

EFEITOS DO ESTRESSE PSICOLÓGICO SOBRE O PLEXO CARDÍACO DE RATOS NA FASE JUVENIL

EFFECTS OF PSYCHOLOGICAL STRESS ON THE CARDIAC PLEXUS OF RATS IN THE YOUTH PHASE

Vivian Fughara de Lima

Discente de Biomedicina da Universidade Estadual de Maringá (UEM) e bolsista PIBIC/CNPq-FUNDAÇÃO ARAUCÁRIA-UEM

vivian_fughara@hotmail.com

ORCID iD: 0000-0002-1949-7905

Diogo Rodrigues Jimenes

Mestre em Biociências e Fisiopatologia pela UEM

diogojimenes@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1862-9275

Silvana Regina de Melo

Docente do departamento de Ciências Morfológicas da Universidade Estadual de Maringá – UEM

srmelo@uem.br

ORCID iD: 0000-0003-0968-4376

Carmem Patrícia Barbosa

Docente do departamento de Ciências Morfológicas da Universidade Estadual de Maringá -UEM

carmemmec1@gmail.com

ORCID iD: 0000-0002-8227-5993

Resumo

Estresse é uma resposta não específica do organismo a condições adversas, podendo, quando aplicado de maneira constante durante a infância, gerar consequências graves e duradouras. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do estresse psicológico aplicado na fase juvenil do desenvolvimento sobre o plexo cardíaco de ratos machos da linhagem Wistar. Os animais foram distribuídos em dois grupos: Controle (GC; n=3) e Estresse Psicológico (EP; n=4). Os procedimentos de estresse foram aplicados durante três dias consecutivos a partir dos 25 dias de vida pós-natal. O grupo EP foi submetido à exposição ao predador (gato) durante duas sessões de 10 minutos com intervalo de 5 minutos. A eutanásia foi realizada aos 64 dias de idade e os corações coletados, fixados e processados histologicamente. Cortes de 5 µm foram corados pelas técnicas de Giemsa, Hematoxilina-Eosina e Picro-sirius a fim de que análises morfométricas, morfológicas e quantitativas dos neurônios e de fibras colágenas associadas ao plexo cardíaco fossem realizadas. Os resultados demonstraram que o estresse psicológico por exposição ao predador provocou diminuição da área neuronal e do número de neurônios, aumento do peso corporal e predisposição de deposição de fibras colágenas do tipo I no plexo cardíaco.

Palavras-chave: Neurônios cardíacos¹; exaustão psicológica²; modelo de animal experimental³.

Abstract

Stress is a nonspecific response of the body to adverse conditions and can, when applied consistently during childhood, generate severe and lasting consequences. Thus, the aim of this study was to evaluate the effects of psychological stress applied in the juvenile phase of development on the cardiac plexus of male Wistar rats. The animals were divided into two groups: Control (CG; n = 3) and Psychological Stress (EP; n = 4). Stress procedures were applied for three consecutive days from the 25 days of postnatal life. The EP group was exposed to predator (cat) during two 10-minute sessions with a 5-minute interval. Euthanasia was performed at 64 days of age and the hearts collected, fixed and histologically processed. 5 µm sections were stained by Giemsa, Hematoxylin-Eosin and Picro-sirius techniques so that morphometric, morphological and quantitative analyzes of neurons and collagen fibers associated with the cardiac plexus were performed. The results showed that psychological stress by predator fear caused a decrease in neuronal area and number of neurons, increased body weight and predisposed deposition of collagen fibers of type I in the cardiac plexus.

Keywords: Cardiac neurons¹; psychological exhaustion²; animal model, experimental³

1. INTRODUÇÃO

Estímulos considerados estressantes ativam o sistema de resposta ao estresse, causando descarga adrenérgica, aumento da frequência cardíaca e dos níveis de cortisol. Caso esta ativação seja exagerada e por longo tempo, poderá causar diversos prejuízos, impactando inclusive o comportamento e o aprendizado devido alterações morfológicas e funcionais (SHONKOFF; GARNER, 2012). Um dos mecanismos envolvidos neste dano é o desequilíbrio entre a formação e a remoção de agentes oxidantes, causando lesões teciduais. Tal condição, conhecida como estresse oxidativo, é especialmente danosa ao tecido nervoso, o qual é particularmente sensível às espécies reativas (DOBROVOLNY; SMRCHKA; BIENERTOVA-VASKU, 2018).

