FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
ANATOMIA DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS E SILVESTRES

ADRIANO FERREIRA DA SILVA

**Aspectos morfofuncionais das estruturas de transição entre as fibras
musculares de condução e a fibras de trabalho em corações humanos adultos.**

São Paulo
2020

ADRIANO FERREIRA DA SILVA

Aspectos morfofuncionais das estruturas de transição entre as fibras musculares de condução e a fibras de trabalho em corações humanos adultos.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres

Orientador:

Prof. Dr. Edson Aparecido Liberti

De acordo: _____

Orientador

São Paulo
2020

Obs: A versão original encontra-se disponível na Biblioteca da FMVZ/USP

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 4003
FMVZ

Silva, Adriano Ferreira da
Aspectos morfofuncionais das estruturas de transição entre as fibras musculares de condução e a fibras de trabalho em corações humanos adultos / Adriano Ferreira da Silva. – 2020.
99 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2020.

Programa de Pós-Graduação: Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.

Área de concentração: Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.

Orientador: Prof. Dr. Edson Aparecido Liberti.

1. Anatomia. 2. Coração. 3. Miocárdio. 4. Complexo estimulante do coração. 5. Fibras subendocárdicas. I. Título.

Ilmo(a). Sr(a).

Responsável: Edson Aparecido Liberti

Área: Anatomia Dos Animais Domésticos E Silvestres

Equipe envolvida: Adriano Ferreira Da Silva - [executor](#) (universidade De São Paulo); Edson Aparecido Liberti (orientador)

Título do projeto: "AVALIAÇÃO DAS ESTRUTURAS DE TRANSIÇÃO ENTRE O SISTEMA DE CONDUÇÃO E A MUSCULATURA DE TRABALHO DO CORAÇÃO HUMANO".

Parecer Consubstanciado da CEUA FMVZ

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, na reunião de 09/05/2018, **ANALISOU** e **APROVOU** o protocolo de estudo acima referenciado. A partir desta data, é dever do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do protocolo.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do protocolo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. **Relatórios parciais** de andamento deverão ser enviados **anualmente** à CEUA até a conclusão do protocolo.

Profa. Dra. Anneliese de Souza Traldi

Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Roseli da Costa Gomes

Secretária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

USP - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS BIOMÉDICAS DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação das estruturas de transição entre o Sistema de condução e a musculatura de trabalho em corações humanos adultos.

Pesquisador: ADRIANO FERREIRA DA SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: B2579317.1.0000.5467

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Universidade de São Paulo

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.519.121

Apresentação do Projeto:

O presente projeto visa avaliar, por técnicas de histologia, microscopia ótica e eletrônica a presença de Corpúsculos subendocárdicos e determinar sua origem e relação espacial com as musculaturas de condução e de trabalho.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever possíveis estruturas de transição entre as fibras subendocárdicas e a musculatura de trabalho na região do coração humano.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos e benefícios diretos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão utilizados 30 corações humanos de indivíduos adultos entre 18 e 80 anos de ambos os sexos fixados em formol a 10%, pertencentes ao acervo didático do laboratório de Anatomia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas III da Universidade de São Paulo. Os critérios de inclusão e exclusão estão bem estabelecidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita dispensa por ser amostra de coleção.

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 2415

Bairro: Cidade Universitária

UF: SP

Telefone: (11)3091-7733

Município: SÃO PAULO

CEP: 05.508-000

E-mail: cep@icb.usp.br

Continuação do Parecer: 2.519.121

Recomendações:

Não há recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

nada a declarar

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado do CEP - ICB concorda com o parecer do relator em aprovar o projeto. Cabe aos pesquisadores executantes elaborar e apresentar a este comitê relatórios anuais (parciais ou final) de acordo com o item II, II.19 e II.20 da resolução 466/12 do Conselho Nacional da Saúde. Com relação às amostras biológicas, em não havendo ainda um biorepositório e se houver retenção de material deverá ser solicitado o devido cadastro conforme modelo constante no "site" do ICB. Ao pesquisador cabe também finalizar o processo junto à plataforma Brasil quando do encerramento deste.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1049327.pdf	08/12/2017 19:47:53		Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	08/12/2017 19:47:19	ADRIANO FERREIRA DA	Aceito
Outros	TECA.pdf	06/12/2017 23:32:56	ADRIANO FERREIRA DA	Aceito
Outros	cartadeanunecia.doc	06/12/2017 23:30:56	ADRIANO FERREIRA DA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA2.docx	06/12/2017 23:28:11	ADRIANO FERREIRA DA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto2017.docx	06/12/2017 23:25:22	ADRIANO FERREIRA DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Profº Lineu Prestes, 2415

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7733

E-mail: cep@icb.usp.br

Continuação do Parecer: 2.519.121

SAO PAULO, 28 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Camila Squarzoni Dale
(Coordenador)

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: SILVA, Adriano Ferreira da

Título: Aspectos morfofuncionais das estruturas de transição entre as fibras musculares de condução e as fibras de trabalho em corações humanos adultos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Data: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Dedico à minha querida avó Benedita Jorge Ferreira da Silva (*in memorian*), a meu avô Sebastião Ernesto da Silva (*in memorian*) e a minha mãe biológica Maria Lúcia Ferreira da Silva (*in memorian*). Dedico, também, à minha tia Maria de Fátima Ferreira de Melo, aos meus irmãos Alice Ferreira da Silva e Raimundo Adriel da Silva Siqueira, ao meu “pai do coração”, Antonio Carlos Ribeiro Fester, assim como à minha “avó do coração”, Aurora Vieira Ribeiro (*in memorian*), por fazerem parte de minha vida e de minhas memórias.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador: Prof. Dr. Edson Aparecido Liberti.

Difícil descrevê-lo em palavras: um verdadeiro anatomista, apaixonado pela Anatomia e dono de um conhecimento extraordinário, grande habilidade e uma personalidade forte; professor no verdadeiro sentido da palavra: gosta de dar aulas e se satisfaz com o aprendizado do aluno; um ser humano íntegro, extremamente dedicado ao seu trabalho, não poupando esforços para fazer o melhor pelo seu semelhante; um amigo e conselheiro não só para as atividades acadêmicas, mas também para as muitas lições que a vida nos traz. Sempre serei grato pela oportunidade que ele me deu em ser seu orientando e pelas muitas coisas que aprendi.

A todos os meus professores ao longo da vida.

No ensino fundamental:

Em especial a dois professores excepcionais que tive na quinta série do ensino fundamental:

Prof. James Nunes, de matemática, o qual, ironicamente me presenteou com o livro “Anatomia para Colorir” de Wynn Kapit e Lawrence M. Elson, que, aos 13 anos, me abriu as portas para o mundo da anatomia;

Prof. Ademir Santa Rosa Farias (*in memoriam*), que expandiu meus horizontes para o mundo das ciências.

A dois professores e médicos aos quais serei eternamente grato:

Dr. Geraldo Souza Pereira, que me abriu as portas de suas aulas de Anatomia, e de sua casa e sua família, me ajudando sempre que precisei. Com ele, assisti minhas primeiras cirurgias e o tenho por inspiração como um exemplo de médico dedicado e com extrema compaixão pelos necessitados. Dedico também a seus familiares: Graça Pereira (esposa), Vanessa Tavares Pereira (filha), muito querida, e Fábio Tavares Pereira, este um amigo para a vida toda.

Prof. Dr. Paulo Amorim. Meu amigo, orientador na iniciação científica, com quem aprendi as bases da vida acadêmica; cirurgião e *workaholic*, extremamente dedicado à profissão médica. Com ele, conheci as bases da plastinação, ainda na faculdade de Medicina, a qual, de uma forma ou outra, volta a cruzar meu caminho ao longo do tempo.

A todos os profissionais que me ajudaram na, nem sempre fácil, vida de estudante de medicina da Universidade Federal do Pará.

A todas a pessoas que contribuíram para a elaboração desta tese:

Professor Claudio Ferraz de Carvalho, decano da Anatomia, que através das ideias do Professor Goerttler (*in memoriam*), manteve viva o tema que levou a este trabalho.

Professor Carlos Augusto Camargo Baptista, professor da Universidade de Toledo, Ohio (USA), que, além de amigo e excelente anatomista, também coordena o laboratório de plastinação, me recebendo de portas abertas e contribuindo com microplastinações para esta tese.

Aos técnicos de laboratório do Instituto de Ciências Biomédicas III: Sebastião Aparecido Boleta e Marta Maria da Silva Righetti, que contribuíram com seus valiosos conhecimentos para elaboração de material de microscopia.

À professora Dra. Rose Eli Grassi Ricci, fundamental para a realização das microscopias eletrônicas de varredura, incluídas nesta tese.

Ao Dr. Luciano César Pereira Campos Leonel, colega de doutorado, que ajudou imensamente a desbravar os confusos caminhos da pós-graduação. Agradeço também a todos os meus colegas de vida acadêmica que conviveram comigo durante estes últimos anos.

Ao Programa de Pós-graduação em 'Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres' e seus coordenadores Profa. Dra. Maria Angélica Miglino, Prof. Dr. José Roberto Kfoury e Prof. Dr. Antônio Assis Chaves Neto, por me aceitaram neste programa, possibilitando a minha titulação.

Por fim, a todos aqueles que me apoiaram para o cumprimento de mais esta etapa de minha vida profissional.

E minha gratidão a Deus pelo dom da vida, pela Presença em minha trajetória.

Vivitur ingenio, caetera mortis erunt

(o gênio vive para sempre, tudo mais é mortal

– Andreas Vesalius, em *De Humani Corporis Fabrica*, 1543).

“E nossa história não estará pelo avesso assim, sem final feliz. Teremos coisas bonitas pra contar? E até lá, vamos viver. Temos muito ainda por fazer, não olhe pra trás. Apenas começamos. O mundo começa agora. Apenas começamos”.

(Música de Legião Urbana. Composição: Renato Russo/Dado Villa Lobos).

RESUMO

SILVA, A. F. **Aspectos Morfofuncionais das Estruturas de Transição entre as Fibras Musculares de Condução e as Fibras de Trabalho em Corações Humanos Adultos**. 99p. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Os corpúsculos cardíacos (CC) foram descritos por Goerttler (1964) e Ferraz de Carvalho (1993) como estruturas situadas entre as fibras de Purkinje (ramos subendocárdicos) e a musculatura de trabalho na região subendocárdica. Ambos acreditam que essas estruturas poderiam ser mecanorreceptores. No entanto, até o presente estudo, nenhuma outra referência na literatura foi encontrada para confirmar a sua existência e distribuição espacial. O objetivo da presente pesquisa é verificar a presença desses CC e determinar sua constituição e relação espacial na parede ventricular subendocárdica. Foram coletados 15 corações humanos adultos saudáveis, fixados em formaldeído a 10%, provenientes do laboratório de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da USP, de acordo com os protocolos do Comitê de Ética local, e obtidas amostras seccionais paralelas e perpendiculares ao endocárdio, das paredes ventriculares apicais anteriores, entre o septo e a trabécula septomarginal no ventrículo direito (VD) e entre o septo e o músculo papilar anterior no ventrículo esquerdo (VE). As técnicas utilizadas foram: microscopia de luz (HE, Tricrômico de Masson, Picrosirius e luz polarizada), microscopia eletrônica de Varredura (MEV) por criofratura, utilizando nitrogênio líquido e por cortes em criostato, além da técnica recente de microplastinação, variação da técnica de plastinação de fatias, que consiste na inclusão de pequenos blocos de tecido miocárdico com resina epóxi e seccionada em fatias em torno de 200 µm de espessura, realizada na Universidade de Toledo, Ohio, EUA. Na microscopia de luz, observaram-se somente no VD, enovelados de fibras musculares semelhantes às de trabalho, de arranjo fusiforme, um tanto helicoidal, com o seu maior eixo paralelo à superfície endocárdica, em oposição ao arranjo regular de fibras adjacentes, medindo entre 400 e 1150 µm, distando entre 200 e 500 µm da superfície endocárdica, circundado por fibras colágenas e associado a pequenos vasos (provavelmente linfáticos e vênulas). Estes enovelados foram considerados como sendo os corpúsculos cardíacos (**CC**), neste estudo. A microplastinação confirma o aspecto tridimensional destas estruturas. A presença dos CC abre caminho para novos estudos morfofuncionais que poderiam esclarecer os mecanismos de condução do impulso cardíaco entre as fibras de

condução (**FC**) e a musculatura de trabalho (**FT**), e cuja disfunção poderia estar relacionada a arritmias cardíacas ventriculares potencialmente fatais.

Palavras-chave: Anatomia. Coração. Miocárdio. Complexo estimulante do coração.

Ramos Subendocárdicos

ABSTRACT

SILVA, A. F. 2020. **Morphological and functional Aspects of transition Structures located between Conduction System and Working Muscular Fibers in Adult Human Hearts**. [Aspectos Morfofuncionais das Estruturas de Transição entre as Fibras Musculares de Condução e as Fibras de Trabalho em Corações Humanos Adultos]. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

The cardiac corpuscles (CC) were described by Goerttler(1964) and Ferraz de Carvalho (1993) as structures located between the Purkinje fibers (subendocardial fibers) and the working musculature in the subendocardial region, who believed that these structures could be mechanoreceptors. However, until the present study, no other reference in the literature has been found to confirm its existence and spatial distribution. The objective of this research is to verify the presence of CC and determine their constitution and spatial relationship in the subendocardial ventricular wall. 15 healthy adult human hearts were collected, fixed in 10% formaldehyde from the Anatomy Laboratory of the Institute of Biomedical Sciences (ICB) of USP, according to the protocols of the local Ethics Committee, and sectional samples parallel and perpendicular to the endocardium were obtained from anterior apical ventricular walls, between the septum and the septomarginal trabecula in the right ventricle (RV) and between the septum and the anterior papillary muscle in the left ventricle (LV). The techniques used were light microscopy (HE, Masson's Trichrome, Picrosirius and polarized light), Scanning electron microscopy (SEM) by cryofracture, using liquid nitrogen and cryostat cuts, in addition to the recent microplastination technique, variation of the technique of slicing plastination, which consists of the inclusion of small blocks of myocardial tissue with epoxy resin and sectioned into slices around 200 μm thick, held at the University of Toledo, Ohio, USA. In light microscopy, they were observed only in the RV, myocardial tangled bundles with a somewhat fusiform or helical arrangement, with its largest axis parallel to the endocardial surface, in opposition to the regular arrangement of adjacent fibers, measuring between 400 and 1150 μm , located between 200 and 500 μm from the endocardial surface, surrounded by collagen fibers and associated with small vessels (probably lymph and venules). These tangled structures were the cardiac corpuscles (CC) on this study. Microplastination confirms the three-

dimensional aspect of these structures. The presence of CC opens the way for new morphological and functional studies that could clarify the mechanisms of conduction of cardiac impulse between the conduction fibers (CF) and the working musculature (FT), and whose dysfunction could be related to potentially fatal ventricular cardiac arrhythmias.

Keywords: Anatomy. Heart. Myocardium. Cardiac Conduction System. Purkinje fibers.

LISTA DE FIGURAS

	Desenhos esquemáticos da estrutura tridimensional de diferentes órgãos à vista da Anatomia Funcional	21
Figura 1		
Figura 2	Eletronmicrografia de varredura (MEV) de embrião de galinha.	24
Figura 3	Coração primitivo.	24
Figura 4	Eletronmicrografia de varredura do coração embrionário humano.	25
Figura 5	Evolução da compactação do miocárdio no ventrículo esquerdo de embrião humano.	26
Figura 6	Coração aberto posteriormente, de acordo com o método de MacCallun	27
Figura 7	Cortes transversais do coração evidenciando a direção das fibras miocárdicas	28
Figura 8	Trajetória de sobreposição helicoidal de fibras subepicárdicas nas regiões basal e apical dos ventrículos bovinos	29
Figura 9	Representação da banda miocárdica ventricular helicoidal (HMVB).	30
Figura 10	Coração de suíno	31
Figura 11	Esquema do padrão de vascularização arterial intramiocárdica	32
Figura 12	Suprimento arterial para a parede ventricular esquerda em um coração normal	32
Figura 13	Drenagem linfática do coração	34
Figura 14	Inervação do coração	36
Figura 15	Gânglios cardíacos atriais de camundongos	37
Figura 16	Aspectos do desenvolvimento do coração em vertebrados superiores.	39
Figura 17	Complexo Estimulante do Coração (CEC)	40
Figura 18	Fotomicrografia e desenho esquemático do ventrículo do coração bovino	43
Figura 19	Rede de fibras de Purkinje no ventrículo esquerdo de coelho	43
Figura 20	Representação esquemática da estrutura do “corpúsculo” do núcleo subendocárdico -CC	46
Figura 21	Coração. Espaço subendocárdico humano	47
Figura 22	Imagens originais do trabalho do prof. Claudio Ferraz de carvalho	48
Figura 23	Cicatrização do infarto do miocárdio.	51
Figura 24	Corpo de Aschoff	52
Figura 25	Cardiomiopatia dilatada	53
Figura 26	Desordem miocitária na cardiomiopatia hipertrófica.	55
Figura 27	Visão microscópica da bifurcação do fascículo atrioventricular.	57
Figura 28	Fotografias da obtenção dos blocos das paredes ventriculares.	61
Figura 29	Fotomicrografias de cortes de miocárdio.	62
Figura 30	Eletronmicrografias de varredura obtidas de espécimes submetidos à criofratura.	63
Figura 31	Etapas da técnica de microplastinação	65
Figura 32	Eletronmicrografia de varredura das paredes dos ventrículos	66
Figura 33	Fotomicrografia da parede anterior apical do VD.	66
Figura 34	Fotomicrografias das camadas de miocárdio dos ventrículos direito e esquerdo.	67
Figura 35	Fotomicrografias (A-C) e eletronmicrografias de varredura	68
Figura 36	Fotomicrografias dos CC onde se observa a disposição horizontal e oblíqua das fibras cardíacas.	60
Figura 37	Fotomicrografias da cápsula conjuntiva do CC.	70
Figura 38	Fotomicrografias dos elementos vasculares associados aos CC.	71
Figura 39	Fotomicrografia e eletronmicrografia de varredura dos linfáticos associados aos CC.	72
Figura 40	Aspecto de fibra nervosa no interior do miocárdio.	73
Figura 41	Fibras nervosas associadas a um vaso linfático.	73
Figura 42	Pedículo vasculonervoso na base do CC.	74
Figura 43	Fotomicrografias onde se observa as “fibras de transição”.	75
Figura 44	Fotomicrografias onde se observam as “fibras de transição” entre as fibras de Purkinje e as fibras do CC	75
Figura 45	Os corpúsculos Helicoidal (H) e fusiforme (F), segundo Goertler	77
Figura 46	Esquema representando os elementos constituintes de um CC	79
Figura 47	Arco reflexo intracardíaco	82
Figura 48	Fotomicrografias. Comparação histológica entre o CC e a CmH	84
Figura 49	Prof. Kurt Goertler	98
Figura 50	Prof. Claudio Ferraz de carvalho	99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AchE - Acetilcolinestrase
AD - Átrio direito
AE - Átrio esquerdo
AV - Nó atrioventricular
CC - Corpúsculos cardíacos
CEC - complexo estimulante do coração ou sistema de condução cardíaco.
CEUA - Comitê de Ética no Uso de Animais
CmC- Cardiomiopatia chagásica
CmD - Cardiomiopatia dilatada
CmH - Cardiomiopatia hipertrófica
FAV - Feixe atrioventricular (His)
FC - Fibras musculares de condução
FMUSP - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FP- Ramos subendocárdicos (fibras de Purkinje)
FT - Fibras musculares (ou cardiomiócitos) de trabalho
FV – Fibrilação ventricular
HMVB - Banda helicoidal miocárdica ventricular.
IAM - Infarto agudo do miocárdio
ICB/USP - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo
L - Vasos linfáticos
LAFACC - Laboratório de Anatomia Funcional aplicada à Clínica e à Cirurgia
MEV - Microscopia eletrônica de varredura
ML- Microscopia de luz
P-V - Junção entre as fibras de Purkinje e musculatura de trabalho
RLS - sistema de condução humano
rt - Redes terminais
SA - Nó sinoatrial
T - Fibras de transição
tne - Terminações complexas e não encapsuladas
VD - Ventrículo direito
VE - Ventrículo esquerdo
VIU - Vida intrauterina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. ANATOMIA FUNCIONAL	21
1.2. CORÚSCULOS CARDÍACOS	23
2. REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1. EMBRIOLOGIA DO CORAÇÃO	23
2.2. COMPACTAÇÃO DO MIOCÁRDIO VENTRICULAR: DISPOSIÇÃO DAS CAMADAS	27
2.3. IRRIGAÇÃO DO CORAÇÃO	31
2.3.1. Circulação arterial e venosa	31
2.3.2. Drenagem linfática do coração	33
2.4. INERVAÇÃO DO CORAÇÃO	34
2.4.1. Sistema nervoso cardíaco intrínseco	34
2.4.3. Gânglios intrínsecos cardíacos.	36
2.5. O COMPLEXO ESTIMULANTE DO CORAÇÃO	38
2.6. HISTOLOGIA DAS FIBRAS DE MIOCÁRDIO: AS FIBRAS DE PURKINJE E SUA JUNÇÃO COM A MUSCULATURA DE TRABALHO.	40
2.7. ANATOMIA FUNCIONAL DOS CC	43
2.7.1. Sobre estruturas especiais no curso do sistema de condução humana - "RLS"	44
2.7.2. Sobre um dispositivo intercalado entre as musculaturas de trabalho e de condução de estímulos no coração humano	48
2.7.3. Repercussão do artigo de Goerttler	49
2.8. PATOLOGIAS CARDÍACAS QUE LEVAM À DESORGANIZAÇÃO DO CURSO DAS FIBRAS MIOCÁRDICAS	50
2.8.1. Fibrose miocárdica	50
2.8.2. Febre Reumática	51
2.8.3. Cardiomiopatia Dilatada (CMD)	52
2.8.4. Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH)	53
2.8.5. Cardiomiopatia Chagásica (CMC)	56
3. OBJETIVOS	58
3.1. GERAL	58
3.2. ESPECÍFICOS	58
4. JUSTIFICATIVA	59
5. MATERIAIS E MÉTODOS	61
5.1. OBTENÇÃO DOS ESPÉCIMES	61
5.2. MICROSCOPIA DE LUZ	62
5.3. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA	63
5.4. MICROPLASTINAÇÃO	64
6. RESULTADOS	66
7. DISCUSSÃO	76
7.1. A MUSCULATURA VENTRICULAR DE TRABALHO DO VD E OS CC	76
7.2. RELAÇÃO DOS CC COM O COMPLEXO ESTIMULANTE CARDÍACO (CEC)	77
7.3. ESTRUTURA DO CC	78
7.4. PROVÁVEIS FUNÇÕES DOS CC	80
7.4.1. Mecanorreceptora	80
7.4.2. Bomba muscular linfática	82
7.5. COMPARAÇÃO ENTRE OS CC E AS CARDIOMIOPATIAS	83
CONCLUSÃO	85
REFERÊNCIAS	86
APÊNDICE 1	96
APÊNDICE 2	98

1. INTRODUÇÃO

O miocárdio se caracteriza por apresentar dois tipos de fibras musculares: as fibras de trabalho ou cardiomiócitos ordinários (**FT**), e as fibras de condução (**FC**). Aproximadamente 99% do miocárdio atrial e ventricular são constituídos pelas **FT**, nas quais os potenciais de ação promovem a contração, com consequente geração de força ou pressão. As **FC** são células musculares especializadas que formam os componentes do *Complexo Estimulante do Coração* (**CEC**) e atuam na geração e propagação dos potenciais de ação sobre todo o miocárdio.

