

CRESCIMENTO DO CORAÇÃO NO PERÍODO EMBRIONÁRIO HUMANO (ESTUDO RELATIVO AO SEGUNDO MÊS GESTACIONAL)

CARLOS ALBERTO MANDARIM-DE-LACERDA

O crescimento cardíaco foi estudado em 27 embriões humanos estadiados no período pós-somítico (estádios 15 a 23 da Carnegie Institution of Washington). O volume cardíaco foi determinado multiplicando-se a área de imagens cardíacas (planimetria por contagem de pontos em cortes histológicos seriados) pela espessura da microtomia. O aumento do volume do coração foi relacionado à idade gestacional, ao tamanho vertex-coccyx e ao peso corporal total do embrião. Os dados, transformados em logaritmos, fo-

ram analisados em relações bivariadas pelo método alométrico ($\log y = k \log x + \log b$). O ajuste das regressões foi feito por três técnicas: mínimos quadrados, eixo maior (principal), e eixo maior reduzido. As inclinações das retas indicam alometria positiva do volume cardíaco em relação à idade embrionária e ao tamanho vertex-coccyx e isometria em relação ao peso do embrião.

Arq. Bras. Cardiol. 52/4:185-187-Abril 1989

O desenvolvimento qualitativo do coração no período embrionário vem sendo estudado há muitos anos pelos anatomistas¹³.

Streeter estabeleceu um sistema de classificação de embriões humanos em "horizontes", e detalhou a anatomia interna embrionária, inclusive do coração⁴⁻⁶. Muitos outros trabalhos se seguiram estudando minuciosamente a anatomia cardíaca em momentos precisos do desenvolvimento humano⁷⁻¹⁴.

As modificações quantitativas do coração embrionário, entretanto, não apresentam relatos abundantes na literatura especializada. Grant realizou medidas lineares do coração em embriões dos estádios 13, 16, 18 e 21¹⁵. Nós determinamos o volume cardíaco em embriões dos estádios 17 e 18¹⁶⁻¹⁷.

O presente trabalho tem o propósito de comparar o crescimento cardíaco com outros parâmetros do crescimento embrionário e estabelecer correlações que permitam previsão do crescimento cardíaco normal.

MATERIAL E MÉTODOS

Embriões humanos da coleção do "Laboratoire d'Anatomie" da Université René Descartes Paris V (UER Biomédica le des Saints-Pères) foram reestudados.

Um total de 27 embriões foram classificados em estádios (do 15 ao 23) segundo os critérios da Carnegie Institution of Washington¹⁸. Estes foram preparados tecnicamente, fixados em formol 10% ou líquido de Bouin, incluídos em parafina, cortados em série e corados por um método tricrômico.

Os cortes seriados passando pela região cardíaca foram ampliados com o auxílio de um microprojeto. As áreas cardíacas foram determinadas pelo método da planimetria por contagem de pontos¹⁹. O volume dos corações foi determinado pela soma de todas as áreas das imagens projetadas multiplicada pela espessura da microtomia²⁰. A retração e a compressão dos tecidos embrionários, em consequência à fixação, inclusão e corte, foram corrigidas multiplicando-se o volume calculado por (fator de retração)⁻³ e por (fator de compressão)^{-1, 19}.

O crescimento do volume cardíaco foi comparado aos dados do crescimento embrionário (idade em dias de gestação, comprimento vertex-coccyx, e peso corporal). Estes parâmetros foram analisados pelo método alométrico²¹. Após a transformação logarítmica dos dados, equações da forma $\log y = k \log x + \log b$ (1) foram calculadas, sendo **y** o volume cardíaco e **x** dados embrionários. As equações foram ajustadas por 3 métodos: mínimos quadrados, eixo maior, e eixo maior reduzido (estes 2 últimos métodos correspondem