Um importante agravante é que o estresse tem se tornado uma condição patológica de grande incidência mundial. Segundo pesquisa realizada no Reino Unido em 2017, 74% dos entrevistados referiram já ter passado por situações de estresse extenuante ao ponto de se sentirem sobrecarregadas ou incapazes de lidar com tal condição (*MENTAL HEALTH FOUNDATION*, 2018). Adicionalmente, de acordo com um levantamento realizado pela *American Psychological Association* (2015), 25% dos entrevistados afirmaram que o estresse tem um forte impacto sobre aspectos físicos, 28% sobre a saúde mental e 75% relataram ter experimentado pelo menos um sintoma grave de estresse no mês anterior à pesquisa. Já no Brasil, dados de uma pesquisa pioneira realizada pelo Instituto de Psicologia e Controle do Estresse indicaram que 34,26% dos entrevistados relataram apresentar nível extremo de estresse (2014), de 8 a 10 em uma escala de 10 pontos, 61,21% acreditaram conseguir lidar com os seus estressores apenas parcialmente e 52,28% disseram ter ou já ter tido o diagnóstico de estresse, evidenciando a gravidade do estresse no país (INSTITUTO DE PSICOLOGIA E CONTROLE DO ESTRESSE, 2014).

O estresse pode ser desencadeado por perturbações físicas e/ou psicológicas, e pode ser estudado por modelos experimentais que simulem situações cotidianas que o deflagrem. Brydges et al. (2012) e Blanchard et al. (1998; 2003), por exemplo, pesquisaram diversos modelos de estresse físico e psicológico a fim de melhor compreender seus efeitos sobre aspectos comportamentais e estruturais em diferentes áreas cerebrais de ratos na fase juvenil.

De acordo com estudos da *American Psychological Association* (2015), o estudo do estresse na fase juvenil deve ser intensificado, pois gerações mais novas têm apresentado maior dificuldade em lidar com o estresse (36% da geração Y, nascidos entre 1981-1996, apresentaram altos índices

de estresse no ano anterior à pesquisa). Além disso, Parker, Graf e Igielnik (2019) destacam que para esta geração o estresse tem um forte impacto sobre aspectos físicos [30% *versus* 27% da Geração X (nascidos entre 1965-1980), 25% dos *Baby Boomers* (nascidos entre 1946-1964) e 12% dos *Matures* (nascidos antes de 1946)] e sobre a saúde mental (37% *versus* 33% da Geração X, 23% dos *Baby Boomers* e 11% dos *Matures*). Ademais, segundo dados da Organização Pan-Americana da Saúde (2018), 16% das doenças em adolescentes (entre 10 e 19 anos) se deve às más condições de saúde mental, sendo a depressão uma das principais causadoras de incapacidade nessa idade. Como agravante, a não abordagem das condições de saúde mental dos adolescentes gera consequências que se estendem até a idade adulta, tais como problemas físicos e mentais e limitação de oportunidades.

Embora o estresse provoque efeitos nocivos em diversos tecidos corpóreos, é sabido que o tecido nervoso é ainda mais severamente acometido do que os demais (DOBROVOLNY; SMRCHKA; BIENERTOVA-VASKU, 2018) pois, dentre outros fatores, ele modifica respostas neuronais e gliais (PUGA et al., 2015). Neste contexto, considerando a importância do coração e o fato de sua atividade funcional ser controlada por uma vasta rede de inervação, é relevante entender como o estresse pode afetar este órgão. A inervação cardíaca é bastante complexa e dependente não só do sistema nervoso autônomo, mas de uma regulação advinda do sistema nervoso central (envolvendo o córtex insular, o corpo amigdalóide e o hipotálamo), além de uma modulação local dirigida pelo sistema nervoso intracardíaco, o qual é formado por uma rede de plexos ganglionares interconectados (BEAUMONT et al., 2013). Este sistema tem se destacado e sido atualmente apontado como parte importante da modulação da atividade cardíaca (BRACK, 2015) uma vez que seus neurônios heterogêneos podem ser ativados por estímulos locais ou químicos a fim de desencadear respostas moduladoras (BEAUMONT et al., 2013). Vale destacar que a modulação do funcionamento do coração, tanto em condições fisiológicas quanto patológicas, ocorre de maneira coordenada, simultânea e dependente de mecanismos reguladores intrínsecos e fatores humorais (KUKANOVA; MRAVEC, 2006).