Desde as descrições de Purkinje (1845) sobre grupos de células que chamou de fibras subendocárdicas (**FP**), a estrutura e a função do **CEC** têm sido objeto de diversas pesquisas, a maioria com foco nas suas partes proximais, como os nós sinoatrial (**SA**) e atrioventricular (**AV**) e o fascículo atrioventricular (**FAV**). Entretanto, ainda não está suficientemente elucidado o comportamento das **FP** (consideradas terminações distais das **FC**), na sua junção com as **FT**.

1.1. ANATOMIA FUNCIONAL

A teoria celular, desenvolvida durante o século XIX, forneceu uma nova perspectiva sobre os pilares fundamentais da vida. Na Europa, com a produção da experiência moderna que abrangia as transformações culturais e tecnológicas do mundo ocidental, surgiu a instrumentalização das normas experimentais, que potencializou o aprimoramento de métodos quantitativos em diversas ciências. No início do século XX, particularmente na Alemanha, a redescoberta do trabalho de Gregor Johann Mendel (1822-1884) e os progressos imediatos da genética, em conjunto com a embriologia experimental, tornaram essas áreas um campo fértil e inovador.

Se, na virada do Século XIX para o Século XX a Anatomia da escola alemã já se preocupava em correlacionar a morfologia, a embriologia e a anatomia comparada, os avanços que dinamizaram as outras disciplinas geraram um sentimento de não mais adequação dos conceitos estáticos, potencializando a necessidade de uma Anatomia que, também, deveria apresentar-se como moderna. Assim, ao preconizar um afastamento da “Anatomia do cadáver” - ou morfologia estática - as novas abordagens passaram

a enfatizar a “Anatomia dinâmica”, interpretada como *a função biológica das diferentes estruturas, e a interação entre as partes do corpo*.

Sob esse novo prisma, Hermann Braus (1868-1924) da Universidade de Heidelberg passa a integrar aos seus métodos de ensino desenhos, projeções de fotografias, raios-x, filmes, e técnicas de histologia. Com seu livro “Anatomie des Menschen” publicado em 1921 promoveu uma discussão muito controversa, uma vez que abandonou o caminho da anatomia puramente descritiva e passou a correlacionar, num conceito até então inédito, *a estrutura e a função*, que ordenava o corpo humano em entidades funcionais, desde o nível macroscópico até o microscópico. Após a sua morte em 1924, a continuação e conclusão da obra ficou a cargo de Curt Elze (1885-1972). Publicado sob o título “Anatomie des Menschen: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte”, o livro conhecido como a “Anatomia de Braus”, foi considerado como o pioneiro de uma série de textos e atlas de Anatomia Dinâmica.

Dentre os anatomistas que enveredaram pelo campo da Anatomia Funcional, destaca-se Alfred Benninghoff (1890-1953) da Universidade de Marburg, que publica em 1942 a primeira edição do “Lehrbuch der anatomie des Menschen”, obra levada a termo em 1954 por Kurt Goerttler (1898-1983).

Muitos dos trabalhos de Benninghoff/Goerttler permitiram que se tivesse uma maior compreensão acerca da disposição dos tecidos nos diferentes órgãos do corpo, como a ilustração da disposição tridimensional da musculatura do útero, que serviu de base para uma nova abordagem pelos obstetras acerca das operações cesarianas **(Figura1)**.

Figura 1: Desenhos esquemáticos da estrutura tridimensional de diferentes órgãos à vista da Anatomia Funcional. Da esquerda para a direita: Musculatura do útero (Goerttler); camadas das paredes do intestino delgado (Goerttler), disposição do miocárdio do ventrículo esquerdo (Benninghoff). **Fonte:** Benninghoff (1964).

1.2. OS CORPÚSCULOS CARDÍACOS (CC)

Kurt Goerttler (1964) foi o primeiro autor a avaliar na região subendocárdica de corações humanos, sob os aspectos da Anatomia Funcional, algumas **FP** conectando-se com as **FT**, formando enovelados musculares que circundavam vasos linfáticos e envolvidos por fibras nervosas. Aventando a possibilidade da existência de um aparelho corpuscular musculolinfático, denominou esses enovelados como “corpúsculos do órgão subendocárdico” (os CC), cuja contração e estiramento excitariam as fibras nervosas, permitindo que atuassem como mecanorreceptores, auxiliando na regulação da sístole e diástole ventriculares.

Em nosso meio, somente muitos anos depois, Ferraz de Carvalho (1993) confirmou a existência dos **CC** com o emprego de técnicas de microscopias de luz e eletrônica de varredura, referindo-os como “fibras de transição”. Localizados no subendocárdio e envoltos em estroma colágeno, que se torcem em torno de vênulas e vasos linfáticos, esses novelos apresentam aspecto claviforme, cujo pedículo continuaria com a musculatura de trabalho.

Posteriormente a Goerttler e Ferraz de Carvalho, não se detectou na literatura à qual se teve acesso nenhum autor que fizesse menção sobre os **CC** como estruturas normais do miocárdio, o que permitiu que se aventasse a hipótese que os mesmos seriam na verdade alterações estruturais decorrentes de patologias do miocárdio, como a fibrose miocárdica (WHITAKER et al., 1989, BURKE e VIRMANI, 2007; BHAR-AMATO, 2017), a febre reumática (ASCHOFF, 1904; WEDUN e MCGUIRE, 1963; MCDONALD, 1975, FREANT et al., 1997), a cardiomiopatia dilatada (RADU et al., 2012), a cardiomiopatia hipertrófica (TEARE, 1958;

MCKENNA et al., 1990; HIGUCHI et al, 1999; VARNAVA, 2000;

MARIAN E BRAUNWALD, 2017), e a cardiomiopatia chagásica intensa e difusa com ocorrência de necrose (MARIN-NETO et al., 1999; HIGUCHI et al., 2003).

Desta forma, considerando-se os **CC** como estruturas encontradas no miocárdio de corações humanos hígidos associadas aos sistemas nervoso e linfático, a presente pesquisa visa contribuir para o seu entendimento sob o escopo da Anatomia Funcional.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão a seguir foi fundamentada nos preceitos da Anatomia Funcional, que preconiza a obtenção de uma maior compreensão acerca da disposição dos tecidos nos diferentes órgãos do corpo. Para tanto, é necessário que se estabeleça a correlação dos diversos conhecimentos amalhados (embriologia, morfologia, patologias, etc.), a fim de “ordenar as estruturas do corpo humano em entidades funcionais” (BRAUS, 1934).

2.1. EMBRIOLOGIA DO CORAÇÃO

O coração humano se forma a partir de uma estrutura tubular, com cerca de 20 dias de vida intrauterina (VIU), e evolui para um órgão com quatro câmaras por volta do 56º dia de VIU (PERVOLARAKI et al., 2017). Logo após os primeiros batimentos, têm início as curvaturas, que permitem identificar, por critérios morfológicos e moleculares, seis compartimentos:

- 1) *Seio venoso*, um reservatório de sangue que contém o marca passo, caracterizando-se por paredes finas, células pequenas e escassas miofibrilas intracelulares;
- 2) *Paredes atriais*, únicas e com ausência de geleia cardíaca, não possuindo trabéculas e contendo fibras de propagação rápida;
- 3) *Tube atrioventricular*, formado por um alinhamento circular de miofibrilas com baixa velocidade de condução, revestido por geleia cardíaca, modelada para formar os Coxins atrioventriculares, que irão contribuir para a formação dos septos e do aparelho valvar atrioventricular;
- 4) *Ventrículos*, caracterizados pelas paredes trabeculadas, altas velocidades de propagação do impulso cardíaco, e acentuada diferenciação dos cardiomiócitos em relação à sua contratilidade, canais iônicos e metabolismo de energia;
- 5) *Conotruncus*, inicialmente com arquitetura muscular semelhante à das demais câmaras, possui Coxins que irão constituir o aparelho valvar arterial. Parte de sua musculatura sofre apoptose, com exceção da região formadora do infundíbulo do tronco pulmonar (SEDMERA, 2008);

6) *via de saída arterial*: forma as artérias pulmonar e aorta, como um tubo único, que depois encontra-se dividido por um septo em espiral (**figuras 2 a 4**).

Figura 2. Eletromicrografia de varredura (MEV) de embrião de galinha (vista ventral). **HH 9.** Tubos endocárdicos (linha oblíqua). **HH 10.** Fusão dos tubos endocárdicos para a formação do tubo cardíaco (pontos). **HH 11-12.** Alongamento e dextroflexão do tubo cardíaco (pontos), que resulta em um coração em forma de "S". **Fonte:** Sizarov (2015).

Figura 3. Coração primitivo. **A.** Via de saída (arterial). **B.** Bulbo cardíaco (*conotruncus*). **C.** Ventrículo. **D.** Átrio. **E.** Seio venoso. **Fonte:** Sizarov (2015).

Figura 4. Eletronmicrografia de varredura do coração embrionário humano. Entre **CS11 (24 a 25 dias)** e **CS23 (56 a 58 dias)**, ou seja, desde a expansão progressiva (ou “baloneamento”) das câmaras atrial e ventricular, até o encurtamento da via de saída e deslocamento ventral do VD. Ao - Aorta ascendente; AVC - canal atrioventricular; RA / LA - átrio direito/esquerdo; RV/LV - ventrículo direito/esquerdo; OFT - via de saída; PA - artéria pulmonar. **Fonte:** Sizarov, (2015).

No coração tubular, diferentemente das células mesenquimais, em forma de ferradura, os cardiomiócitos possuem um aspecto epitelióide e estão dispostos em duas ou três camadas de células. As projeções laminares para o interior do tubo aparecem a seguir, sendo que, no estágio final, ocorre a formação do sistema espiral, com camadas múltiplas (SEDMERA, 2008). Após o encurvamento (*looping*) do tubo, no final do primeiro mês VIU, observam-se alterações na luz dos seus diferentes componentes, com as primeiras cristas trabeculares destacando-se ao longo das camadas de miocárdio próximas à curvatura máxima (ou maior) do ventrículo primitivo. O padrão das cristas no ápice ventricular se situa dorsoventralmente, circunferencial ao tubo. As primeiras trabeculações efetivamente elevam a relação superfície/volume, permitindo que a massa do miocárdio aumente antes que se estabeleça a circulação coronariana, atuando na compartimentalização dos fluxos sanguíneos ventriculares antes da septação.

Alterações significativas do desenvolvimento, em termos de estrutura e função, ocorrem no miocárdio durante a fase de compactação do miocárdio, cujo espessamento inicial é baseado na proliferação celular. Subsequentemente, o

espessamento ocorre devido à compactação das trabeculações, processo que coincide com a invasão vascular coronariana a partir do epicárdio. A compactação é mais pronunciada no ventrículo esquerdo, onde um crescimento substancial e compactação adicional ocorrem no desenvolvimento pós-natal (SEDMERA, 2008). O processo de compactação trabecular é bastante rápido, ocorrendo entre 10 e 12 semanas, de tal forma que, no 4º mês de VIU, a camada compacta forma a maior parte do volume ventricular do miocárdio. O espessamento progressivo do miocárdio compacto é acompanhado por um aumento do grau de sua organização (**figura 5**).

Figura 5. Evolução da compactação do miocárdio no ventrículo esquerdo de embrião humano, onde se notam a proporção e a espessura crescentes da camada compacta externa. **A - 6 semanas.** Presença de numerosas trabéculas delgadas. **B - 12 semanas.** Início da compactação das trabéculas na parte basal do ventrículo (seta), o que contribui para a espessura adicional da camada compacta, quando a septação ventricular é concluída. **C. 16 semanas.** Término da compactação. Notar que já nessa fase a camada compacta (c) forma a maior parte da massa do miocárdio. (Barra de calibração: A, B- 100 μ m; C- 1 mm). (**Fonte:** Sedmera, 2009).

Segundo Greenbawm et al. (1981), é possível distinguir as seguintes camadas de miocárdio ventricular: fibras superficiais (subepicárdicas), com componentes espiral e longitudinal; fibras médias, observadas somente no VE e com componentes espiral e circunferencial; e fibras profundas (subendocárdicas), longitudinais, que formam as trabéculas e músculos papilares. Além destas, há ainda as fibras superficiais “cross over” ou “aberrantes”, que unem os ventrículos no sulco interventricular anterior (**figura 7**).

Figura 7. Cortes transversais do coração evidenciando a direção das fibras miocárdicas. A. ápice; B. terço médio. C. base. **Fonte:** Greenbawm et al. (1981).

Através de dissecação extensiva, Torrent-Guasp (1980, 1998, 2001, 2003) criou um modelo denominado “Banda Helicoidal Miocárdica Ventricular” (HMVB), no qual a disposição tridimensional das fibras foi estendida em um único plano, e dividida nos **segmentos** *ventricular direito*, *ventricular esquerdo* (fibras subepicárdicas, mais próximas do óstio atrioventricular); *descendente* (subendocárdico e septal esquerdo), *ascendente* (subendocárdico, apical e septal esquerdo). Além dos segmentos, identificou as **fibras** *recorrentes anteriores e posteriores*, *subendocárdicas* (na parte direita do septo interventricular), e as “*aberrantes*” (ascendentes subepicárdicas, do ventrículo esquerdo, que cruzam o sulco interventricular anterior), as quais constituem certo desarranjo das fibras na região do septo interventricular.

Nesse modelo, além das acentuadas **dobras** (central, junto ao óstio atrioventricular esquerdo a apical em torno das grandes artérias), as fibras de uma

determinada camada apresentam-se progressivamente espiraladas, em direção subepicárdica para subdendocárdica (**Figuras 8 e 9**).

Figura 8. Superiormente: trajeto de sobreposição helicoidal de fibras subepicárdicas nas regiões basal (A) e apical (B) dos ventrículos bovinos. O epicárdio e algumas das fibras mais superficiais são removidos, descascando-se suavemente ao longo de sua direção principal. Inferiormente: modelo de corda helicoidal bidimensional que imita o trajeto da fibra na base ventricular (A) e ápice (B). **Fonte:** Buckberger et al (2008).

Figura 9: Representação da banda miocárdica ventricular helicoidal (HMVB). Ao: Aorta; PA: artéria pulmonar; FP: segmento direito; LS: segmento esquerdo; DS: segmento descendente; Lt: trígono fibroso esquerdo; Rt: trígono fibroso direito; a: raiz arterial pulmonar; b: dobradura central da banda; c: raiz aórtica; apm: músculo papilar anterior; ppm: músculo papilar posterior; ptc: cordão fibroso pulmotricúspide; af: fibras aberrantes, originárias do segmento ascendente que foram seccionadas (ao longo da linha dos pontos em A) para permitir a separação da parede livre do ventrículo direito (representada pelo segmento direito, FP); if: fibras interseptais, originárias do segmento ascendente; rf: fibras recorrentes, originárias da parede livre do ventrículo direito (FP). **Fonte:** Torrent-Guasp (2003).

Nos últimos anos, a disposição da musculatura ventricular tem sido novamente pesquisada, com a finalidade de estabelecer moldes biológicos para recelularização ou produção de modelos computacionais tridimensionais (LEGRICE, 2001, YANG et al., 2019). Dentre esses estudos destacam-se os realizados *ex-vivo* e *in vivo* com Ressonância Magnética (RM), através da técnica de tractografia por tensão de difusão (KÖHLER et al, 2003; HELM et al, 2005; SOSNOVIK et al,

2009;FROELING et al, 2014) – **Figura 10.**

Figura 10: A. Coração de suíno. B. RM através da técnica de tractografia por tensão de difusão das fibras miocárdicas de A. **Fonte:** Froeling (2014). C. Imagem de tractografia por RM em corte transversal de ventrículo murino. Fonte: As cores em B e C mostram as fibras musculares em diferentes direções. **Fonte:** Sonsovic(2009).

2.3. IRRIGAÇÃO DO CORAÇÃO

2.3.1. Circulação arterial e venosa

Embora a literatura seja rica em relação à circulação coronariana, em especial dos vasos subepicárdicos e miocárdicos maiores, assim como as alterações hemodinâmicas da microcirculação intramiocárdica, a descrição da relação íntima entre os vasos - arteríolas, vênulas e capilares - e as fibras miocárdicas é relativamente escassa.

Resumidamente, as artérias intramiocárdicas seguem três padrões: I, caracterizada por numerosos ramos intramurais; II, cuja distribuição segue diretamente para a região subendocárdica (rede capilar subendocárdica) e III, com distribuição apenas subepicárdica (TOMANEK 2012).

Os vasos penetram no miocárdio em ângulos retos em relação à artéria coronária epicárdica, e logo se ramificam de forma arborescente. As arteríolas intramiocárdicas dividem-se e correm geralmente em ambas as direções, paralelamente às fibras musculares cardíacas, antes de se ramificarem e alimentarem a extensa rede capilar. Capilares, também paralelos, acompanham as fibras musculares e exibem muitas alças anastomóticas (MEERBAUM. 1990). A densidade de vasos é da ordem de 2.500-3.400/mm.

Segundo Fulton (1982), os vasos que suprem o septo interventricular também entram quase perpendicularmente à superfície epicárdica, mas os vasos mais longos tendem a penetrar nas cavidades ventriculares num trajeto circunferencial. Os de maior calibre tendem a percorrer o lado direito do septo e, a partir deles, os vasos menores se arranjam quase em ângulo reto em direção ao endocárdio do ventrículo esquerdo. Alguns vasos mais ou menos ramificados são destinados ao plexo subendocárdico de ambos os ventrículos (**Figuras 11 e 12**).

Embora o sistema venoso intramural seja pouco conhecido, Ratajczyk-

Pakalska (1990) estima que haja pelo menos duas vezes mais vênulas do que arteríolas em relação à parede do coração. Um arranjo paralelo entre artérias e veias foi observado, com artérias geralmente acompanhadas por duas veias.

Figura 11. Esquema do padrão de vascularização arterial intramiocárdica. Tipo I (ramos transmuralis intramiocárdios; Tipo II: ramos que se dirigem ao plexo subendocárdico; Tipo III. Ramos de distribuição subepicárdica. **Fonte:** adaptado de Tomanek (2012).

Figura 12.: suprimento arterial para a parede ventricular esquerda em um coração normal. **Fonte:** Fulton (1982)

2.3.2. Drenagem linfática do coração

De acordo com Bradham e Parker (1973), a circulação linfática do coração está organizada inicialmente por vasos linfáticos subepicárdicos que formam *plexos capilares* dispostos sobre a superfície de ambos os ventrículos. A partir desses plexos, formam-se os *canais coletores de primeira ordem*, que se reúnem em *canais coletores de segunda ordem*, até chegarem aos *troncos coletores* (de quinta ordem), que levam a linfa para fora do coração. O miocárdio possui um plexo linfático uniforme, desde o subdendocárdio até o subepicárdio, composto inteiramente por capilares. Válvulas são numerosas nos coletores linfáticos subepicárdicos, mas poucas são observadas nos plexos subepicárdicos, miocárdicos e subendocárdicos. Não se observam vasos linfáticos nos átrios e questiona-se sua existência nas válvulas atrioventriculares. Os vasos linfáticos coletores acompanham as artérias coronárias e atingem a base do coração. O tronco coletor esquerdo ascende entre o átrio esquerdo e a artéria pulmonar; o tronco coletor direito ascende entre a aorta e a artéria pulmonar. Estes troncos drenam nos linfonodos pré-traqueais ou “cardíacos”, localizados entre a veia cava superior e o tronco braquiocefálico à direita e ao longo da artéria subclávia esquerda (**Figura 13**).

Segundo Brakenhielm e Alitalo (2019), a linfa do coração é impulsionada essencialmente por fatores extrínsecos; isto é, por ação da contração do músculo cardíaco e das forças de torção. Assim, a taxa e a força das contrações cardíacas e a duração da diástole têm um efeito substancial no fluxo linfático cardíaco: quando a contratilidade cardíaca diminui ou a frequência cardíaca aumenta, o transporte linfático cardíaco é reduzido. É importante ressaltar que a pressão venosa central é outro fator determinante da drenagem linfática cardíaca, porque limita o retorno linfático para o centro.

Figura 13. Drenagem linfática do coração. A- Vasos linfáticos superficiais em um coração humano. B- Plexo linfático intramiocárdico em um coração de cão. C-E- Rede linfática superficial em corações de camundongos, evidenciados por técnicas imuno-histoquímicas. Em maior aumento, verifica-se a actina em vermelho. **Fonte:** Brakenhielme e Alitalo (2019).

