAA shape variation, horse head, parrot beak, anvil, sailboat, and undefined RAA shapes were defined. The distribution of the number of lobes was 1 to 6 in the adult group and 1 to 5 in the children group. Comparing the groups of the same RAA shape between adult and children hearts, there was no significant difference in the number of lobes ($p>0.05$). Compared with the horse head shape, the anvil, sailboat, and undefined shapes were 103 ($p<0.001$), 115 ($p<0.001$), and 126 ($p<0.001$) times more likely to have thromboembolic events based on the number of RAA lobes. The parrot beak shape was not significantly different compared to the horse head shape ($p=0.06$) regarding the likelihood of thromboembolic events. Considering the RAA shapes with the most complex morphology (anvil, sailboat, and undefined), we estimated that 21% of the adult hearts analyzed would be more prone to intra-atrial thrombosis in cases of fibrillation. Moreover, we concluded that number of lobes and RAA shapes remain unchanged throughout life.

Key words: atrial fibrillation, lobation, right atrial appendage.

INTRODUCTION

The right atrial chamber of the human heart includes the venous part, vestibule, and appendages. The anatomical descriptions of the venous part and vestibule have been widely reported in many anatomy and cardiology textbooks (Chiarugi, 1936; Paturet, 1951; Brash, 1953; Testut and Latarjet, 1960; Goss, 1962; Anderson et al., 2013). Similarly, several studies have investigated, in detail, the venous part, vestibule and appendage, such as the distance between the right coronary artery and vestibule, the morphology of *teniae sagittalis*, Koch's triangle, thickness of the atrial wall, and the pectinate muscles; the crista terminalis has also been examined in several *post-mortem* studies on healthy hearts (Sánchez-Quintana et al., 2002; Loukas et al., 2008; Ueda et al., 2012; Zoppo et al., 2015; Rissi et al., 2016). However, the external anatomy of the right atrial appendage (RAA) has received less attention.

The clinical relevance of the appendage anatomy is related to atrial fibrillation which is the most prevalent cardiac arrhythmia globally (Ferrari et al., 2016). Appendage anatomy may be related to intra-atrial thrombosis, the commonest complication of atrial fibrillation (Ferrari et al., 2016). Therefore, in particular, appendage shape and lobation have been used to stratify the risk of thromboembolic events in left atrial fibrillation (Di Biase et al., 2012; Lupércio et al., 2016). Clarifying if the appendage anatomy changes during life in healthy hearts may also be useful to better understand the prevalence of intra-atrial thrombosis in a given population.

While there are several studies (Veinot et al., 1997; Di Biase et al., 2012; Anselmino et al., 2014) regarding the anatomy of the left atrial appendage, there are fewer studies and a smaller number of hearts examined (Manolis et al., 1988; Ueda et al., 2012; Kaminski et al., 2015; Shinoda et al., 2016) for RAA. In addition, age-related change in left atrial appendage morphology was examined in a post-mortem study on healthy hearts (Veinot et al., 1997), but not for RAA. The present study aimed to examine the shape and lobation of RAA and whether it changes from birth to adulthood. We also examined the association between RAA morphology and the risk of intra-atrial thrombosis.

MATERIALS AND METHODS

We examined 172 adult and 61 children human hearts randomly selected from the anatomy unit of Campinas State University, Brazil. The heart tissues had been fixed by immersion in 4% formalin solution. Except for atherosclerotic lesions, none of the hearts showed macroscopic structural abnormalities. All the study procedures were approved by our institutional ethics committee.

First, the RAA gross anatomy was examined and was categorized according to morphological shape. Secondly, the number of lobes was noted and used to categorize the RAA. The appendage lobe as defined by Veinot et al., 1997 was: (I) the main body of the appendage; and (II) a segment separated from the main body of the appendage by a notch, regardless of its size. Based on these definitions, an appendage exhibits at least one lobe, usually tubular in shape and ends in a blind-bottom bag. With this criterion, the atrial lobes of each specimen were counted. In order to correct for inter-examiner variability, each specimen was examined by two anatomists, independently.

All continuous data are presented as mean \pm SD and were compared using Kruskal-Wallis test with post hoc Dunn's test. All categorical variables are described as counts and percentages, and were compared using Fisher's exact test, when necessary. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) of RAA shape/thromboembolic events were computed. All tests with a p value < 0.05 were considered statistically significant. All data processing and statistical analyses were performed with the GraphPad Prism version 5.00, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com.

RESULTS

Right atrial appendage shapes

In all examined adult and children hearts, the RAA overlapped the aortic root anteriorly. The RAA external morphology was not uniform in all 172 adult and 61 children hearts. Based on its shape, RAA was classified into the following groups: (1) a quadrilateral structure with its cranial and caudal borders slightly rectilinear and virtually smooth, i.e., without notches, displaying a truncated and horizontally oriented apex (the horse head type; Fig 1A, B), (2) a four-sided structure with a deep notch in its cranial border, forming a pointed apex facing upwards like a hook (lobe) (the parrot beak type; Fig 1C, D), (3) a trapezoid structure with a notch in both its cranial and caudal borders resulting in the formation of a slightly flattened apex with two acute extensions (lobes) that protrude towards the upper and lower directions (the anvil type; Fig 1E, F), (4) a structure like an isosceles triangle with its appendicular apex equivalent to the vertex of the triangle, that is horizontally oriented and has bases with two small protuberance (lobes) (the sailboat type; Fig 1G, H); and (5) an appendicular structure with an unclearly defined geometrical shape and displaying several lobes and randomly arranged notches (the undefined type; Fig 2). The prevalence of each RAA type is described in Table 1.

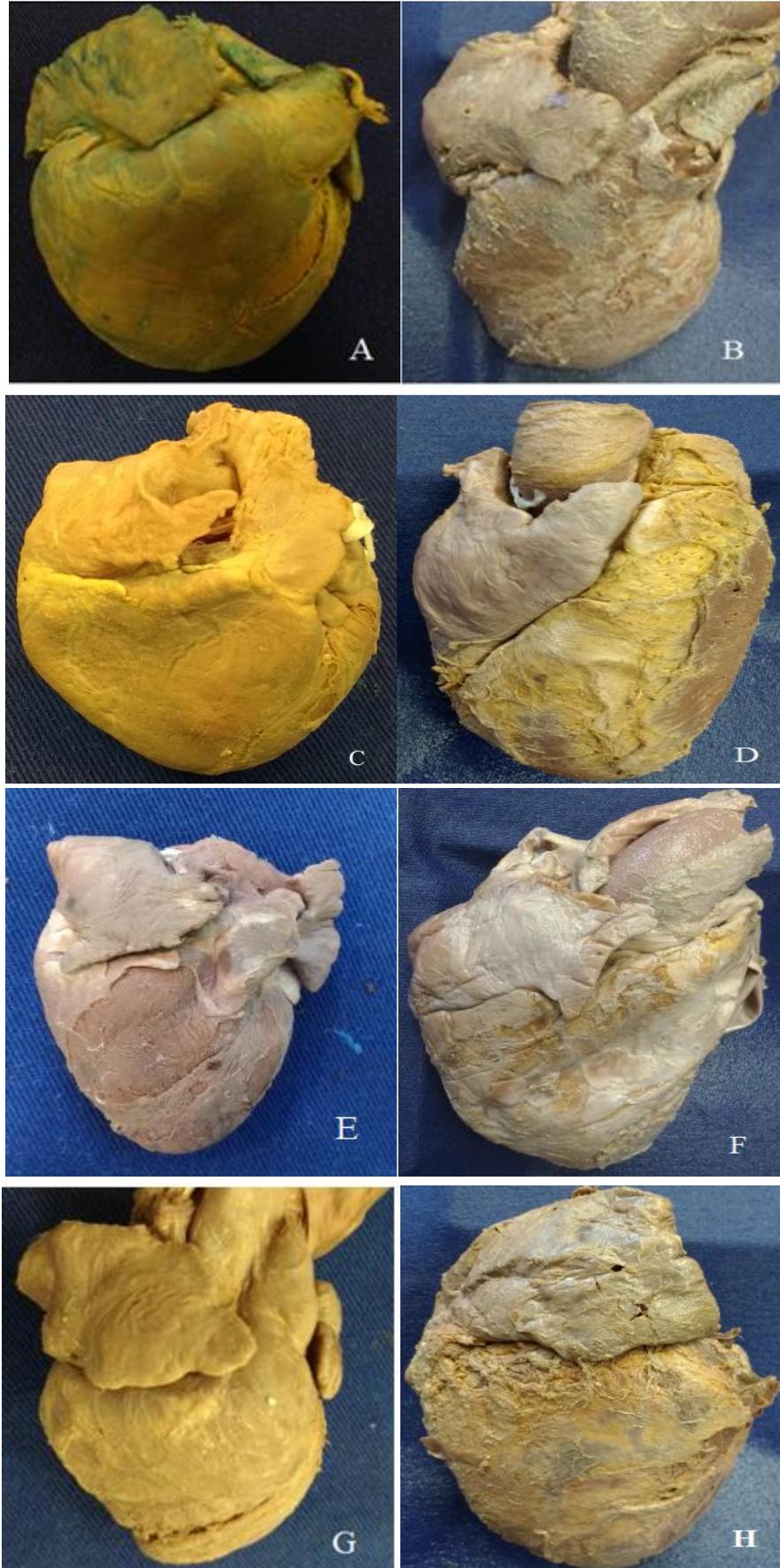


Figure 1: The right atrial appendage shapes in children (A, C, E, G) and adult (B, D, F, H) hearts. The horse head (A-B), parrot beak (C-D) anvil (E-F); and sailboat (G-H) shapes.

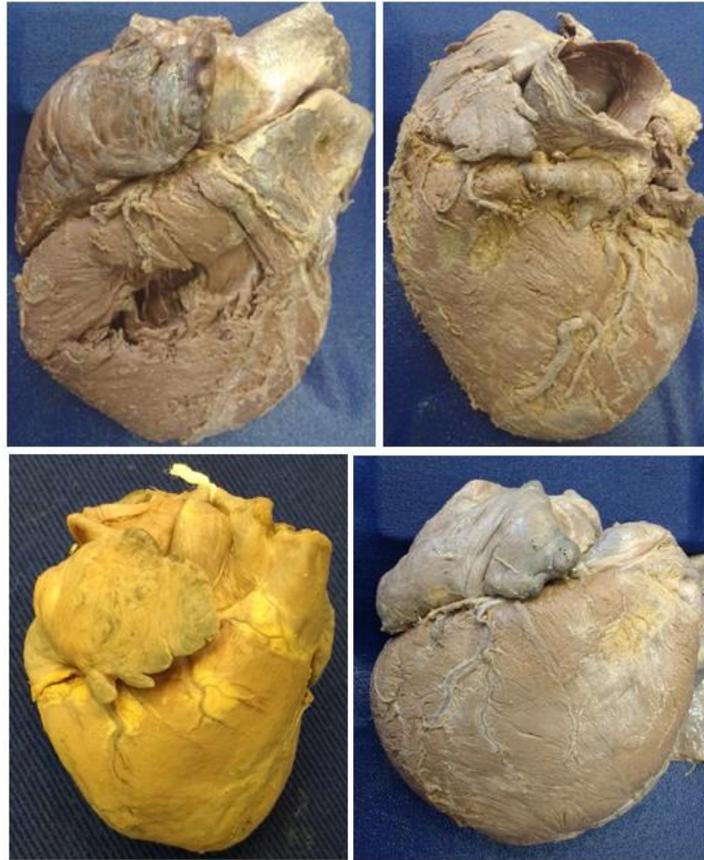


Figure 2: Samples of the undefined right atrial appendage shape.

	Horse Head	Parrot Beak	Anvil	Sailboat	Undefined	Total
Children	N=10	N=31	N=3	N=10	N=7	N=61
Hearts	16,4%	50,8%	4,9%	16,4%	11,5%	100%
Adult	N=26	N=110	N=10	N=11	N=15	N=172
Hearts	14,5%	64,6%	5,8%	6,4%	8,7%	100%

Table 1: Prevalence of RAA types in children and adult hearts.