Segundo a *World Health Organization* (2017), as doenças cardiovasculares (DCV) têm se mostrado como a principal causa de morte no mundo, estimando-se que equivalham a cerca de 30% das mortes mundiais, das quais 85% decorrem de ataque cardíaco e/ou acidente vascular encefálico. Dessa forma, considerando que uma das principais ações dos hormônios liberados em condições de estresse é a ação sobre o sistema cardiovascular, constata-se que quando o estresse é

frequente ou crônico pode aumentar os riscos de ataque cardíaco e AVE devido principalmente ao aumento da pressão arterial (*THE AMERICAN INSTITUTE OF STRESS*, 2018). Além disso, o alto nível de estresse, vida sedentária, nível elevado de colesterol e consumo de tabaco e bebidas alcoólicas aumentam em até 12 vezes as chances de ataques cardíacos (*INTERNATIONAL STRESS MANAGEMENT ASSOCIATION BRASIL*, 2003). Assim, é mister estudar os diversos fatores das doenças cardiovasculares associados ao estresse.

Dessa forma, considerando que a ampliação de estudos sobre o tema é de grande relevância, que o estresse tem se tornado comum à população juvenil e que o plexo cardíaco é de extrema importância para o funcionamento do coração, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do estresse psicológico sobre aspectos quantitativos e morfométricos do plexo cardíaco de ratos durante a fase juvenil do desenvolvimento.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Todos os princípios de experimentação animal, estabelecidos pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) foram obedecidos para a realização do presente estudo, e o protocolo experimental foi previamente aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Maringá (UEM), sob o parecer de número 4993050617.

Foram utilizados 7 ratos machos da linhagem Wistar, adquiridos do biotério central da UEM aos 21 dias pós-desmame, os quais permaneceram 96 horas no biotério setorial do Departamento de Ciências Morfológicas (DCM) da UEM a fim de serem aclimatados. Durante todo o período experimental os animais permaneceram em condições padrões de alojamento, com ciclo claro/escuro de 12 horas, temperatura controlada a $22\pm 1^{\circ}\text{C}$, com suprimento de água e ração comercial à vontade.

Os animais foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos experimentais: Controle (GC; n=3; animais que permaneceram no biotério setorial e receberam apenas cuidados inerentes à limpeza de rotina) e Estresse Psicológico [EP; n=4; animais retirados do biotério setorial, foram transferidos para uma sala vizinha e submetidos ao procedimento de estresse psicológico por meio de exposição ao predador, conforme procedimento adaptado de Blanchard et al. (1998 e 2003)], o

n dos grupos não foi igual devido perdas durante o processamento do material. Os animais do grupo EP foram colocados individualmente em uma caixa plástica transparente (50 x 20 x 30 cm) com paredes perfuradas a fim de facilitar a olfação. Esta caixa foi posicionada em frente a outra caixa (80 x 80 x 60 cm) com paredes perfuradas a qual continha uma gata adulta e um recipiente contendo 100 ml de urina de gato. Os ratos foram mantidos na referida caixa por 10 minutos e este procedimento foi realizado em duas sessões com intervalos de 5 minutos entre uma sessão e outra de estresse. Durante os intervalos, os animais voltaram às suas caixas em uma sala diferente da sala experimental, mas com a mesma iluminação. Os procedimentos de estresse foram realizados no 25°, 26° e 27° dias de vida pós-natal, sendo a eutanásia realizada no 64° dia de vida dos animais.