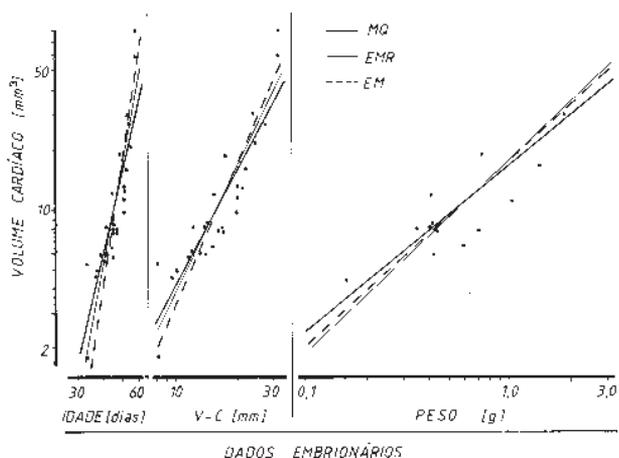
Departamento de Anatomia, Instituto de Biologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Trabalho realizado com auxílio do CNPq Proc. nº30.09/04/87.8

à regressão método II, recomendados quando os dados a serem ajustados estão sujeitos a erro de mensuração).

Foram também calculados o coeficiente de correlação (r) de Pearson, e o intervalo de confiança a 95% para o coeficiente alométrico (k).

RESULTADOS

A tabela I e o gráfico 1 resumem os resultados encontrados. O gráfico 1 representa o crescimento do volume cardíaco relacionado aos dados embrionários com base na tabela I.



Gráf. 1-Regressão do volume cardíaco contra dados embrionários ajustadas por três técnicas: mínimos quadrados (MQ), eixo maior reduzido (EMR) e eixo maior (EM) (segundo a tabela I). Os pontos indicam os dados individuais. V-C (mm): tamanho vertex-coccix.

DISCUSSÃO

Os coeficientes **k** determinados pelos métodos do eixo maior e eixo maior reduzido são um pouco mais elevados do que aqueles determinados pelo método dos mínimos quadrados. Estes resultados indicam que o volume cardíaco cresce com alometria positiva em relação ao tempo gestacional e ao comprimento vertex-coccyx do embrião. Entretanto, em relação ao

peso corporal, o volume cardíaco cresce praticamente isometricamente. Isto vale dizer que o coração acompanha o crescimento ponderal do corpo no período analisado (2º mês gestacional), mas que é proporcionalmente de crescimento mais acentuado que o crescimento linear longitudinal (estatura) e que a idade (tempo) embrionários.

Aqui apresentamos um estudo transversal do crescimento do coração, isto é, o coração foi analisado em diferentes embriões de idade pré-determinada (estadiados). Isto foi possível porque a classificação em estádios permite agrupar diferentes embriões no mesmo estágio evolutivo, conforme se preconiza atualmente para estudos com embriões²².

Não existem muitos dados na literatura para comparar os resultados aqui apresentados. Excluindo a medida de diâmetros lineares cardíacos avaliados por Grant¹⁵ e nossos trabalhos precedentes^{12, 17}, estudos do crescimento quantitativo do coração no período embrionário são muito limitados e nenhum inclui um estudo alométrico.

Três métodos foram usados para ajustar dados log-transformados de embriões. Enquanto o método dos mínimos quadrados é apropriado para o propósito de previsão, existe muita crítica em seu emprego para estimar inclinação de **y** em **x** quando ambas as variáveis estão sujeitas a erro de medida²³. Em estudos alométricos geralmente ambas as variáveis estão sujeitas a erro de medida (variabilidade biológica e/ou erro de aferição) e nenhuma destas é controlável²⁴. Em vista desta situação foi que, além do método dos mínimos quadrados, optamos por aplicar os métodos do eixo maior e eixo maior reduzido²⁵⁻²⁹.