Number of right atrial appendage lobes

Multilobate RAA (two or more lobes) occurred in 84.3% of adult hearts (145 of 172) and in 91.8% of children hearts (56 of 61). The distribution of the number of lobes in adult and children hearts is shown in Figure 3.

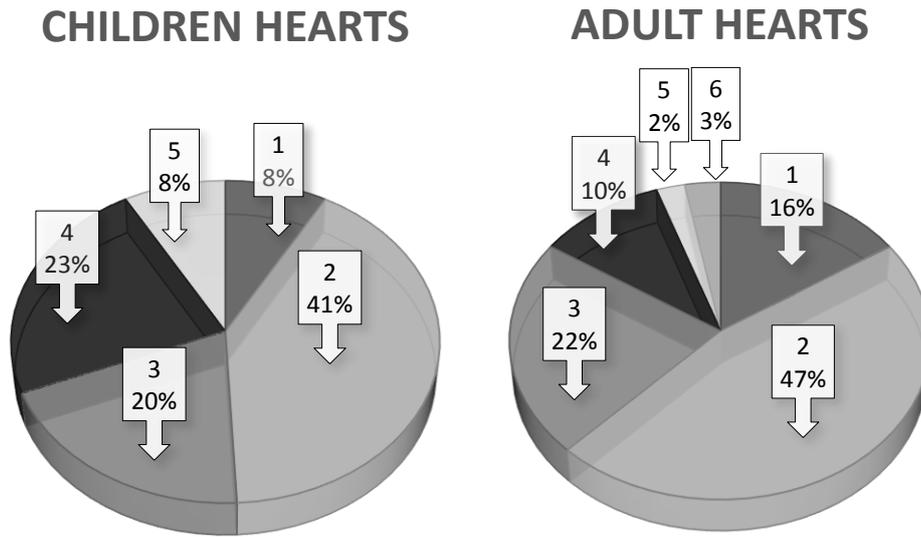


Figure 3: Distribution (%) of the number of lobes (1-6) in children and adult hearts. The most frequent occurrence was a two-lobe right atrial appendage.

Figure 4 shows the mean number of lobes in each RAA shape of the adult and children hearts. In comparing the same groups of the RAA shapes between adult and children hearts, there was no statistical difference in the number of lobes ($p > 0.05$).

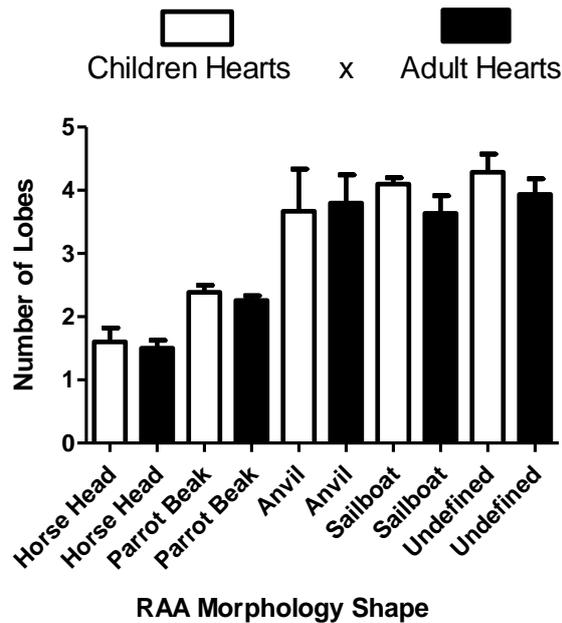


Figure 4: Number of lobes in each group of right atrial appendage shape in adult vs children hearts. There was no statistically significant difference between the adult and children hearts ($p > 0.05$).

In addition, we used the horse head shape as the reference group and assessed the likelihood of thromboembolic events in the other groups in relation to the reference based on the number of lobes. Compared with the horse head, the anvil was 103 times (OR 103.5, 95% CI: 8.31 to 1289, $p < 0.001$), the sailboat was 115 times (OR 115.0, 95% CI: 9.31 to 1420, $p < 0.001$), and the undefined shape was 126 times (OR 126.5, 95% CI: 10.32 to 1551, $p < 0.001$) more likely to have thromboembolic events based on the number of lobes. The parrot beak shape was not significantly different, with respect to thromboembolic events, when compared with the horse head shape (OR 3.93, 95% CI: 0.87 to 17.73, $p = 0.06$).

DISCUSSION

In some textbooks (Brash, 1953; Testut and Latarjet, 1960; Goss, 1962) and in one post-mortem study (Kaminski et al., 2015), RAA was described as triangular although it is generally believed that its shape is highly variable (Chiarugi, 1936; Paturet, 1951). This study aimed to provide a better understanding of this issue.

First, our study agrees with the idea that RAA shape is highly variable; moreover, it could be categorized into 4 distinct shapes. In addition, the geometrical form was widely variable in 11 adult hearts (8.7%), and was categorized as the undefined shape. Second, our study disagrees with some textbooks (Brash, 1953; Testut and Latarjet, 1960; Goss, 1962) and a study by Kaminski et al., 2015. Our observations diverge from the idea that RAA is mostly triangular in shape since this shape was found in 6.7% of our adult population alone (the sailboat shape). Such divergence could be due to ethnicity-related cardiac morphological differences between our Brazilian subjects and the European subjects described in these textbooks and in the study by Kaminski et al., 2015. Further studies are needed to clarify this question. Third, the most prevalent RAA shape found in this study (the parrot beak shape) resembles that described as the most frequent in the North American population, although no information exists on the examined ethnic group (Manolis et al., 1988).

Because it may affect the risk of intra-atrial thrombosis (Al-Saady et al., 1999), which is an important complication of atrial fibrillation, appendage shape variation is of great clinical interest. It is reported concerning left atrial appendage, that the more complex the appendage shape, the higher the risk of intra-atrial thrombosis due to lower emptying blood-flow velocity compared to appendage shapes of simpler geometry (Di Biase et al., 2012; Anselmino et al., 2014; Petersen et al., 2015; Kishima et al., 2015). Based on this, considering the RAA shapes of more complex morphology (anvil, sail boat, and undefined shapes) together, we estimated that 21% (36 of 172) of the adult hearts should be more susceptible to intra-atrial thrombosis in cases of fibrillation.

Information concerning the number of lobes in the RAA is vague or non-existent in anatomy and cardiology textbooks (Chiarugi, 1936; Paturet, 1951; Brash, 1953; Testut and Latarjet, 1960; Goss, 1962; Anderson et al., 2013) and in specialized literature (Manolis et al., 1988; Ueda et al., 2012; Kaminski et al., 2015; Shinoda et al., 2016). This study, to our knowledge, is the first to demonstrate that the RAA is predominantly multilobate (84.3% of adults and 91.8% of children hearts – Figure 3), as it has been reported to occur in left atrial appendage, suggesting that lobation is similar in RAA and left atrial appendage (Veinot et al.,

1997; Beutler et al., 2014). In addition to its anatomical importance, the result of this study is of clinical significance because some studies have indicated a direct association between an increase in the number of appendage lobes and an elevated risk of intra-atrial thrombosis in left atrial appendage (Di Biase et al., 2012; Ferrari et al., 2016). In the present study, the risk of intra-atrial thrombosis was not statistically different between the parrot beak and horse head shapes and was lower in these two shapes than in all the other morphological shapes. Thus, we hypothesized that 79% of our adult population (representing the prevalence of parrot beak and horse head shapes) are less prone to thromboembolic events than the rest of the population. However, 8.7% of the adult hearts had an elevated risk of intra-atrial thrombosis (OR 126.5, 95% CI: 10.32 to 1551, $p < 0.001$) since this percentage represents the prevalence of the undefined shape which is predominately multilobate. Future clinical studies may examine RAA shape and lobation as an anatomical marker for stratifying the risk of intra-RAA thrombosis in the case of atrial fibrillation.

Currently, it is not known if RAA shape and lobation change during postnatal cardiac development in humans. The reason for this is due to the difficulty of following the same healthy subject over decades. To help to clarify this question, we comparatively examined the RAA of adult and children hearts in this study. Thus, another crucial part of this study is the comparative analysis we performed on the RAA of children and adult hearts. The mean number of RAA lobes in each shape of RAA was not different between adults and children and overall, the prevalence of each shape of RAA was similar between adults and children. Therefore, we conclude that the congenital number of RAA lobes and shape remain the same in adult life. This is in accordance with the observations of a study which showed that the mean number of left atrial appendage lobes does not alter between 1 to 100 years of age (Veinot et al., 1997). This finding may be useful to clarify if atrial fibrillation induces appendage changes, a question that has been examined in some clinical studies (Park et al., 2013; Fukushima et al., 2016).

Although this study provided a better understanding of RAA morphology, the authors recognize that it had two important limitations. First, the definition of RAA shape was subjective, not being easily reproducible among different observers (Fukushima et al., 2016). In this study, to avoid this bias, morphological classification was performed by a second observer. Second, our findings on the prevalence of RAA shapes cannot be extrapolated to other populations because cardiac anatomy may vary among distinct ethnic and racial groups (Heeringa et al., 2006). Larger multicentric studies are needed to establish the prevalence of RAA shapes among distinct populations.

In conclusion, the present study demonstrated that RAA is variable in shape and in the number of lobes. These variations (RAA shapes and number of lobes) do not change throughout life. Based on the complex morphology of the RAA described here, it is suggested that 21% of the adult hearts analyzed may be more susceptible to intra-atrial thrombosis in cases of fibrillation. The present results are of relevance for further clinical studies correlating RAA morphology and intra-atrial thrombosis.

REFERENCES

1. G. Chiarugi. Istituzioni di Anatomia Dell'Uomo. Volume secondo. 4th ed. Milano: Società Editrice Libraria, 1936.
2. G. Paturet. Traité d'anatomie humaine. Volume 2. Paris: Masson, 1951.
3. J.C. Brash. Cunningham's Textbook of Anatomy. 9th ed. London: Oxford University Press, 1953.
4. L. Testut, M Latarjet. Tratado de Anatomia Humana. Tomo II. 9th ed. Barcelona: Salvat Editores, S.A., 1960.
5. C.M. Goss. Anatomy of the Human Body. 27th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1962
6. R. Anderson, D. Spicer, A. Hlavacek, A. Cook, C. Backer. Wilcox's Surgical Anatomy of the Heart, 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
7. D. Sánchez-Quintana, R.H. Anderson, J.A. Cabrera, et al. The terminal crest: morphological features relevant to electrophysiology. *Heart*. 88 (2002) 406–411.
8. M. Loukas, R.S. Tubbs, J.M. Tongson, et al. The clinical anatomy of the *crista terminalis*, pectinate muscles and the teniae sagittalis. *Ann Anat*. 190 (1) (2008) 81-87.
9. A. Ueda, K.P. McCarthy, D. Sánchez-Quintana, et al., Right atrial appendage and vestibule: further anatomical insights with implications for invasive electrophysiology. *Europace*. 15 (55) (2012) 728-734.
10. F. Zoppo, S. Rizzo, A. Corrado, et al. Morphology of right atrial appendage for permanent atrial pacing and risk of iatrogenic perforation of the aorta by active fixation lead. *Heart Rhythm*. 12 (4) (2015) 744-750.