Coleta do coração

Todos os animais foram eutanasiados com dose letal do anestésico Tiopental® (40mg/kg de peso corporal), via endovenosa aos 64 dias de vida pós-natal quando foram submetidos à toracotomia, seguida da remoção cirúrgica do coração por meio de uma incisão sobre os grandes vasos da base do referido órgão. Imediatamente o coração foi pesado em uma balança analítica (Shimadzu®) e uma solução de tampão Fosfato Salino (PBS; 0,1 M; pH 7,4) foi perfundida no mesmo a fim de remover completamente o sangue alojado em suas câmaras. A perfusão foi realizada injetando PBS com uma seringa (BD®; 10 ml) e agulha (BD®; 25 x 7 mm) diretamente no tecido miocárdico (ventrículo esquerdo). Os corações foram então fixados em paraformaldeído a 4% durante 48 horas e armazenados em álcool a 70% até serem emblocados.

Emblocamento e corte

Os corações foram submetidos à rotina de processamento histológico para emblocamento e corte, conforme metodologia proposta por Góis et al. (2016). Assim, foram desidratados por meio da imersão consecutiva em soluções de álcool e xilol, e emblocados posicionados com o ápice voltado para baixo em parafina granulada (Synth®) a 58-62°C.

Posteriormente, cortes transversais semi-seriados de 5 µm foram realizados no sentido ápice-base do coração com a ajuda de um micrótomo (Leica RM 2255®). Os cortes foram realizados acima do septo atrioventricular, pois o número de gânglios do plexo cardíaco localizados nos tecidos atriais é maior em relação ao localizado nos tecidos ventriculares (BATULEVICIUS et al. 2012; BRACK, 2015; RYSEVAITE et al. 2011; SABURKINA et al. 2014).

Os cortes foram distribuídos em 15 lâminas contendo 5 cortes cada lâmina (totalizando assim 75 cortes/animal). Das 15 lâminas preparadas para cada animal, 4 foram utilizadas para cada uma das técnicas histológicas de coloração utilizadas neste e 3 serviram de reserva. Assim, foram utilizadas 3 técnicas histológicas de coloração:

1. Hematoxilina-Eosina (H.E.): Identificou e localizou gânglios do plexo cardíaco e permitiu visualizar aspectos celulares básicos dos neurônios associados ao plexo (como núcleo, nucléolo e citoplasma).
2. Giemsa: Complementou a identificação, localização e quantificação dos neurônios do plexo cardíaco, favorecendo a distinção daqueles de maior e menor intensidade basofílica (SANT'ANA et al., 1997).
3. Picro-sirius: Permitiu a análise quantitativa das fibras colágenas dos tipos I, III e totais associadas ao plexo cardíaco.

Análises quantitativa e morfométrica do plexo cardíaco

A análise quantitativa dos neurônios dos gânglios do plexo cardíaco foi realizada por amostragem. Assim, foram contados 40 campos microscópicos de cada animal, utilizando um microscópio fotônico (MOTIC®), na objetiva de 20X.

A análise morfométrica foi realizada a partir da mensuração da área do corpo celular de 100 neurônios do plexo cardíaco de cada animal. Para tanto, os preparados histológicos para as técnicas da H.E. e Giemsa foram visualizados em um microscópio óptico (MOTIC®) equipado com câmera de vídeo associada a um sistema computadorizado de análise de imagem (Image Pró-Plus 4.0).

Análise das fibras colágenas do plexo cardíaco

Todos os cortes corados pela técnica de Picro-sirius foram analisados com o auxílio de um microscópio de luz comum e polarizada (MOTIC®) a fim de diferenciar a birrefringência e a organização das fibras colágenas dos tipos I, III (objetiva de 40X) e totais (objetiva de 20X) da matriz extracelular associada ao plexo cardíaco.