2.4. INERVAÇÃO DO CORAÇÃO

2.4.1 Sistema nervoso cardíaco intrínseco

A partir da década de 1960, a inervação do coração humano tem sido extensivamente estudada em seus aspectos microscópicos, principalmente utilizando-se a pela técnica de impregnação pela prata. No entanto, este e outros métodos não conseguiram distinguir entre os nervos adrenérgicos, colinérgicos ou sensitivos.

Em seu trabalho com corações de cães, Miller e Kasahara (1964) demonstraram que os principais tipos de terminações nervosas sensitivas constituem redes terminais (**rt**), terminações complexas não encapsuladas (**tne**), e receptores de "estiramento". As **rt** são formadas pelas interconexões dos dendritos de várias fibras mielínicas, aparentemente de origem diversa, enquanto que as **tne** são discretas, variam muito em forma, e representam amplas ramificações de fibras de tamanho médio a grande.

O epicárdio é suprido principalmente por **tn** sendo rara a presença de **rt** nesse local, e o endocárdio ventricular é suprido apenas pelas **rt**. Os folhetos das valvas tricúspide e mitral possuem tanto as **rt** como as **tne**; e nos folhetos das válvulas aórtica e pulmonar são observadas somente as **rt**.

Terminações motoras amielínicas foram encontradas em fibras musculares miocárdicas atriais e ventriculares. O endocárdio atrial, particularmente nas áreas das aberturas dos grandes vasos e no septo interatrial, é a área mais innervada do coração. Nela são observadas redes terminais e uma grande variedade de terminações nervosas complexas não encapsuladas que ocorrem isoladamente e em agrupamentos (MILLER e KASAHARA 1964).

Em um estudo histoquímico utilizando a acetilcolinesterase (AChE), realizado por Kawano, Okada e Yano (2003), foi demonstrado que há mais nervos reativos à AChE na área subendocárdica do que na subepicárdica do miocárdio. Algumas fibras correm ao redor dos vasos do epicárdio em direção ao miocárdio, enquanto outras seguem paralelamente aos elementos do Complexo Estimulante do Coração (CEC), e se distribuem na região subendocárdica.

Estudos histoquímicos, imunohistoquímicos e por imunofluorescência têm sido utilizados para a visualização dos nervos intracardíacos, como o de Hanna et al. (2017), que utilizaram os marcadores tirosina-hidroxilase para as fibras adrenérgicas, e acetilcolinesterase para fibras colinérgicas (**Figura 14**). Os autores afirmam que os avanços tecnológicos em mapeamento óptico e optogenética são metodologias promissoras para que se consiga mapear funcionalmente as especificidades da inervação cardíaca, e com isso compreender o papel que a Divisão Autônoma do Sistema Nervoso (Sistema Nervoso Autônomo – **SNA**) desempenha na fisiopatologia da doença cardiovascular, com particular atenção ao direcionamento terapêutico.

Figura 14. Inervação do coração: 1: Imagem confocal da superfície dorsal do coração de camundongo corada com o produto do gene da proteína marcador neuronal pan 9.5 (PGP9.5) e demonstrando a rica inervação do coração. SC, seio coronário; LAA, apêndice atrial esquerdo; VE, ventrículo esquerdo; RAA, apêndice atrial direito; VD, ventrículo direito. **Fonte:** Hanna et al (2017). B. Inervação do miocárdio reativa à AChE no átrio (A) e no ventrículo (B). No átrio, as fibras nervosas seguem preferencialmente paralelas ao eixo longitudinal dos cardiomiócitos. **Fonte:** Kawano, Okada e Yano (2003)

2.4.2. Gânglios intrínsecos cardíacos.

Embora descritos desde 1794 (ARORA et al, 2003), o estudo dos gânglios nervosos intracardíacos vem sendo novamente explorado nas últimas décadas. Os autores demonstraram em estudos fisiológicos que os neurônios cardíacos intrínsecos são funcionalmente diversos, e não simplesmente estações retransmissoras colinérgicas para neurônios eferentes parassimpáticos pré-ganglionares.

Através de estudos imuno-histoquímicos em ratos Souza et al. (1996) observaram a presença de um plexo nervoso sobre a camada muscular dos átrios, no tecido conjuntivo do subepicárdio. Seus gânglios são encontrados com regularidade cranialmente às veias pulmonares (44% do total); cranialmente e à esquerda da veia cava superior (10%); no sulco interatrial (21%); à esquerda da veia pulmonar esquerda (11%); caudalmente às veias pulmonares (12%) e na parede do seio coronário (1%). Segundo Baptista e Kirby (1997), os gânglios cardíacos se originam da crista neural, migrando para as paredes atriais. Algumas destas células contribuem para a formação da o septo da via de saída arterial.

Maifrinio et al. (2006) determinaram a localização, a morfologia e a distribuição de neurônios NADPH-diaforase positivos no plexo nervoso cardíaco de átrios de camundongos (ASn). Verificaram que esse plexo se encontrava sobre a camada muscular dos átrios, dorsal ao próprio músculo, no tecido conjuntivo do subepicárdio. O número de neurônios NADPH-d positivos foi 57 (± 4),

localizados em 3 grupos distintos: (1) na região situada cranial às veias pulmonares, (2) caudalmente às veias pulmonares e (3) no sulco atrial. O maior grupo de neurônios situava-se cranialmente às veias pulmonares (66,7%). Três tipos morfológicos de neurônios NADPH-diaforase foram distinguidos com base em sua forma: unipolares (predominantes, 78,9%), bipolares e com três processos (células multipolares).

Ao realizar um estudo morfométrico quantitativo e qualitativo em ratos, Marques (2012), por meio de avaliações morfométrica e estereológica, detectou a presença de $12,8 \pm 5,7$ gânglios e $4611,32 \pm 2179,15$ neurônios. Quando a sua avaliação foi realizada pelo método não histoquímico de Giemsa, a quantidade de neurônios detectada foi bem menor ($2239,48 \pm 126,5$) (**Figura 15-1.**)

Recentemente, Achanta et al. (2020) publicaram um atlas anatômico e molecular integrado abrangente do sistema nervoso cardíaco intrínseco de rato, onde enfatizaram que a compreensão dos processos celulares e moleculares que regem a inervação e o controle funcional do miocárdio hígido e patológico é a base mecanicista para o desenvolvimento de terapias neuroaxiais a fim prevenir morte cardíaca súbita e arritmias (**Figura 15-2**)

Figura 15: 1. Gânglios cardíacos atriais de camundongos. **Fonte:** Marques (2012). 2. Sistema nervoso intrínseco do coração do rato. Os gânglios cardíacos estão marcados em amarelo. **Fonte:** Achanta (2020).

2.5. O COMPLEXO ESTIMULANTE DO CORAÇÃO (CEC)

Bastante vascularizado, o **CEC**, que estabelece uma comunicação entre os átrios e os ventrículos, é formado pelo *nó sinoatrial (SA)*, *nó atrioventricular (AV)*, *fascículo atrioventricular (FAV)* com seus *ramos direito e esquerdo*, e uma rede formada pelos *ramos subendocárdicos*. Embora a Nomenclatura Anatômica (SBA, 2001) tenha eliminado a utilização de epônimos, os ramos subendocárdicos serão referidos no presente trabalho como fibras de Purkinje (**FP**), a fim de uniformizar o termo tanto morfológica como funcionalmente.

Embriologicamente, o **CEC** é constituído essencialmente por miocárdio e, diferentemente do que se preconizava, Christoffels (2009) afirma que sua origem não provém da crista neural. Diversos genes e fatores de transcrição estão envolvidos na sua diferenciação, e durante a embriogênese, o **CEC** acompanha as fases significativas da morfogênese cardíaca (**Figura 16**).

O **FAV** tem sua origem morfológicamente distinta dos cardiomiócitos (ou fibras de trabalho - **FT**), e a diferenciação das “*Purkinje-like cells*” segue um processo gradual ao longo de um eixo distal-proximal.

Em contraste com o **FAV**, as **FP** não possuem um primórdio distinto; seu desenvolvimento parece estar associado ao aparecimento de células de transição, que estavam presentes nas terminações das fibras, bem como adjacentes a elas (CANALE, 1987).

Figura 16. Aspectos do desenvolvimento do coração em vertebrados superiores. Em *E8*, verifica-se “tubo cardíaco primitivo” (tcp) cujo miocárdio das câmaras atrial e ventricular (ev) se expande em *E8.5*. Notar que na fase *E9.5-10.5* o miocárdio do corno sinusal (sh) origina o nó sinoatrial (san). Na fase *E10.5-12.5*, o miocárdio do canal atrioventricular e da junção atrioventricular (avj) forma o nódulo atrioventricular (avn), e a parte da crista do septo ventricular do anel primário (pr) formará o feixe atrioventricular (avb). (a- átrio embrionário; avc - canal atrioventricular; ev- ventrículo embrionário; ift- miocárdio da via de entrada; lbb- ramo esquerdo; la- átrio direito; lv- , ventrículo esquerdo; oft - via de saída; pvcs- sistema de condução ventricular periférica; ra - átrio direito; r/bb- ramo direito; scv- veia cava superior; sh - cornos do seio venoso; rv - ventrículo direito). **Fonte:** Christoffels (2009).

Classicamente, Testut-Latarjet (1949) descreve na constituição do **CEC** fibras de condução, células miocárdicas modificadas, acompanhadas de elementos nervosos, cuja velocidade de condução é dez vezes mais rápida do que a das **FT**. Considerado como um cordão muscular junto ao septo interventricular, desde o segmento atrioventricular, o **FAV** está envolvido por uma bainha de tecido conjuntivo, que constitui um verdadeiro espaço linfático por todo o sistema atrioventricular. No ventrículo direito, o ramo do **FAV** segue na direção do pilar anterior do músculo papilar anterior, através da trabécula septomarginal (“banda moderadora”). A partir daí, ele forma as **FP**, que se estendem sobre as trabéculas cárneas, as cristas das colunas musculares e nos vértices dos músculos papilares. No ventrículo esquerdo, o ramo do **FAV** apresenta-se logo abaixo do endocárdio, como um cordão achatado que se divide em ramos anterior e posterior, e constitui as

FP, semelhante ao lado direito. Especialmente à esquerda, as fibras terminais do FAV podem formar "falsas cordas tendíneas", que se estendem de uma parede à outra do ventrículo (**figura 17**).

Figura 17: Complexo Estimulante do Coração (CEC): O.D.: átrio direito; O.G.: átrio esquerdo; V.D.: Ventrículo direito; V.G.: ventrículo esquerdo. 1: Nó sinoatrial; 2 e 3: nó atrioventricular 4: fascículo atrioventricular (Feixe de His). 5: ramo direito do feixe atrioventricular, 6: ramo esquerdo do fascículo atrioventricular; 8': ramos subendocárdicos (fibras de Purkinje). **Fonte:** Testut- Latarjet (1949).

2.6. HISTOLOGIA DO MIOCÁRDIO: AS FIBRAS DE PURKINJE (**FP**) E SUA JUNÇÃO COM A MUSCULATURA DE TRABALHO (**FT**).

Os ramos subendocárdicos foram descobertos pelo médico, anatomista e fisiologista austro-húngaro Jan Evangelista Purkyně (Purkinje), em 1845 (citado por ELIŠKA, 2006). Tawara, em 1906, (citado por ELIŠKA, 2006) descreveu em detalhes a estrutura celular destes ramos, mantendo o nome fibras de Purkinje.

Testut-Latarjet (1949) afirma que as **FP** possuem sarcoplasma abundante e estriações transversais menos acentuadas que as longitudinais. Estas células estabelecem comunicações com as **FT**.

As **FP** são maiores que as células do **AV**, possuem forma globosa ou alongada com um ou dois núcleos centrais, e miofibrilas escassas e restrita à periferia do citoplasma, rico em glicogênio e mitocôndrias. Após certo trajeto subendocárdico, estas fibras se tornam intramiocárdicas, fato que pode ser importante para a propagação do estímulo cardíaco nas camadas mais internas do miocárdio (STEINER, 1968, ELISKA, 2006).

Ao longo do século XX, muitos estudos ultraestruturais e fisiológicos foram

realizados para avaliar a arquitetura celular e a fisiologia da geração e propagação dos potenciais de ação nas **FP**, além de seu mecanismo de regulação destes impulsos, que contribuíram para uma melhor compreensão, diagnóstico e tratamento das mais diversas arritmias cardíacas (WEIDMANN, 1952; FOZZARD, 1966; VÍRAGH E CHALLICE, 1969; PAGE et al., 1969; THORNELL et. al., 1976, 1977, FORSGREN, et.al.,1982; OOSTHOEK et al, 1993; GOURDIE et.al, 1993). Nos anos 2000, a arquitetura destas células tem sido estudada novamente, para a construção de modelos matemáticos em computadores, para estudos biomecânicos (LE GRICE et al., 2001; ATKINSON et al., 2011).

Classicamente, se aponta, na literatura (TESTUT-LATARJET, 1949), que as **FP** apresentam conexões com as **FT** em suas partes terminais; porém poucos artigos detalham a anatomia microscópica desta junção. Embora estas junções pareçam ser semelhantes nos mamíferos, poucos estudos se dedicaram a esclarecer a junção entre as **FP e as FT** corações humanos.

Com o emprego de anticorpos que reagem especificamente com os cardiodiomiócitos, Oosthoeck et al. (1993), delinearam o **CEC** até a junção **FP- FT** em corações de bovinos e humanos. Observaram que, em bovinos, a rede intramural de **FP** atinge até cerca de 2,0 mm de distância do epicárdio. Estruturalmente, as **FP** se tornam menores, e suas miofibrilas se organizam em paralelo, resultando em uma aparência estriada, com discos intercalados em suas partes terminais. Suas reconstruções tridimensionais mostraram que, às vezes, as **FP** circundam as **FT** para com elas estabelecer junções que ocorreriam nas laterais das duas células, também detectadas nas regiões intermediárias das paredes de miocárdio. Em corações humanos não foi possível descrever com detalhes a junção **FP-FT**, aparentemente devido à inespecificidade da reação dos marcadores imuno-histoquímicos utilizados no coração bovino (**Figura 18**).

Morfologicamente, os componentes do **CEC** de mamíferos adultos exibem algumas semelhanças, embora existam diferenças entre as espécies quanto às dimensões e a amplitude de distribuição das **FP** pelo miocárdio. Em amostras de miocárdio de diferentes espécies de mamíferos tratadas com NaOH e analisadas sob microscopia eletrônica de varredura (MEV), Ono et al. (2009) classificaram as **FP** (**Figura 19**):

- Tipo I (ungulados e cetáceos) - formadas por redes de células ovais, conectadas de maneira término-terminal ou latero-lateral;
- Tipo II (carnívoros e primatas) - delicadas e intrincadas, com células predominantemente cilíndricas e com junções término terminais

- Tipo III (roedores) – são as menores células, assemelhando-se às **FT** em sua citoarquitetura.

Em corações de ungulados, Sánchez-Quintana et al. (2003) descreveram o arranjo elíptico da rede de Purkinje subendocárdica em ambos os ventrículos, de onde se originam ramos que irão constituir uma ampla malha intramural ao penetrarem nas paredes ventriculares. Essas características intramurais das **FP** não foram demonstradas no coração humano.

Outro ponto controverso em relação às **FP** é a existência de fibras ou “células de transição” (a partir de agora referidas como **T***), entre elas e as **FT**. Martinez-Palomo (1970) evidenciou, sob microscopias de luz e eletrônica de transmissão, a presença de células transicionais em cães, caracterizadas citologicamente pela sua localização subendocárdica, pequeno diâmetro, ausência de sistema T e retículo sarcoplasmático, poucas junções intercelulares especializadas e ausência de discos intercalados. Desta forma, o autor considera que a extensão e a distribuição das junções intercelulares especializadas pode ser um dos fatores responsáveis pela velocidade de condução lenta, característica da região juncional **FP-FT**.

Sánchez-Quintana et al. (2003) relataram que o arranjo de células **T*** é bem marcado no miocárdio de coelhos e porcos, o que, segundo Ono et al. (2009) e Syed et al. (2014) não foi possível de ser detectado em corações humanos. Entretanto, a presença de células **T*** permanece controversa.

Figura 18. Fotomicrografia (A) e desenho esquemático (B) do ventrículo do coração bovino evidenciando as junções entre os ramos subendocárdicos (fibras de Purkinje) e o cardiomiócitos ventriculares. O contato entre os ramos subendocárdicos (em preto) e cardiocardiomiócitos (em cinza) pode ser término-terminal de aspecto digitiforme (seta preta), ou laterolateral “en passant” (seta vermelha). O desenho representa uma reconstrução tridimensional do contato dos ramos subendocárdicos (hachurado) circundando os feixes musculares ventriculares (FT). (A- imunohistoquímica com incubação com 445-6E10. Barra de calibração: 50µm). (**Fonte:** Oosthoecket al, 1993).

Figura 19. A. Rede de fibras de Purkinje no ventrículo esquerdo de coelho através de um marcador imunoenzimático (em marrom escuro). Fonte: Atkinson etAl. (2011). B. Microscopia eletrônica de Varredura das fibras dePurkinje do coração humano. **Fonte:** Ono et al. (2009).

2.7. A ANATOMIA FUNCIONAL DOS CC

A existência dos **CC** foi relatada por Goerttler (1964) e Ferraz de Carvalho (1993), que os analisaram de acordo com os conceitos da Anatomia Funcional (**Figura 9**). Em homenagem a esses dois eminentes pesquisadores, uma pequena biografia foi anexada nos apêndices 1 e 2.

Considerando-se que as pesquisas desses dois pioneiros acerca dos **CC** foram publicadas em Anais de Congressos, e que até o presente não foi encontrada nenhuma outra referência à existência dessas estruturas, a tradução do trabalho de Goerttler será transcrita na íntegra (item 2.7.1), vindo logo a seguir os estudos de Ferraz de Carvalho (item 2.7.2).

2.7.1. A respeito de estruturas especiais no curso do sistema de condução humana - "RLS"

A estrutura fibrilar das **FP**, a natureza de sua inervação, e sua distribuição topográfica fornecem razões morfológicamente convincentes para acreditar que certas fibras específicas estariam localizadas adjacentes a elas. A condução do estímulo também poderia estar associada a outras funções mecânicas dentro da parede ventricular.

Após investigações sobre o coração da ovelha, formulo a hipótese de que estas fibras funcionariam como mecanorreceptores. Para testar a utilidade desta ideia - também sobre outras questões - escolhi o coração humano, porque nosso conhecimento, em particular da constituição das fibras do **CEC** humano ainda é extremamente pobre.

Apresento aqui os resultados de análises em 10 corações humanos recém-fixados. O material vem da parede septal do ventrículo direito. De acordo com o curso das **FP** as preparações foram cortadas em série desde o início do FAV até a banda moderadora, em grandes blocos de em 0,5-1,5cm², paralelos à superfície endocárdica.

O fato muito conhecido de que as **FP** do coração humano, assim como as de muitos outros mamíferos, são menos sarcoplasmáticas e em menor quantidade do que em ruminantes, é a parte mais difícil da investigação. No entanto, apesar desta estrutura fibrilar, apresentam-se semelhantes ao coração de ovelha. As fibrilas circundam um feixe central em muitos pontos ao longo de seu percurso. O espaço sarcoplasmático das **FP** forma trajetória helicoidal, que, dependendo do estado de contração das fibras, muitas vezes correm circularmente na forma das chamadas "ligações de anel". Todas as **FP** são acompanhadas de nervos que, em certos lugares, as envolvem fortemente.

Se consideramos que a função das **FP**, nos corações humanos e dos ruminantes (baseado no meu estudo em corações de ovelhas) seja a mesma,

elas apresentam diferenças estruturais e quantitativas, que justificaria a hipótese da presença de elementos que funcionariam como mecanorreceptores no coração humano. Assim, seria de se esperar, desde o início, que houvesse outras estruturas que poderiam assumir a função de mecanorreceptores. Das fibras do **FAV** que se direcionam à banda moderadora, muitas fibras entram na parede septal do coração humano durante seu curso. Portanto, de maneira nenhuma, todas as **FP** subendocárdicas seguem seu caminho para a banda moderadora. No entanto, elas perdem o seu caráter de **FP** no septo; então eu assumi a existência, surpreendentemente, de muitas transições para as **FT**. Mas esta suposição teve que ser revisada porque elas mostram características especiais, claramente evidentes nesta avaliação. Estas estruturas de transição formam redes de malhas seguindo as **FP**, e estabelecem relações características incomuns com vasos subendocárdicos. Estas são, portanto, fibras musculares específicas constituintes do **CEC**, que, no entanto, não são mais **FP**.

Notam-se, em primeiro lugar, as redes de fibras musculares, que se assemelham ao tecido enovelado junto às **FP** e, em seguida surgem delas numerosas 'vagens ou manguitos', envolvendo grandes vasos linfáticos. Estas estruturas incomuns são encontradas apenas em uma área perilinfática muito estreita, com 300-500 μm de espessura sob o endocárdio. Estranhamente, elas nunca foram descritas.

As fibras musculares sobre as quais esses vasos linfáticos passam são dispostas de maneira helicoidal e formam - a partir de vários feixes de sustentação longitudinais externos - uma rede cujas malhas longitudinais alinhadas na direção do curso do linfático. Em torno deste vaso central, constituído por um tubo endotelial, existe um espaço perilinfático opticamente vazio, cuja parede externa consiste nos manguitos acima mencionados. Estas estruturas peculiares são evidentemente órgãos que possuem aparente função mecânica. Se as fibras destes manguitos pertencerem ao **CEC**, então, em cada caso, a extremidade proximal de cada fibra deveria primeiramente ser excitada. Uma orientação polar clara do caminho da fibra realmente corresponderia a essa ideia.

