

INERVAÇÃO CARDÍACA: UM ESTUDO DE REVISÃO COM ÊNFASE NO PLEXO CARDÍACO

HEART INERTATION: A REVIEW STUDY WITH EMPHASIS IN CARDIAC PLEXUS

DIOGO RODRIGUES JIMENES¹, ELIANE MUNIZ², DÉBORA DE MELLO GONÇALVES SANT'ANA³, CÉLIA REGINA DE GODOY GOMES⁴, CARMEM PATRÍCIA BARBOSA^{5*}

1. Pós-graduando em Anatomia e Histologia da Universidade Estadual de Maringá; 2. Professor Mestre em Morfologia pela UNIFESP. 3. Professora Doutora de Anatomia Humana da Universidade Estadual de Maringá; 4. Professora Doutora em Anatomia Humana da Universidade Estadual de Maringá; 5. Professora Doutora de Anatomia Humana da Universidade Estadual de Maringá.

*Rua Arara 1495, Jardim dos Pássaros, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87070-540 carmemme1@gmail.com

Recebido em 06/03/2017. Aceito para publicação em 12/04/2017

RESUMO

O coração é o órgão central do sistema circulatório, sua principal função é bombear sangue oxigenado e com nutrientes para as células do corpo. Sua inervação difere da inervação de outros órgãos, embora esteja sob o controle imediato do sistema nervoso autônomo, o coração também depende da ação de células excitocondutoras do próprio miocárdio, e de grupos especiais de neurônios que se aglomeram em gânglios, os quais se dispersam pelo coração constituindo o plexo cardíaco. Desta forma, o objetivo desta pesquisa do tipo bibliográfica foi obter na literatura informações relevantes sobre como estes três tipos de inervação cardíaca agem e se complementam a fim de manter o perfeito funcionamento do coração e a homeostasia corpórea. Para tanto, termos como inervação cardíaca, sistema nervoso autônomo, gânglios cardíacos, sistema nodal, neurônios cardíacos e outros correlatos foram pesquisados na língua portuguesa, espanhola e inglesa em sites e banco de dados confiáveis. Conclui-se que o conhecimento sobre o plexo cardíaco é mais recente do que sobre a inervação autonômica ou dependente do sistema nodal e desta forma, mais estudos clínicos aplicados deverão ser realizados a fim de complementar o conhecimento em relação aos gânglios que constituem o plexo cardíaco, bem como às muitas variáveis que podem influenciá-lo.

PALAVRAS-CHAVE: Coração, neurônios cardíacos, gânglios cardíacos.

ABSTRACT

The heart is the central organ of the circulatory system and its main function is to pump oxygenated blood and nutrients to the body cells. Its innervation differs from the innervation of other organs, since although it is under the immediate control of the autonomic nervous system, the heart also depends on both, the action of excitatory conducting cells of the myocardium itself, and special groups of neurons that cluster into ganglia, which are dispersed through the heart and constitute the cardiac plexus. Therefore, the aim of this bibliographical research was to obtain relevant information in the literature on how these three types of cardiac innervation act and complement each other in order to maintain the perfect functioning of the heart and body homeostasis. Thus,

terms such as cardiac innervation, autonomic nervous system, cardiac ganglia, nodal system, cardiac neurons and other related ones were searched in Portuguese, Spanish and English languages in sites and reliable database. It is concluded that the knowledge about the cardiac plexus is more recent than on the autonomic innervation or dependent on the nodal system and thus, more applied clinical studies should be performed in order to complement the knowledge regarding the ganglia that constitute the cardiac plexus, as well as the many variables that may influence it.

KEYWORDS: Heart, cardiac neurons, cardiac ganglia.

1. INTRODUÇÃO

O coração é o órgão central do sistema circulatório e como tal é considerado vital. Sua função primordial é bombear sangue oxigenado e com nutrientes para todas as células do corpo e delas receber sangue rico em gás carbônico e produtos residuais (LIPPERT, 2013). Por isso, seu desenvolvimento embrionário e dos grandes vasos tem início em fase precoce da embriogênese, uma vez que coração e vasos sanguíneos começam a ser formados a partir da terceira semana de desenvolvimento. Todavia, enquanto o mesoderma extraembrionário predispõe à angiogênese, o mesoderma esplâncnico origina o coração por meio do tudo cardíaco primitivo. Por outro lado, a embriogênese dos elementos neurais do coração tem origens distintas uma vez que fibras nervosas simpáticas derivam da crista neural do tronco, enquanto a inervação parassimpática é a realizada por neurônios do plexo cardíaco derivam da crista neural cardíaca (CARLSON, 2014).

Devido à relevância funcional do coração, a interrupção de funcionamento cardíaco causa óbito e por isso a inervação deste órgão é diferente da maioria dos outros. Ela é múltipla e, embora esteja sob o controle imediato do sistema nervoso autônomo (GUYTON; HALL, 2011), ela também depende de células excitocondutoras do próprio miocárdio conhecidas em conjunto como sistema nodal (KENEDY *et al.*, 2016) e de grupos especiais de

neurônios que se aglomeram em gânglios que constituem o plexo cardíaco (PAUZA *et al.*, 2000).

Assim, a eficácia do bombeamento cardíaco é controlada pelo sistema nervoso autônomo (SNA) por meio dos nervos simpáticos e parassimpáticos que inervam extensivamente o coração (KAWASHIMA, 2005; GAMA, 2012). Todavia, o sistema nodal atua como o marca-passo cardíaco definindo o ritmo de estimulação elétrica que provoca sua contração (Tortora; Derrickson, 2010) e o plexo cardíaco assegura a regulação da atividade do coração (KUKANOVA; MRAVEC, 2006). Embora as atuações do SNA e do sistema nodal já estejam bem determinadas há algum tempo, o conhecimento sobre o plexo cardíaco ainda é limitado. Assim, questionamentos acerca da localização de seus neurônios, aspectos morfológicos e quantitativos ainda permanecem apenas parcialmente compreendidos.