A magnitude dos coeficientes **k** é aproximadamente a mesma comparando-se os 3 métodos empregados. Observamos que o crescimento cardíaco apresenta alometria positiva quando comparado com a idade embrionária e com o comprimento vertex-coccyx. Mas apresenta praticamente isometria quando comparado com o aumento do peso corporal do embrião. Estes resultados são semelhantes aos encontrados no estudo do crescimento cardíaco no período fetal^{30, 31}. Isto sugere que a “taxa” de crescimento do

TABELA 1 - Regressões do volume cardíaco contra dados embrionários segundo a equação $\log y = k (\log x) + \log b$.

log y	log x	Regressão ^a	n	log b	k	IC95% (k) ^b	r	Prob (r) ^c
VOLUME CARDÍACO (mm) ³	IDADE (dias)	MQ	27	-6,57	4,58	3,45 - 5,70	0,86	0,001
		EMR		-7,81	5,33	4,21 - 6,45		
		EM		-9,17	6,15	4,93 - 8,14		
VOLUME CARDÍACO (mm) ³	TAMANHO VERTEX-COCCYX (mm)	MQ	27	-1,33	1,95	1,56 - 2,34	0,90	0,001
		EMR		-1,59	2,17	1,78 - 2,56		
		EM		-1,78	2,33	1,93 - 2,89		
VOLUME CARDÍACO (mm) ³	PESO TOTAL (g)	MQ	14	+1,22	9,84	0,57 - 1,11	0,89	0,001
		EMR		+1,24	0,94	0,67 - 1,21		
		EM		+1,24	0,94	0,67 - 1,30		

a) técnicas de regressão: MQ = mínimos quadrados, EMR = eixo maior reduzido, EM = eixo maior.
 b) intervalo de confiança à 95% para o coeficiente angular estimado k.
 c) Prob(r) é a probabilidade de que r seja diferente de zero.

coração permanece elevada, com poucas alterações durante a vida prénatal. A “ taxa” de crescimento do peso corporal é quase a mesma daquela do crescimento cardíaco durante o período pós-somítico aqui analisado (isometria).

O presente estudo poderá ser de grande utilidade no futuro próximo quando a técnica de investigação não invasiva da gravidez, como a ultrassonografia, permitir avaliar quantitativamente o coração embrionário. Então os dados aqui apresentados serão utilizáveis na confrontação com dados de acompanhamento de gestação. Desta forma sugerimos que o volume cardíaco possa vir a ser um dos parâmetros de classificação acessório do desenvolvimento embrionário e cardíaco.

SUMMARY

The growth of the heart was studied in 27 human staged embryos of post-somitic period (stages from 15 to 23, Carnegie Institution of Washington). The volume of the heart was determined multiplying the cardiac profiles areas (evaluated by point counting planimetry on serial sections) by the thickness of microtomy. Cardiac volume increase was examined relative to age, to crownrump length, and to body weight. The data were transformed into logarithms and bivariate relations were analysed according allometric equations of the form ($\log y = k \log x + \log b$). The data were fitted according to three techniques: least squares, major axis, and reduced major axis. The slopes of the allometric regressions indicate positive allometry of the cardiac volume relative to embryonic age and to C-R length, and isometry relative to body weight.