Ao seccionar um 'manguito' na direção de seu eixo, pode-se ver que todas as fibras irradiam o feixe de suporte externo em uma direção para dentro da rede. Assim, o comportamento mecânico-funcional do manguito em sua

contração deve estar diretamente relacionado ao processo de condução da excitação. A primeira extremidade excitada da fibra é o '*punctum fixum*', no encurtamento do sistema. Isso, portanto, ocorre na direção oposta à direção em que a excitação se espalha.

Somente os grandes troncos linfáticos possuem esses manguitos 'abertos', os quais, em sua contração, mantêm a luz do vaso e o espaço perilinfático abertos. Por outro lado, os vasos linfáticos menores, que, isolados ou às vezes unidos em grupos, conduzem aos vasos maiores, têm manguitos 'fechados', que possuem aproximadamente a forma de tubos de ensaio. Estes vasos linfáticos têm sua própria parede de fibras musculares cardíacas helicoidais, que vêm do conjunto de fibras dos manguitos abertos (**Figura 20**).

Figura 20. A. Representação esquemática da estrutura do "corpúsculo" do núcleo subendocárdico -CC. No centro, na parte superior e à direita, um manguito "aberto" com vaso linfático central. As fibras formam, a partir do feixe de suporte externo, uma rede polar (ver setas). Manguitos "fechados" são mostrados na parte inferior e superior esquerda. B. Coração humano, manguito "fechado", adjacente ao ramo de uma artéria logo abaixo do endocárdio. Secção paralela à superfície endocárdica da parede do septo direito. E-H de acordo com HEIDENHAIS. Mag. 220X. C. Coração. Humano. Espaço subendocárdico. Corte paralelo à parede do septo direito. Parte do hemisfério de um tronco linfático maior é circundada por um espaço perilinfático. As fibras do manguito estendem-se a partir de uma pluralidade de fibras de suporte externas visíveis que correm na direção das paredes do vaso. Ampliado 230 vezes. **Fonte:** Goerttler (1964).

Quanto à inervação, os nervos cardíacos atuam no mecanismo mecanorreceptor exercido pelos **CC**, onde numerosas células ganglionares multipolares também estão localizadas imediatamente adjacentes à parede desses órgãos (**Figura 21**).

A suposição é óbvia de que o estímulo do alongamento do reflexo regulador nervoso é iniciado pelos músculos que trabalham, além da transdução do estímulo miogênico suprido pelo nervo motor e que é capaz de regular a automação do trabalho do coração de acordo com diferentes condições. Como a musculatura do manguito, que está diretamente ligada ao **CEC** já se contraiu antes da sístole, as **FT** ainda podem receber estímulos nervosos a partir da sístole, pelo estiramento da musculatura ventricular. Os fisiologistas há muito suspeitam que exista esse mecanismo; porém, os receptores correspondentes nunca foram detectados. A prova decisiva de que as estruturas que tenho visto funcionam como receptores poderiam ser encontradas em experimentos fisiológicos.

“Enquanto esta decisão ainda estiver pendente, minha ideia pode ser apontada como uma hipótese de trabalho legítima. A questão de saber se a contração das **FT** é aumentada pela transmissão do estímulo miogênico, com uma participação significativa do sistema nervoso nessa tarefa, é uma questão nova”.

Figura 21. Coração. Espaço subendocárdico humano. Corte paralelo à superfície endocárdica do septo direito. Um grupo de 3 "manguitos fechados". Os ramos nervosos abrangem as fibras musculares da vagem. Você também pode ver seus ramos mais finos no interior da floresta muscular. Coloração impregnação de prata segundo Golgi. Ampliada 275 vezes. **Fonte:** Goerttler (1964).

2.7.2. Sobre um dispositivo intercalado entre as musculaturas de trabalho e de condução de estímulos no coração humano (CARVALHO, 1993)

Os estudos sobre os **CC** baseados nas descrições de Goerttler foram retomados em nosso meio por Ferraz de Carvalho em cortes seriados de corações humanos e utilizando a microscopia eletrônica de varredura (**MEV**). Verificou que tais dispositivos estão formados por complexos novos de células musculares cardíacas, os quais também considerou serem formados por **T***, que se torcem em torno de vênulas e vasos linfáticos.

Por exibirem características morfológicas entre as **FT** e as **FP**, os **CC** são confundidas por alguns autores com aquelas encontradas na miocardiopatia hipertrófica. Todavia, as **TR** constituem um enovelado de aspecto claviforme, os **CC**, com uma dilatação globosa (ou fusiforme) bem delimitada, e que se continua por uma espécie de pedículo com as **FT**. A disposição espacial deste arranjo pode ser indiretamente mais bem observada e analisada pelo estroma colágeno que o permeia e o delimita.

Considerando-se que os **CC**, segundo Goerttler, seriam providos de fibras nervosas, conclui-se que esses elementos devem ser considerados quando do estudo da fisiologia da condução de estímulos cardíacos (**Figura 22**).

Figura 22. Imagens originais do trabalho do prof. Claudio Ferraz de Carvalho, de 1993. A. Microscopia de luz. B. MEV.

2.7.2. Repercussão do artigo de Goerttler

Curiosamente, os **CC** descritos por Goerttler não foram citados na literatura que se seguiu após a sua publicação, com exceção do livro “HerZ und herznahe Gefäße” (Anatomia Funcional do Coração), de Borst et al (1978), que faz a seguinte alusão a essas estruturas:

“A formação da excitação e a sua transmissão nas **FT** ocorre somente através da musculatura específica, novamente posta em dúvida, uma vez que estudos experimentais mostraram a importância funcional do alongamento do miocárdio. Goerttler descreveu a presença de mecanorreceptores nas **FP** classificando as fibras nervosas que as rodeiam como fibras medulares de classe B e A, provavelmente aferentes (PUFF e REIMANN, 1965, PUFF, 1976, WIRTZ, 1968). Tais observações forneceriam a base morfológica para a hipótese da existência de arcos reflexos diretos curtos na estrutura cardíaca, capazes de influenciar o processo de contração sem o envolvimento dos nervos extracardíacos. Isso se torna particularmente interessante para o problema da adaptabilidade de corações transplantados para diferentes cargas”.

Puff, no livro *Herzkrankheiten (Doença Cardíaca)*, de 1982, faz referência aos achados de Goerttler no capítulo *Funktionelle Anatomie des Herzens* (Anatomia Funcional do Coração), através da seguinte citação:

“Goerttler foi capaz de detectar mecanorreceptores nas fibras de Purkinje subdendocárdicas periféricas. Miller (1964) encontrou receptores de expansão e pressão nas câmaras e válvulas. Assim, esses plexos receptores observados na região dos óstios, veia cava e paredes posteriores dos átrios são descritos e interpretados como substrato anatômico de um arco reflexo cardíaco. Uma segunda rede seria formada a partir dos nervos espinais e distribuída regularmente. As terminações nervosas aferentes parecem consistir em terminações compactas com formações de tufos, com forma semelhante a ‘fusos neuromusculares’, localizados exclusivamente no miocárdio”.

2.8. PATOLOGIAS CARDÍACAS QUE LEVAM À DESORGANIZAÇÃO DO CURSO DAS FIBRAS MIOCÁRDICAS

Alterações na estrutura e organização das fibras miocárdicas são observadas nos diferentes tipos de patologias, conhecidas como cardiomiopatias. Visto que os corpúsculos cardíacos poderiam ser interpretados erroneamente como alterações patológicas, esta pesquisa relata resumidamente algumas alterações do miocárdio ventricular que poderiam ser confundidas com os **CC**.

2.8.1. Fibrose miocárdica

Após um evento isquêmico no miocárdio (infarto), as fibras miocárdicas sofrem necrose e são substituídas por um tecido fibroso. Whittaker et al. (1989) evidenciaram que o colágeno cicatricial se apresenta de maneira organizada, não aleatória e com predomínio de colágeno tipo I. O colágeno tipo III, presente nos estágios iniciais da cicatrização, é capaz de fornecer uma estrutura para o posterior alinhamento de fibras do tipo I. Quando o colágeno se apresenta desorganizado na cicatriz, a tendência de uma cura “patológica” tende a ser estabelecida, como, por exemplo, durante a formação de aneurismas ventriculares (dilatação da parede ventricular com afinamento de sua parede). Em contraste com a estrutura organizada da cicatriz, observa-se um desarranjo de células musculares adjacentes à cicatriz, indicativo de que o efeito do infarto do miocárdio se estende além da necrose muscular, para afetar células que sobrevivem à isquemia, determinando alterações como as arritmias cardíacas (BURKE E VIRMANI, 2007). - **Figura 23.**

Figura 23. Cicatrização do infarto do miocárdio, características histológicas. (A) infarto de nove dias, com área de necrose (inferior) e inflamação (topo). infiltrado inflamatório composto principalmente de linfócitos e macrófagos. (B) infarto de dezenove dias, com crescimento de fibroblastos. **Fonte:** Burke e Virmani (2007).

2.8.2. Febre Reumática

Foi Aschoff (1904) quem inicialmente descreveu as características histomorfológicas dos nódulos granulomatosos, que levam seu nome e caracterizam a febre reumática aguda (WEDUN E MCGUIRE, 1963). Tais estruturas são mais frequentemente vistas no miocárdio das regiões posteriores do átrio e do ventrículo esquerdos, bem como no septo ventricular, e, raramente, nos músculos papilares (FREANTE E HOPKINS, 1997). Constituídas por material fibrinoide composto por proteínas plasmáticas e imunoglobulinas específicas capazes de reagir de forma cruzada com substratos cardíacos nativos, essas proteínas são englobadas inicialmente por números variados de neutrófilos, linfócitos e plasmócitos. Posteriormente, surgem as células de Anitschkow (semelhantes a macrófagos) que fagocitam o material e o separam em focos individuais. Muitas dessas células são vistas envoltas por fileiras concêntricas bem organizadas de células mononucleares, principalmente da linhagem de células T auxiliares. Essa configuração granulomatosa típica se completa com células gigantes e, muitas vezes, multinucleadas, as células de Aschoff (talvez derivadas de células Anitschkow).

Longe de ter um ponto final estático e bem definido, com o tempo esse processo sofre uma maturação adicional que resulta em um espectro de cicatrizes de idades variadas, em que a produção fibroblástica de matriz de colágeno tipicamente obscurece os focos granulomatosos (FREANTE e HOPKINS, 1997).

Wedun e Mcguire (1963) indicaram que a topografia da distribuição dos órgãos de Aschoff segue de perto a dos canais linfáticos descritos por Roberts (1959). Um estudo mais detalhado sugeriu que o próprio corpo de Aschoff pode representar um canal linfático doente, enfim, convertido em um granuloma sólido, às vezes com um núcleo central de linfa precipitada e necrótica (**Figura 24**).

Figura 24: A. Corpo de Aschoff formado a partir de vasolinfático cortado em seção transversal com estrutura rósea. x 175. B. Corpo de Aschoff formado por canais linfáticos cortados em seção longitudinal apresentando "fitas" paralelas de células x 175. Fonte: Wedun e McGuire (1963).

2.8.3. Cardiomiopatia Dilatada (CmD)

Ocorre geralmente em patologias que, cronicamente, aumentam o débito cardíaco, como na insuficiência cardíaca congestiva.

Segundo Raduet al. (2012), na maioria das vezes, as fibras miocárdicas estão mais alongadas do que hipertrofiadas. As células do miocárdio apresentam padrões de coloração variáveis devido a alterações nas estruturas intracitoplasmáticas. Uma atenuação das miofibrilas foi a observação mais comum. Em algumas células miocárdicas, a redução de miofibrilas pareceu relativamente homogênea, traduzida em redução da intensidade de coloração e atenuação de miofibrilas, enquanto, em outras células, a redução de miofibrilas foi heterogênea, resultando em um padrão sarcoplasmático vacuolar.

Outra alteração sarcoplasmática, presente em muitos casos, foi o acúmulo de grânulos amarelos de 1-2 μ m na coloração com Hematoxilina- Eosina, principalmente em um padrão perinuclear. Do ponto de vista histológico, esses grânulos poderiam ser grânulos de lipofuscina, um pigmento de desgaste que se acumula no sofrimento ou no envelhecimento das células. Mudanças nucleares também foram bastante comuns. Na maioria das vezes, encontram-se núcleos deformados, torcidos, hiper cromáticos, com a cromatina disposta em um padrão irregular; às vezes, foram observados núcleos picnóticos com cromatina organizada em blocos de desintegração homogêneos.

A alteração do tecido conjuntivo do miocárdio é, por vezes, significativa e, por vezes, pouco perceptível. A mudança mais frequente e constante nessa estrutura foi o surgimento e desenvolvimento do processo de fibrilogênese do colágeno. Nos estágios iniciais, esse processo foi relatado por alterações histológicas e imuno-histoquímicas do miocárdio na cardiomiopatia dilatada, sendo mais intenso nas áreas perivasculares, o que poderia ser explicado pela crescente atividade de síntese dos fibroblastos presentes neste espaço.

Nos estágios avançados da cardiomiopatia dilatada, essa fibrilogênese também está presente nos espaços entre os feixes musculares, bem como no interstício interfibrilar. Nesse nível, a fibrilogênese do colágeno se expande progressivamente, dissociando as fibras do músculo cardíaco, isolando-as das vizinhas e, finalmente, destruindo-as. Assim, os cardiomiócitos foram substituídos por áreas extensas de fibras de colágeno, constituindo verdadeira miocardiosclerose (**Figura 25**).

Figura 25. Cardiomiopatia dilatada. A. Cardiomiócitos com redução marcada e desigual de miofibrilas e aparência irregular do sarcoplasma (coloração HE, $\times 100$). B. Fibrilogênese miocárdica (HE, $\times 200$). **Fonte:** Radu et al (2012)

2.8.4. Cardiomiopatia Hipertrófica (CmH)

Em 1958, Teare descreveu hipertrofia ventricular esquerda assimétrica em vários membros de uma mesma família que morreram subitamente. Desde esta descrição, a cardiomiopatia hipertrófica é agora considerada uma doença familiar caracterizada morfológicamente por hipertrofia sem explicação, e, em nível histológico, por desarranjo de cardiomiócitos, fibrose e anormalidades dos pequenos vasos intramiocárdicos. À medida que a genética molecular da doença se revela, é cada vez mais importante entender a patologia básica e a interação entre desarranjo, fibrose e doença de pequenos vasos (VARNAVA et al, 2000).

A cardiomiopatia hipertrófica (**CmH**) é uma doença genética autossômica dominante comum com uma prevalência de 1:500 em uma

população geral de adultos jovens saudáveis. A penetração desta doença é incompleta e relacionada com a idade. Consequentemente, a CmH pode se apresentar em qualquer idade e pode ser detectada na infância, durante a infância e a adolescência, ou como um achado coincidente na autópsia de idosos (HUGHES, 2004).

A **CmH** é caracterizada macroscopicamente pela hipertrofia ventricular esquerda que pode ser assimétrica ou simétrica. Teare (1958) verificou na **CmH** um espessamento do septo anterior basal, com deslocamento anterior concomitante dos músculos papilares e dos folhetos mitrais, com coaptação ocorrendo no corpo dos folhetos, que levam, efetivamente, a obliterar a via de saída do ventrículo esquerdo, antes do fim da sístole, levando a obstrução subaórtica. Com o tempo, a fibrose endocárdica ocorre sobre o septo imediatamente subjacente à valva aórtica, levando à formação de uma lesão de impacto mitral subaórtica. O espessamento endocárdico difuso não é uma característica específica da CmH e pode ocorrer em corações anormais com diversas etiologias.

A histologia continua sendo a base do diagnóstico da **CmH**. As marcas patológicas são hipertrofia miocitária e desarranjo, juntamente com a expansão do compartimento de colágeno intersticial. O cardiomiócito de trabalho possui uma largura normal de 10-15 μm e um comprimento de até 100 μm , mas na **CmH** há hipertrofia miocitária, que é máxima na região subendocárdica. O desarranjo de cardiomiócitos é caracterizado pela desorganização arquitetural do miocárdio, na qual cardiomiócitos hipertrofiados adjacentes são alinhados perpendicularmente ou obliquamente um ao outro em torno dos núcleos centrais de colágeno, em uma configuração em “espinha de peixe” ou “cata-vento” (HUGHES, 2004). A adiposidade intersticial é frequentemente observada dentro desses focos de miocárdio juncional desorganizado e é uma característica útil de diagnóstico.

Os diferentes padrões histológicos de desarranjo miocárdico não têm significado para o prognóstico. No miócito normal, o núcleo é geralmente único e central. Em contraste, a **CmH** é caracterizada por núcleos de cardiomiócitos bizarros, que exibem ampliação nuclear, pleomorfismo e hiper cromasia. Dentro do cardiomiócito, há uma arquitetura miofibrilar desorganizada, que pode ser

acentuada por uma coloração de hematoxilina de ácido fosfotúngstico (**Figura 26-A**).

Uma armadilha comum ao diagnóstico é interpretar erroneamente a desordem dos cardiomiócitos, que ocorre quando as paredes anterior e posterior do ventrículo direito se interdigitam com o septo. Esses pequenos focos compartilham a mesma desorganização arquitetural da **CmH**, mas carecem de outras características histológicas, como a hipertrofia miocitária, o aumento nuclear e o pleomorfismo (HUGHES, 2004) (**Figura 26 B**).

A **CmH** também é caracterizada por um notável aumento no tecido conjuntivo intersticial, com alteração na morfologia da fibra colágena. A fibrose pode ser pericelular, irregular ou extensa, e é frequentemente mais grave no septo ventricular do que na parede livre do ventrículo esquerdo. Em alguns casos, esta fibrose de substituição pode ser tão extensa que pode mascarar a desordem subjacente dos cardiomiócitos (HUGHES, 2004).

As artérias e capilares intramiocárdicos também exibem mudanças distintas na **CmH** e podem fornecer um mecanismo tanto para redução da reserva de fluxo coronariano quanto para fibrose. Doenças de pequenos vasos em indivíduos com **CmH** também pode contribuir para a fibrose de substituição, o que leva à fase dilatada da **CmH**.

Figura 26. A. Desordem miocitária na cardiomiopatia hipertrófica. O desarranjo é caracterizado por cardiomiócitos dispostos obliqua e perpendicularmente ao redor de focos de colágeno intersticial em um padrão de “espinha de peixe”. B. Pode ocorrer desarranjo dos cardiomiócitos focais onde a parede livre do ventrículo direito interdigita-se com o septo e pode ser mal interpretada como cardiomiopatia hipertrófica. A presença de adiposidade intersticial em estreita associação com esses focos de desarranjo fornece uma indicação útil de que o miocárdio da vizinhança do ventrículo direito foi amostrado inadvertidamente. **Fonte:** Hughes (2004).

2.8.5. ardiomiopatia Chagásica (CmC)

Devido à alta prevalência da infestação pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* no Brasil, a *Cardiomiopatia Chagásica (CmC)* também será aqui avaliada, uma vez que as alterações que promove poderiam estar presentes nos espécimes utilizados na presente pesquisa.

Segundo Marin-Neto et al (1999), na **CmC**, a miocardite aguda é intensa e difusa, com a ocorrência de necrose miocitolítica, edema, vasculite e infiltrado inflamatório, de natureza mono e polimorfonuclear. Uma trombose mural pode complicar o processo inflamatório, que se estende até o endocárdio. Há também envolvimento do sistema de condução e dos plexos nervosos intramurais e extracardiácos.

Na fase crônica, em cerca de 50% dos pacientes autopsiados, encontra-se trombose mural em vários estágios de organização, envolvendo igualmente as câmaras direitas e esquerdas.

A lesão mais específica é o aneurisma apical, descrito, em um estudo, em 52% de 1.078 pacientes autopsiados. Esta lesão não apresenta a típica fibrose que costuma ocorrer em aneurismas de origem isquêmica e, muito raramente se rompe. Não se observa boa correlação entre a prevalência de aneurisma apical, idade e peso cardíaco.

O estudo histológico da miocardite crônica evidenciadegeneração e necrose miocitária focal, associada a infiltrados inflamatórios de tipo mononuclear. Estas anormalidades têm sido tradicionalmente interpretadas como independentes de parasitismo direto das fibras miocárdicas, porque o *T. cruzi* é raramente encontrado. Fibrose focal, coalescente, constitui feição mais evidente no miocárdio e no **CEC**. As alterações eletrocardiográficas correlacionam-se com o envolvimento inflamatório e de fibrose reparativa do ramo direito e do fascículo anterossuperior esquerdo (**Figura 27**).

Distúrbios microvasculares, descritos em modelos experimentais, consistem em rarefação capilar, edema intersticial, agregados plaquetários e espessamento da membrana basal vascular. A depleção neuronal intracardiaca e a degeneração dos plexos nervosos ocorrem de modo intenso e típico na forma crônica da cardiopatia chagásica. Contudo, não há correlação entre a

intensidade da agressão neuronal e o grau de dilatação cardíaca ou outros sinais de miocardite na fase crônica da moléstia.

Figura 27: Visão microscópica da bifurcação do fascículo atrioventricular mostrando fibrose segmentar (asterisco) na origem do ramo direito (tricroômico de Masson, ampliação objetiva: 2,53).
Fonte: Iguchi (2003)

3. OBJETIVOS

3.1. GERAL

Detectar a presença dos corpúsculos cardíacos (**CC**).

3.2. ESPECÍFICOS

Estabelecer, com o uso de técnicas de microscopias de luz e eletrônica de varredura, além da técnica de microplastinação:

- As estruturas presentes na constituição dos **CC** (fibras de miocárdio, vasos, nervos);
- O arranjo tridimensional das fibras de miocárdio nas diferentes formas dos **CC**.
- As possíveis implicações fisiológicas dos CC na condução e propagação do impulso cardíaco para a musculatura ventricular, sob o ponto de vista da anatomia funcional.

4. JUSTIFICATIVA

Embora importantes para a propagação do impulso cardíaco pelo miocárdio, muitos detalhes sobre as fibras de Purkinje (**FP**) e suas relações com a musculatura de trabalho (**FT**) permanecem desconhecidos, detalhes que podem afetar a compreensão da propagação das ondas elétricas em todo o órgão (BEHRADFAR et al, 2014). Além disso, mesmo os métodos que reconstruíram com sucesso a topologia da rede subendocárdica não foram capazes de mapear a inserção do sistema de Purkinje no miocárdio, onde ele forma as chamadas junções **FP-FT** que são responsáveis pela ativação da musculatura ventricular no coração humano (OOSTHOEK et al, 1993).