Desta forma, o objetivo desta pesquisa do tipo bibliográfica foi obter na literatura informações relevantes sobre como estes três tipos de inervação cardíaca agem e se complementam a fim de manter o perfeito funcionamento do coração. Justifica-se esta pesquisa o fato de tal compreensão poder ampliar as possibilidades de estudos experimentais sobre esta temática e melhor esclarecer os mecanismos nervosos envolvidos no controle da inervação cardíaca. Assim, variáveis poderão ser investigadas como o comportamento destas inervações frente a estímulos como infecção, estresse, doenças cardíacas e exercícios físicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa do tipo bibliográfica, termos como inervação cardíaca, sistema nervoso autônomo, gânglios cardíacos, sistema nodal, neurônios cardíacos e outras expressões correlatas foram pesquisadas na língua portuguesa, espanhola e inglesa em *sites* e banco de dados confiáveis como Bireme, Pubmed e Elsevier, tendo sido considerados textos a partir de 1997.

3. DESENVOLVIMENTO

Inervação autônoma do coração

O sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha um tipo de inervação cardíaca denominada extrínseca, pois provém de neurônios situados fora do coração e que nele atuam de maneira involuntária. Este sistema é subdividido em porção simpática (excitatória para a maioria órgãos) e parassimpática (inibitória para a maioria órgãos), cujas funções, em condições fisiológicas, se complementam sinergicamente (TORTORA; DERRICKSON, 2010). Todavia, em situações específicas, é possível que haja predomínio da ação do simpático ou do parassimpático a fim de adequar a atividade cardíaca ao funcionamento corpóreo, em termos de perfusão tecidual (VASEGHI; SHIVKUMAR, 2008; AIRES, 2012).

Segundo Tortora & Derrickson (2010), a regulação do coração pelo sistema nervoso se origina no centro cardiovascular localizado no bulbo. Esta região do tronco encefálico recebe influxos de vários receptores sensoriais e dos centros encefálicos superiores, como o sistema límbico e o córtex cerebral. Desta forma, o centro cardiovascular regula o fluxo sanguíneo aumentando ou diminuindo a frequência de impulsos nervosos nos ramos simpáticos e parassimpáticos do sistema nervoso.

Assim, a atuação do sistema nervoso simpático e parassimpático no coração é bem distinta, uma vez que o simpático aumenta os batimentos cardíacos (sendo ativado, por exemplo, em situações de estresse ou exercícios físicos) e o parassimpático os diminui (predispondo, por exemplo, à bradicardia necessária para que o indivíduo adormeça). Portanto é possível afirmar que no sistema circulatório o SNA regula a frequência e a força dos batimentos cardíacos (HABECKER *et al.*, 2016).

Complementarmente, Coote (2013) afirma que os impulsos nervosos parassimpáticos chegam ao coração via nervo vago o qual age inicialmente no nó sinoatrial (SA), posteriormente no nó atrioventricular (AV) até que sejam propagados para todo o miocárdio atrial. Sua ação ocorre de modo dependente da liberação de acetilcolina nas terminações pós-ganglionares, por meio de receptores muscarínicos M₂ (MURPHY; LAZZARA, 2016). Assim, a estimulação parassimpática é capaz de desencadear efeitos como bradicardia, redução da força de contração arterial, redução da frequência das despolarizações espontâneas das fibras auto rítmicas, dentre outros.

Gourine *et al.* (2016) indicam que há evidências de que populações distintas de neurônios vagais pré-ganglionares localizados no núcleo ambíguo (NA) e no núcleo motor dorsal do vago exibem diferentes padrões de atividades de controle na função cardíaca. Assim, enquanto projeções do NA controlam o tecido nodal e proporcionam modulação crucial da frequência cardíaca, o núcleo motor dorsal do vago pode ser responsável pelo controle parassimpático da excitabilidade ventricular (MACHHADA *et al.*, 2015).

Em contrapartida, os impulsos nervosos simpáticos se estendem do bulbo até a medula espinal, de forma que da região torácica emergem nervos aceleradores cardíacos que se estendem até o nó SA, distribuindo-se posteriormente ao nó AV e à maior parte do miocárdio (AIRES, 2012). Tal ação é dependente da liberação de norepinefrina, a qual se combina com receptores beta-1 e beta-2 adrenérgicos nas fibras musculares cardíacas (WALLUKAT, 2002; MURPHY; LAZZARA, 2016).

Adicionalmente, o controle do sistema nervoso simpático depende de várias áreas encefálicas como, por exemplo, o núcleo do trato solitário (NTS), a medula rostral ventrolateral (MRVL) e o núcleo paraventricular do hipotálamo (NPV) (Guyened, 2006). Recentemente, estudos sobre o papel do NPV na atividade simpática cardiovascular têm demonstrando que o mesmo recebe sinais cardiovasculares do NTS,

influenciando o fluxo simpático através de neurônios pré-ganglionares na medula espinal. O NPV e a MRVL ajustam a saída da resposta simpática em respostas às informações transmitidas pelo NTS para manter a homeostase cardiovascular (COOTE, 2004; PYNER, 2009, 2014; SHENTON; PYNER, 2016). Além disso, estudos experimentais recentes têm evidenciado o papel da NPV no controle simpático cardíaco (YANG *et al.*, 2009; BUSNARDO *et al.*, 2013)

Segundo Guyton & Hall (2011), embora o mecanismo de ação da estimulação adrenérgica sobre as fibras musculares do coração ainda não esteja totalmente esclarecido, acredita-se que dependa do aumento da permeabilidade de tais fibras aos íons sódio e cálcio. Assim, a estimulação simpática é capaz de desencadear efeitos como o aumento da frequência cardíaca, da velocidade de condução cardíaca, da pressão arterial, da contratilidade e da capacidade do coração em relaxar e se encher, além da diminuição do período refratário (ZIPES, 2008; AIRES, 2012). Ademais, tanto o simpático quanto o parassimpático estão intrinsecamente envolvidos na modulação da excitabilidade cardíaca (VASEGHI; SHIVKUMAR, 2008; COOTE, 2013; LUJAN *et al.*, 2016).