REFERÊNCIAS

1. His W-Anatomie Menschlicher Embryonen. Leipzig, Vogel, 1880-1885.
2. Tandler J-Die entwicklungsgeschichte des Herzens. In Keibel F, Mal FP-Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, Leipzig. Hirzel, 1911, vol. 2, p. 517.
3. Mall FP-On the development of the human heart. Am J Anat, 13: 249, 1912.
4. Streeter GL-Development horizons in human embryos. Description of age group XIII, embryo about 4 or 5 millimeters long, and age group XIV, period of indentation of the lens vesicle. Contr Embryol Carnegie Inst, 31: 27, 1945.
5. Streeter GL-Development horizons in human embryos. Description of age groups XV, XVI, XVII and XVIII, being the third issue of a survey of the Carnegie collection. Contr Embryol Carnegie Inst, 32: 133, 1948.
6. Streeter GL-Development horizons in human embryos. Description of age groups XIX, XX, XXI and XXIII, being the fifth issue of a survey of the Carnegie collection (prepared for publication by Heuser, CH and Corner GW). Contr Embryol Carnegie Inst, 34: 165, 1951.
7. Licata RH-The human embryonic heart in the ninth week. Am J Anat, 94: 73, 1954.
8. Vernall DG-The human embryonic heart in the seventh week. Am J Anat, 111: 17, 1962.
9. Cooper MH, O'Rahilly R-The human heart at seven postovulatory weeks. Acta Anat, 79: 280, 1971.
10. McBride RE, Moore GW, Hutchins GM-Development of the outflow tract and closure of the interventricular septum in the normal human heart. Am J Anat, 160: 309, 1981.
11. Hiraokow R-Development of the cardiac blood vessels in staged human embryos. Acta Anat, 115: 220, 1983.
12. Mandarim-de-Lacerda CA, Prigent PL, Hureaus J-Étude du tissu de conduction atrial chez l'embryon humain de 17 mm V-C. Contribution morphologique à la pathogénie du dysfonctionnement du noeud sinu-auriculaire. Arch Mal Coeur, 78: 1504, 1985.
13. Teal SI, Moore GW, Hutchins GM-Development of aortic and mitral valve continuity in the human embryonic heart. Am J Anat, 176: 447, 1986.
14. Lomonico MP, Moore GW, Hitchins GM-Rotation of the junction of the outflow tract and great arteries in the embryonic human heart. Anat Rec, 216: 544, 1986.
15. Grant RP-The embryology of ventricular flow pathways in man. Circulation, 25: 756, 1962.
16. Mandarim-de-Lacerda CA, Passos MARF, Sampaio FJB—Étude quantitative du coeur chez deux embryons humains jumeaux de 14 mm V-C (state 18). Acta Anat, 130: 224, 1987.
17. Mandarim-de-Lacerda CA, Sampaio FJB-Quantitative study of the heart in staged human embryos in stage 17. Okajimas Folia Anat Jpn, 64: 253, 1987.
18. O'Rahilly R-Guide to the staging of human embryos. Anat Anz, 130: 556, 1972.
19. Weibel ER-Stereological methods. Practical methods for biological morphometry. Londres, Academic Press, 1979.
20. Elias H, Hyde DM-A guide to Practical Stereology. Basiléia, Karger, 1983.
21. Huxley JS-Relative growth and form transformation. Proc R Soc Lond (Biol), 137: 465, 1950.
22. O'Rahilly R-The timing and sequence of events in human cardiogenesis. Acta Anat, 79: 70, 1971.
23. Sokal RR e Rohlf FJ-Biometry. The Principles and Practice of Statistics in Biological Research. New York, Freeman, 1981.
24. Berkson J-Are there two regressions? J Am Stat Ass, 45: 164, 1950.
25. Tessier G-La relation d'allométrie. Sa signification statistique et biologique. Biometrics, 4: 14, 1948.
26. Kermack KA, Haldane JBS-Organic correlation and allometry. Biometrika, 37: 30, 1950.
27. Ricker WE-Linear regressions in fishery research. J Fish Res Board Can, 30: 409, 1973.
28. Harvey PH, Mace G-Comparisons between taxa and adaptative trends: problems of methodology. In: King's College Sociobiology Group (eds), Current Problems in Sociobiology. Cambridge, University Press, 1982.
29. Mattfeldt T, Mall G-Statistical methods for growth allometric studies. Growth, 51: 86, 1987.
30. Mandarim-de-Lacerda CA-Croissance du poids du coeur chez le foetus brésilien. Une étude allométrique. Cahiers d'Anthrop Biom Hum (Paris), 5: 81, 1987.
31. Mandarim-de-Lacerda CA, Sampaio FJB-Cardiac growth in staged human fetuses: an allometric approach. Genombours morpho Jb, 134: 345, 1988.