Análise estatística

Os dados foram submetidos ao teste D'Agostino ou D'Agostino-Pearson para analisar o tipo de distribuição no programa BioEstat 5.0. Posteriormente, dados que estavam com

distribuições normais, foram apresentados como média \pm desvio padrão. Neste caso, para comparar os grupos, foi utilizado o teste T com o software GraphPad Prism® versão 5.0. O nível de significância para todas as comparações estatísticas foi de 5%.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização morfológica e localização do plexo cardíaco

Os gânglios cardíacos foram nitidamente visualizados e analisados em todos os grupos, mostrando-se próximos aos vasos da base do coração e a outros vasos sanguíneos menores. Também foi observada a presença de tecido adiposo unilocular e miocárdio ao redor dos mesmos. Ademais, os gânglios apresentaram dimensões e formatos variados (Figura 1).

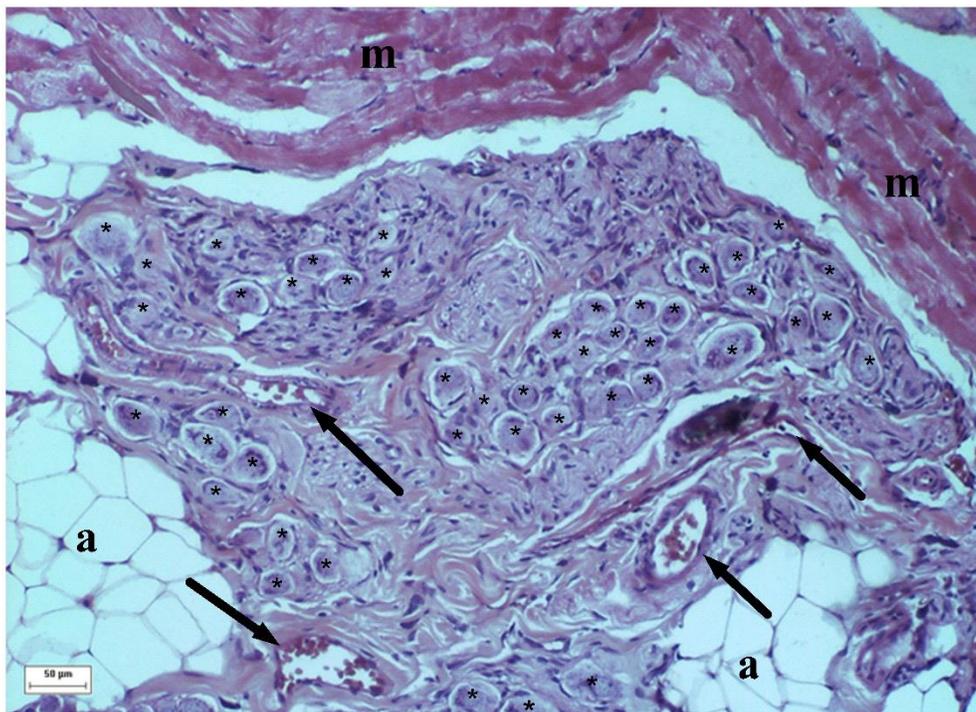


Figura 1. Fotomicrografia de lâmina corada pela técnica de Hematoxilina-Eosina evidenciando os gânglios e os neurônios associados ao plexo cardíaco (lente objetiva de 10X, barra de escala= 50µm). **Setas pretas:** vasos sanguíneos; **a:** tecido adiposo unilocular; **m:** miocárdio; *****: neurônios;

Análise morfométrica do plexo cardíaco

Nossos resultados mostraram diminuição da área do neurônio no grupo EP em comparação ao grupo controle (Tabela 1).

Análise quantitativa dos neurônios do plexo cardíaco

De igual modo, a análise quantitativa dos neurônios associados ao plexo cardíaco apresentou diminuição no grupo EP em relação ao grupo controle (Figura 2; Tabela 1).