Sistema Nodal

O sistema nodal é também chamado de complexo estimulante do coração, sistema de condução do coração ou inervação cardíaca intrínseca. Esta última nomenclatura considera o fato de que ele se localiza no interior do próprio tecido cardíaco (GUYTON; HALL, 2011) e é vital para a instauração e coordenação dos batimentos cardíacos (DOBRZYNSKI *et al.*, 2013).

Esta inervação é realizada por uma rede de fibras musculares cardíacas especializadas cujas células são auto rítmicas e auto excitáveis. Assim, as fibras musculares deste complexo permitem a iniciação espontânea e a condução de impulsos elétricos os quais desencadeiam a contração sincronizada do miocárdio e a manutenção do ritmo cardíaco adequado (KENEDY *et al.*, 2016).

De acordo com Aires (2012), esta rede de células condutoras inicia e coordena a contração cardíaca. Tais células são agrupadas sob a denominação de nós, de forma que sua organização se dá por meio de quatro componentes básicos: o nó sinoatrial, o nó atrioventricular, o fascículo atrioventricular (com seus ramos direito e esquerdo) e os ramos subendocárdicos (ANDERSON *et al.*, 2009; TORTORA; DERRICKSON, 2010).

É no nó sinoatrial (SA) que a excitação cardíaca tem início. Ele fica situado na parede atrial direita, inferiormente à abertura da veia cava superior, e tem por função permitir a propagação do impulso nervoso ao longo das fibras musculares atriais (MONFREDI *et al.*, 2010). Dele, o potencial de ação é direcionado ao nó atrioventricular (AV), o qual se situa no septo interatrial, anteriormente à abertura do seio coronário. Deste nó, o potencial de ação é propagado ao longo do fascículo atrioventricular o qual se bifurca

em ramos direito e esquerdo, que por sua vez se estendem pelo septo interventricular (KENEDY *et al.*, 2016).

Desta forma, após o potencial de ação ser conduzido ao longo do fascículo atrioventricular, atinge os ramos direito e esquerdo os quais cruzam o septo interventricular e seguem em direção ao ápice do coração. Assim, o feixe e seus ramos representam a única conexão elétrica entre átrios e ventrículos sendo considerada a única via de comunicação elétrica entre a massa muscular atrial e a ventricular (KURIAN, *et al.*, 2010). Por fim, um conjunto de miofibrilas condutoras que formam o plexo subendocárdico (fibras de Purkinje) conduz rapidamente o potencial de ação, primeiro ao ápice do ventrículo e depois ao restante do miocárdio ventricular (KENEDY *et al.*, 2016).

De acordo com Monfredi *et al.* (2010), de todas as células do coração, as do nó SA geram o ritmo mais rápido e, por isso são consideradas de “marca-passo” cardíaco. Delas, o impulso nervoso é transmitido através de vias condutoras para os átrios e para o nó AV. Assim, o potencial de ação gerado no nó SA se propaga ao longo do complexo estimulante do coração e se dispersa para excitar fibras musculares contráteis atriais e ventriculares (TORTORA; DERRICKSON, 2010). Tais afirmações são confirmadas por Aires (2012) o qual aponta que o nó SA é de fato o local de gênese da atividade elétrica cardíaca espontânea.

Segundo Guyton & Hall (2011), quando o impulso nervoso atinge o nó AV, ele é retardado por cerca de 40 milissegundos a fim de permitir que os átrios ejetem completamente seu conteúdo antes que a contração dos ventrículos se inicie. Portanto, o sistema condutor atrial é organizado de tal modo que o impulso cardíaco não se propaga dos átrios aos ventrículos muito rapidamente, mas ao contrário, ocorre um retardo fisiológico (HUCKER *et al.*, 2005; GREENER *et al.*, 2011).

Células de transição mais delicadas e de morfologia mais próxima às células cardíacas normais se estendem do nó AV para o feixe atrioventricular e seus ramos. As mesmas se tornam contínuas a células de aparência distinta, chamadas fibras de Purkinje as quais se ramificam extensivamente na região subendocárdica dos ventrículos. A estrutura destas células é altamente especializada e adaptada ao funcionamento do sistema de condução do coração (ATKINSON *et al.*, 2011)

Ao atingir o ápice do coração, as fibras do plexo subendocárdico emitem uma grande quantidade de ramificações e seguem uma volta de quase 180 graus em direção à base do coração, por meio de um trajeto na parede lateral de cada ventrículo. Todas estas ramificações têm por finalidade aperfeiçoar a chegada da maior quantidade de impulsos nervosos em menor tempo possível a todo o sincício ventricular. De acordo com Guyton & Hall (2011), os ramos se dispersam lateralmente em torno de cada camada ventricular e retornam em direção à base do coração, e suas extremidades finais penetram o miocárdio por cerca de um terço de sua espessura, ficando contínuas às fibras

musculares do coração. Consequentemente, uma vez que o estímulo atinja o sistema condutor de Purkinje ele se dispara de modo quase imediato por toda a massa muscular dos ventrículos.