11. R. Rissi, M.J. Marques, H. Santo Neto. Correlation of *crista terminalis* thickness and right atrial appendage lobation: Implications on arrhythmias and atrial thrombosis. *Int J Cardiol.* 15 (223) (2016) 152-153.
12. R. Ferrari, M. Bertini, C. Blomstron-Lungqvist, *et al.* An update on atrial fibrillation in 2014: from pathophysiology to treatment. *Int. J. Cardiol.* 15 (203) (2016) 22-29.
13. L. Di-biase, P. Santangeli, M. Anselmino, *et al.* Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Col. Cardiol.* 60 (6) (2012) 531-538.
14. F. Lupércio, J. Carlos Ruiz, D.F. Briceno, *et al.* Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic Stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heart Rhythm.* 13 (7) (2016) 1402-1409.
15. J.P. Veinot, P.J. Harrity, F. Gentile, *et al.* Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation.* 96 (9) (1997) 3112-3115.
16. M. Anselmino, M. Scaglione, L. Di-Biase, *et al.* Left atrial appendage morphology and silent cerebral ischemia in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 11 (1) (2014) 2-7.
17. A.S. Manolis, P. Varriale, S.J. Baptist. Necropsy study of right atrial appendage: morphology and quantitative measurements. *Clin Cardiol.* 11 (11) (1988) 788-792.
18. R. Kaminski, M. Grzybiak, E. Nowicka, *et al.* Macroscopic morphology of right atrial appendage in humans. *Kardiol Pol.* 73 (3) (2015) 183-187.
19. K. Shinoda, S. Hayashi, D. Fukuoka, *et al.* Structural comparison between the right and left atrial appendages using Multidetector Computed Tomography. *Biomed Res Int.* Epub 2016 (2016).
20. N.M. Al-Saady, O.A. Obel, A.J. Camm. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart.* 82 (5) (1999) 547-554.

21. M. Petersen, A. Roehrich, J. Balzer, et al. Left atrial appendage morphology is closely associated with specific echocardiographic flow pattern in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 17 (4) (2015) 539-545.
22. H. Kishima, T. Mine, K. Ashida, et al. Does left atrial appendage morphology influence left atrial appendage flow velocity? *Circ J*. 79 (8) (2015) 1706-1711.
23. D.S. Beutler, R.D. Gerkin, A.I. Loli. The Morphology of Left Atrial Appendage Lobes: A Novel Characteristic Naming Scheme Derived through Three-Dimensional Cardiac Computed Tomography. *WJCS*. 4 (2014) 17-24.
24. K. Fukushima, N. Fukushima, K. Kato, et al. Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 17 (1) (2016) 59-66.
25. H.C Park, J. Shin, J.E. Ban, et al. Left atrial appendage: morphology and function in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 29 (4) (2013) 935-944.
26. J. Heeringa, D.A. Van der Kruip, A. Hofman, *et al.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 27 (8) (2006) 949-953.

Demais resultados

Os resultados referentes às pontes de miocárdio serão apresentados nesta seção e em breve serão utilizados para elaboração de um artigo científico (artigo IV).

Para a avaliação da frequência de PM, 40 corações adultos foram excluídos do presente estudo devido à má preservação morfológica das artérias coronárias, reduzindo o N amostral para 240 espécimes. Na avaliação dos corações infantis, cinco corações foram excluídos, permanecendo um total amostral de 63 espécimes.

Quando avaliada a frequência de PM no ramo interventricular anterior (RIA) de um total de 240 corações adultos, observou-se que 137 espécimes possuíam PM, representando 57,1% da amostra total. Os demais 103 espécimes não possuíam PM, representando 42,9% da amostra. Em relação aos corações infantis, 26 espécimes possuíam PM, representando 41,3% da amostra total. A figura 3 apresenta dois espécimes com as características de presença e ausência de PM, respectivamente.

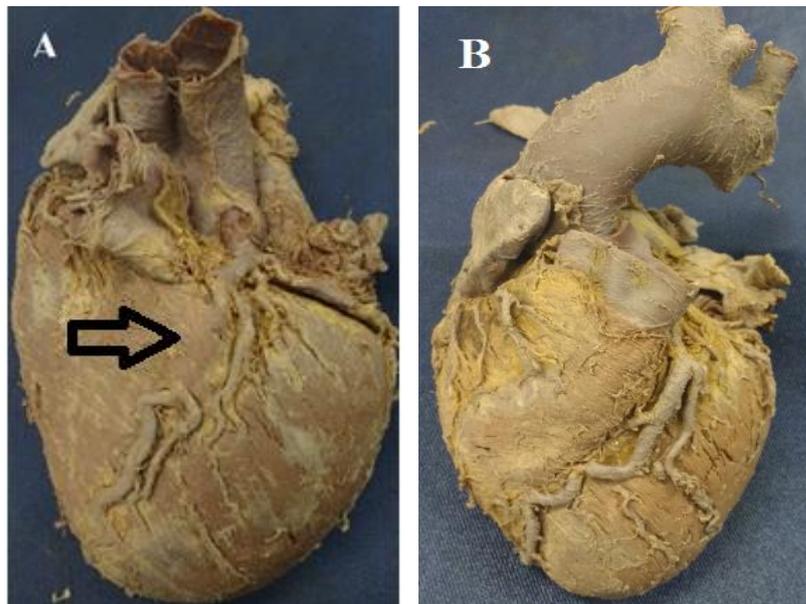


Figura 4: Face esternocostal do coração disposto com seu eixo maior na vertical mostrando ausência/presença de pontes de miocárdio. A) espécime adulto com presença de ponte de miocárdio na ramo interventricular anterior. B) espécime adulto com ausência de ponte de miocárdio no ramo interventricular anterior.

Verificando o padrão de ramificação da artéria coronária esquerda (ACE) dos corações adultos observou-se que 171 espécimes (71,2%) apresentavam bifurcação da ACE, enquanto 61 espécimes (25,4) apresentavam padrão trifurcado da ACE. Oito espécimes (3,4%) foram excluídos devido à má preservação da ACE. Em relação aos corações infantis, 51 apresentavam

bifurcação da ACE (81%) e nove apresentavam trifurcação (14,3%). Três espécimes (4,7%) foram excluídos devido à má preservação da ACE. A figura 4 apresenta dois exemplos de corações com padrão de ACE bifurcado e trifurcado, respectivamente.

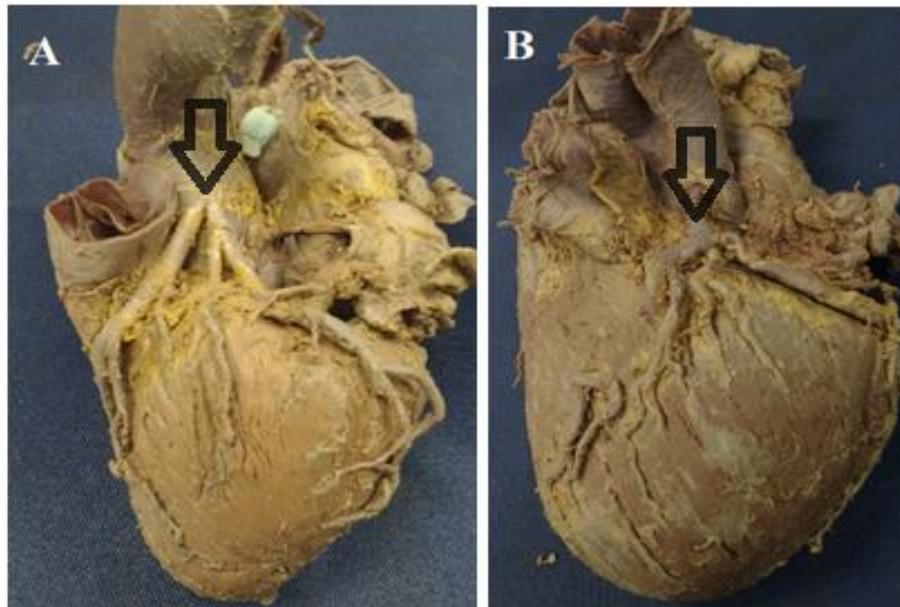


Figura 5: Face pulmonar esquerda do coração disposto com seu eixo maior na vertical mostrando o padrão de ramificação da artéria coronária esquerda. A) espécime com presença de bifurcação (seta) da artéria coronária esquerda; B) espécime com presença de trifurcação (seta) da artéria coronária esquerda;

Dentre os 171 espécimes adultos que apresentavam padrão bifurcado da ACE, 84 possuíam PM (49,1%), 85 não possuíam PM (49,7%) e dois corações (1,2%) foram excluídos do estudo. Entre os 61 corações adultos com padrão trifurcado, a frequência de PM foi verificada em 48 espécimes (78,7%), enquanto que os 13 corações restantes (21,7%) não possuíam PM. Após aplicação do teste estatístico de Fischer, foi verificada associação entre o padrão trifurcado da ACE e a presença de PM ($p < 0.0001$, Odds ratio = 3.74). Os dados estão dispostos na figura 5.

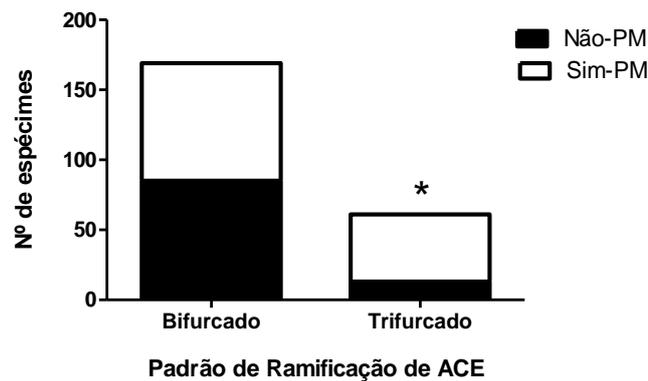


Figura 6: Gráfico de contingência mostrando a associação entre o padrão de ramificação da artéria coronária esquerda (bifurcado ou trifurcado) e a presença/ausência de pontes de miocárdio em corações adultos. *Associação significativa entre as variáveis (Trifurcado e Sim-PM). Teste de Fischer com nível de significância 95%.

Em relação aos 51 espécimes infantis que apresentavam padrão bifurcado da ACE, 16 possuíam PM (31,4%), 32 não possuíam PM (62,7%) e três corações (5,9%) foram excluídos do estudo. Entre os nove corações infantis com padrão trifurcado, a frequência de PM foi verificada em oito espécimes (88,9%), enquanto que o coração restante (11,1%) não apresentou PM. Após aplicação do teste estatístico de Fischer, foi verificada associação entre o padrão trifurcado da ACE e a presença de PM ($p=0.003$, Odds ratio = 16.0). Os dados estão dispostos na figura 6.

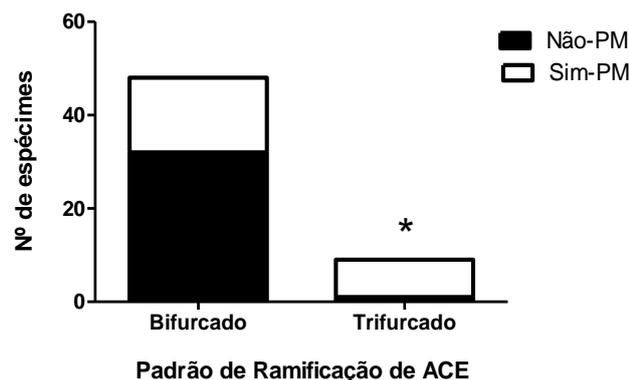


Figura 7: Gráfico de contingência mostrando a associação entre o padrão de ramificação da artéria coronária esquerda (bifurcado ou trifurcado) e a presença/ausência de pontes de miocárdio em corações infantis. *Associação significativa entre as variáveis (Trifurcado e Sim-PM). Teste de Fischer com nível de significância 95%.

Em relação à verificação de dominância arterial cardíaca nos espécimes adultos observou-se que o padrão direito esteve presente em 146 espécimes (60,8%), o padrão

balanceado em 42 espécimes (17,5%) e o padrão esquerdo em 25 espécimes (10,4%). Em 27 corações (11,3%) não foi possível verificar o padrão de dominância arterial devido à má preservação dos ramos coronários. Nos corações infantis o padrão direito esteve presente em 41 espécimes (65,1%), padrão balanceado em nove (14,3%) e o padrão esquerdo em cinco (7,9%). Em oito corações (12,7%) não foi possível verificar o padrão de dominância. A figura 7 apresenta três exemplos de espécimes com dominância coronária direita, balanceada e esquerda, respectivamente.