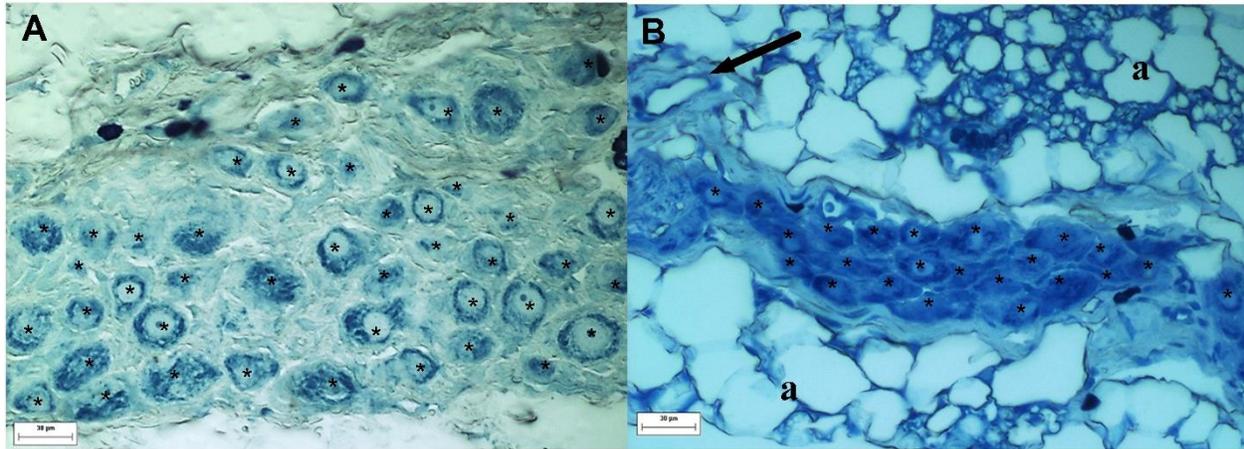


Figura 2. Fotomicrografias de lâminas coradas pela técnica de Giemsa evidenciando 44 neurônios (*) em um campo microscópico do grupo GC (A) e 23 neurônios em um campo do grupo EP (B) (lente objetiva de 20X, barra de escala= 30μm). **Seta preta:** vaso sanguíneo; **a:** tecido adiposo unilocular.

Fibras colágenas dos tipos I, III e totais

A análise quantitativa das fibras colágenas mostrou aumento das fibras do tipo I associadas ao plexo cardíaco no grupo EP em relação ao grupo controle. As demais fibras (tipo III e totais) não apresentaram diferença significativa entre os grupos analisados (Figura 3; Tabela 1).