Como exposto, a chegada dos impulsos ao sincício ventricular desencadeia a contração de todas as fibras cardíacas de maneira rápida e intensa. Assim, a contração das câmaras ventriculares reduz acentuadamente o volume de tais câmaras e faz com que um considerável volume de sangue seja ejetado do ventrículo direito para a artéria pulmonar, e do ventrículo esquerdo para a artéria aorta (TORTORA; DERRICKSON, 2010).

De modo geral, toda a inervação cardíaca possibilita ao coração ser diretamente capaz de gerar respostas reflexas tanto a partir de comandos deflagrados pelo sistema nervoso simpático quanto do parassimpático, permitindo ajustes do débito cardíaco e da resistência vascular periférica. Desta forma, é possível que a homeostasia corpórea seja mantida e que haja estabilização e manutenção da pressão arterial sistêmica durante diferentes situações fisiológicas. Vale ressaltar que o nó SA desenvolve-se na quinta semana de gestação e que o nó atrioventricular e o fascículo atrioventricular são derivados de células na parede esquerda do seio venoso e células do canal atrioventricular (DOBRZYNSKI *et al.*, 2013; SADLER, 2016).

Plexo Cardíaco

Historicamente, os efeitos cardiotrópicos autonômicos têm sido bem estudados e atribuídos aos estímulos extrínsecos excitatórios simpáticos e inibitórios parassimpáticos. No entanto, tem-se evidenciado que o controle neurocárdico é bem mais complexo, devido à ação de uma rede de neurônios intrínsecos que formam numerosos gânglios amplamente espalhados nas câmaras cardíacas, os quais constituem o plexo cardíaco (PAUZA *et al.*, 2000; KUKANOVA; MRAVEC, 2006).

Estudos iniciais apontavam que os neurônios dos gânglios cardíacos tinham por função apenas retransmitir a atividade dos neurônios pré-ganglionares vagais do tronco encefálico, atuando como neurônios pós-ganglionares parassimpáticos e funcionando como estações cardíacas transmissoras dos impulsos do sistema nervoso central. Posteriormente, além destes neurônios, foram identificados também neurônios eferentes pós-ganglionares simpáticos e neurônios aferentes, os quais estão envolvidos num circuito local de interconexão. A todo este conjunto neural deu-se o nome de Sistema Nervoso Cardíaco Intrínseco (SNCI). Assim, devido ao fato deste sistema apresentar todos os elementos neurais em ampla comunicação, tem-se sugerido que o mesmo é capaz de determinar o processamento local de controle nervoso intracárdico de maneira independente dos centros superiores de controle (MURPHY *et al.*, 2000; THOMPSON *et al.*, 2000; WALDMANN *et al.*, 2006; HOU *et al.*, 2007; ARMOUR, 2008; BEAMONT *et al.*, 2013; ZARZOSO

et al., 2013).

Arora *et al.* (2003) e Maifrino *et al.* (2006) observaram que os neurônios do SNCI podem ser unipolares, bipolares e multipolares. Adicionalmente, Pauziene e Pauza (2003) identificaram que tais neurônios são rodeados por células satélites, apresentam axônios pouco mielinizados, mas com terminais grandes e proeminentes, e possuem muitas mitocôndrias e vesículas citoplasmáticas.

Para Kukanova & Mravec (2006), tais neurônios além de processar informações advindas do SNA, as enviam diretamente às fibras cardíacas e participam ativamente da regulação da atividade cardíaca. Por isso, Armour (2007) e Brack (2015) apontam que estes neurônios assemelham-se a um “pequeno cérebro” capaz de exercer grande influência sobre a frequência cardíaca. Assim, tais neurônios ajudam na manutenção do débito cardíaco, da taxa de contração cardíaca, do volume de sangue ofertado ao músculo estriado cardíaco e na regulação da pressão arterial (GRAY *et al.*, 2004; JURGAI TIENE *et al.*, 2004; PATIL *et al.*, 2010). Desta forma, disfunções nestes neurônios podem ocasionar alterações não só nas bases anatômicas, mas também funcionais do plexo cardíaco (ARMOUR, 1999; RANDALL, 2003; BRACK, 2015).

Estudos têm evidenciado que a topografia e a morfologia destes gânglios são diretamente influenciadas por fatores como espécie (PAUZA *et al.*, 2002; ARORA *et al.*, 2003; BATULEVICIUS *et al.*, 2008, 2012; BRACK, 2015), idade (BATULEVICIUS *et al.* 2003; JURGAI TIENE *et al.*, 2004) e exercícios físicos (GAMA *et al.*, 2009).

Batulevicius *et al.* (2008), por exemplo, a fim de mapear o plexo cardíaco quanto ao número total e distribuição dos gânglios, utilizaram 11 corações de porcos com 3 a 4 semanas de idade, pesando entre 4 a 6 Kg, os quais foram analisados a partir da determinação da atividade da enzima acetilcolinesterase. Os autores evidenciaram que 55% dos gânglios localizavam-se no átrio esquerdo, 36% no átrio direito, estando o restante disperso pelo tecido cardíaco. Além disso, encontraram uma média de 362 ± 52 gânglios, com cerca de 12.000 neurônios intrínsecos totais.