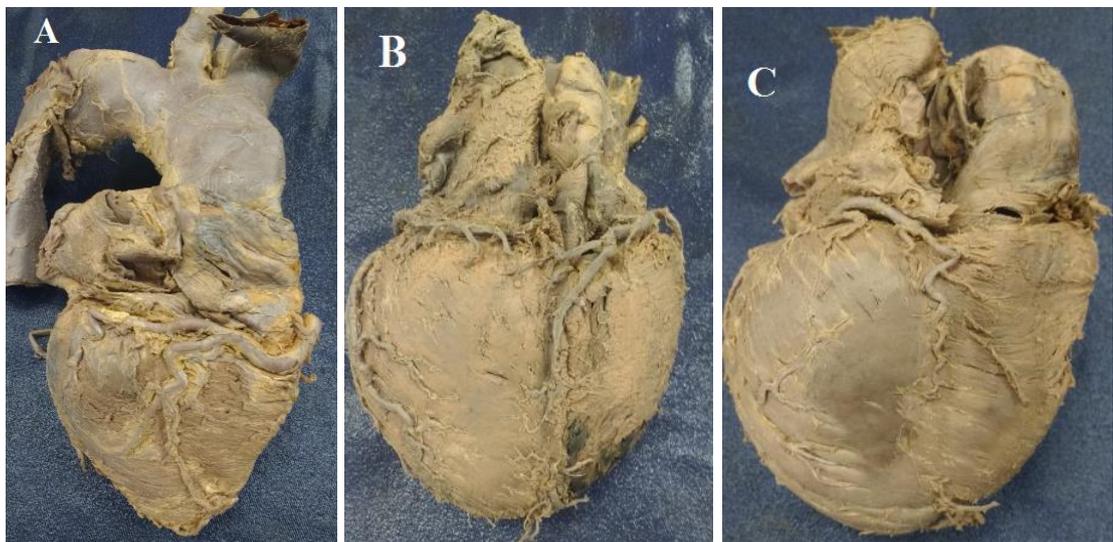


Figura 8: Face diafragmática do coração disposto com seu eixo maior na vertical mostrando o padrão de dominância coronariana. A) espécime representativo de dominância coronariana direita; B) espécime representativo de dominância coronariana balanceada; C) espécime representativo de dominância coronariana esquerda;

Dos 146 espécimes adultos com dominância direita, 87 (59,6%) possuíam PM e 59 (40,4%) não possuíam PM. Entre os 42 espécimes com dominância balanceada, 22 possuíam PM (52,4%) e 20 espécimes não possuíam PM (47,6%). Por fim, dos 25 espécimes com dominância esquerda, 17 possuíam PM (68%) enquanto 08 (32%) não possuíam PM. Como observado, a maior porcentagem de PM foi encontrada nos espécimes com dominância coronária esquerda, entretanto não houve associação estatisticamente significativa ($p=0.445$). Os dados estão dispostos na figura 8.

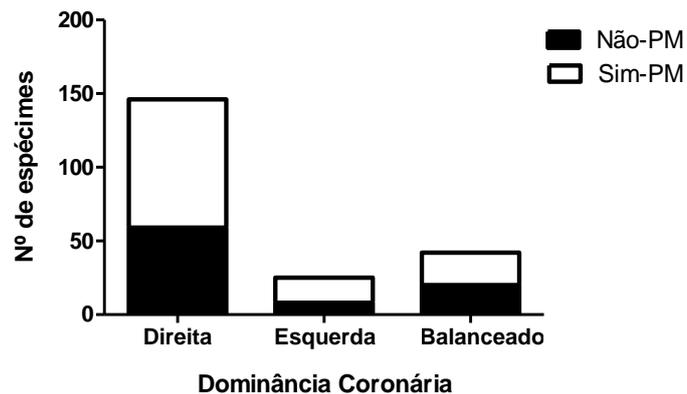


Figura 9: Gráfico de contingência: ausência de associação entre o padrão de dominância arterial cardíaca (direita, esquerda e balanceada) e a presença/ausência de pontes de miocárdio em corações adultos. Teste de Fischer com nível de significância 95%.

Com relação aos corações infantis, dos 41 espécimes com dominância direita, 18 (43,9%) possuíam PM e 23 (56,1%) não possuíam PM. Entre os nove espécimes com dominância balanceada, três possuíam PM (33,3%) e seis espécimes não possuíam PM (66,7%). Por fim, dos cinco espécimes com dominância esquerda, apenas um possuía PM (20%) enquanto os quatro restantes (80%) não possuíam PM. Como observado, a maior porcentagem de PM foi encontrada nos espécimes com dominância coronária direita, entretanto não houve associação estatisticamente significativa ($p=0.532$). Os dados estão dispostos na figura 9.

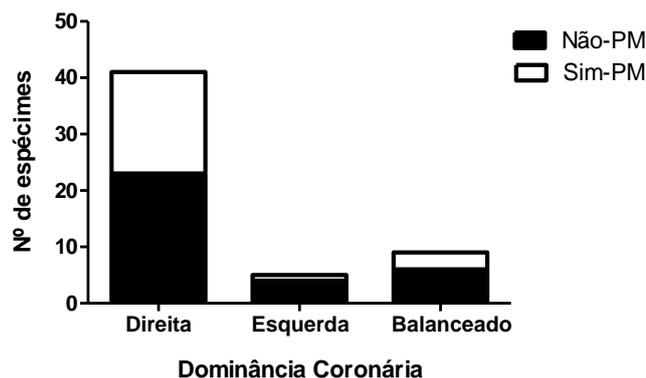


Figura 10: Gráfico de contingência: ausência de associação entre o padrão de dominância arterial cardíaca (direita, esquerda e balanceada) e a presença/ausência de pontes de miocárdio em corações infantis. Teste de Fischer com nível de significância 95%.

Avaliando a presença de ramo arterial pré-ponte (RPP) observou-se que entre os 137 corações adultos com PM, 106 (77,4%) possuíam RPP, enquanto 31 (22,6%) dos corações não

possuíam RPP. Entre os 26 corações infantis com PM, 23 possuíam RPP (88,5%). A figura 10 apresenta dois espécimes com presença de ramo pré-ponte (RPP).

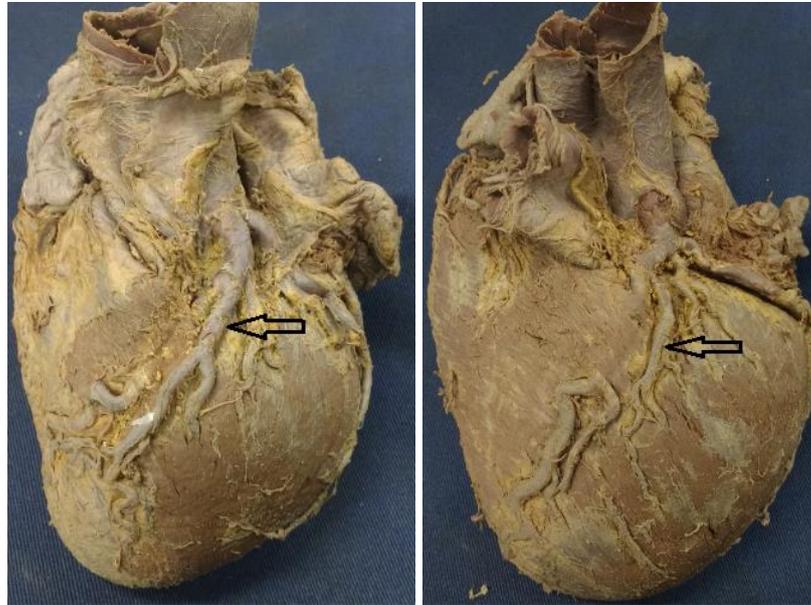


Figura 11: Face esternocostal do coração disposto com seu eixo maior na vertical mostrando a presença do ramo arterial pré-ponte (seta).

Após aplicação do teste estatístico de Fischer, foi verificada associação entre a presença de RPP e presença de PM nos corações adultos ($p < 0.0001$) e infantis ($p < 0.0001$). Os dados estão dispostos nas figuras 9 e 10, respectivamente.

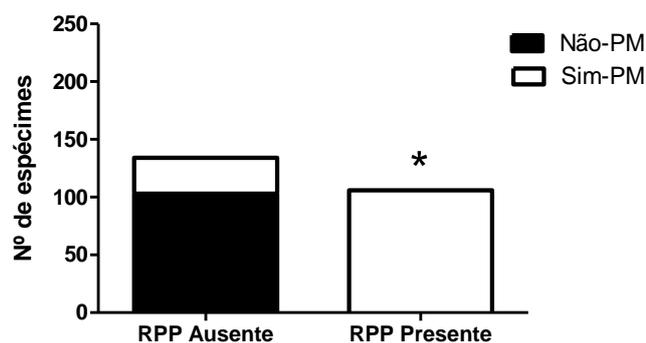


Figura 12: Gráfico de contingência mostrando a associação entre a presença de ramo pré-ponte (RPP) e a presença/ausência de pontes de miocárdio em corações adultos. Associação significativa entre as variáveis (RPP Presente e Sim-PM) Teste de Fischer com nível de significância 95%.

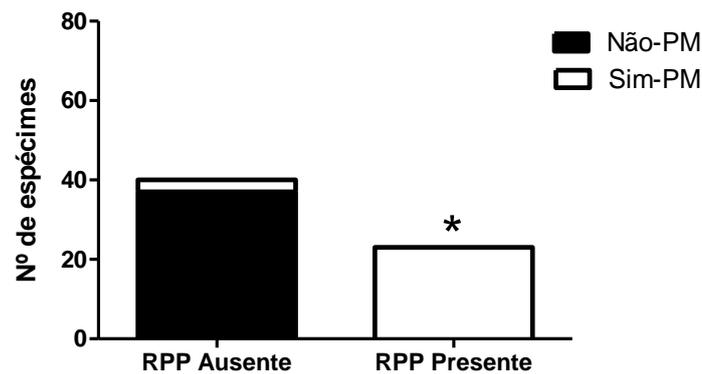


Figura 13: Gráfico de contingência mostrando a associação entre a presença de ramo pré-ponte (RPP) e a presença/ausência de pontes de miocárdio em corações infantis. Associação significativa entre as variáveis (RPP Presente e Sim-PM). Teste de Fischer com nível de significância 95%.

Para análise da massa ventricular cardíaca utilizou-se 68 corações infantis. Em seguida 14 destes espécimes foram excluídos após a captação das imagens, uma vez que os mesmos apresentavam comprometimento de estruturas de interesse. Na sequência os corações foram separados em dois grupos de acordo com a presença/ausência de PM e foram quantificados as seguintes variáveis: índice de massa ventricular esquerda, índice de massa ventricular direita e índice de massa ventricular total. O resultado não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A tabela 1 apresenta os dados gerais sobre a massa ventricular de corações infantis corrigidas pelo comprimento longitudinal do septo interventricular (índice de massa ventricular – unidade arbitrária) (tabela 1).

Tabela 1: Dados comparativos do índice de massa ventricular (esquerda, direita e total) entre os corações com presença x ausência de PM. Teste de T student com nível de significância 95%. Não houve diferença estatística significativa entre as comparações ($p > 0,05$).

Grupos	Índice de Massa Ventricular Esquerda	Índice de Massa Ventricular Direita	Índice de Massa Ventricular Total
Corações com PM	0,417±0,179	0,223±0,095	0,639±0,255
Corações sem PM	0,437±0,214	0,193±0,114	0,627±0,288
Valor de p	0,757	0,315	0,870

4. DISCUSSÃO

Aspectos anatômicos e morfométricos do átrio direito em relação às arritmias cardíacas.