Dentre as doenças relacionadas à região subendocárdica, destaca-se a “Morte cardíaca súbita”, definida como aquela que ocorre dentro de uma hora após o início dos sintomas, caracterizando um problema de saúde pública de grande magnitude. Tal condição afeta cerca de 300.000 pessoas por ano nos EUA, com 80% dos casos relacionados à oclusão de uma ou mais artérias coronarianas subepicárdicas (doença isquêmica coronariana), determinante do infarto agudo do miocárdio – IAM (STEINER E HASIN, 2011). Classicamente, a redução do fluxo sanguíneo ou de atividade metabólica, ou ambos, leva à lesão irreversível de cardiomiócitos isquêmicos ocorrendo, primeiramente, na zona subendocárdica e, por último, na zona subepicárdica. Esta onda transmural de morte celular tem início na região subendocárdica entre 15 e 30 minutos após o início da isquemia, e a extensão transmural final de um infarto é estabelecida por três a seis horas depois da oclusão coronariana completa (REIMER e IDEKER, 1987).

Dentre as arritmias cardíacas, as mais comuns associadas ao IAM são as taquiarritmias ventriculares, em especial a taquicardia ventricular sustentada e a fibrilação ventricular (BHAR-AMATO et al (2017). Resumidamente, após a cessação da entrada de oxigênio na célula, ocorre a glicólise anaeróbia com liberação de ácido láctico, que marca a próxima fase, resultando em baixo teor de glicogênio e alto conteúdo intracelular de ácido láctico, redução dos níveis de ATP para menos de 10%, sobrecarga de sódio e cálcio e maior acúmulo de potássio extracelular. Oscilações espontâneas de cálcio desencadeiam focos ectópicos de despolarização ventricular, desencadeando um ritmo caótico e não efetivo da

circulação (BHAR-AMATO et al, 2017). Duas semanas após a necrose celular, começa a se formar um tecido fibrocicatricial, onde as **FP**, na borda da cicatriz, são apontadas como a fonte de diversas arritmias ventriculares, seja por alterações no mecanismo de despolarização, seja através de criação de circuitos anômalos de condução cardíaca, os “circuitos de reentrada” (BHAR-AMATO et al, 2017).

Arritmias cardíacas ocorrem também em indivíduos com ausência de história de doença coronariana isquêmica. Aproximadamente 10% a 20% dos casos de taquicardia ventricular idiopática monomórfica sustentada ocorrem em corações estruturalmente de aparência normal. Frequentemente, são de origem focal, relacionadas à **FP** (SÁNCHEZ-QUINTANA et al, 2015). Contrações ventriculares prematuras, taquicardias ventriculares e batimentos iniciais para fibrilação ventricular foram localizados ao nível das vias de saída dos ventrículos direito e esquerdo, com a maioria das taquicardias da via de saída do ventrículo direito originando-se nas faces superior, septal e anterior do infundíbulo, logo abaixo da válvula pulmonar (SÁNCHEZ-QUINTANA et al, 2015).

As razões até aqui apresentadas justificariam um estudo mais acurado da região subendocárdica, em especial a relação entre as **FP** e **FT**. Goerttler, em 1964, propôs a existência de formações enoveladas de células miocárdicas envolvendo vasos linfáticos ou “corpúsculos cardíacos” (**CC**), entre as fibras de Purkinje e a musculatura de trabalho, que teriam a função de mecanorreceptores, e, através de sua contração e relaxamento, informariam o grau de contração durante a sístole e a diástole.

Pretende-se, nesta pesquisa, caracterizar a presença dos corpúsculos cardíacos (**CC**), estabelecer sua topografia e constituintes principais. A caracterização destas estruturas poderia estabelecer bases morfológicas para a compreensão dos mecanismos de condução do impulso cardíaco na musculatura ventricular. Patologias, como por exemplo, o infarto agudo do miocárdio (**IAM**), afetariam estas estruturas subendocárdicas, levando-as à produção de arritmias cardíacas ventriculares potencialmente fatais.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi desenvolvido no Laboratório de Anatomia Funcional aplicada à Clínica e à Cirurgia (LAFACC) do Departamento de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP), tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do ICB/USP (parecer n.2.519.121), e do Comitê de Ética no Uso de Animais – CEUA – da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP (691850817).

5.1. OBTENÇÃO DOS ESPÉCIMES

Foram utilizados 15 corações de indivíduos adultos de ambos os sexos, previamente fixados em solução de formaldeído a 10%, oriundos do acervo didático do Departamento de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, considerados saudáveis do ponto de vista macroscópico, ou seja, sem alterações congênicas ou patológicas evidentes, portadores de cirurgias cardíacas prévias ou de próteses valvulares.

Em seguida, retirou-se, de todos os espécimes, blocos com cerca de 2cm² dos ventrículos esquerdo e direito, estes últimos incluindo a parede anterior junto ao ápice, ao septo interventricular e à trabécula septomarginal (ou “banda moderadora”), de acordo com Goerttler (1964). (**Figura 28**).

Figura 28. Fotografias da obtenção dos blocos das paredes ventriculares direita (A) e esquerda (B). à direita, a orientação dos espécimes. (V- ventrículo; S- Superior; A- ápice; E- esquerdo; D- direito).

5.2. MICROSCOPIA DE LUZ (ML)

Os blocos direito e esquerdo de nove corações foram submetidos a cortes seriados de 4,0 μm com orientações paralela e transversal em relação à superfície do endocárdio e corados pelas técnicas da hematoxilina-eosina (Mayer, 1903, citado por MOLINARO, 2010), Tricrômico de Masson (Masson, 1929, citado em MOLINARO, 2010), e violeta de cresil (NISSL, 1984, citado em GEILSER et al, 2002 E KÁDÁR et al, 2009). Espécimes corados pelo método do picrosirius red (JUNQUEIRA ET AL, 1979) foram analisados sob a luz polarizada. As fotografias foram obtidas através de um microscópio binocular acoplado a um sistema de imagens (Carl Zeiss Microimaging, Axioscope 40) e câmera AxioCam, ligados ao software de quantificação Axiovision Rel 4.8 (Zeiss). **(Figura 29).**

Figura 29. Fotomicrografias de cortes de miocárdio corados pela HE (A), tricrômico de Masson (B), sem coloração (C) e corados pelo picrosirius (D). (C, D analisados sob a luz polarizada). (Barra de calibração: A- 20 μm , B- 200 μm , C,D- 100 μm)

5.3. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

Para esse procedimento, foram utilizados os blocos direito e esquerdo de cinco corações. Inicialmente, os espécimes foram lavados em água corrente por um período de 24 horas, fixados por 8 horas a 4°C em solução de Karnovsky modificada (glutaraldeído a 2,5% e paraformaldeído a 2% em PBS a 0,1 M, pH 7,3). Em seguida, foram lavados em água destilada a 4°C por 12 horas, pós- fixados em solução de tetróxido de ósmio (OsO₄) a 1% por 2 horas a 4°C, lavados em água destilada e desidratados em série crescente de álcoois (do 70% ao absoluto).

Os blocos direito e esquerdo de três corações foram incluídos em Tissue Tech®, resfriados a -30°C, e submetidos a cortes transversais ou paralelos à parede endocárdica, em um criostato (LEICA, CM 1850), para a análise da superfície de corte. Após a imersão dos blocos direito e esquerdo de dois corações em nitrogênio líquido, estes foram submetidos à técnica de criofratura, segundo Tanaka (1972) citado por Tokunaga et al (1974).

Todos os espécimes foram secados utilizando-se dióxido de carbono líquido (Balzers, CPD-030), montados em bases metálicas apropriadas, cobertos com íons de ouro (Balzers, SCD-040), e examinados em microscópio eletrônico de varredura (Leo 435 VP), segundo o protocolo preconizado por Castro, 2002 (**Figura 30**).

Figura 30. Eletronmicrografias de varredura obtidas de espécimes submetidos à criofratura (A) e a cortes de criostato (B). (Barra de calibração: A,B - 30 µm).

5.4. MICROPLASTINAÇÃO

Os blocos direito de um coração foram submetidos à técnica de microplastinação, no laboratório de Plastinação da Universidade de Toledo – Ohio - EUA, sob a orientação do Dr. Carlos Augusto C. Baptista, Professor Emérito daquela Universidade.

Brevemente, a plastinação é um método de preservação de material biológico onde a água e os lipídios dos tecidos são substituídos por polímeros curáveis (em especial as resinas de silicone, epóxi e poliéster), o que resulta em espécimes rígidos, secos e duráveis (Von Hagens 1979, 1987). Sora et. Al (2004), produziu fatias ultrafinas (< 1,0 mm de espessura) utilizando uma modificação da técnica de plastinação de fatias originalmente desenvolvida por Von Hagens (1979). Ottone (2019) denominou a técnica de *microplastinação*, termo utilizado aqui para diferenciar da platinação de fatias espessas. A técnica utilizada nas amostras deste trabalho foi realizada de acordo com este último autor.

Desta forma, os blocos foram fixados em formaldeído a 10% e desidratados por aproximadamente 12 dias com acetona (100%) a -25 ° C, período no qual se procedeu a três trocas, com a concentração superior a 99,5%. Depois de submetidas a um processo de desengorduramento, utilizando-se o cloreto de metileno por um período de 4 a 7 dias, as amostras foram imersas em uma “mistura de impregnação”, que consiste em três componentes da BIODUR®: resina epóxi E12, 100 partes por peso; endurecedor E6, 50 partes por peso, e catalisador E600, 0,2 partes por peso. A seguir, foram colocadas em uma câmara de vácuo acoplada em uma estufa (ACCuTemp-09s, Across International), iniciando-se o processo de impregnação a 30°C; posteriormente mantido por 48 horas a 60°C, e terminando no quinto dia de impregnação.

Com o auxílio de uma serra de diamante de baixa velocidade (Buehler Ltd. ISOMET®), os blocos foram submetidos a cortes de 250 µm de espessura paralelos (tangenciais) e perpendiculares (transversais) à superfície endocárdica. Como os cortes assim obtidos se apresentam opacos, eles foram alinhados lado a lado e reincluídos em uma placa de resina epóxi E12 que foi levada mantida em uma estufa adaptada a uma câmara de vácuo, com o intuito de tornar a placa transparente e permitir a visualização das fibras musculares nos cortes **(Figura 31)**

Figura 31. Etapas da técnica de microplastinação. A. Inclusão das amostras na mistura de impregnação; B- Câmara de vácuo acoplada a uma estufa; C- Bloco submetido a cortes, em serra de diamante; D- Placa de resina contendo os cortes alinhados.

6. RESULTADOS

A análise dos blocos das paredes ventriculares direita e esquerda através da **ML**, **MEV**, e da microplastinação permitiu as observações a seguir.

Inicialmente, embora com diferentes espessuras, verificou-se, tanto nas paredes do **VD** quanto do **VE**, a disposição em camadas dos seus elementos constituintes, mais compactadas no **VE** (**Figura 32**).

Figura 32. Eletronmicrografia de varredura das paredes dos ventrículos. Comparar as diferentes compactações das camadas de miocárdio do VD (A), e do VE (B). (Barra de calibração: 100 μ m).

Desta forma, a partir do endocárdio, foram detectadas as camadas de **FP** e **FT**, assim como suas interrelações (**Figura 33**).

Figura 33. Fotomicrografia da parede anterior apical do VD. A. Corte transversal à superfície do endocárdio (seta), evidenciando a camada de fibras de Purkinje (FP) que progressivamente se converte em fibras semelhantes às de trabalho (*). Técnica: Tricrômico de Masson. Barra de calibração 500 μ m).

Em todos os cortes da parede ventricular direita (tanto paralelos quanto tangenciais à superfície do endocárdio), preparados pelas diferentes técnicas, foram encontrados, próximos à camada subendocárdica, grupamentos musculares de disposição enovelada, os **CC**. Estruturalmente formados por fibras musculares obliquas e helicoidais, estavam interpostos entre as camadas de fibras paralelas adjacentes. No presente estudo, essas estruturas não foram detectadas nas paredes do ventrículo esquerdo (**Figura 34**).

Figura 34. A, B. Fotomicrografias das camadas de miocárdio dos ventrículos direito (A) e esquerdo (B). Notar a presença de um **CC** formado por fibras helicoidais oblíqua e horizontal (A) e a ausência destes no ventrículo esquerdo (B). (Tricômico de Masson. Barra da calibração:100 μ m). **C**, **D**. Eletronmicrografias de varredura das camadas de miocárdio dos ventrículos direito (C) e esquerdo. (D). Observar o **CC** na região subendocárdica delimitado pela linha pontilhada. C), e não detectado no ventrículo esquerdo (D). (Barra de calibração:100 μ m).

Paralelos à superfície endocárdica de onde distam entre 200 e 500 μ m, alguns dos **CC** caracterizaram-se pelo seu aspecto fusiforme (claviforme) ou cilíndrico (helicoidal), com o seu maior eixo medindo entre 400 e 1150 μ m. (**Figura 35**).

Figura 35. Fotomicrografias (A-C) e eletrônmicrografias de varredura (D, E) de **CC** (*) de formatos fusiforme (A, B, D) e cilíndrico (C, E). Notar a disposição oblíqua das fibras (setas) em C e E. (s- Endocárdio). Técnica: A. microplastinação; B e C. Tricrômico de Masson. Barras de calibração: A- 200 μm; B-D - 100 μm; E- 30 μm.

Estruturalmente, os CC são formados por feixes musculares dispostos em diversas direções, com o predomínio de fibras obliquas assumindo o aspecto de malha pantográfica. Nos cortes de microplastinação, devido à sua maior espessura, destacam-se as fibras mais superficiais, de trajeto preferencialmente transversal. (Figura 36).

Figura 36. A- D. Fotomicrografias dos CC onde se observa a disposição horizontal e oblqua das fibras cardíacas (setas). Notar em C, o predomínio das fibras transversais na superfície. ((Técnica: A, B – Tricrômico de Masson; C- Microplastinação sob luz polarizada; D- Corte sem coloração sob luz polarizada. Barra de calibração: A, C- 100 μ m; B, D -200 μ m).

Ao se analisar a relação dessas estruturas com a musculatura de trabalho adjacente, verifica-se que os **CC** estão separados por uma cápsula de tecido conjuntivo. ((Figura 37).

Figura 37. A, B- Fotomicrografias da cápsula conjuntiva do **CC** (seta) formada por fibras colágenas do tipo I (amarelo, em B) e dispersas no interior do **CC**. C, D- Eletronmicrografias de varredura da cápsula (setas maiores). Notar as fibras colágenas delgadas (setas menores) dispersas no interior do **CC**. (Técnica: A - Tricrômico de Masson; B – Picrosirius red sob luz polarizada. Barras de calibração: A- 200 µm; B- 500; C- 10 µm; D- 30 µm).

Adjacentes aos **CC**, detectou-se a presença de vasos sanguíneos (arteríolas e vênulas) e vasos linfáticos (**L**). Estes últimos, caracterizados por apresentar paredes delgadas e ausência de musculatura lisa, estavam intimamente associados aos **CC**, entremeando-se às suas fibras musculares, tanto na região central, quanto na periferia do CC. (**Figuras 38 e 39**).

Figura 38. A- F. Fotomicrografias dos elementos vasculares associados aos CC (*). a- arteríola; V- vênula; L- linfático. (Técnica: Tricrômico de Masson. Barras de calibração: A, B- 100 µm; C- 125 µm; D-F- 100 µm).

Figura 39. A- Fotomicrografia e eletronicmicrografia de varredura (B) dos linfáticos (setas) associados aos CC (*). (Técnica: Tricrômico de Masson. Barras de calibração: 100 μ m)

Em alguns espécimes foram identificadas fibras nervosas com aspecto predominantemente amielínico, caracterizadas por apresentarem trajeto ondulado e com núcleos alongados paralelamente ao maior eixo das fibras, provavelmente correspondentes a células de Schwann.

Localizadas tanto na periferia, quanto na base do **CC**, as fibras nervosas aparentemente formam um plexo nesta última região, constituindo um pedículo neurovascular. Quando detectadas, essas fibras estavam em íntima associação com os vasos linfáticos adjacentes (**Figuras 40-41**).

Figura 40. **A-** Aspecto de fibra nervosa no interior do miocárdio (setas). **B-** Fibra nervosa (seta) associada a vaso linfático (*) na periferia do cc. ((Técnica: A- Violeta de cresil; B- Tricrômico de Masson. Barras de calibração: A- 100 μ m; B- 200 μ m).

Figura 41. **A-** Fibras nervosas (seta) associadas a um vaso linfático (*) adjacentes ao CC. No detalhe, um plexo de fibras na base do CC. **B-** Em maior aumento, observa-se a relação entre as fibras nervosas (seta) com o vaso linfático. Fibra nervosa (seta) associada a vaso linfático (*) no início da parte central do CC. na periferia do cc. (Técnica: Tricrômico de Masson. Barras de calibração: A- 200 μ m; B- 50 μ m).

Figura 42. Pedículo vasculonervoso na base do CC. Notar os vasos sanguíneos (v), linfático (*) e prováveis fibras nervosas (setas). (Técnica: Tricrômico de Masson. Barra de calibração: 50 μ m).

Em alguns espécimes, observou-se uma aparente continuidade das **FP** com as fibras musculares da base dos **CC**. Tais fibras provavelmente representam as “fibras de transição de Goerttler ou **T***”; ou seja, perdem as características de **FP** e assumem aspecto semelhante às **FT**.

As **FP** exibem uma bainha, no interior da qual se encontram vasos e nervos. Ao penetrarem no subendocárdio, essas fibras perdem a sua bainha, sendo que algumas irão constituir as “fibras de transição (**T***)”, que caminham rumo à base dos **CC**, juntamente com os vasos oriundos da superfície. (**Figuras 43 e 44**).

Figura 43. A e B (pormenor de A – quadrado). Fotomicrografias onde se observam as “fibras de transição” (T*) entre as fibras de Purkinje (FP) e as fibras do CC (*). L: vasos linfáticos. FT: fibras de trabalho. Seta: superfície endocárdica. Notar em **A** a aparente continuidade da bainha das fibras de Purkinje com a cápsula do CC (linha curva). (Técnica: Tricrômico de Masson. Barras de calibração: A- 250 μ m; B- 125 μ m).

Figura 44. A, B. Fotomicrografias nas quais se observam em A as “fibras de transição” (setas) entre as fibras de Purkinje (FP) e as fibras do CC (*). Em **B** nota-se a presença de vasos na base do CC, próximos às “fibras de Transição”. (Técnica: Tricrômico de Masson. Barras de calibração: A- 250 μ m; B- 100 μ m).

7. DISCUSSÃO

7.1. A MUSCULATURA VENTRICULAR DE TRABALHO DO VD E OS CC

Desde a teoria da *Banda Helicoidal Ventricular Miocárdica* estabelecida por Mall e MacCallum (1911), acerca da disposição dos feixes musculares em ambos os ventrículos, os diversos trabalhos enfocando a anatomia funcional do miocárdio concentraram-se principalmente na arquitetura do **VE**, provavelmente devido ao seu papel no impulso sanguíneo para a circulação sistêmica (OLIVEROS et al., 1968, GREENBAUM et al., 1980; TORRENT-GUASP, 1980.; GOUDA et al 2015).

Na literatura à qual se teve acesso, verificou-se serem escassos os trabalhos relativos à arquitetura funcional do **VD** do coração humano. As principais justificativas residem na notória importância do **VE** para a circulação sistêmica, na espessura reduzida de suas paredes em relação ao **VE**, e na crença, segundo Athanasuleaset al. (1998), de que o **VD** não seria essencial para o estabelecimento do débito cardíaco.

Todavia, autores como Buckberg e Hoffman (2014) relatam a importância da parede septal do **VD**, após o reconhecimento da mortalidade clínica de 40% de indivíduos após a oclusão dos ramos septais da artéria coronária, destinados a essa região cardíaca. Por sua vez, Bueno et al. (1997) ressalta a importância desta câmara para a função cardíaca, uma vez que o risco de morte aumenta substancialmente em pacientes idosos com **IAM** envolvendo o **VD** inferior.

Além de presentes na face do septo interventricular voltada para o **VD**, junto à trabécula septo marginal, como descrito por Goerttler (1964), os **CC** também foram encontrados na parte apical da parede anterior do **VD**. Com formatos helicoidal e fusiforme, os **CC** corresponderiam respectivamente, aos “manguitos abertos e fechados” de Goerttler (1964). Entretanto, não se distinguiu claramente a conexão entre esses dois tipos como descrito pelo autor, uma vez que a mudança de conformação do **CC** pode estar relacionada ao grau de contração miocárdica presente nos espécimes (**Figura 45**).

Figura 45. Os corpúsculos Helicoidal (H) e fusiforme (F), modificado de Goerttler (1964).

Considerando-se que em todos os espécimes estudados, os **CC** não foram observados na parte apical do **VE** (provavelmente à maior compactação das suas camadas musculares para que realize o seu trabalho de bomba essencialmente premente), é lícito considerar essas estruturas como específicas do **VD**.

7.2. RELAÇÃO DOS CC COM O COMPLEXO ESTIMULANTE CARDÍACO

Na literatura consultada, a estrutura e as relações dos CC, brevemente citados por Puff (1965, 1976), Reimann (1965), Wirtz (1968), foram objeto de estudo sistemático por Goerttler (1964) e Ferraz de Carvalho (1993). Ao considerá-los, na presente pesquisa, como elementos provavelmente relacionados à modulação do impulso cardíaco, é pertinente proceder-se a uma análise acurada das suas inter-relações com as estruturas do complexo estimulante cardíaco, particularmente às **FP**, às **FT**, e aos elementos vasculares e nervosos.