Posteriormente, Batulevicius *et al.* (2012) utilizaram marcadores intracelulares para determinação da estrutura e das projeções dos neurônios intracardíacos em sapos. Os mesmos observaram que as maiores coleções de neurônios localizavam-se no septo interatrial (46%) e na junção atrioventricular (25%). Também observaram a presença de neurônios uni, bi e multipolares e que, enquanto a maioria dos neurônios do septo interatrial projetavam seus axônios em direção aos ventrículos, os neurônios da parte ventral do septo interatrial projetavam seus axônios em direção aos átrios.

Já em corações de coelhos, Saburkina *et al.* (2014) e Brack (2015), por meio da técnica da acetilcolinesterase evidenciou seis regiões ganglionares bem definidas. Um destes complexos neuronais localizava-se na raiz da veia pulmonar esquerda, outro

em torno da base da veia cranial direita, três deles espalhados na região dorsal do átrio direito, além de numerosos gânglios ventriculares localizados no cone arterial.

Pauza *et al.* (2002) em estudo comparativo usando corações de ratos, cães e humanos intencionou determinar o número total de neurônios intrínsecos distribuídos no tecido cardíaco por meio da técnica da acetilcolinesterase. Para estes autores, apesar dos gânglios apresentarem formas e tamanhos variáveis, foi possível agrupá-los em dois tipos principais, os globulares e os lisos. Além disso, identificaram que corações jovens são estruturalmente menos desenvolvidos e com neurônios distribuídos aleatoriamente entre células não-neuronais. Por fim, evidenciaram que nos cães os gânglios cardíacos são maiores com até 2000 neurônios ocupando uma área de 1 mm² (em outras espécies os gânglios eram pequenos com cerca de 100 a 200 células nervosas ocupando uma área que de 0,01 a 0,17 mm²).

Com o objetivo de determinar a localização, a morfologia e a distribuição dos neurônios do plexo cardíaco em ratos, Maifrino *et al.* (2006) através da técnica NADPH-diaforase constataram que a maioria dos gânglios encontravam-se localizados em torno da abertura da veia pré-cava, na parte superior da superfície dorsal do átrio esquerdo, em torno do seio coronário, na abertura das veias pulmonares e no sulco interatrial. Além disso, identificaram três tipos morfológicos de neurônios nestes gânglios, os unipolares, os bipolares e os multipolares. Embora neurônios unipolares estivessem em domínio numérico, não houve diferença significativa no tamanho dos mesmos.

Tais resultados foram posteriormente confirmados por Rysevaite *et al.* (2011), os quais utilizaram a técnica da acetilcolinesterase com os mesmos objetivos, ou seja, a análise topográfica e morfológica dos gânglios cardíacos em ratos. Estes pesquisadores confirmaram que a maioria dos gânglios cardíacos de fato se encontra na base do coração e nas raízes das veias pulmonares, e que os mesmos apresentam-se interligados por nervos interganglionares.

Semelhantemente, estudos em humanos têm intencionado determinar com maior precisão características topográficas e morfológicas dos gânglios do plexo cardíaco. Pesquisas iniciais como a de Armour *et al.* (1997) sugeriram que estes gânglios estão localizados predominantemente em 5 regiões atriais e 5 regiões ventriculares. Para estes pesquisadores que estudaram 18 corações humanos de indivíduos de ambos os sexos entre 28 e 69 anos de idades, as análises morfológicas e morfométricas revelaram uma média de 14.000 neurônios em todo o plexo cardíaco, distribuídos em cerca de 550 gânglios de tamanhos variados.

Pauza *et al.* (2000) utilizaram o método da acetilcolinesterase para determinar a topografia do plexo cardíaco de 21 corações humanos. Os resultados mostraram abundantes gânglios distribuídos

predominantemente em 7 regiões específicas do coração as quais foram denominadas subplexos ganglionares. Dentre os 836±76 gânglios por eles identificados, a maior densidade foi vista perto do hilo do coração, especialmente sobre a superfície dorsal e dorsolateral do átrio esquerdo, onde 50% dos gânglios foram localizados.

Complementarmente, Saburkina & Pauza (2006) também usando a técnica histoquímica da acetilcolinesterase, analisaram gânglios cardíacos de 21 corações de fetos em diferentes fases do desenvolvimento embrionário. Estes pesquisadores observaram que tais gânglios já apresentam localização definida desde a 15^a semana de gestação e que em todos os fetos os plexos apresentam numerosos gânglios, facilmente identificáveis e claramente diferenciados em 7 subplexos. Além disso, estes autores identificaram que em todos os corações avaliados o maior número de gânglios (77%) estava presente sobre a superfície dorsal dos átrios.

Posteriormente, a fim de avaliar a influência do exercício físico sobre a morfologia do plexo cardíaco e sobre uma possível proteção contra a neurodegeneração desencadeada pelo envelhecimento, Gama *et al.* (2009) submeteram 30 ratos Wistar, de diversas idades, a caminhadas na esteira por 5 dias semanais. Estes pesquisadores constataram que, embora a maioria dos neurônios cardíacos fique dentro dos gânglios, há também neurônios dispersos por todo o tecido cardíaco. Além disso, encontraram grande variabilidade em relação ao tamanho dos neurônios quando compararam animais sedentários e animais praticantes de exercício físico. Concluíram então que a introdução de um protocolo de exercícios ao longo da vida dos animais altera significativamente o tamanho dos neurônios cardíacos, aumentando-os. Assim, sugeriram que a prática do exercício pode representar uma estratégia útil para compensar as alterações estruturais nos neurônios cardíacos provocados pelo envelhecimento.