Inicialmente deve-se ressaltar que este é o primeiro estudo que examinou a relação entre a morfologia externa e interna da aurícula direita em corações adultos e infantis, enfatizando sua importância clínica. Um achado interessante foi a correlação negativa entre o número de lóbulos da aurícula direita e o índice de correção das variáveis (ICV) nos corações adultos e infantis. Este fato representa grande relevância clínica em casos de fibrilação atrial (FA), pois demonstra que quanto maior o número de lobos auriculares, maior a espessura da CT. A importância disto está discutida no artigo I.

Outro achado de interesse está descrito e discutido no artigo II, onde avaliamos o padrão dos músculos pectíneos em relação à espessura da CT e à diferença no gradiente de espessura da parede atrial. Baseado nos resultados sugeriu-se que os corações com músculos pectíneos dispostos não uniformemente (NUMP) estão mais propensos a desenvolver episódios de FA, mesmo em corações saudáveis.

Embora as descrições a respeito da estrutura anatômica do átrio direito estejam bem detalhadas, as funções da CT e dos MP foram recentemente alvo de crescente atenção científica. Isto decorre, em parte, a partir da descoberta de que a morfologia da CT e dos MP influenciam na eletrofisiologia da condução cardíaca (WU et al., 1998; WAKI et al., 2000; SANCHEZ-QUINTANA et al., 2002). Dessa forma, a estrutura morfológica de ambos pode ocasionar implicações inerentes nas arritmias cardíacas.

Sanchez-Quintana et al., (2002) refere o papel da CT como uma barreira natural para o sistema de condução do coração. Aceita-se que a espessura da CT pode limitar a capacidade de condução transversa e conseqüentemente levar ao desenvolvimento de FA (MIZUMAKI et al., 2002). Em relação aos MP, estudos prévios (IKEDA et al., 1997; WU et al., 1998; WAKI et al., 2000;) mostraram que a disposição não uniforme dos mesmos favorece eventos arritmogênicos por facilitar o bloqueio unidirecional, prolongar o período refratário e dar início a reentrância do impulso elétrico, fenômenos que são essenciais para o desenvolvimento da FA. Portanto, baseado nos achados dos artigos I e II, sugere-se que os corações com reduzido índice de correção das variáveis e com padrão de MP não uniforme apresentam maior possibilidade de desenvolver episódios FA, independentemente da presença de outras morbidades.

Nosso trabalho propõe pela primeira vez uma classificação da aurícula direita (AD) levando em consideração o formato auricular externo, a proximidade morfológica com figuras subjetivas compatíveis e também a imaginação e criatividade do observador (artigo III). Episódio parecido foi bem aceito pela classe científica no que diz respeito à descrição da morfologia externa da aurícula esquerda (AE), onde os autores propuseram quatro classificações baseadas na morfologia da AE: Couve-flor, Asa de frango, Biruta e Cacto (DI-BIASE et al., 2012).

De acordo com os autores, a classificação da AE em ‘Couve-flor’ caracteriza-se por ser a mais importante em relação à formação tromboembolítica nos casos de FA. Em analogia, a classificação proposta e intitulada de ‘undefined’, por conta de suas características morfológicas, também apresentaria certa predisposição à formação de trombos/êmbolos durante episódios de FA.

Com base nos presentes achados, sugere-se que a nova proposta da descrição morfológica externa da aurícula direita (AD) possa ser uma ferramenta que facilite o entendimento entre os interessados no assunto, facilitando dessa forma o estudo clínico e anatômico da AD (artigo III).

Pontes de Miocárdio

Observou-se que as PM estão presentes em 57,1% dos corações adultos e em 41,3% dos corações infantis, o que de certa forma está em consonância com outros estudos *post mortem* que indicaram frequência entre 23% e 87% (POLACEK, 1961; BOHM et al., 1980; CAKMAK et al., 2010; LOUKAS et al., 2011;). Acredita-se que a diferença na frequência de PM entre esses diversos estudos sejam devidas ao tamanho amostral e origem étnica das distintas populações estudadas (SHIONG et al., 1972; FERREIRA et al., 1991; ACUNÃ et al., 2009).

Diz-se atualmente que as PM são de natureza congênita (CAKMAK et al., 2010), mas considera-se também que possam ser formadas pela presença de hipertrofia cardíaca, sendo por isto denominadas de PM adquiridas (BASSO et al., 2009).

Inicialmente, neste estudo foram examinadas algumas características anatômicas em corações adultos e infantis com PM, a fim de estabelecer um padrão morfológico dos mesmos. As características anatômicas examinadas foram a forma de ramificação da artéria coronária esquerda (ACE), presença de ramo arterial pré-ponte (RPP) e dominância arterial coronariana.

Tanto em corações adultos como em infantis observou-se que: i) a trifurcação da ACE está associada com a presença de PM; ii) a presença de PM está associada com a presença de

ramo arterial pré-ponte (RPP) e que iii) a dominância coronariana direita, esquerda ou balanceada não está associada a presença de PM. Em verdade, esse arranjo foi encontrado em 85.4% dos corações adultos e 96.2% dos infantis indicando, portanto um alto grau de similaridade entre as duas populações examinadas. Baseado nesses achados, este estudo sugere pela primeira vez a existência de um padrão morfológico congênito de corações com PM, que é caracterizado pela presença de ACE trifurcada e/ou RPP.

A importância dessa sugestão reside no fato de que o padrão morfológico congênito pode ser empregado em estudos para melhor compreensão de dois aspectos clínicos muito discutidos em indivíduos portadores de PM: i) o fato da maioria dos pacientes serem clinicamente assintomáticos (CORBAN et al., 2014; LEE e CHEN, 2015) e ii) a relação entre presença de PM e aterosclerose (ISHII et al., 1986; DUYGU et al., 2007; NAKAURA et al., 2014).

Referente ao primeiro caso, é nosso entendimento que em uma população geral os indivíduos portadores do padrão congênito de PM estariam mais protegidos contra isquemia miocárdica por compressão do segmento tunelado. Essa hipótese baseia-se na possibilidade de que a trifurcação da ACE e/ou a presença de RPP atuariam fornecendo um mecanismo compensatório de irrigação miocárdica na região adjacente a PM (ROZENBERG e NEPOMNYASHCHIKH, 2004; ACUNÃ et al., 2009). Assumindo-se que nas demais populações a maioria dos corações com PM sejam do tipo morfológico congênito, sugere-se que tais indivíduos seriam assintomáticos, fato que está de acordo com a literatura (CORBAN et al., 2014; LEE e CHEN, 2015). A inexistência de dados sobre a incidência de pacientes brasileiros assintomáticos e portadores de PM impede-nos de confrontar os dados anatômicos aqui observados.

Em consonância com nossa hipótese, 14,6% dos indivíduos adultos portadores de PM estariam mais propensos a apresentar manifestações clínicas de isquemia miocárdica, uma vez que os mesmos não apresentam nem ACE trifurcada, tampouco presença de RPP. Interpretamos esses casos como sendo PM adquiridas, tal como ocorre nas hipertrofias cardíacas (BASSO et al., 2009).

Portanto, a adoção dos padrões morfológicos congênito e adquirido poderá auxiliar, em estudos futuros, no esclarecimento de dúvidas ainda existentes sobre a isquemia miocárdica e sua manifestação clínica nos portadores de PM.

Referente a doença aterosclerótica cabe ressaltar que se trata de um assunto de grande interesse e ampla discussão em casos de PM. Segundo a literatura, parece haver um consenso de que em casos de PM o segmento arterial pré-ponte está propenso a sofrer processos

ateroscleróticos, enquanto o segmento tunelado é frequentemente dito como ‘protegido’ de aterosclerose (ALEGRIA et al., 2005).

Tem sido sugerido que dois aspectos histológicos seriam responsáveis pela proteção contra a aterogênese no segmento tunelado: i) perda do contato da artéria coronária com tecido adiposo epicárdico e ii) ausência de músculo liso do tipo sintético na túnica íntima da coronária. No caso da perda do contato com o tecido adiposo, o efeito antiaterogênico dar-se-ia pelo fato de que as citocinas presentes no tecido epicárdico são naturalmente agentes pro-inflamatórios e conseqüentemente aterogênicos (VERHAGEN et al., 2013). Referente ao fenótipo de músculo liso do tipo sintético, está bem estabelecido que a presença do mesmo na camada íntima se associa aos fenômenos aterogênicos (ISHII et al., 1991).

Há de se destacar, contudo que a desdiferenciação do tipo de músculo liso contrátil para o fenótipo de músculo liso sintético e a regressão de placas ateromatosas, já eventualmente instaladas, envolve um longo e complexo mecanismo que implica em significantes alterações no local da aterosclerose (OWENS, 1995; FEIG, 2014; RÉGENT, 2016). Assim, é difícil imaginar que em corações com PM adquiridas, tal como ocorre nas hipertrofias cardíacas (BASSO et al., 2009), haveria tempo suficiente para regressão da placa ateromatosa e alteração do fenótipo da musculatura lisa.

Neste aspecto, é interessante citar que embora a ausência de aterosclerose no segmento tunelado seja ideia corrente, um dos primeiros estudos mostra que o segmento tunelado apresenta doença aterosclerótica tão intensa quanto o segmento pré-ponte (EDWARDS et al., 1956). Além disto, alguns estudos de casos isolados também apontam para a presença de doença aterosclerótica ao nível do segmento tunelado (DE WINTER et al., 1998; THEJ et al., 2012) bem como presença de tecido adiposo epicárdico entre a coronária e o tecido muscular da ponte (SAIDI et al., 2010)

Portanto, nestes casos, é possível que a ausência de aterosclerose esteja mais relacionada ao padrão adquirido que ao congênito. Estudos futuros comparando o segmento tunelado de corações com padrão congênito e adquirido seriam úteis para esclarecer eventuais discordâncias da literatura.

Além dos aspectos referentes a isquemia e a aterosclerose, os resultados deste estudo podem interessar a outros dois assuntos. Um deles é a relação entre PM e dominância coronariana, que continua sem consenso. O outro refere-se as causas que determinam o aparecimento de PM durante o desenvolvimento embrionário. Este praticamente inexplorado até o momento em face das dificuldades óbvias de se examinar diretamente essa questão em corações humanos.

A dominância da artéria coronária esquerda em corações com PM tem sido relatada por diversos autores como Polacek (1961), Penthe et al., (1976) e Loukas et al., (2006), mas não foi confirmada em nosso estudo. Outros estudos relatam que em corações com PM há dominância coronariana balanceada (REIG et al., 1986; ACUNÃ et al., 2009) o que também não foi observado em nosso estudo. Uma possível explicação para a diferença entre os resultados dos estudos mencionados e nossas observações deve-se ao fato da redução no nosso 'N amostral', decorrente da má conservação de alguns ramos coronários, o que pode ter influenciado no resultado global desta análise. Portanto, torna-se necessário a realização de estudos futuros, visando elucidar as questões que envolvem a PM e sua associação com a dominância arterial coronariana.

Embora exista um consenso quanto a origem embriológica da maior parte dos casos de PM, a causa determinante do desenvolvimento das mesmas permanece não esclarecida. Nesse sentido, estudos recentes sobre a embriologia do desenvolvimento coronariano (MOORMAN et al., 2003; SEDMERA e MCQUINN, 2008) passaram ser de grande interesse aos interessados em tentar elucidar essa questão.

No presente trabalho examinamos pela primeira vez a possibilidade de que a massa ventricular seja uma causa determinante para o surgimento de PM durante o desenvolvimento fetal. A fundamentação teórica para essa hipótese baseia-se em alguns fatos. Primeiro, que as artérias coronárias se desenvolvem embriologicamente do miocárdio em direção ao seio coronário da aorta (MOORMAN et al., 2003; SEDMERA e MCQUINN, 2008). Adicionalmente, o início desse desenvolvimento coincide com a fase de hipóxia miocárdica fisiológica que se instala durante a compactação neonatal do miocárdio (SEDMERA e MCQUINN, 2008). Portanto, em caso de compactação miocárdica maior, com consequente aumento da massa ventricular, o coração estaria mais propenso a desenvolver PM durante o desenvolvimento embrionário.