Relativamente às **FP**, estas foram observadas somente na região subendocárdica dos ventrículos, envoltas por uma bainha conjuntiva, e caracterizadas por suas células de aspecto globoso ou alongado, com maiores dimensões que as **FT**, e apresentando vacúolos em seu interior (TESTUT-LATARJET, 1949; STEINER, 1968; ELISKA, 2006, JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

Para Goerttler (1964), as fibras constituintes dos **CC** se originam das **FP**, e por serem histologicamente diferentes destas últimas, exibem uma estrutura intermediária entre elas e as **FT**. Em todos os espécimes avaliados, a distinção entre essas fibras foi detectada, porém, a metodologia empregada não permitiu que se determinasse com exatidão o local da conexão entre ambas. Estruturalmente, observou-se que quando as **FP** seguem em direção às **FT**, há uma redução gradual

do seu diâmetro e da quantidade de vacúolos, ao mesmo tempo em que adquirem um aspecto estriado, com o afilamento de sua bainha conjuntiva.

Considerando-se que Martinez-Palomo et al. (1970) caracterizaram a presença de células de transição (**T**) no cão, e que Ono et al. (2009) e Syed et al. (2014) as tenham encontrado no miocárdio do cão, do porco e do coelho, mas não no coração humano, pode-se considerar que essas fibras de constituição intermediária entre as **FP** e as **FT**, aqui descritas, poderiam se referir a uma “região de transição” (**T***). Corroborar esses achados, o fato de se ter verificado que algumas **FP** estabelecem nitidamente uma comunicação com os enovelados de fibras musculares constituintes dos **CC**, como propôs Goerttler (1964).

7.3. ESTRUTURA DO CC

Aparentemente, as fibras musculares constituintes dos **CC** são semelhantes às **FT**, ou seja, com estriações transversais e dimensões menores que as **FP**. Todavia, face aos limites da metodologia empregada, não foi possível determinar a real natureza destas fibras, o que pode ser esclarecido com estudos sob microscopia eletrônica de transmissão (MARTINEZ-PALOMO, 1970) ou que utilizem métodos específicos como, por exemplo, as conexinas, em especial a Cx40 para junções gap das fibras de condução, e a Cx43, presentes nas fibras miocárdicas em geral (BASTIDE 1993, ATKINSON 2011).

Assim, como descrito por Ferraz de Carvalho (1993), confirmou-se a presença de uma cápsula de fibras colágenas envolvendo os **CC**, formada por fibras colágenas do tipo I (VARGA et al., 2017), e que, em algumas amostras da presente pesquisa, estava em continuidade com a bainha conjuntiva das **FP**, o que reforça a teoria de Goerttler, de que os **CC** estão intimamente relacionados ao CEC.

Goerttler (1964) observou “relações incomuns dos **CC** com os vasos subendocárdicos”, em especial os linfáticos, que seriam importantes para a teoria de função mecanorreceptora dos **CC** por ele estabelecida, e que foi denominada, por Ferraz de Carvalho (1993), como “aparelho corpuscular musculolinfático”.

No presente estudo, foram identificados vasos de calibre considerável e sem túnica muscular evidente, tanto na periferia como na parte central do **CC**, sugestivos de vasos linfáticos. Face à metodologia ora empregada, não foi possível afirmar a real natureza linfática dos vasos relacionados ao **CC**, o que se depreende da realização de estudos imuno-histoquímicos ou por imunofluorescência (BRAKENHIELM 2019).

Relativamente a vasos sanguíneos, Ferraz de Carvalho (1993) relatou a presença de vênulas em associação ao **CC**, o que foi confirmado na presente pesquisa na base do **CC**, juntamente com arteríolas, constituindo uma espécie de “pedículo vascular” do **CC**.

O método de impregnação pela prata (GOLGI, 1873, citado por MODESTO e FERREIRA, 2017), utilizado por Goerttler (1964), permitiu-lhe a observação de terminações nervosas “meduladas” (mielínicas) no espaço perilinfático, e fibras nervosas finas no interior da musculatura dos manguitos.

Embora a coloração aqui empregada não tenha sido específica, algumas estruturas compatíveis com fibras nervosas amielínicas foram detectadas tanto na periferia como na base (pedículo) do **CC** (onde parecem formar um plexo nervoso), em íntima associação com os vasos, em especial àqueles com aspecto de linfáticos. Estudos ulteriores com técnicas específicas para fibras nervosas (KAWANO 2002, ZAGLIA 2017, YOKOYAMA et al. 2017) devem ser realizados para que se determine a real natureza dessas fibras (adrenérgicas, colinérgicas ou sensitivas),

Com os achados estruturais até aqui apresentados e confrontados com a literatura, especificamente Goerttler (1964) e Ferraz de Carvalho (1993), é possível até o presente, estabelecer um modelo hipotético de **CC**, bem como as suas relações com as estruturas adjacentes da região subendocárdica (**Figura 46**).

Figura 46: Esquema representando os elementos constituintes de um CC. 1. FP. 2. Bainha conjuntiva das FP; 3. “fibras de transição com o CC”, 4. Base ou “pedículo” do CC. 5. Vênula; 6. Arteríola; 7. Plexo nervoso da base do CC; 8. Vaso linfático; 9. Nervo na periferia do CC, junto à cápsula de colágeno; 10. FT; 11. Fibras musculares do CC; 12. “Região de transição” entre as FP e as FT; 13. Endocárdio. Fonte: desenho do autor

7.4. PROVÁVEIS FUNÇÕES DOS CC

Segundo Guyton e Hall (2011), o impulso elétrico cardíaco é gerado pelo **SA** e transmitido com velocidade de cerca de 1m/s pelas fibras intermodais para o **AV**, onde há um retardo de 0,13s até que atinja o **FAV**. O impulso demora então cerca de 0,03s até atingir as **FP**, com uma velocidade estimada em 1,5-4,0 m/s. Nas junções entre as **P-V**, a velocidade é reduzida para 0,3 -0,5 m/s, ou seja, um sexto da velocidade das **FP**, determinando que o tempo total de transmissão do impulso das **FP** até a última fibra miocárdica seja de 0,06s. Assim, as **FP** atuam na sincronização da musculatura ventricular, determinando que a diferença de tempo entre a contração da primeira e a última **FT** esteja entre 0,3-0,6s.

Considerando-se que o coração humano, diferentemente de alguns animais como o carneiro, possui apenas **FP** na região subendocárdica, questiona-se quais seriam os mecanismos eletrofisiológicos que garantiriam a transmissão do impulso de maneira sincronizada e eficiente até as fibras subepicárdicas. Na tentativa de responder a esses questionamentos, o modelo morfofuncional da **figura 47** permite formular algumas hipóteses da atuação dos **CC** na fisiologia cardíaca.

7.4.1. Mecanorreceptora

Goerttler (1964) define os **CC** (“manguitos”) como mecanorreceptores de estiramento, com função semelhante ao fuso neuromuscular estriado esquelético, e afirma em seu trabalho:

*“As estruturas do manguito, de forma alongada ou fusiforme se contraem como parte do sistema de condução antes do início da sístole. Então, assumem uma forma esférica e se contraem à medida que são comprimidos durante a diástole ventricular. Uma vez que o conteúdo líquido incompressível no vaso linfático não pode escapar, as paredes do vaso se dilatam, e quanto mais potentes as contrações das fibras do manguito, maior a sensibilidade à deformação ou ao estiramento, o que gera uma tensão resultante registrada por fibras aferentes que envolvem os manguitos. Partindo do pressuposto que as **FP** (menos numerosas e de menor tamanho) e os manguitos recebem inervação sensitiva, podemos considerá-los como receptores extensores, de função semelhante”.*

Face aos resultados da presente pesquisa, associados às observações funcionais de Goerttler, na **figura 48** está expressa a teoria do envolvimento dos **CC**

como estruturas morfofuncionais participantes de um arco reflexo intrínseco cardíaco, do qual os gânglios nervosos atriais talvez possam fazer parte.

Desta forma, o impulso cardíaco vindo das **FP** chega ao **CC** e inicia a contração inicial da musculatura da sua base ou pedículo, semelhante a um “esfíncter”. Essa ação oblitera a saída do vaso linfático, resultando na retenção da linfa em seu interior, o que determina o grau de contração ou estiramento muscular do restante do **CC**.

Os impulsos nervosos aferentes, oriundos do estiramento, seriam então conduzidos até os gânglios atriais sensitivos, nos quais se processariam as informações e de onde partiriam fibras eferentes pós-ganglionares em direção ao **VD**, relaxando a musculatura do “esfíncter” na base do **CC**.

Em seguida, ocorre a contração dos **CC** (e a consequente liberação da linfa do interior do vaso) concomitantemente com a contração das FT, cuja intensidade é modulada pelas fibras eferentes dos corpúsculos.

De acordo com essa teoria, a presença do CC no VD o caracterizaria como um “marcapasso ventricular” (ou “terciário”), relacionado à necessidade de um controle mais fino da circulação pulmonar.

Assim, pode-se inferir que em casos de bloqueio patológico total do **FAV**, os **CC**, devido às suas relações com as **FP**, poderiam estar relacionados com o desenvolvimento de frequências de contrações ventriculares mais baixas, ainda que sincronizadas - cerca de 15-40 bpm/min, ao invés dos 70-80 bpm/min gerados pelo **SA** (GUYTON E HALL, 2011). Nos casos de lesão da região das **FP** e dos **CC**, tais como o **IAM**, ocorreria a necrose deste “marcapasso terciário”, com a consequente alteração da sincronia da musculatura ventricular (fibrilação ventricular??).

Figura 47: Arco reflexo intracardíaco. Em A, observa-se o percurso habitual da condução do impulso cardíaco durante a diástole ventricular. 1. Nó Sinoatrial; 2. Nó Atrioventricular; 3. Feixe atrioventricular; 4. Ramo direito; 5. Ramo esquerdo; 6. Fibras de Purkinje. Ao atingirem as FP do ápice VD, o impulso cardíaco passa pelas fibras de transição (7) e ativa as fibras da base do **CC** (8), que se contraem por primeiro, distendendo o vaso linfático do interior do **CC** (10). As demais fibras de **CC** (9) se contraem ativando os neurônios sensíveis ao estiramento/contração (11), cujos corpos celulares poderiam estar situados nos gânglios cardíacos atriais (12). Em B observa-se o início da sístole ventricular, onde o neurônio motor (13) modularia inicialmente o relaxamento de 8, liberando a linfa do interior do CC. Inicia-se então o relaxamento de 9 após a sua contração máxima. 13, por sua vez, modularia a contração das fibras de trabalho (14) dando início à sístole ventricular. Cabeças de seta: verde claro (condução do impulso cardíaco e contração muscular); verde escuro (sentido da linfa); azul (impulso nervoso sensitivo); rosa (impulso nervoso motor). Fonte: desenho do autor.

7.4.2. Bomba muscular linfática

A ação que a contração muscular exerce sobre a movimentação da linfa é assunto estabelecido, especialmente em relação aos músculos dos membros inferiores (GUYTON E HALL, 2011).

No coração, quando o miocárdio relaxa durante a diástole e os ventrículos se enchem de sangue, o aumento resultante da pressão no interior das câmaras impulsiona o fluxo da linfa dos linfáticos subendocárdicos para os linfáticos das paredes ventriculares. A sístole ventricular determina o oposto, ou seja, ela fornece a força necessária para impulsionar a linfa dos linfáticos do miocárdio para os linfáticos subepicárdicos, mantendo-se assim o fluido intersticial no estado de equilíbrio (HUANG et al., 2007).

Com a redução da taxa de fluxo linfático, ocorre um edema intersticial do miocárdio (que pode conter produtos necróticos ou toxinas), com o consequente aumento da pressão intersticial e comprometimento das funções cardíacas, em

condições agudas e crônicas. Isso ocorre nas cardiopatias, onde mesmo uma mudança muito pequena na pressão intersticial no coração determina uma redução do desempenho cardíaco, devido ao aumento da rigidez ventricular na diástole (HUANG et al., 2017).

Desta forma, é provável que, ao se contraírem, os **CC** auxiliem na drenagem de uma quantidade maior de linfa, em especial nas regiões apicais do ventrículo direito, que possuem paredes musculares mais finas.

7.5. COMPARAÇÃO ENTRE OS CC E AS CARDIOMIOPATIAS

Por serem interpretadas por alguns autores como estruturas características de miocardiopatia hipertrófica (MHC), Ferraz de Carvalho (1993) afirma que foi justamente a constância e o arranjo definido dos CC que o levaram a estudá-los no coração humano.

De fato, de todas as cardiomiopatias descritas no capítulo de Revisão da Literatura da presente pesquisa, a que mais se aproxima aos aspectos dos **CC** em cortes histológicos é a **CmH**. Todavia, existem diferenças significativas que podem ser avaliadas na **tabela 1** e na **figura 48**, a fim de dirimir qualquer dúvida quanto a sua arquitetura funcional.

	CC	<i>CmH (segundo Marian e Braunwald, 2017)</i>
Tipo de fibra/espessura da fibra	Fibras de tamanho e aspecto semelhantes à musculatura de trabalho adjacente.	Fibras de diâmetro aumentado e núcleos de diferentes formas e tamanhos (pleiotrópicos).
Desarranjo das fibras musculares	Aspecto helicoidal ou fusiforme e um padrão definido.	Orientação aleatória dos cardiomiócitos hipertróficos, os quais dão aparência de turbilhão à arquitetura miocárdica.
Fibrose miocárdica	Fina cápsula colágena mais evidente na periferia do CC.	Aumento do colágeno intersticial.
Localização	Na parede apical anterior do VD junto ao septo.	Comumente envolve a parede septal basal do VE junto à valva aórtica. O ventrículo direito é infrequentemente envolvido.
Associação com vasos e nervos.	Formam um arranjo definido.	Aleatório.
Aspecto macroscópico	Aspecto habitual do miocárdio.	Aspecto hipertrófico, especialmente no septo, podendo estar associado a cicatrizes esbranquiçadas de fibrose.

Tabela 1: Achados que auxiliam na diferenciação entre os CC e a CmH.

Figura 48. Fotomicrografias. Comparação histológica entre o CC e a CmH. Note em A a disposição organizada das fibras musculares envoltas pela cápsula colágena (setas). Em B, nota-se desorganização das fibras musculares, com núcleos de diferentes tamanhos (cabeças de seta). Foco de fibrose adjacente às fibras (asterisco). Técnica: Tricrômico de Masson. Barra de calibração em A: 200µm. Em B. Aumento: 10X. Fonte de B: Suárez-Mier, MP et al. (2002).

Assim, face o até aqui exposto, diversos questionamentos são lançados e sugerem pesquisas posteriores sobre os **CC**:

- Sua localização é apenas na região apical anterior do ventrículo direito, ou eles podem ser detectados em outras regiões ventriculares, como no VE?
- A sua forma é a de um grande mecanorreceptor, ou cada enovelado muscular constitui um pequeno receptor disperso pela região subendocárdica?
- Quais os tipos de fibras nervosas constituem o seu padrão de inervação?

O presente estudo representa a reativação de uma linha de pesquisa, visando elucidar as possíveis relações do **CC** com as implicações morfofisiológicas e patológicas relacionadas à estrutura do miocárdio.

8. CONCLUSÃO

De acordo com literatura à qual se teve acesso, aos objetivos propostos, e com a metodologia empregada, é lícito concluir-se que a presença dessas formações musculares enoveladas na região subendocárdica na região apical da parede anterior do ventrículo direito – os **CC** – são elementos morfofuncionalmente definidos.

Confirma essa assertiva a sua estrutura muscular compatível com **T***, e os elementos vasculonervosos a eles associados.

REFERÊNCIAS

_____. TERMINOLOGIA ANATÔMICA INTERNACIONAL DA FEDERATIVE COMMITTEE ON ANATOMICAL TERMINOLOGY – FCAT (COMISSÃO FEDERATIVA DE TERMINOLOGIA ANATÔMICA – CFTA), aprovada em 1998 e traduzida pela Comissão de Terminologia Anatômica da Sociedade Brasileira de Anatomia – CTA-SBA. 1Ed (Brasileira). São Paulo, Editora Manole Ltda, 2001. 248p.

ACHANTA, S.; GORKY J.; LEUNG C. et al. A Comprehensive Integrated Anatomical and Molecular Atlas of Rat Intrinsic Cardiac Nervous System, **iScience**, 23,101140. June 26, 2020. Disponível em: <[>https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/)>. Acesso em: 15/09/2020.

AIREY, J.; ALMEIDA-PORADA, G.; COLLETTI, E. J. et al. Human mesenchymal stem cells form purkinje fibers in fetal sheep heart. **Circulation**, 109:1401-1407. 2004. Disponível em: <DOI: 10.1161/01.CIR.0000124222.16321.26>. Acesso em: 08/05/2017.

ANDERSON, R.H.; HO, S.Y.; REDMANN, K. et al. The anatomical arrangement of the myocardial cells making up the ventricular mass. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, Volume 28, Issue 4, October 2005, Pages 517–525. Disponível em: <[>https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.06.043](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.06.043)>. Acesso em: 01/09/2018.

ANSARI, A.; H. O., S. Y.; ANDERSON R. H. Distribution of the Purkinje fibres in the sheep heart. **The Anatomical Record**. v. 254, p. 92–97. 1999. Disponível em: < [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(19990101\)254:1<92::AID-AR12>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(19990101)254:1<92::AID-AR12>3.0.CO;2-3)>. Acesso em: 08/05/2017.

ARMOUR, J. A.; MURPHY, D. A.; BING-XIANG, Y. et al. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. **Anat. Rec.**, 247: 289-298, 1997. Disponível em: < doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199702)247:2<289:AID-AR15>3.0.CO;2-L>. Acesso em: 05/02/2019.

ARORA, R.; WALDMANN, M.; HOPKINS, D. A. et al. Porcine intrinsic cardiac ganglia. **Anat. Rec.**, 271A: 249-258, 2003. Disponível em: <doi:10.1002/ar.a.10030>. Acesso em: 15/09/2020.

ATKINSON, A.; INADA, S.; LI, J. et al Anatomical and molecular mapping of the left and right ventricular His–Purkinje conduction networks. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 51, p. 689–701, 2011. Disponível em: < doi:10.1016/j.yjmcc.2011.05.020 >. Acesso em 08/05/2017.

BAPTISTA, C. A. C.; KIRBY, M.; L. The Cardiac Ganglia. Cellular and Molecular aspects. **Kaohsiung J Med Sci**. 13: 42-54, 1997.

BASTIDE, B.; NEYSES L.; GANTEN, D. et al. Gap junction protein connexin 40 is preferentially expressed in vascular endothelium and conductive bundles of rat myocardium and is increased under hypertensive conditions. **Circulation Research**, Vol 73, No 6 December 1993. Disponível em: <[>https://doi.org/10.1161/01.RES.73.6.1138](https://doi.org/10.1161/01.RES.73.6.1138)>. Acesso em: 25/11/2019.

BENNINGHOFF, A. **Lehrbuch der Anatomie des Menschen: makroskopische und mikroskopische Anatomie unter funktionellen Gesichtspunkten. Allgemeine Anatomie und Bewegungsapparat**, 5ed. V. 1. Editores: Kurt Goertler, Helmut Ferner. Urban & Schwarzenberg, 564 pp. 1954

BEHRADFAR, E.; NYGREN, A., VIGMOND, E. J. The Role of Purkinje-Myocardial Coupling during Ventricular Arrhythmia: A Modeling Study. **PLOS ONE** 9(2): e88000, 2014. Disponível em: <[>https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088000](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088000)>. Acesso em: 08/05/2017.

BHAR-AMATO, J.; DAVIES, W.; AGARWAL, S. Ventricular Arrhythmia after Acute Myocardial Infarction: 'The Perfect Storm'. **Arrhythmia & electrophysiology review**, 6(3), 134–139, (2017). Disponível em: <[>https://doi.org/10.15420/aer.2017.24.1](https://doi.org/10.15420/aer.2017.24.1)>. Acesso em: 15/08/2020.

BOJSEN-MOLLER, F.; TRANUM-JENSEN, J. On nerves and nerve endings in the conducting system of the moderator band (septomarginal trabecula). **J. Anat.** 108, 3, pp. 387-395, 1971. Disponível em <PMID: 5575307; PMCID: PMC1234175>. Acesso em: 05/02/2019.

BORST H. G. et al (eds.), **Herz und herznahe Gefäße** © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1978. BRADHAM, R.; PARKER E, F.; Collective review: the cardiac lymphatics. **The Annals of Thoracic Surgery**. Vol. 15, no. 5, may, 1973. Disponível em: <[>https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)65339-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)65339-8)>. Acesso em: 28/01/2019.

BRAKENHIELM E.; ALITALO K. Cardiac lymphatics in health and disease. **Nature**. Jan 2019 | volume 16. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/>>. Acesso em 19/03/2019.

BRAUS, H. **Human anatomy: A textbook for students and doctors**. 760 p. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1934. ISBN: 978-3-642-89566-1. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/978-3-642-91422-5>>.

BUENO, H.; LÓPEZ-PALOP, R.; BERMEJO, J. et al. In-hospital outcome of elderly patients with acute inferior myocardial infarction and right ventricular involvement. **Circulation**; 96:436–441, 1997. Disponível em: <<https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.2.436>>. Acesso em: 25/10/2020.

BUCKBERG, G.D.; HOFFMAN, J.I.E. Right ventricular architecture responsible for mechanical performance: unifying role of ventricular septum. **J Thorac Cardiovasc Surg**. 148:3166-71, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.044>>. Acesso em: 29/06/2019.

BUCKBERG, G.D.; HOFFMAN, J. I.; COGHLAN, H.C.; NANDA, N.C. Ventricular structure-function relations in health and disease: Part I. The normal heart. **Eur J Cardiothorac Surg**. Apr;47(4):587- 601, 2005. Disponível em: <doi: 10.1093/ejcts/ezu278. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25086103.>. Acesso em: 26/08/2018.