A correlação entre as alterações morfológicas nos gânglios cardíacos humanos provocadas pela idade já havia sido estudada por Jurgaitiene *et al.* (2004). Estes pesquisadores encontraram importantes alterações no tecido conjuntivo ao redor dos gânglios, em decorrência da idade. Identificaram que ao redor de ¾ dos gânglios dos corações adultos e idosos havia uma cápsula bem definida de tecido conjuntivo, a qual apresentava-se mais espessa do que em indivíduos jovens. Adicionalmente, constataram que, com a idade, houve aumento significativo no número de núcleos, de neurônios e de gânglios, concomitante à diminuição do número de células satélites e da área ocupada pelas células neuronais nos gânglios cardíacos.

Por fim, além das diferenças em relação à espécie, idade e exercício físico, estudos têm demonstrado que o plexo cardíaco pode sofrer alterações morfológicas desencadeadas por doenças como insuficiência cardíaca (SINGH *et al.*, 2013), infarto agudo do miocárdio (HARDWICK *et al.*, 2014; NAKAMURA *et*

al., 2016; RAJENDRAN *et al.*, 2016), *Trypanossoma cruzi* (CHAPADEIRO *et al.*, 1999; RIBEIRO *et al.*, 2002; RODRIGUES *et al.*, 2002), desnutrição (AKAMATSU, 2007) e diabetes (MENARD *et al.*, 2014).

Rodrigues *et al.* (2002) por exemplo, ao estudarem o plexo cardíaco de ratos infectados por *Trypanossoma cruzi* notaram que os gânglios estavam severamente danificados, apresentavam distribuição irregular e seus neurônios mostravam-se em formato irregular. Além disso, notaram que tanto na fase aguda quanto crônica da infecção havia significativamente menos neurônios de tamanho maior quando comparados aos animais controle.

Em um estudo para evidenciar alterações morfológicas nos gânglios cardíacos de ratos diabéticos, Menard *et al.* (2014) constataram neurônios com aparência distrófica em ratos com apenas 3 meses da doença. Neste estudo, a degeneração foi progressivamente maior, de forma que após 6 meses, os neurônios e suas ramificações exibiram grande distrofia e o dobro de espécies reativas do oxigênio em relação aos animais normais.

Hardwick *et al.* (2014), ao estudarem as repercussões do infarto agudo do miocárdio sobre o SNCI imediatamente após a lesão, revelaram alterações transitórias e persistentes nas funções neuronais prejudicando o controle autônomo cardíaco. Mais recentemente, Rajendran *et al.* (2016) pesquisaram a remodelação estrutural e funcional do SNCI após indução de infarto agudo do miocárdio em porcos. Tais pesquisadores classificaram os neurônios deste sistema, funcionalmente, em aferentes, eferentes e convergentes (os quais recebem estímulos tanto de neurônios aferentes como eferentes). Os resultados da pesquisa mostraram que tanto no grupo controle quanto no grupo infartado, os neurônios convergentes representaram a maior subpopulação e tinham capacidade de transdução reforçada no grupo infartado. Além disso, enquanto a população de neurônios aferentes foi mantida após a indução de infarto, os neurônios eferentes foram atenuados (19% no controle e 7% no grupo infartado). Por fim foi identificado que a capacidade de resposta a diferentes estímulos dos neurônios ventriculares e atriais foi reduzida, e houveram alterações morfológicas e fenotípicas desencadeando aparência anômala destes neurônios associadas a alterações degenerativas em dendritos e axônios.

4. CONCLUSÃO

A realização deste estudo permitiu a conclusão de que a inervação cardíaca advinda do sistema nervoso autônomo e do sistema nodal são ainda melhor caracterizadas do que a inervação dependente do plexo cardíaco. No entanto, nos últimos anos, o plexo cardíaco tem sido bastante estudado provavelmente devido à ampliação do conhecimento científico acerca de sua importante participação no funcionamento

cardíaco.

Todavia, mais estudos clínicos deverão ser realizados a fim de complementar o conhecimento em relação aos gânglios que constituem o plexo cardíaco e à inter-relação entre os tipos de inervação cardíaca. Assim, muitas variáveis que podem influenciá-los em relação aos aspectos morfológicos, morfométricos e funcionais, bem como fatores adversos (como estresse, doenças cardíacas, exercícios físicos e infecções) serão melhor compreendidos.

5. FINANCIAMENTO

Esta pesquisa foi custeada com recursos dos próprios autores.

6. REFERÊNCIAS

- [01] AIRES, M. M. Fisiologia. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- [02] AKAMATSU, F.E. *et al.* Pre and post natal undernutrition influences the development of the subepicardic ganglion capsule. *Braz. J. Morphol*, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 118-125, 2007.
- [03] ANDERSON, R.H. *et al.* The anatomy of the cardiac conduction system. *Clin. Anatomy*, v. 22, n. 1, p.99-113, 2009.
- [04] ARORA, R.C. *et al.* Porcine intrinsic cardiac ganglia. *The anatomical record*, v. 271, n. 1, p. 249-258, 2003.
- [05] ARMOUR, J.A. *et al.* Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *The anatomical record*, v. 247, n. 2, p. 289-298, 1997.
- [06] ARMOUR, J.A. Myocardial ischemia and the cardiac nervous system. *Cardiovascular research*, v. 41, n. 41, p. 41-54, 1999.
- [07] ARMOUR, J.A. The little brain on the heart. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*, v. 74, n. 1, p. 48-51, 2007.
- [08] ARMOUR, J.A. Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart. *Exp Physiol*, v. 93, n. 2, p. 165-176, 2008.
- [09] ATKINSON, A. *et al.* Anatomical and molecular mapping of the left and right ventricular His-Purkinje conduction networks. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 51, n. 5, p. 689-701, 2011.
- [10] BATULEVICIUS, D. *et al.* Topographic morphology and age-related analysis of the neuronal number of the rat intracardiac nerve plexus. *Annals of anatomy*, v. 185, n. 5, p. 449-459, 2003.
- [11] BATULEVICIUS, D. *et al.* Topography of the porcine epicardiac nerve plexus as revealed by histochemistry for acetylcholinesterase. *Auton Neuroscience*, v. 138, n. 1-2, p. 64-75, 2008.
- [12] BATULEVICIUS, D. *et al.* Distribution and projections of the frog intracardiac neurons. *Autonomic neuroscience*, v. 168, n. 2, p. 14-24, 2012.
- [13] BEAUMONT, E. *et al.* Network interactions within the canine intrinsic cardiac nervous system: implications for reflex control of regional cardiac function. *J Physiol*, v. 591, n. 18, p. 4515-4533, 2013.
- [14] BUSNARDO, C. *et al.* Paraventricular nucleus of the hypothalamus glutamate neurotransmission modulates autonomic, neuroendocrine and behavioral responses to acute restraint stress in rats. *European Neuropsychopharmacology*, v. 23, n. 11, p. 1611-1622, 2013.
- [15] BRACK, K.E. The hearts 'litte brain' controlling cardiac function in the raddit. *Exp Physiol*, v. 100, n. 4, p. 348 -