Para testar essa hipótese examinamos comparativamente a massa ventricular esquerda, direita e total de corações com PM e sem PM. Os resultados mostram que não houve diferença significativa para a massa ventricular esquerda, direita e total, o que não suporta a ideia de que a variação da massa ventricular atue como fator indutor da presença de PM em corações humanos. Contudo, estudos futuros são necessários para o entendimento pormenorizado de tal situação.

5. CONCLUSÕES

A análise morfológica e morfométrica permite concluir que:

1. Quanto maior o número de lobos auriculares, maior a espessura da crista terminal em corações adultos e infantis. Isto leva a sugestão de que riscos arritmogênicos e trombogênicos existem concomitantemente em um mesmo coração.
2. Músculos pectíneos não uniformes estão associados com crista terminal espessa e com maior diferença de espessura entre paredes endocárdicas. Considerando-se que estas são condições que favorecem as arritmias cardíacas, sugere-se que corações com músculos pectíneos não uniformes estão propensos a sofrer eventos arritmogênicos.
3. A aurícula direita de corações adultos e infantis apresentam morfologia externa variável em forma e em número de lobos. Sendo assim, as aurículas que apresentam morfologia mais complexa estão propensas a sofrer fenômenos tromboembólicos intra-atriais, em casos de arritmias.
4. As pontes de miocárdio são associadas a presença de trifurcação da artéria coronária esquerda e do ramo arterial pré-ponte em corações adultos e infantis.
5. A presença de massa ventricular maior parece não determinar a presença de pontes de miocárdio em corações infantis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACUNÃ, L.E.B.; ARISTEGUIETA, L.M.R.; TELLEZ, S.B. Morphological Description and Clinical Implications of Myocardial Bridges: an Anatomical Study in Colombians. **Arq Bras Cardiol.**, v.92, n.4, p.256-262, 2009.

ALEGRIA, J.R.; HERRMANN, J.; HOLMES JR, D.R.; LERMAN, A.; RIHAL, C.S. Review Myocardial bridging. **European Heart Journal.**, v.26, p.1159-1168, 2005.

ALLBROOK, D. Skeletal muscle regeneration. **Muscle Nerve**, v.4, n.3, p.234-45, 1981.

ALMEIDA, E.A; Ponte miocárdica: Considerações a propósito de 60 casos necropsiados. [Tese de doutorado]. Departamento de anatomia patológica e clínica médica. Universidade Estadual de Campinas, 1991.

ANDRADE, J.P.; BOCCHI, E. A.; BRAGA, F. G. M.; FERREIRA, S. M. A.; ROHDE, L. E. P.; DE-OLIVEIRA, W. A., et al. Diretriz Brasileira de insuficiência cardíaca crônica. **Arq Bras. Cardiol.**, v.93, n.1, p.1-71, 2009.

ANGELINI, P.; TRIVOLATTO, M.; DONIS, J.; LEACHMAN, R.D. Myocardial bridges: a review. **Progress. Cardiovasc. Diseases.**, v.26, n.1, p.75, 1983.

ANSELMINO, M.; SCAGLIONE, M.; DI-BIASE, L.; GILI, S.; SANTANGELI, P. CORSINOV, L.; PIANELLI, M.; CESARANI, F.; FALETTI, R.; RIGHI, D.; NATALE, A.; GAITA, F. Left atrial appendage morphology and silent cerebral ischemia in patients with atrial fibrillation. **Hearth Rhythm.**, v.11, n.1, p.2-7, 2014.

BASSO, C.; THIENE, G.; MACKAY-BOJACK, S.; FRIGO, A.C.; CORRADO, D.; MARON, B.J. Myocardial bridging, a frequent component of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype, lacks systematic association with sudden cardiac death. **Eur Heart J.**, v.30, n.30, p.1627–1634, 2009.

BENNETT, H.S. The development of the blood supply to the heart in the embryo pig. **American Journal of Anatomy.**, v.60, n.1, p.27-53, 1936.

BEZERRA, A.J.C.; DIDIO, L. J. A.; PRATES, J.C. Pontes de miocárdio. *An Anat Nor.*, v.5, p.59-66, 1987.

BIRKEDAL-HANSEN, H.; MOORE, W. G.; BODDEN, M. K.; WINDSOR, L. J.; BIRKEDAL-HANSEN, B.; DE CARLO, A.; Matrix metalloproteinases: a review. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, v.4, p.197-250, 1993.

BOETTLER, P.; CLAUS, P.; HERBOTS, L.; McLAUGHLIN, M.; D'HOOGE, J.; BIJNENS, B.; HO, S. Y.; KECECIOGLU, D.; SUTHERLAND, G. R. New aspects of the ventricular septum and its function: as echocardiographic study. **Heart.**, v.91, p.1343-1348, 2005.

BOGERS, A.J.; GITTENBERG, A.C.G.; POELMANN, R.E.; PÉAULT, B.M.; HUYSMANS, H.A. Development of the origin of the coronary arteries, a matter of ingrowth or outgrowth? **Anat Embryol (Berl)**., v.180, n.5, p.437-441, 1989

BOHM, J.; PIOT, C.; WARNKE, H.; LINDENAU, K.F.; PORTSMAN, W. Zur Diagnostik und Operationstechnik bei intramuralem Koronararterienverlauf. **Cor Vasa.**, v.22, p.319-326, 1980.

BOOZ, G. W.; Putting the brakes on cardiac hypertrophy: Exploiting the NO-cGMP counter-regulatory system. **Hypertension.**, v.45, p.341-346, 2005.

BRADFORD, M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry.**, v.72, p.248-254, 1976.

BRANCACCIO, M.; FRATTA, L.; NOTTE, A.; HIRSCH, E.; POLUET, R.; GUAZZONE, S.; DE-ACETIS, M.; VECCHIONE, C.; MARINO, G.; ALTRUDA, F.; SILENGO, L.; TARONE, G.; LEMBO, G. Melusin, a muscle-specific integrin beta1-interacting protein, is required to prevent cardiac failure in response to chronic pressure overload. **Nat. Med.**, v.9:68-75, 2003.

BRODSKY, S.V.; ROH, L.; ASHAR, K.; BRAUN, A.; RAMASWAMY, G. Myocardial bridging of coronary arteries: A risk factor for myocardial fibrosis? **Int J Cardiol.**, vol.124, n.3, p.391-392, 2008.

BUI, A. L.; HORWICH, T. B.; FORANOW, G. C.; Epidemiology and risk profile of heart failure. **Nat. Rev. Cardiol.**, v.8, n.1, p.30–41, 2011.

CAKMAK, Y.O.; CAVDAR, S.; YALIN, A.; YENER, N.; OZDOGMUS, O. Myocardial bridges of the coronary arteries in the human fetal heart. **Anat Sci Int.**, vol.85, n.3, p.140-144, 2010.

CAMM, A. J.; KIRCHHOF, P.; LIP, G. Y.; SCHOTTEN, U.; SVELIEVA, I.; ERNST, S.; et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur. Heart. J.**, v.19, p.2369-2349, 2010.

CARVALHO, V.B.; MACRUZ, R.; DECOURT, L.V.; ARIE, S.; MANRIQUE, R.; MELLO, S.C. et. al. Hemodynamic determinants of coronary constriction in human myocardial bridges. **Amer. Heart. J.**, vol.108, p.73, 1984.

CONDRELLI, G.; DRUSCO, A.; STASSI, G.; BELLACOSA, A.; RONCARATI, R.; IACCARINO, G.; RUSSO, M. A.; GU, Y.; DALTON, N.; CHUNG, C.; LATRONICO, M. V.; NAPOLI, C.; SADOSHIMA, J.; CROCE, C. M.; ROSS-JR, J. Akt induces enhanced myocardial contractility and cell size in vivo transgenic mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v.99, p.12333-12338, 2002.

CORBAN, M.T.; HUNG, O.Y.; ESHTEHARDI, P.; RASOUL-ARZRUMLY, E.; MCDANIEL, M.; MEKONNEN, G.; TIMMINS, L.H.; LUTZ, J.; GUYTON, R.A.; SAMADY, A. Myocardial Bridging: Contemporary Understanding of Pathophysiology with Implications for Diagnostic and Therapeutic Strategies. **J Am Coll Cardiol.**, v.63, n.22, p.2346–2355, 2014.

DE-ACETIS, M.; NOTTE, A.; ACCORNERO, F.; SELVETELLA, G.; BRANCACCIO, M.; VECHIONE, C.; SBROGGIÓ, M.; COLINO, F.; PACCHIONI, B.; LANFRANCHI, G.; ARETINI, A.; FERRETI, R.; MAFFEI, A.; ALTRUDA, F.; SILENGO, L.; TARONE, G.; LEMBO, G. Cardiac overexpression of mesulin protects from dilated cardiomyopathy due long-standing pressure overload. **Circ. Res.**, v.96, p.1087-1094, 2005.

DE WINTER, R.J.; KOK, W.E.; PIEK, J.J. Coronary atherosclerosis within a myocardial bridge, not a benign condition. **Heart.**, vol.80, n.1, p.91-93, 1998.

DI-BIASE, L.; SANTANGELI, P.; ANSELMINO, M.; MOHANTY, P.; SALVETTI, I.; GILI, S.; et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.60, n.6, p.531-538. 2012.

DEVEREUX, R.B; ALONSO, D.R.; LUTAS, E.M.; GOTTLIEB, G.J.; CAMPO, E.; SACHS I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. **Am J Cardiol.** v.57, p.450-458, 1986

DUYGU, H.; ZOGHI, M.; NALBANTGIL, S.; KIRILMAZ, B.; TÜRK, U.; OZERKAN, F.; AKILLI, A.; AKIN, M. Myocardial bridge: a bridge to atherosclerosis. **Anadolu Kardiyol Derg.**, v.7, n.1, p.12-16, 2007.

EDWARDS, J.; BURNSIDES, C.; SWARM, R.L.; LANSING, A.J. Arteriosclerosis in the intramural and extramural portions of coronary arteries in the human heart. **Circulation.**, v.13, p.235–241, 1956.

FEIG, J.E. Regression of atherosclerosis: insights from animal and clinical studies. **Ann Glob Health.**, v.80, n.1, p.13-23, 2014.

FERREIRA, A.G.; TROTTER, S.E.; KONIG, B.; DECOURT, L.V.; FOX, K.; OLSEN, E.G. Myocardial bridges: morphological and functional aspects. **Br Heart J.**, v.66, p.364-367, 1991.

FLACHSKAMPF, F. A.; VOIGT, J. U. The ventricular septum is functionally bilayered: a fresh look at a well know structure. **Heart.**, v.91, p.1260-1261, 2005.

GEIRINGER E. The mural coronary artery. **Am Heart J.**, v.41, p.359-68, 1951.

GREENBAUM, R. A.; HO, S. Y.; GIBSON, D. G.; BECKER, A. E.; ANDERSON, R. H. Left ventricular fibre architecture in man. **Br. Heart. J.**, v.45, p.248-263, 1981.

HEINEKE, J.; RUETTEN, H.; WILLENBOCKEL, C.; GROSS, S. C.; NAGUIB, M.; SCHAEFER, A.; KEMPF, T. D.; et al. Attenuation of cardiac remodeling after myocardial infarction by muscle LIM protein-calcinerium signaling at the sarcomeric Z-disc. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v.102, n.5, p.1655-1660, 2005.

HILFIKER-KLEINER, D.; LANDMESSER, U.; DREXLER, H. Molecular Mechanisms in Heart Failure: Focus on Cardiac Hypertrophy, Inflammation, Angiogenesis, and Apoptosis. **J. Am. Col. Cardiol.**, v.48, n.9, p.56-66, 2006.