BUCKBERG, G.D.; HOFFMAN, J. I.; COGHLAN, H.C.; NANDA, N.C. Ventricular structure-function relations in health and disease: part II. Clinical considerations. **Eur J Cardiothorac Surg**. May;47(5):778-87, 2015. Disponível em: <doi: 10.1093/ejcts/ezu279. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25082144.>. Acesso em 26/08/2018.

BUCKBERG, G.D.; MAHAJAN, A.; SALEHET, S. et al. Structure and function relationships of the helical ventricular myocardial band. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**. Volume 136, Number 3. p. 578-589. September 2008. Disponível em: <doi:10.1016/j.jtcvs.2007.10.088>. Acesso em: 26/08/2018.

BURKE, A. P.; VIRMANI, R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. **Med Clin N Am** 91 553– 572, 2007. Disponível em: <doi:10.1016/j.mcna.2007.03.005>. Acesso em: 31/03/2019.

CANALE, E.; SMOLICH, J.J., CAMPBELL, G.R. Differentiation and innervation of the atrioventricular bundle and ventricular Purkinje system in sheep heart. *Development* 100, 641-651, 1987. Disponível em: <<http://dev.biologists.org/content/100/4/641.abstract>>. Acesso em: 29/07/2018.

CARVALHO, C. A. F.; LIBERTI, E. A.; MARTIN, Z. O. Sobre um dispositivo intercalado entre as musculaturas de trabalho e de condução de estímulos do coração humano. **XIV Colóquio da Sociedade Brasileira de Microscopia Eletrônica**, p. 553-554, 1993.

CASTRO, L.A.S. Processamento de amostras para microscopia eletrônica de varredura. **Pelotas: Embrapa Clima Temperado**, 2001. 37p. - (Embrapa Clima Temperado. Documentos, 93). ISSN 1516-8840.

CHRISTOFFELS, V. M.; MOORMAN, A. F. M. Development of the Cardiac Conduction System. Why Are Some Regions of the Heart More Arrhythmogenic Than Others? **Circ Arrhythmia Electrophysiol**. Vol.2:195-207, 2009. Disponível em: <DOI: 10.1161/CIRCEP.108.829341>. acesso em: 20/07/2019.

COLEMAN, R. Picrosirius red staining revisited. **Acta Histochemica**. Volume 113, Issue 3, Pages 231-233, 2011. ISSN 0065-1281. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.acthis.2010.02.002>>. (<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065128110000243>>). Acesso em: 14/07/2019.

DAVIES, M. J. The current status of myocardial disarray in hypertrophic cardiomyopathy. **British heart journal**, 51(4), 361–363, 1984. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/hrt.51.4.361>>. Acesso em: 16/03/2019.

DIAS, J. C. P.; COURA, J. R. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 486 p., 1997. ISBN 85-85676-31-0. Disponível em: <<http://books.scielo.org>>. Acesso em: 31/03/2019.

DONALD, D.E; SHEPHERD, J.T. Cardiac Receptors: Normal and Disturbed Function. **The american journal of cardiology**. Volume 44. October 22, 1979. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(79\)90216-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(79)90216-9)>. Acesso em: 29/06/2019.

DRAKE, R. L. **Gray's Anatomy for Students**. 2. ed. Elsevier, 2010.

DRÜLL D.: **Heidelberger Gelehrtenlexikon 1933-1986**, pp. 229f. Springer-Verlag, Berlin 2009, ISBN 978-3-540-88835-2.

DUN, W.; BOYDEN, P. A. The Purkinje cell; 2008 style. **J Mol Cell Cardiol.**; 45(5): 617–624. November 2008. Disponível em: <doi:10.1016/j.jmcc.2008.08.001>. Acesso em: 28/08/2020.

ELISKA, O. Purkinje fibers of the heart conduction system: The history and present relevance of the Purkinje discoveries. **Casopis Lékařů Českých**, 145:329–335, 2006. Disponível em: <PMID: 16639936>. Acesso em: 28/08/2020.

ERIKSSON, A.; THORNELL, L. Intermediate (skeletal) filaments in heart Purkinje fibers: a correlative morphological and biochemical identification with evidence of a cytoskeletal function. **Histochemical Journal**. v. 80, p. 231-247, 1979. Disponível em: < DOI: 10.1083/jcb.80.2.231>. Acesso em: 08/05/2017.

ESTRIN, J.A.; EMERYT, R.W.; LEONARDT, J.J. The Bezold reflex: A special case of the left ventricular mechanoreceptor reflex. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. Vol. 76, No. 8, pp. 4146-4150, August 1979. Disponível em: <DOI:10.1073/pnas.76.8.4146>. Acesso em: 29/06/2019.

FACTOR, S.M.; LAMBERTI-ABADI, M.A.; ABADI, J. **Handbook of Pathology and Pathophysiology of Cardiovascular Disease**: Kluwer Academic Publishers, 2002, Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S1054-8807\(02\)00185-0](https://doi.org/10.1016/S1054-8807(02)00185-0). ISBN 0-7923-75424>. Acesso em: 21/03/2019.

FORSGRÉN, S.; STREHLER, E.; THORNELL, L. Differentiation of Purkinje fibres and ordinary ventricular and atrial myocytes in the bovine heart: an immuno- and enzyme histochemical study. **Histochemical Journal**. v. 14, p. 929-942, 1982. Disponível em: < DOI: 10.1007/bf01005234>. Acesso em: 08/05/2017.

FOZZARD, H. A. Membrane capacity of the cardiac Purkinje fibre. **J Physiol**. Jan;182(2):255-67, 1966. Disponível em: <doi: 10.1113/jphysiol.1966.sp007823>. Acesso em: 08/05/2017.

FREANT, L. J.; HOPKINS, R. A. Aschoff bodies in an operatively excised mitral valve. **Cardiovascular Pathology: The Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology**. 6(4): 231-236; Julho 1997. Disponível em:<DOI: 10.1016/s1054-8807(96)00114-7>. Acesso em: 16/03/2019.

FROELING, M.; STRIJKERS, G.J.; NEDERVEEN, A.J. et al. Diffusion tensor MRI of the heart – in vivo imaging of myocardial fiber architecture. **Curr Cardiovasc Imaging Rep** 7, 9276, 2014. Disponível em:<<https://doi.org/10.1007/s12410-014-9276-y>>. Acesso em: 26/08/2018.

FULTON, W.F.M. (1982) Morphology of the Myocardial Microcirculation. In: **Tillmanns H., Kübler W., Zebe H. (eds) Microcirculation of the Heart**. Springer, Berlin, Heidelberg. Disponível em <https://doi.org/10.1007/978-3-642-68485-2_2> Acesso em: 18/03/2019.

GEISLER, S.; HEILMANN, H.; VEH, R.W. An optimized method for simultaneous demonstration of neurons and myelinated fiber tracts for delineation of individual trunk and pallidothalamic nuclei in the mammalian brain. **Histochem Cell Biol**. 117:69–79 (2002). Disponível em: <DOI 10.1007/s00418-001-0357-z>. Acesso em: 09/10/2020

GOERTTLER, K. The structure of the wall of the human uterus. **Arch. Gynak**. 205: 334-342, 1968. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF00668731>>.

GOERTTLER, K. Über Sonderstrukturen im Verlauf des menschlichen Reizleitungssystems ("RLS"). **Anat. Anz**. v. 113, p. 285 - 295, 1964.

OLIVEROS, L. G.; TORRENT-GUASP, F.; ORTIZ, G. R.; Architecture fonctionnelle myocardique du ventricule gauche. **Association des Anatomists**. 142: 948-960; 1968.

GOUDA, Z.A.; ELEWA, Y.H.A.; SELIM, A.O. Histological architecture of cardiac myofibers composing the left ventricle of murine heart. **J Histochem Histopathol**; 2:2, 2015. Disponível em <doi: 10.7243/2055- 091X-2-2>. Acesso em: 26/08/2018.

GOURDIE, R.; MIMA, T.; THOMPSON R. P.; MIKAWA T. Terminal diversification of the myocyte lineage generates Purkinje fibers of the cardiac conduction system. **Development** . v 121, p. 1423- 1431, 1995. Disponível em < PMID: 7789272>. Acesso em: 08/05/2017.

GREENBAUM, R.A.; HO, S.Y.; GIBSON, D.G. et al. Left ventricular fiber architecture in man. **Br Heart J**; 45: 248-63, 1981. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.45.3.248> Acesso em: 26/08/2018.

GREENER, I. D.; MONFREDI, O.; INADA, S. et al. Molecular architecture of the human specialized atrioventricular conduction axis. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 50, p. 642–651, 2011. Disponível em: <doi:10.1016/j.yjmcc.2010.12.017>. Acesso em: 08/05/2017.

HALL, J. E., 1946- **Guyton and Hall textbook of medical physiology** – 12th ed. Rev. ed. of: Textbook of medical physiology. 11th ed. c2006. ISBN 978-1-4160-4574-8.

HANNA, P.; RAJENDRAN, P. S.; AJIJOLA, O. A. et al. Cardiac neuroanatomy - Imaging nerves to define functional control. **Autonomic neuroscience : basic & clinical**, 207, 48–58, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.07.008>>. Acesso em: 28/08/2020.

HELM, P.; BEG, M.F.; MILLER, M.I.; WINSLOW, R.L. Measuring and Mapping Cardiac Fiber and Laminar Architecture Using Diffusion Tensor MR Imaging. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 1047: 296-307, 2005. Disponível em: <doi:10.1196/annals.1341.026>. Acesso em: 26/08/2018.

HESCHELER, J.; FLEISCHMANN, B. K.; LENTINI, S. et al. Embryonic stem cells: a model to study structural and functional properties in cardiomyogenesis. **Cardiovascular Research**. v. 36, p149–162. 1997. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(97\)00193-4](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(97)00193-4)>. Acesso em 08/05/2017.

HIGUCHI, BENVENUTI, L.A.; REIS, M.M. et al. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. **Cardiovascular Research**, 60: 96–107, 2003. Disponível em: <doi:10.1016 /S0008-6363(03)00361-4>. Acesso em: 22/07/2019.

HUANG, L-H. LAVINE, K, J., RANDOLPH, G.J. Cardiac Lymphatic Vessels, Transport, and Healing of the Infarcted Heart. **JACC: Basic to Translational Science**, Volume 2, Issue 4, Pages 477-483, 2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.02.005>>. Acesso em: 19/03/2019.

HUGHES, S. E. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology*;44(5):412-27. May 2004. Disponível em: <doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01835.x>. Acesso em: 16/03/2019.

JOHNSON, R. A. The lymphatic system of the heart. **Lymphology** ;2(3):95-108, Sep 1969. Disponível em: <PMID: 5823723>. Acesso em: 14/04/2019.

JOHNSON, R.A.; BLAKE, T.M. Lymphatics of the heart. **Circulation**;33(1):137-42, Jan 1966. Disponível em: <doi: 10.1161/01.cir.33.1.137. PMID: 5948106>. Acesso em: 28/01/2019.

JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12 ed. Guanabara Koogan, 2013.

JUNQUEIRA, L.C.U.; BIGNOLAS, G.; BRENTANI, R.R. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. **Histochem J**; 11, 447–455, 1979. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF01002772>>. Acesso em: 09/10/2020.

KAWANO, H.; OKADA, R.; YANO, K. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. **Heart Vessels**;18(1):32-9, Mar 2003. Disponível em: < doi: 10.1007/s003800300005. PMID: 12644879>. Acesso em: 07/07/2020.

KLEE, E.: **The encyclopedia of the third Reich . Who was what before and after 1945**. 2nd Edition. Fischer-Taschenbuch-Verlag, Frankfurt am Main 2007, ISBN 978-3-596-16048-8.

KLUVER, H.; BARRERA, E. A. Method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. **J Neuropathol Exp Neurol** ;12(4):400-3, Oct 1953. Disponível em: < doi: 10.1097/00005072- 195312040-00008. PMID: 13097193>. Acesso em 09/10/2020.

KOCICA, M. J.; CORNO, A.F; CARRERAS-COSTA, F. et al The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**. 29S, S21—S40, 2006. Disponível em: < doi:10.1016/j.ejcts.2006.03.011>. Acesso em: 26/08/2018.

KÖHLER, S.; HILLER, K.-H.; WALLER, et al Visualization of myocardial microstructure using high- resolution T2*: imaging at high magnetic field. **Magnetic Resonance in Medicine** 49:371–375, 2003. Disponível em: <doi:10.1002/mrm.10346>. Acesso em: 03/04/2018.

KÁDÁR, A.; WITTMANN, G.; LIPOSITS, Z.; FEKETE, C. Improved method for combination of immunocytochemistry and Nissl staining. **J Neurosci Methods**;184(1):115-8, 30 Oct 2009. Disponível em: <doi: 10.1016/j.jneumeth.2009.07.010. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19615409; PMCID: PMC2753838>. Acesso em 09/10/2020.

KWAK, B.R.; VAN KEMPEN, M.J.A; THÉVENIAU-RUISSY, M. ET AL. Connexin expression in cultured neonatal rat myocytes reflects the pattern of the intact ventricle, **Cardiovascular Research**, Volume 44, Issue 2, November 1999, Pages 370–380. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00196-0>. Acesso em: 25/11/2019.

LEGRICE, I.; HUNTER, P.; YOUNG, A.;SMAILL B. The architecture of the heart: a data–based model. **Phil. Trans. R. Soc. A**. 359:1217–1232, 2001. Disponível em: <http://doi.org/10.1098/rsta.2001.0827> Acesso em: 08/05/2017.

LEGRICE, I.; POPE, A.; SMAILL B. The Architecture of the Heart: Myocyte Organization and the Cardiac Extracellular Matrix. In: Villarreal F.J. (eds) Interstitial Fibrosis in Heart Failure.

Developments in Cardiovascular Medicine, vol 253. 2005, Springer, New York, NY. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/0-387-22825-X_1>. Acesso em:17/03/2019.

LIMA, A. C. G. **Cláudio Antonio Ferraz de Carvalho: resgate da obra do anatomista funcional da escola de Alfonso Bovero**. 2016. Tese (Doutorado em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <doi:10.11606/T.10.2016.tde-26092016-115145>. Acesso em: 01/07/2020.

MAIFRINO, L.B.M.; LIBERTI, E.A.; CASTELUCCI, P. et al. NADPH- Diaphorase positive cardiac neurons in the atria of mice. A morphoquantitative study. **BMC Neurosci** 7, 10 (2006). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-10>. Acesso em: 01/12/2020.

MALL, F.P. On the muscular architecture of the ventricles of the human heart. **Am. J. Anat.**, 11: 211- 266, 1911. Disponível em: <doi:10.1002/aja.1000110302>. Acesso em 29/06/2019.

MARIAN, A. J.; BRAUNWALD, E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. **Circ Res**;121:749-770, 2017. Disponível em: <DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059>. Acesso em: 25/10/2020.

MARIN-NETO, J.A.; SIMÕES, M.V.; SARABANDA, A.V.L. Cardiopatia Chagásica. **Arq Bras Cardiol** volume 72, (nº 3), 1999.

MARQUES, K. V. Características estruturais e estereológicas do plexo cardíaco de camundongos expostos à poluição ambiental. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: <doi:10.11606/T.5.2012.tde-09082012-142930. de www.teses.usp.br>. Acesso em 15/09/2020.

MARTINEZ-PALOMO, J.; ALANIS, D.; BENITEZ; Transitional cardiac cells of the conductive system of the dog heart: Distinguishing Morphological and Electrophysiological Features. **J Cell Biol.**; 47 (1): 1–17, 1 October 1970. Disponível em: <doi: https://doi.org/10.1083/jcb.47.1.1> acesso em 30/06/2019.

MCDONALD, H. G. Myocardial lysis in acute rheumatic fever followed by regeneration of cardiac muscle and origin of Aschoff bodies. **Journal of clinical pathology**, 28(7), 568–575, 1975. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jcp.28.7.568>. Acesso em: 16/03/2019.

MCKENNA, W. J.; STEWART, J. T.; NIHOYANNOPOULOS P. et al Hypertrophic cardiomyopathy without hypertrophy: two families with myocardial disarray in the absence of increased myocardial mass. **Br Heart J**. 63:287-90, 1990. Disponível em: <10.1136/hrt.63.5.287> Acesso em: 16/03/2019.

MEERBAUM, S. **Myocardial perfusion, reperfusion, coronary venous retroperfusion**. Springer- Verlag Berlin Heidelberg, 1990.ISBN 978-3-662-12556-4 (eBook). Disponível em: <DOI 10.1007/978- 3-662-12556-4>. Acesso em:18/03/2019.

MILLER, M. R. ,KASAHARA, M. Studies on the nerve endings in the heart. **Developmental Dynamics**. Volume 115, Issue 2. September 1964. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1002/aja.1001150203>> Acesso em:05/02/2019.

MOBLEY, B. A.; PAGE, E. The surface area of sheep cardiac Purkinje fibres. **J Physiol.** Feb;220(3):547-63, 1972. Disponível em: < doi: 10.1113/jphysiol.1972.sp009722.>. Acesso em: 08/05/2017.

MODESTO, W.; FERREIRA, F. R. M. A teoria neuronal versus a teoria reticular: o caso híbrido da retina proposto por Ferruccio Tartuferi (1852-1925). **Khronos**, (2), 10-33, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/khronos.v0i2.126100>. Acesso em 14/11/2020.

MOLINARO, E. M.; CAPUTO, L.F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. (Org.). **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**, v. 2. Rio de Janeiro: EPSJV; IOC, 2010. v. 2. 254 p.

MORAVEC, M.; MORAVEC, J. Presence of mechanoreceptors in the atrioventricular junction of the rat heart: microanatomical and ultrastructural evidences. **Journal of Ultrastructure Research**, Volume 81, Issue 1, Pages 47-65, 1982. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0022-5320\(82\)90040-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5320(82)90040-5)>. Acesso em: 29/06/2019.

MOVSESIAN, M.; SUTKO, J. L.; ZANJANI, E. D. Human Mesenchymal Stem Cells Form Purkinje Fibers in Fetal Sheep Heart. **Circulation**. v. 109, p. 1401-1407, 2004. Disponível em: < <http://circ.ahajournals.org>>. Acesso em : 08/05/2017.

MUIR, A. R. Observations on the fine structure of the Purkinje fibers in the ventricles of the sheep's heart. **Journal of Anatomy**. V.91, N. 2, 1957. PMID: 13416131; Disponível em: <PMCID: PMC1244941>. Acesso em: 08/05/2017.

OH, I-Y.; CHA, M-J.; LEE, T-H. Unsolved questions on the anatomy of the ventricular conduction system. **Korean Circ J**. Dec;48(12):1081-1096, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0335>>. Acesso em: 07/07/2020.

OLIVEIRA, J.J.; SILVA, S.R.A.S. VIJLE, J. D. Doença Reumática. **Arq. Bras. Cardiol.** vol.69 n.1 São Paulo, July 1997. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/S0066-782X1997000700013>>. Acesso em:15/04/2019.

ONO, N.; YAMAGUCHI, T.; ISHIKAWA. et al. Morphological Varieties of Purkinje Fiber Network in Mammalian Hearts, as Revealed by Light and Electron Microscopy. **Arch. Citol. Histol.** v. 72 (3). P. 139-149, 2009. Disponível em: < DOI: 10.1679/aohc.72.139>. Acesso em: 18/07/2019.

OOSTHOEK, P. W.; VIRAGH, S.; LAMEFP, W. H.; et al. Immunohistochemical delineation of the conduction system ii: the atrioventricular node and Purkinje fibers. **Circulation Research**. v. 73, n. 3, p. 482-491, 1993. Disponível em <DOI: 10.1161/01.RES.73.3.482>. Acesso em: 08/05/2017.

OTTONE, N. E. Micro-plastination. Technique for obtaining slices below 250 µm for the visualization of microanatomy in morphological and pathological experimental protocols. **Int. J. Morphol.**, 38(2):389- 391, 2020. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022020000200389> >. Acesso em: 30/06/2020.

PAPILIAN, V. La Disposition anatomo-fonctionnelle du système trabéculaire du coeur. **Annales d'Anatomie Pathologique**, 17 (4): 403-408, 1947.

PERVOLARAKI, E. et al Ventricular myocardium development and the role of connexins in the human fetal heart. **Scientific Reports**. 7, Article number: 12272, 2017. Disponível em: <DOI:10.1038/s41598-017-11129-9. 2017>.Acesso em 16/03/2019.

PETERS, N. S.; WIT, A. L. Myocardial architecture and ventricular arrhythmogenesis. **Circulation**; 97:1746-1754, 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.17.1746>>. Acesso em: 03/04/2018.

POIRIER, P.; CHARPY, A.; CUNÉO, B. **Abrégé d'anatomie, tome II – Coeur, artères, veins, lymphatiques -centres nerveux, nerfs crâniens, nerfs rachidiens**. Masson et C, Éditeurs, 1908.

POPE, A. J.; SANDS, G. B.; SMAILL, B. H.; LEGRICE, I. J.; Three-dimensional transmural organization of perimysial collagen in the heart. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**; 295:3, H1243-H1252, 2008. Disponível em: <doi:10.1152/ajpheart.00484.2008>. Acesso em: 17/03/2019.

POVEDA, F.; GIL, D.; MARTÍ, E. et al. Helical structure of the cardiac ventricular anatomy assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging with multiresolution tractography. **Rev Esp Cardiol**; 66(10):782–790, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2013.04.021>. Acesso em: 26/08/2018.

PUFF, A. Funktionelle Anatomie des Herzens. In: **Borst H.G. et al (eds) Herz und herznahe Gefäße. Allgemeine und spezielle Operationslehre**, vol 6 / 2, 1978. Springer, Berlin, Heidelberg. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-07751-1>

PUFF, A. Funktionelle Anatomie des Herzens. In: **Herzkrankheiten**. Springer, Berlin, Heidelberg, 1982. Disponível em:< https://doi.org/10.1007/978-3-642-96617-0_1>.

RADU, R.I.; BOLD, A.; POP, O.T. ET AL. Histological and immunohistochemical changes of the myocardium in dilated cardiomyopathy. **Rom J Morphol Embryol**.;53(2):269-75, 2012. Disponível em: <PMID: 22732795.>. Acesso em:16/03/2019.