- 353, 2015.
- [17] Carlson, B. M. *Embriologia humana e biologia do desenvolvimento*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2014.
- [18] COOTE, J.H. A role the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the autonomic control of heart and kidney. *Exp Physiol*, v. 90, n. 2, p. 169-173, 2004.
- [19] COOTE, J.H. Myths and realities of the cardiac vagus. *J Physiol*, v. 591, n.17, p. 4073-4085, 2013.
- [20] CHAPAREIRO, E. *et al.* Despopulação neuronal cardíaca em hamsters (*Mesocricetus auratus*) cronicamente infectados com o *Trypanosoma cruzi*. *Sociedade brasileira de medicina tropical*, v. 32, n. 1, p. 35-39, 1999.
- [21] DOBRZYNSKI, H. *et al.* Structure, function and clinical relevance of the cardiac conduction system, including the atrioventricular ring and outflow tract tissues. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 139, n. 2, p. 260-268, 2013.
- [22] GAMA, E.F. *et al.* Exercise changes the size of cardiac neurons and protects them from age-related neurodegeneration. *Annals of anatomy*, v. 192, n.1. p. 52-7, 2009.
- [23] GAMA, B.Z. *et al.* The sympathetic and parasympathetic contributions to the cardiac plexus: a fetal study. *Int J Morphol*, v. 30, n. 4, p. 1569-1576, 2012.
- [24] GRAY, A.L. *et al.* Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate. *J Appl Physiol*, v. 96, n. 6, p. 2273-2278, 2004.
- [25] GREENER, I.D. *et al.* Molecular architecture of the human specialised atrioventricular conduction axis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 50, n. 4, p. 642-651, 2011.
- [26] Gourine, A.V. *et al.* Cardiac vagal preganglionic neurones: na update. *Autonomic Neuroscience*. DOI: [10.1016/j.autneu.2016.06.003](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.06.003)
- [27] GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- [28] GUYENED, P.G. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Neurosci*, v. 7, n. 5, p. 335-346, 2016.
- [29] HABECKER, M.A. *et al.* Molecular and cellular neurocardiology: development, and cellular and molecular adaptations to heart disease. *J Physiol*, v. 594, n. 14, p. 3853-75, 2016.
- [30] HARDWICK, J.C. *et al.* Dynamic remodeling of the guinea pig intrinsic cardiac plexus induced by chronic myocardial infarction. *Autonomic Neuroscience*, DOI: [10.1016/j.autneu.2013.10.008](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.10.008).
- [31] HOU, Y. *et al.* Interactive atrial neural network: Determining the connections between ganglionated plexi. *Heart rhythm*, v. 4, n. 1, p. 56-63, 2007.
- [32] Hucker, W.J. *et al.* Optical mapping of the atrioventricular junction. *J Electrocardiol*, v. 38, n. 4, p. 121-125, 2005.
- [33] JURGAITIENE, R. *et al.* Morphometry study of age-related changes in the human intracardiac ganglia. *Medicina (kaunas)*, v. 40, n. 6, p. 574-581, 2004.
- [34] KAWASHIMA, T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol*, v. 209, n. 6, p. 425-438, 2005.
- [35] KENEDY, A. *et al.* The cardiac conduction system. *Critical Care Nursing Clinics*, v. 28, n. 3, p. 269-79, 2016.
- [36] KUKANOVA, B.; MRAVEC, B. Complex intracardiac nervous system. *Bratisl lek Listy*, v. 107, n. 3, p. 45-51, 2006.
- [37] KURIAN, T. *et al.* Anatomy and electrophysiology of the human av node. *Pacing Clin Electrophysiology*, v. 33, n.6, p. 754-762, 2010.
- [38] LIPPERT, L. *Cinesiologia clínica e anatomia*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- [39] LUJAN, H.L. *et al.* Complex and interacting influences of the autonomic nervous system on cardiac electrophysiology in conscious mice. *Autonomic Neuroscience* DOI: [10.1016/j.autneu.2016.08.017](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.08.017).
- [40] MACHHADA, A. *et al.* Control of ventricular excitability by neurons of the vagus nerve. *Heart Rhythm*, v. 12, n.11, p. 2285-2293, 2015.
- [41] MAIFRINO, L.B.M. *et al.* NADPH-Diaphorase positive cardiac neurons in the atria of mice: A morphoquantitative study. *BMC Neuroscience*, v. 7, n. 10, p.1-8, 2006.
- [42] MENARD, C.E. *et al.* Temporal dystrophic remodeling within the intrinsic cardiac nervous system of the streptozotocin-induced diabetic rat model. *ACTA Neuropathologia*, v. 2, n. 60, p. 2-12, 2014.
- [43] Monfredi, O. *et al.* The anatomy and Physiology of the sinoatrial node – a contemporary review. *Pacing Clin. Electrophysiology*, v. 33, n. 11, p. 1392-1406. 2010.
- [44] MURPHY, D.A. *et al.* The heart reinnervates after transplantation. *Ann Thorac Surg*, v. 69, n.6, p. 1769-1781, 2000.
- [45] MURPHY, C., LAZZARA, R. Currents concepts of anatomy and electrophysiology of the sinus node. *Journal of Interv Cardiac Electrophysiol*, v. 46, n. 1, p. 9-18, 2016.
- [46] NAKAMURA, K. *et al.* Pathological effects os chronic myocardial infarction on peripheal neurons mediating cardiac neurotransmission. *Autonomic neuroscience*. DOI: [10.1016/j.autneu.2016.05.001](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.05.001).
- [47] PAUZA, D.H. *et al.* Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *The anatomical record*, v. 259, n. 4, p.353-82, 2000.
- [48] PAUZA, D.H. *et al.* Comparative quantitative study of the intrinsic cardiac ganglia and neurouns in the rat, guinea pig, dog and human as revealed by histochemical staining for acetylcholinesterase. *Annals of anatomy*, v. 184, n. 2, p. 125-136, 2002.
- [49] PAUZIENE, N., PAUZA, D.H. Electron microscopic study of intrinsic cardiac ganglia in the adult. *Annals of Anatomy*, v. 185, n. 2, p. 135-148, 2003.
- [50] PATIL, J. *et al.* Angiotensinergic and noradrenergic neurouns in the rat and human heart. *Regulatory Peptides*, v. 167, n. 1, p. 31-41, 2010.
- [51] PYNER, S. Neurochemistry of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: implications for cardiovascular regulation. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, v. 38, n. 3, p. 197-208, 2009.
- [52] PYNER, S. The paraventricular nucleus and the heart failure. *Exp. Physiol*, v. 99, n. 2, p. 332-339, 2014.
- [53] RAJENDRAN, P.S. *et al.* Myocardial infarction induces structural and functional remodeling of the intrinsic cardiac nervous system. *J Physiol*, v. 594, n. 2, p. 321-341, 2016.
- [54] RANDALL, D.C. *et al.* Interactions within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation. *J physiol*, v. 285, n. 5, p. 1066-1075, 2003.
- [55] RIBEIRO, L.C.V. *et al.* Pathology of intracardiac nerves in experimental Chagas Disease. *Mem inst Oswaldo cruz*, v. 97, n. 7, p. 1019-1025, 2002.
- [56] RODRIGUES, E. *et al.* Cardiac denervation in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Annals of tropical medicine e parasitology*, v. 96, n. 2, p. 125-130, 2002.
- [57] RYSEVAITE, K. *et al.* Morphologic pattern of the intrinsic ganglionated nerve plexus in the mouse heart. *Heart Rhythm*, v. 8, n. 3, p. 448-454, 2011.
- [58] SABURKINA, I., PAUZA, D.H. Location and variability of epicardic ganglia in human fetuses. *Anat Embryol*, v. 211, n. 8, p. 585-94, 2006.
- [59] SABURKINA, I.; PAUZA, D.H. Location and variability of epicardic ganglia in human fetuses. *Anat Embryol*, v. 211, n. 6, p.585-94, 2006.
- [60] SABURKINA, I. *et al.* Morphological pattern of intrinsic