HU, D.; SUN, Y. Epidemiology, risk factor for stroke, and management of atrial fibrillation in china. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.52, n.10, p.865-868, 2008.

HUTCHINS, G.M.; KESSLER-HANNA, A.; MOORE, G.W. Development of the coronary arteries in the embryonic human heart. **Circulation.**, vol.77, n.6, p.1250-1257, 1988.

IKEDA, T.; YASHIMA, M.; UCHIDA, T.; HOUGH, D.; FISHBEIN, M.C.; MANDEL, W.J.; CHEN, P.S.; KARAGUEUZIAN, H.S. Attachment of meandering reentrant wave fronts to anatomic obstacles in the atrium: role of the obstacle size. **Circ Res.**, v.81, p.753–764, 1997.

ISHII, T.; HOSODA, Y.; OSAKA, T.; IMAI, T.; SHIMADA, H.; TAKAMI, A.; YAMADA, H. The significance of myocardial bridge upon atherosclerosis in the left anterior descending coronary artery. **J Pathol.**, v.148, n.4, p.279-291, 1986.

ISHII, T.; ASUWA, N.; MASUDA, S.; ISHIKAWA, Y.; KIGUCHI, H.; SHIMADA, K. Atherosclerosis suppression in the left anterior descending coronary artery by the presence of a myocardial bridge: an ultrastructural study. **Mod Pathol.**, v.4, p.424–431, 1991.

KISHIMA, H.; MINE, T.; ASHIDA, K.; SUGAHARA, M.; KODANI, T.; MASUYAMA, T. Does Left Atrial Appendage Morphology Influence Left Atrial Appendage Flow Velocity?, **Circ. J.**, v.79, p.1706-1711, 2015.

KOHR, M. J.; WANG, H.; WHEELER, D. G.; VELAYUTHAM, M.; ZWEIER, J. L.; ZIOLO, M. T. **Free Radic. Biol. Med.**, v.45, p.73–80, 2008.

KOHR, M. J.; ROOF, S. R.; ZWEIER, J. L.; ZIOLO, M. T. Modulation of myocardial contraction by peroxynitrite. **Front. Physiol.**, v.3, p.468, 2012.

KRAMER, J.R.; KITAZUME, H.; PRONDFIT, W.L.; SONES, F.M. Clinical significance of isolated coronary bridges: benign and frequent conditio involving the left anterior descending artery. **Amer. Heart. J.**, v.103, n.2, p.283, 1982.

LEE, M.S.; CHEN, C.H. Myocardial Bridging: An Up-to-Date Review. **J Invasive Cardiol.** v.27, n.11, p.521–528.

LEWIS, T. Evidences of auricular fibrillation, treated historically. **Br. Med. J.**, v.13, p.56-60, 1912.

LLOYD-JONES, D.; ADAMS R. J.; BROWN, T. M.; CARNETHON, M.; DAI, S.; DE-SIMONE, G. et al. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association. **Circulation.**, v.121, p.46-215, 2010.

LOUKAS, M.; CURRY, B.; BOWERS, M.; LOUIS, R.G.; BARTCZAK, A.; KIEDROWSKI, M., et al. The relationship of myocardial bridges to coronary artery dominance in the adult human heart. **J Anat.**, v.209, p.43-50, 2006.

LOUKAS, M.; TUBBS, R.S.; TONGSON, J.M.; POLEPALLI, S.; CURRY, B.; JORDAN, R.; et al. The clinical anatomy of the *crista terminalis*, pectinate muscles and the teniae sagittalis. **Ann. Anat.**, v.190, p.81-87, 2008.

LOUKAS, M.; VON-KRIEGEMBERG, K.; GILKES, M.; TUBBS, R.S.; WALKER, C.; MALAYIAND, D.; ANDERSON R.H.; Myocardial Bridges: a review. **Clinical Anatomy.**, v.24, p.675–683, 2011.

LUPÉRCIO, F.; CARLOS-RUIZ, J.; BRICENO, D.F.; ROMERO, J.; VILLABLANCA, P.A.; BERARDI, C.; FAILLACE, R.; KRUMERMAN, A.; FISHER, J.D.; FERRICK, K.; GARCIA, M.; NATALE, A.; DI-BIASE, L. Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic Stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. **Heart Rhythm.**, v.13, n.7, p.1402-1409, 2016.

MANDARIM-DE-LACERDA, C.A.; SOUZA, D.S.R.; BONFIM, V. Estudo morfológico e estatístico da presença de "pontes" miocárdicas sobre o ramo interventricular anterior (descendente anterior) da artéria coronária esquerda em brasileiros. *Arq Bras Cardiol.*, v.49, p.19-23, 1987.

MARKOPOULOS, A. K.; POULOPOULOS, A. K.; KAYAVIS, I.; PAPANAYOTOU, P. Immunohistochemical detection of insulin-like growth factor-I in the labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Oral Dis.*, v.6, n.1, p.31-34, 2000.

MARTINELI-FILHO, M. .; MOREIRA, D. A. R.; LORGA, A. M.; SOSA, E.; ATIÉ, J.; PIMENTA, J.; ANDRADE, J. C. S.; et. al. Diretriz de Fibrilação Atrial. *Arq. Brasil. De Cardiol.*, v.81, p.1-24, 2003.

MATTHEW, J. P.; VALDERRÁBANO, M. Left Atrial Appendage Closure to Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation.*, v.130, n.2, p.202-212, 2014.

MENEZES, B. O. Estimativa Médico-Legal da Idade pela Proporção Polpa/Dente numa População Portuguesa: Validação do Método de Cameriere em Incisivos Centrais Superiores. **Dissertação de mestrado**]. Programa de medicina dentária. Universidade de Lisboa. Lisboa, 2016.

MIZUMAKI, K.; FUJIKI, A.; NAGASAWA, H.; NISHIDA, K.; SAKABE, M.; SAKURAI, K.; et al. Relation Between Transverse Conduction Capability and the Anatomy of the *Crista Terminalis* in Patients With Atrial Flutter and Atrial Fibrillation. Analysis by Intracardiac Echocardiography. *Circ. J.*, v.66, p.1113-1118, 2002.

MOORMAN, A.; WEB, S.; BROWN, N.A.; LAMERS, W.; ANDERSON, R.H. Development of the heart: (1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart.*, v.89, n.7, p.806–814, 2003.

NAGASE H.; WOESSNER J.F. Jr. Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem.*, v.274, p.21491-21494, 1999.

NAKAURA, T.; NAGAYOSHI, Y.; AWAI, K.; UTSUMONIYA, D.; AWANO, H.; OGAWA, H.; YAMASHITA, Y. Myocardial bridging is associated with coronary atherosclerosis in the segment proximal to the site of bridging. **Journal of Cardiology.**, v. 63, n.2, p. 134-139, 2014.

NASCIBEN, V.; PIEGAS, L. S. P.; FIGUEIREDO, M. J. D. O.; MARTINS, S. C. O. Epidemiology and economic burden of atrial fibrillation to the public health care system in Brazil. **Value Health.**, v.14, n.7, p.389-390, 2011.

NOBLE, J.; BOURASSA, M.G.; PETITCLERC, R.; DYRDA, I. Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending coronary artery: normal variant or obstruction?. **Amer. J. Cardiol.**, v.37, p.993 1976.

OGDEN, J.A.; STANSEL, H.C. Variations of the coronary arterial system. **Connecticut medicine.**, v.467, n.35, p.735, 1971.

OGREN, M.; BERGGVIST, D.; ERIKSSON, H.; LINDBLAD, B. STERNBT, N.H. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies. **Eur Heart J.**, vol.26, n.11, p.1108-1114, 2005.

OSIUK, J.; NEDIOS, S.; KORNEI, J.; KOUTALAS, E.; BERTAGNOLLI, L.; ROLF, S.; ARYA, A.; SOMMER, P.; HUSSER, D.; HINDRICKS, G.; BOLLMANN, A. Impact of left atrial appendage morphology on peri-interventional thromboembolic risk during catheter ablation of atrial fibrillation. **Heart Rhythm.**, v.11, n.9, p.1522-1527, 2014.

OWENS GK. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. **Physiol Rev.**, v.75, n.3, p.487-517, 1995.

PAVESI, V. C. S. Efeito da criolesão no remodelamento da matriz extracelular em músculo esquelético de rato. **[Dissertação de mestrado]**. Programa de ciências da reabilitação. Universidade Nove de Julho. São Paulo, 2008.

PENNA, C.; BRANCACCIO, M.; TULLIO, F.; RUBINETTO, C.; PERRELLI, M. G.; ANGOTTI, C.; PAGLIARO, P.; TARONE, G. Overexpression of the muscle-specific protein,

melusin, protects from cardiac ischemia/reperfusion injury. **Bas. Res. Cardiol.**, v.109, n.4, p.418, 2014.

PENTHE, P.; BARA, J.A.; BLANC, J.J. Etude anatomique descriptive des gros troncs coronariens et des principales collaterales epicardiques. **Nouv Presse Med.**, v.5, p.71-75, 1976.

PIMENTA, J.; MOREIRA, J.M. A história da fibrilação atrial. In Moreira D.A.R. Fibrilação Atrial. São Paulo, Lemos Editorial, p.11-29, 2003.

POLACECK, P.; ZECHMEISTER, A. The occurrence and significance of myocardial bridges and loops on coronary arteries. *Opuscula Cardiologica Acta Facultatis Medical Universitatis Bruneusis.* – **Appud:** Angelini, P.; Trielatto, M.; Donis, J.; Leachman, R.D. Myocardial bridges: A review. **Progress in cardiovascular diseases.**, v.26, n.1, p.75, 1983.

RAMLAWI, B.; ABU-SALEH, W.K.; EDGERTON, J. The Left Atrial Appendage: Target for Stroke Reduction in Atrial Fibrillation. **Methodist Debakey Cardiovasc J.**, v.11, n.2, p.100-103, 2015.

RÉGENT, A.; LY, K.H.; LOFEK, S.; CLARY, G.; TAMBY, M.; TAMAS, N.; FEDERICI, C.; BROUSSARD, C.; CHAFEY, P.; LIAUDET-COOPMAN, E.; HUMBERT M.; PERROS, F.; MOUTHON, L. Proteomic analysis of vascular smooth muscle cells in physiological condition and in pulmonary arterial hypertension: Toward contractile versus synthetic phenotypes. **Proteomics.** v.16, n.20, p.2637-2649, 2016.

REIG, J.; LONCAN, M.P.; MARTIN, S.; BINIA, M.; PETIT, M.; DOMENECH, J.M. Myocardial bridges. Incidence and relation to some certain coronary variables. **Arch Anat Histol Embryol.**, v.69, p.101-110, 1986.

REYMAN, H.C. *Dissertatio de vasis cordis proprius.* Haller. *Biblioth. Anat.*, v.2, p.366, 1737. **Appud:** Loukas, M.; Von-Kriegemberg, K.; Gilkes, M.; Tubbs, R.S.; Walker, C.; Malayiand, D.; Anderson R.H.; Myocardial Bridges: a review. **Clinical Anatomy** 24:675–683 (2011).

ROZENBERG, V.D.; NEPOMNYASHCHIKH, L.M. Pathomorphology and pathogenic role of myocardial bridges in sudden cardiac death. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine.**, v.138, p.87-92, 2004.

SAIDI, H.; ONGETI, W.K.; OGENG'O, J. Morphology of human myocardial bridges and association with coronary artery disease. **Afr Health Sci.**, v.10, n.3, p.242-247, 2010.

SANCHEZ-QUINTANA, D., ANDERSON, R. H.; CABRERA, J. A.; CLIMENT, V.; MARTIN, R.; FARRÉ, J.; HO, S. H. The terminal crest: morphological features relevant to electrophysiology. **Hearth.**, v.88, p.406-411, 2002.