RATAJCZYK-PAKALSKA, E. The coronary venous anatomy. In: **Meerbaum S. (eds) Myocardial Perfusion, Reperfusion, Coronary Venous Retroperfusion**. Steinkopff, Heidelberg, 1990. Disponível em:<https://doi.org/10.1007/978-3-662-12556-4_4>. Acesso em: 18/03/2019.

REIMER K. A., IDEKER R. E. Myocardial ischemia and infarction: anatomic and biochemical substrates for ischemic cell death and ventricular arrhythmias. **Human pathology** Volume 18, No. 5: 462-475, May 1987. Disponível em: <DOI: 10.1016/s0046-8177(87)80031-x>. Acesso em 15/08/2020.

ROMERO, D.; CAMARA, O.; SACHSE, F.; SEBASTIAN, R. Analysis of microstructure of the cardiac conduction system based on three-dimensional confocal microscopy. **PLoS ONE** 11(10): e0164093, 2016. Disponível em: < https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164093>. Acesso em: 01/05/2018.

RYU, S.; YAMAMOTO, S.; ANDERSEN, C.R. et al. Intramural Purkinje cell network of sheep ventricles as the terminal pathway of conduction system. **The anatomical record** 292:12–22, 2009. Disponível em: <DOI 10.1002/ar.20827>. Acesso em: 10/11/2019.

SÁNCHEZ-QUINTANA, D.; DOBLADO-CALATRAVA, M.; CABRERA, J. A. et al. Anatomical basis for the cardiac interventional electrophysiologist. **BioMed Research International**. 1-24, 2015. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1155/2015/547364>. Acesso em: 26/08/2018.

SÁNCHEZ-QUINTANA, D.; HO, S. H. Anatomy of cardiac nodes and atrioventricular specialized conduction system. **Rev Esp Cardiol**;56(11):1085-92, 2003. Disponível em: < DOI: 10.1157/13054255>. Acesso em: 10/11/2019.

SAWADA, K.; KAWAMURA, K. Architecture of myocardial cells in human cardiac ventricles with concentric and eccentric hypertrophy as demonstrated by quantitative scanning electron microscopy. **Heart Vessels** 6, 129–142, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02058278>. Acesso em: 03/04/2018.

SEDMERA, D. Form follows function: developmental and physiological view on ventricular myocardial architecture. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**; 28:526–528, 2005. Disponível em: <doi:10.1016/j.ejcts.2005.07.001>. Acesso em: 29/06/2019.

SEDMERA, D.; PEXIEDER, T.; VUILLEMIN, M. et al. Developmental patterning of the myocardium. **Anat Rec**. 2000 Apr 1;258(4):319-37. Disponível em: < doi: 10.1002/(SICI)1097- 0185(20000401)258:4<319::AID-AR1>3.0.CO;2-O. PMID: 10737851>. Acesso em: 17/03/2019.

SEDMERA, D.; MCQUINN, T. Embryogenesis of heart muscle. **Heart Fail Clin**. V. 4(3): 235–24, July 2008. Disponível em: <doi:10.1016/j.hfC.2008.02.007>.Acesso em:17/03/2019.

SYED, F.F.; HAI, J.J.; LACHMAN, N. et al. The infrahisian conduction system and endocavitary cardiac structures: relevance for the invasive electrophysiologist. **J Interv Card Electrophysiol** 39, 45– 56 (2014). Disponível em:< https://doi.org/10.1007/s10840-013-9858-7>. Acesso em: 16/10/2020.

SINGH, S.; JOHNSON, P.I.; LEE, R.E. et al. Topography of cardiac ganglia in the adult human heart, **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, Volume 112, Issue 4, 1996, pages 943-953. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(96\)70094-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70094-6)>. Acesso em: 15/11/2018.

SIZAROV, A.; BALDWIN H. S.; SRIVASTAVA, D.; MOORMAN. A. F. M. Development of the heart: Morphogenesis, growth, and molecular regulation of differentiation. **LWBK 1491-C01_p01-54.indd**; 2015. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/305157274>>. Acesso em: 01/05/2017.

SIZAROV, A.; YA, J.; DE BOER, B. A. et al. Formation of the building plan of the human heart. Morphogenesis, growth, and differentiation. **Circulation**; 123:1125–1135, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.980607>. Acesso em: 01/05/2017.

SOSNOVIK, D.E., WANG, R., DAI, G. et al Diffusion MR tractography of the heart. **J Cardiovasc Magn Reson** 11, 47 (2009). Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1532-429X-11-47>>. Acesso em: 26/08/2018.

SOMMER, J.R.; JOHNSON, E. A. Cardiac muscle: a comparative study of purkinje fibers and ventricular fibers. **J Cell Biol** 1. 36 (3): 497–526, March 1968. Disponível em :< doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.36.3.497>>. Acesso em 16/10/2020.

SORA, M., C.; STROBL, B.; RADU, J. High temperature E12 Plastination to produce ultra-thin sheets. *Journal of International Society for Plastination*. 19: 22-25, 2004.

SOUZA, R.R.; GAMA, E.F., CARVALHO, C. A.; LIBERTI, E. A. Quantitative study and architecture of nerves and ganglia of the rat heart. *Acta Anat (Basel)*. 1996;156(1):53-60. Disponível em: <doi: 10.1159/000147828. PMID: 8960299>. Acesso em 13/11/2020.

STEINER, H. A.; HASIN, Y. Risk reduction strategies for sudden cardiac death in acute myocardial infarction. **US Cardiology** 2011;8(1):56–8. DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.15420/usc.2011.8.1.56>>. Acesso em: 15/08/2020.

STEPHENSON, R.S., AGGER, P.; OMANN, C. ET AL. Resolving the true ventricular mural architecture. **J. Cardiovasc. Dev. Dis.** 2018, 5, 34. Disponível em: <doi:10.3390/jcdd5020034>. Acesso em: 07/07/2020.

SUÁREZ-MIER, M.P. et al. Causes of Sudden Death During Athletic Activities in Spain. **Rev Esp Cardiol** ; 55(4):347-58 347, 2002

TESTUT L.; LATERJET, A. **Tratado de Anatomía Humana**, Tomo Segundo. 9. ed. Salvat Editores, 1949.

THORNELL, L.; SJÖSTROM, M.; ANDEFSON.E. The relationship between mechanical stress and myofibrillar organization in heart purkinje fibres. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 8, p. 689-695, 1976. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0022-2828\(76\)90011-0](https://doi.org/10.1016/0022-2828(76)90011-0)>. Acesso em: 08/05/2017.

THORNELL, L.; SJÖSTROM, M.; STIGBRAND, T. et al. Structural proteins in cow purkinje and ordinary ventricular fibres - A Marked Difference. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 10, p. 605-616, 1977. Disponível em: <DOI: 10.1016/s0022-2828(78)80002-9>. Acesso em: 08/05/2017.

TOKUNAGA, J.; EDANAGA, M.; FUJITA, T.; ADACHI, K. Freeze cracking of scanning electron microscope specimens. A study of the kidney and spleen. **Archivum Histologicum Japonicum = Nihon Soshikigaku Kiroku**. Sep;37(2):165-182, 1974. DOI: 10.1679/aohc1950.37.165.

TOMANEK R.J. **Coronary Vasculature: Development, Structure-Function, and Adaptations**. Springer Science & Business Media, 2012. ISBN: 1461448875, 9781461448877.

TORRENT-GUASP, F. La mecánica agonista-antagonista de los segmentos descendente y ascendente de la banda miocárdica ventricular. **Revista Española de Cardiología**. 54. 1091–1102 (2001). Disponível em: <10.1016/S0300-8932(01)76456-1>. Acesso em: 25/06/2019.

TORRENT-GUASP, F. El ciclo cardíaco. **Rev. Lat. Cardiol**. V. 24 (1): p. 28-41. 2003.

TORRENT-GUASP, F. Estructura y función del corazón. **Rev Esp Cardiol**; 51: 91-102. Febrero 1998. Disponível em: <<http://www.revespcardiol.org>>. Acesso em; 21/07/20

TORRENT-GUASP, F. Heart structure and function - future directions. Disponível em: <<http://www.torrent-guasp.com/pages/vmb%20future%20directions.htm>>. Acesso em: 26/08/2018.

TORRENT-GUASP, F. La estructuración macroscópica del miocárdio ventricular. **Revista Española de cardiología**. V.33 (3): 265-287. 1980.

TORRENT-GUASP, F. Ventricular myocardial band – form. Disponível em: <<http://www.torrent-guasp.com/pages/vmb%20form.htm>>. Acesso em: 26/08/2018.

TORRENT-GUASP, F.; BUCKBERG, G. D.; CLEMENTE, C.; et al. Structure and function of helical and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. **Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery**. V. 13 (4): p.301-319. October 2001. Disponível em: <doi: 10.1053/stcs.2001.29953>. Acesso em 25/06/2019.

TRAININI, J.C.; MARIO, B.; ALEJANDRO, T.; MARIO, W. (2019). New Research in the Anatomy of the Myocardium. *Trends Anat Physiol* 2019, 2: 007. Disponível em: <DOI: 10.24966/TAP- 7752/100007>. Acesso em: 08/07/2020.

TSENG, W.Y.; WEDEEN, V.J. REESE, T.G. et al. Diffusion tensor MRI of myocardial fibers and sheets: correspondence with visible cut-face texture. **J Magn Reson Imaging**. 2003 Jan;17(1):31-42. . Disponível em: <doi: 10.1002/jmri.10223. PMID: 12500272>. Acesso em: 26/08/2018.

UCHIDA, Y. Afferent sympathetic nerve fibers with mechanoreceptors in the right heart. **American Journal of Physiology-Legacy Content** .1975 228:1, 223-230. Disponível em: <<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1975.228.1.223>>. Acesso em: 29/06/2019.

VAN STEE, E. W. Autonomic Innervation of the Heart. **Environmental Health Perspectives**. Vol. 26, pp. 151-158, 1978. Disponível em: <DOI: 10.2307/3428837>. Acesso em: 15/04/2019.

VARGA, I.; KYSELOVIČ, J.; GALFIOVA, P.; DANISOVIC, L. (2017) The Non-cardiomyocyte Cells of the Heart. Their Possible Roles in Exercise-Induced Cardiac Regeneration and Remodeling. In: Xiao J. (eds) **Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. Advances in Experimental Medicine and Biology**, vol 999. Springer, Singapore. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-981-10-4307-9_8>. Acesso em: 16/07/2019.

VARGAS, C.A.; BAPTISTA, C. A. C.; DEL SOL, M. et al. Development of an ultrathin sheet plastination technique in rat humeral joints with osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate for neovascularization study. **Anat Sci Int** 95, 297–303 (2020). Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12565-019-00500-7>>. Acesso em: 08/07/2020.

VARNAVA, A. M.; ELLIOTT, P. M.; SHARMA, S. et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. **Heart (British Cardiac Society)**, 84(5), 476–482. 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/heart.84.5.476>>. Acesso em: 16/03/2019.

VIERHAUS R. (ed.): **German Biographical Encyclopedia (DBE)**. 2nd edition, volume 4 Görres- Hittorp , KG Saur Verlag , Munich 2006, ISBN 3-598-25034-7 , p. 2f.

VIRÁGH, S; CHALLICE, C. E. Variations in filamentous and fibrillar organization, and associated sarcolemmal structures, in cells of the normal mammalian heart. **J. Ultrastructure Research**, v. 28, p. 321-334, 1969. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0022-5320\(69\)80025-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5320(69)80025-0)>. Acesso em: 08/05/2017.

VON HAGENS, G.; TIEDEMANN, K.; KRIZ, W. The current potential of plastination. January 1987. **Anatomy and Embryology**. 175(4):411-21. Disponível em: <DOI: 10.1007/BF00309677>. Acesso em: 30/06/2020.

VON HAGENS, G. Impregnation of Soft Biological Specimens with Thermosetting Resins and Elastomers, **The Anatomical Record** 194 (1979): 247–55.

WARLTIER, D. C.; CAMPAGNA, J. A.; CARTER, C. Clinical relevance of the Bezold–Jarisch reflex. **Anesthesiology** 2003; 98:1250–1260. Disponível em: <doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-200305000-00030>>. Acesso em: 15/09/2020.

WEDUM, B. G., McGUIRE, J. W. Origin of the Aschoff body. **Ann Rheum Dis**. 1963 May;22(3):127- 41. Disponível em: <doi: 10.1136/ard.22.3.127. PMID: 13999453; PMCID: PMC1007339>. Acesso em 16/03/2019.

WHITTAKER, P.; BOUGHNER, D.R.; KLONER, R. A. Analysis of healing after myocardial infarction using polarized light microscopy. **American Journal of Pathology**, Vol. 134, No. 4, April 1989. Disponível em: <PMID: 2705508; PMCID: PMC1879777.>. Acesso em: 29/07/2018.

WIRTZ, B. Über das Vorkommen von Glomera im Herzen des Menschen, der Taube und des Huhnes. (About the occurrence of Glomera in the heart of humans, pigeons and chickens). **Archive for Circulatory Research** 56, 89-105 (1968). Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF02119673>>. Acesso em: 30/01/2019.

YANG, H.; WEI, L.; LIU, C. et al. Engineering human ventricular heart tissue based on macroporous iron oxide scaffolds. **Acta Biomaterialia**, Volume 88, 2019, Pages 540-553, ISSN 1742-7061, Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.02.024>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S174270611930128X>)>. Acesso em: 28/08/2020.

YOKOYAMA, T.; LEE, J-K.; MIWA K. et al Quantification of sympathetic hyperinnervation and denervation after myocardial infarction by three- dimensional assessment of the cardiac sympathetic network in cleared transparent murine hearts. **PLoS ONE** 12(7): e0182072. 2017. Disponível em < <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182072>>. Acesso em: 15/11/2018.

YOUNG, A. A.; LEGRICE, I.J.; YOUNG, M.A.; SMAILL, B.H. Extended confocal microscopy of myocardial laminae and collagen network. **Journal of Microscopy**. 1998 Nov;192(Pt 2):139-150. , Disponível em: < DOI: 10.1046/j.1365-2818.1998.00414.x>. Acesso em: 03/04/2018.

YU, Y.; YIN, G.; BAO, S.; GUO, Z. "Kinetic alterations of collagen and elastic fibers and their association with cardiac function in acute myocardial infarction". **Molecular Medicine Reports** 17, no. 3 (2018): 3519-3526. Disponível em < <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8347>>. Acesso em: 22/08/2020.

APÊNDICE 1

Figura 49: Prof. Kurt Goerttler. **Fonte:** Heidelberg Academy of sciences.

Breve biografia do prof. Kurt Goerttler

Kurt Goerttler (* Sondershausen, 17 de maio de 1898; † Freiburg im Breisgau, 16 de abril de 1983) foi um anatomista alemão e professor universitário (**figura 49**). De 1915 a 1918, lutou na Primeira Guerra Mundial (KLEE, 2007) e, após a guerra, filiou-se ao Freikorps ¹Epp (DRÜLL, 2009). Médico formado em 1919 pela Universidade de Hamburgo (1923), trabalhou como assistente nos Institutos de Anatomia das Universidades de Würzburg e Munique. Em 1932, tornou-se professor associado da Universidade de Kiel, e, em outubro do mesmo ano, transferiu-se para a Universidade de Zurique, onde se tornou professor catedrático (KLEE, 2007). Em meados de março de 1934, foi nomeado professor titular da Universidade de Hamburgo e, em novembro de 1935, mudou-se para a Universidade de Heidelberg, onde também atuou como diretor do Instituto Anatômico. Na década de 1930, recusou convites para as universidades de Berna, Zurique e Hamburgo. Pouco antes do início da Segunda Guerra Mundial, foi convocado para a *Wehrmacht* e serviu como oficial médico até setembro (KLEE, 2007).

Após o fim da guerra, Goerttler foi suspenso do serviço universitário em Heidelberg, pela administração militar americana, e após deixar de se submeter à doutrina nazista, em maio de 1947 [VIEHAUS, 2006], foi eleito em 1948 para a Universidade Albert-Ludwigs, de Freiburg, elegendo-se reitor por três mandatos

¹ **Freikorps** eram grupos paramilitares que surgiram em toda a Alemanha em dezembro de 1918, logo após a derrota do país na Primeira Guerra Mundial.

(1950/51, 1956/57 e 1957/58). Eleito membro da Academia Nacional da Alemanha - Leopoldina (1964) e da Academia de Ciências Heidelberg (1965), aposentou-se em 1965 [KLEE, 2007], deixando vários escritos no campo da anatomia, incluindo:

- STÖHR, PHILIPP, KURT GOERTTLER, AND WILHELM VON MÖLLENDORFF. 1963. Lehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. Jena: Fischer.

- BENNINGHOFF, ALFRED, HELMUT FERNER, AND KURT GOERTTLER. 1975. Lehrbuch der Anatomie des Menschen makroskopische und mikroskopische Anatomie unter funktionellen Gesichtspunkten 3 3.

- BENNINGHOFF, ALFRED, HELMUT FERNER, AND KURT GOERTTLER. 1979. Nervensystem, Haut und Sinnesorgane = 5 Farbtafeln : von Helmut Ferner. München: Urban & Schwarzenberg.

- BENNINGHOFF, ALFRED, AND KURT GOERTTLER. 1964. Lehrbuch der Anatomie des Menschen, dargestellt unter Bevorzugung funktioneller Zusammenhänge. Begründet von Alfred Benninghoff, hrsg. und bearb. von Kurt Goerttler. München: Urban & Schwarzenberg.

- GOERTTLER, KURT. 1972. Stimme und Sprache. Berlin, New York: Springer-Verlag.

APÊNDICE 2

Figura 50. Prof. Claudio Ferraz de Carvalho. Fonte: Lima (2016)

2.4.2. Breve biografia do professor Claudio Ferraz de Carvalho²

“Claudio Antonio Ferraz de Carvalho nasceu em 12 de março de 1932, e formou-se médico em 1958 pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), onde adquiriu seus conhecimentos anatômicos através de seus mestres Renato Locchi e Odorico Machado de Sousa, consagrados anatomistas e discípulos de Afonso Bovero. Contratado como Auxiliar de Ensino do Departamento de Anatomia da FMUSP, em 1959, fez seu doutoramento sob a orientação professor Odorico que, com auxílio financeiro da Fundação Humboldt, enviou-o em 1963 para a realização de um estágio na Alemanha, no Instituto Anatômico de Kiel, sob a tutela de Wolfgang Bargmann, discípulo de Alfred Benninghoff, um dos fundadores da Anatomia Funcional da Escola Alemã, quando se especializou na Anatomia Funcional de Conotação Secretória Celular e Subcelular. Em 1964, realizou um novo estágio, agora no Instituto de Anatomia da Universidade de Mainz coordenado por Adolf Dabelow, discípulo de Alfred Benninghoff, onde obteve fundamentos sólidos para o desenvolvimento da Anatomia Funcional de Conotação Mecânica. Como resultado dessas experiências, desenvolveu diversos trabalhos no âmbito da Anatomia Funcional, tornando-se o principal representante dessa vertente no Brasil, uma ciência

² Resumo retirado da tese: Cláudio Antonio Ferraz de Carvalho: resgate da obra do anatomista funcional da escola de Alfonso Bovero, de Any Kelly Gomes de Lima (2016)

de cunho dinâmico, a qual visa estabelecer a relação entre a estrutura e a sua função, sem, contudo, enveredar para o campo da Fisiologia.

A apresentação de sua trajetória científica na Universidade de São Paulo serve não somente para reverenciar o seu trabalho pioneiro, mas principalmente para infundir, naqueles que se dedicam ao estudo da Anatomia, os fundamentos da Anatomia Funcional de conotação mecânica e secretória, como um campo ainda a ser explorado, utilizando-se metodologias modernas, como por exemplo, a imagiologia e a biologia molecular” (**Figura 50**).

A seguir, algumas produções bibliográficas:

FERRAZ DE CARVALHO, CLÁUDIO A.; BOLDRINI, SILVIA DE CAMPOS; LIBERTI, EDSON A. Estimating the length density of convoluted tubular systems - II: Comparative analysis using five different methods. *Micron* (Oxford. 1993), v. 41, p. 439-443, 2010.

- FERRAZ DE CARVALHO, CLÁUDIO A.; BOLDRINI, SILVIA DE CAMPOS ; NISHIMARU, FLÁVIO ; LIBERTI, EDSON A. . A simple method for estimating the length density of convoluted tubular systems. *Micron* (Oxford. 1993), v. 39, p. 992-997, 2008.

- GAMA, ELIANE FLORENCIO; DE CARVALHO, CLAUDIO ANTONIO FERRAZ; APARECIDO LIBERTI, EDSON; DE SOUZA, ROMEU RODRIGUES . Atrial natriuretic peptide (ANP)-granules in the guinea pig atrial and auricular cardiocytes: an immunocytochemical and ultrastructural morphometric comparative study. *Annals of Anatomy* , v. 189, p. 457-464, 2007.

- CARDOSO, JOSÉ ANTONIO; TOSCANO, ANA ELISA; TASHIRO, TETSUO; CARVALHO, CLÁUDIO ANTONIO FERRAZ DE; MORAES, SÍLVIA REGINA ARRUDA DE. Morfometria do miocárdio humano em indivíduos senis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (Impresso) , v. 86, p. 374-377, 2006.

- CARVALHO, C. A. F.; LIBERTI, E. A.; FUJIMURA, I. ; GASPAR, L. P. ; SOUZA, R. R. A morpho-quantitative study of the myenteric ganglia throughout the human digestive tract. *Revista do Hospital das Clínicas* (USP. Impresso) (Cessou em 2004. Cont. ISSN 1807- 5932 *Clinics* (São Paulo.Impresso) , v. 53, p. 55-60, 1998.

- FERRAZ-DE-CARVALHO, C. A.; LIBERTI, E. A. The membranous part of the human interventricular cardiac septum. *Surgical and Radiologic Anatomy* (Print) , v. 20, p. 13-21, 1998.