- nerve plexus distributed on the rabbit heart an interatrial septum. *Journal of Anatomy*, v. 224, n. 5, p. 583-593, 2014.
- [62] SADLER, T.W. *Embriologia Médica*. 13 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2016.
- [63] SHENTON, F.C., PYNER, S. Vagal afferents, sympathetic efferents and the role of the PVN in heart failure. *Autonomic Neuroscience*. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.08.009.
- [64] SINGH, S. *et al.* Hypertrophy of neurons within cardiac ganglia in human, canine, and rat heart failure: the potential role of nerve growth factor. *American heart association*, v. 19, n. 4, 2013.
- [65] THOMPSON, G.W. *et al.* Functional interdependence of neurons in a single canine intrinsic cardiac ganglionated plexus. *Journal of Physiology*, v. 528, n. 3, p. 561-571, 2000.
- [66] TORTORA, G.J.; DERRICKSON, B. *Princípios De Anatomia E Fisiologia*. 12 Ed. Guanabara Koogan, 2010.
- [67] VASEGUI, M.; SHIVKUMAR, K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *National institutes of health*, v. 50, n. 6, p. 404-419, 2008.
- [68] WALDMANN, N. *et al.* Stochastic behavior of atrial and ventricular intrinsic cardiac neurons. *J physiol*, v. 101, p. 413-419, 2006.
- [69] WALLUKAT, G., 2002. The β -adrenergic receptors. *Her*, v. 27, n. 7, p. 683-690, 2002.
- [70] ZARZOSO, M. *et al.* Nerves projecting from the intrinsic cardiac ganglia of the pulmonary veins modulate sinoatrial node pacemaker function. *Cardiovascular Research*, v. 99, n. 3, p. 566-575, 2013.
- [71] YANG, Z. *et al.* Cardiac sympatho-excitatory action of PVN-spinal oxytocin neurones. *Autonomic Neuroscience*, v. 147, n. 1-2, p. 80-85, 2009.
- [72] ZIPES, D.P. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system. *J. Med*, v. 75, n. 2, 94-96, 2008.