SCHLESINGER, M.J. Relation of the anatomic pattern to pathologic conditions of the coronary arteries. **Arch Pathol.**, v.30, p.403-415, 1940.

SEDMERA, D.; MCQUINN, T. Embryogenesis of heart muscle. **Heart Fail Clin.**, v.4, n.3, p.235-245, 2008.

SHI, A. W.; CHEN, M. L.; YANG, B.; CAO, K. J.; KONG, X. Q.; A morphological study of the left atrial appendage in Chinese patients with atrial fibrillation. **J. Int. Med. Res.**, v.40, n.4, p.1560-1567, 2012.

SHIONG, S.L.; TING, L.W. The role of the mural coronary artery in prevention of coronary atherosclerosis. **Arch Pathol.**, v.93, p.32-35, 1972.

TAGGAR, J.S.; LIPP, G.Y. Risk predictors for lone atrial fibrillation. **Europace.**, v.10, n.1, p.6-8, 2008.

TANG, L. F.; WANG, H. L.; ZIOLO, M. T. Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure. **Pharmacol. Therap.**, v.142, n.3, p.306-315, 2014.

TARANTINI, G.; MIGLIORI, F.; CADERMARTIRI, F.; FRACCARO, C.; ILICETO, S. Left anterior descending artery myocardial bridging: a clinical approach. **JACC.**, vol.68, n.25, p.2887-2899, 2016.

TARONE, G.; Brancaccio, M. Keep your hearth in shape: Molecular chaperone networks for treating heart disease. **Cardio. Res.**, v.102, n.3, p.346-361, 2014.

THEJ, M.J.; KALYANI, R.; KIRAN, J. Atherosclerosis and myocardial bridging: Not a benign combination. An autopsy case report. **J Cardiovasc Dis Res.**, v.3, n.2, p.176–178, 2012.

TIAN, X.; HU, T.; ZHANG, H.; HE, L.; HUANG, X.; LIU, Q.; YU, W.; HE, L.; YANG, Z.; YAN, Y.; YANG, X.; ZHONG, T.P.; PU, W.T.; ZHOU, B.; Vessel formation of a distinct coronary vascular population in neonatal heart. **Science.**, vol.345, n.6192, p.90-94, 2014.

TOMANEK, R.J. Developmental Progression of the Coronary Vasculature in Human Embryos and Fetuses. **Anat Rec (Hoboken).**, vol.299, n.1, p.25-41, 2016.

UCELER, H.; IKIZ, Z. A.; OZGUR, T. Human left atrial appendage anatomy and overview of its clinical significance. **Anadolu Kardiyol Derg.**, v.13, n.6, p.566-572, 2013.

VERHAGEN, S.N.; RUTTEN, A.; MEIJS, M.F.; ISGUM, I.; CRAMER, M.J.; VAN DER GRAAF, Y.; VISSEREN, F.L. Relationship between myocardial bridges and reduced coronary atherosclerosis in patients with angina pectoris. **Int J Cardiol.**, v.167, n.3, p.883-888, 2013.

VIDAL, B. C. Form birefringence as applied to biopolymer and inorganic material supraorganization. **Biotech. Histochem.**, v.85, n.6, p.365-378, 2010.

VISSCHER, D.W.; MILES, B.L.; WALLER, B.F. Tunneled ("bridged") left anterior descending coronary artery in a newborn without clinical or morphologic evidence of myocardial ischemia. **Cathet Cardiovasc Diagn.**, v.9, n.5, p.493-496, 1983.

WAKI, K.; SAITO, T.; BECKER, A.E. Right atrial flutter isthmus revisited: normal anatomy favors non-uniform anisotropic conduction. **J Cardiovasc. Electrophysiol.**, v.11, n.1, p.90-94, 2000.

WEIJS, B.; CRIJNS, H.J.G.M. Lone or idiopathic atrial fibrillation, messenger of misery in sight. **Int J Cardiol.**, v.177, n.3, p.734-732, 2014.

WODCHIS, W.P.; BATHIA, R.S.; LEBLANC, K.; MESHKAT, N.; MORRA, D. A review of the cost of atrial fibrillation. **Value Health.**, v.15, n.2, p.240-248, 2012.

WU, T.J.; YASHIMA, M.; XIE, F.; ATHILL,C.A.; KIM, Y.H.; FISHBEIN, Z.Q.; GARFINKEL, A.; WEISS, J.N.; KARAGUEUZIAN, H.S.; CHEN, P.G. Role of Pectinate Muscle Bundles in the Generation and Maintenance of Intra-atrial Reentry: Potential Implications for the Mechanism of Conversion Between Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. **Circ Res.**, v.83, p.448-462, 1998.

ZIOLO, M. T.; KOHR, M. J.; WANG, H. Nitric oxide signaling and the regulation of myocardial function. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v.45, p.625-632, 2008.

ANEXOS

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASPECTOS ANATÔMICOS E MORFOMÉTRICOS DE CORAÇÕES ADULTOS E INFANTIS: Importância nas taquiarritmias e coronariopatias.

Pesquisador: Renato Rissi

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53116415.0.0000.5404

Instituição Proponente: Instituto de Biologia - Unicamp

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.428.690

Apresentação do Projeto:

A fibrilação atrial (FA) representa a forma mais frequente de arritmia sustentada. Em nosso meio, a FA é responsável por aproximadamente 1/3 das internações por distúrbios do ritmo cardíaco, sendo que os homens são mais comumente acometidos que as mulheres (proporção de 2:1). Estima-se que no Brasil exista aproximadamente 1.5 milhão de pessoas portadoras de FA (NASCIBEM et al., 2011). Estudos de autores estrangeiros mostram que, na população em geral, a prevalência de FA gira em torno dos 0.4%, taxa esta que se duplica a cada década a partir dos 50 anos de idade (HU & SUN, 2008). É bem possível que quadro epidemiológico semelhante ocorra no Brasil. De forma simples define-se a fibrilação atrial (FA) como um fenômeno em que uma corrente mioelétrica caótica espalha-se desorganizadamente pelos átrios. A FA geralmente provoca contrações atriais irregulares e muito rápidas (350-600/minuto), além de determinar que os impulsos elétricos alcancem com frequência muito alta o nó atrioventricular. Com isto, a contração atrial ocorre em assincronia com os batimentos ventriculares, resultando em enchimento ventricular deficiente (MARTINELIFILHO, et al., 2003). O interesse deste trabalho reside no fato de que a presença da FA predispõe a formação de trombos no interior das aurículas direita e esquerda, o que representa o aspecto clínico mais importante da FA. Devido à formação de trombos auriculares, o risco de acidente vascular cerebral e de embolia pulmonar é cinco vezes

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.428.690

maior em pacientes portadores de FA, quando comparados à população em geral (MARTINELLI-FILHO et al., 2003). Sabe-se que a anatomia cardíaca desempenha importante papel na formação de processos trombogênicos, influenciando o curso da FA (LOUKAS et al., 2008; CABRERA & SANCHES-QUINTANA 2013). Em particular a forma e o número de lobos das aurículas determinam a maior ou menor possibilidade de eventos trombogênicos (DI BIASI ET AL., 2012; ROMERO ET AL., 2015). A crista terminal (CT), uma faixa muscular disposta verticalmente no interior do átrio direito, representa outro elemento anatômico de relevante importância no desenvolvimento de FA (SANCHEZ-QUINTANA et al 2002). Sabe-se que dois terços das fibrilações atriais direita tem origem na crista terminal (KALMAN et al 1998). Além disto, a propensão da ocorrência de fibrilação atrial é aumentada em pacientes nos quais a CT apresenta-se espessada (MIZUMAKI et al 2002; MORITA et al 2009). Um fato interessante é que pacientes que apresentam sinais de tromboembolismo pulmonar mostram CT espessa, mas não há referência quanto à forma e lobulação da aurícula direita (MCKAY & THOMAS, 2006; NA et al, 2011).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Para testar a hipótese, nosso objetivo é investigar através de técnicas anatômicas e morfométricas a relação entre a morfologia externa (formato e o número de lóbulos) e a espessura da crista terminal da aurícula direita de corações humanos previamente fixados em solução de formalina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Por se tratar de um estudo retrospectivo com peças anatômicas, não se aplica o quesito 'riscos para o paciente'.

Benefícios: por se tratar de um estudo retrospectivo com peças anatômicas, não se aplica o quesito 'benefícios para o paciente'.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de Tese de Doutorado. A pesquisa é classificada como um estudo do tipo retrospectivo com utilização de espécimes anatômicos. Os corações humanos (205) a serem empregados neste trabalho pertencem ao acervo anatômico do Departamento de Biologia Estrutural e Funcional da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). É de interesse mencionar que a utilização dos corações referentes ao acervo da UNICAMP encontra-se previamente aprovada pelo Departamento (Anexo I). Serão empregados corações abertos, portanto excluindo-se a necessidade de dissecação dos mesmos. Em uma primeira etapa da pesquisa os corações serão classificados de acordo com a forma geométrica e o número de lóbulos da aurícula direita, por meio de estudo observacional das

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.428.690

peças anatômicas. Na sequência, as aurículas direitas serão examinadas pela morfologia interna, mensurando-se a espessura (endocárdio/epicárdico) da crista terminal (CT) e do óstio da veia cava superior (OVCS), por meio da utilização de um paquímetro analógico 200 mm (ZAAS® – 8 Polegadas). Após obtenção dos valores de espessura da CT e OVCS, será realizado um índice de correção das variáveis dividindo-se o valor da espessura da CT pela espessura do OVCS. Assim, poder-se-á estabelecer, após a aplicação de teste estatístico adequado, a existência ou não da correlação entre a forma geométrica e o número de lóbulos com as dimensões da CT e OVCS. Serão incluídos no estudo os espécimes com ausência de sinais macroscópicos de doenças cardiovasculares (hipertrofia miocárdica, coronariopatias e cicatriz pós-infarto). Serão excluídos do estudo os espécimes que apresentarem sinais macroscópicos de doenças cardiovasculares (hipertrofia miocárdica, coronariopatias e cicatriz pós-infarto).

Os dados obtidos serão tabulados e em seguida analisados estatisticamente, utilizando como recurso de análise o software GraphPad Prism versão 5.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego Califórnia, USA). Primeiramente será realizado o teste de Shapiro-Wilk para testar a normalidade dos dados. Na sequência, serão realizados os testes cabíveis para a comparação das médias e correlação dos dados obtidos. Para todos os testes será adotado um $\alpha = 0.05$

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

- 1-Folha de rosto;
- 2-Projeto detalhado
- 3- Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- 4-Orçamento;
- 5-Cronograma

A presente pesquisa dispensa o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de um estudo do tipo retrospectivo com utilização de peças anatômicas pertencentes ao acervo do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.428.690

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.428.690

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_596399.pdf	11/02/2016 14:05:26		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_PDF.pdf	11/02/2016 00:01:24	Renato Rissi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Plataforma_Brasil_Renato_Rissi.pdf	20/11/2015 14:05:55	Renato Rissi	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 29 de Fevereiro de 2016

Assinado por:

**Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)**

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

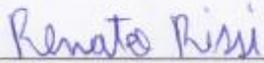
Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Declaração

As cópias de artigos de minha autoria ou de minha co-autoria, já publicados ou submetidos para publicação em revistas científicas ou anais de congressos sujeitos a arbitragem, que constam da minha Dissertação/Tese de Mestrado/Doutorado, intitulada '**ASPECTOS ANATÔMICOS E MORFOMÉTRICOS DE CORAÇÕES ADULTOS E INFANTIS: Importância nas taquiarritmias e coronariopatias**', não infringem os dispositivos da Lei n.º 9.610/98, nem o direito autoral de qualquer editora.

Campinas, 29 de Janeiro de 2018.

Assinatura:  _____
Nome do(a) autor(a): **Renato Rissi**
RG n.º 45.240.383-2

Assinatura:  _____
Nome do(a) orientador(a): **Humberto Santo Neto**
RG n.º 5308995