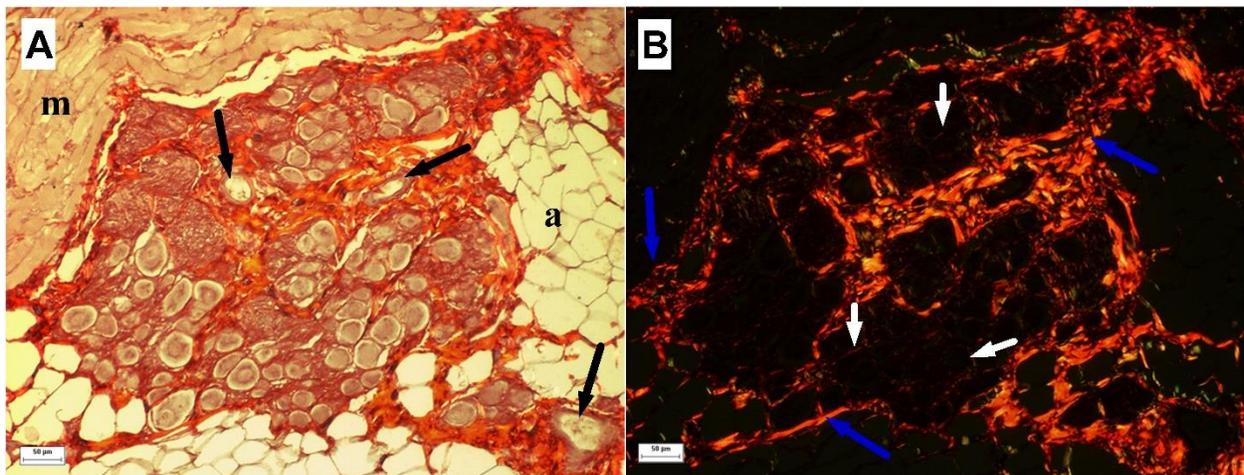


Figura 3. Fotomicrografias de lâmina corada pela técnica de Picro-sirius evidenciando as fibras colágenas dos tipos I (em amarelo, laranja e vermelho) e III (em verde) associadas ao plexo cardíaco (lente objetiva de 10X, barra de escala= 50μm), com luz não polarizada (A) e polarizada (B). Observar as fibras colágenas externas aos gânglios (setas azuis) e internamente entre os neurônios (setas brancas). **Setas pretas:** vasos sanguíneos; **a:** tecido adiposo unilocular; **m:** miocárdio.

Peso corporal e do coração

Houve aumento no peso corporal dos animais do grupo EP em comparação ao grupo GC. O peso do coração não apresentou diferença significativa entre os grupos analisados (Tabela 1).

Tabela 1. Média \pm desvio padrão das variáveis analisadas: Morfometria neuronal, número de neurônios, fibras colágenas dos tipos I, III e totais associadas ao plexo cardíaco e peso corporal e do coração dos grupos controle (GC) e estresse psicológico (EP). * indica significância estatística com $p < 0,05$.

VARIÁVEIS	GRUPOS	MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO
Morfometria neuronal (área em μ^2)	GC	659,0 \pm 28,7
	EP	572,3 \pm 48,5*
Nº de neurônios/campo	GC	11,99 \pm 0,89
	EP	8,83 \pm 1,60*
Fibras colágenas tipo I (μ^2)	GC	8,67 \pm 1,17
	EP	12,30 \pm 1,39*
Fibras colágenas tipo III (μ^2)	GC	3,83 \pm 0,51
	EP	3,76 \pm 0,64
Fibras colágenas totais (μ^2)	GC	39,82 \pm 4,70
	EP	42,50 \pm 7,05
Peso corporal (g)	GC	297,20 \pm 13,48
	EP	318,00 \pm 31,90*
Peso do coração (g)	GC	1,50 \pm 0,13
	EP	1,52 \pm 0,13

O presente estudo sugere que animais na fase adulta que sofreram estresse psicológico em pequeno intervalo de tempo (3 dias) na fase juvenil, apresentaram “algumas” alterações morfológicas e quantitativas no plexo cardíaco. Isto pôde ser constatado pelo uso de análises morfométricas e quantitativas as quais demonstraram que tanto a área dos neurônios quanto o número deles no plexo cardíaco diminuíram em função do uso deste modelo experimental de estresse. Por outro lado, esta condição adversa causou aumento na quantidade de fibras colágenas do tipo I e no peso corporal dos animais. No entanto, devemos ser cautelosos uma vez que o número de amostras foi reduzido, pois tivemos problemas no processamento histológico.

A diminuição da área do neurônio vista neste estudo no grupo EP condiz com resultados prévios obtidos por Smirnov, Pisarev e Samusev (2006) os quais constataram que o estresse por imobilização aplicado por 3, 7, 15 e 30 dias de fato modificou o plexo cardíaco e o núcleo ambíguo da medula de ratos em crescimento. Tais autores constataram diminuição significativa tanto na área do corpo neuronal quanto na área dos núcleos neuronais das células do plexo cardíaco.

A diminuição no número de neurônios do plexo cardíaco aqui observada contradiz os resultados de Marques (2012), a qual não verificou alteração significativa no número de neurônios em camundongos expostos à poluição ambiental. No entanto, essa autora aborda a grande

variabilidade desse constituinte do plexo cardíaco, com relação à espécie estudada, à idade e à técnica utilizada para a quantificação destas células nervosas.

Recentemente, Rorabaugh et al. (2019), à semelhança dos nossos achados, verificaram que o estresse crônico por exposição ao predador induziu lesões miocárdicas importantes caracterizadas por aumento na deposição de colágeno. Adicionalmente, tais pesquisadores identificaram sinais de necrose e infiltração de células mononucleares no tecido cardíaco indicando possível reação inflamatória local. Além disso, foram constatadas mudanças indicativas de remodelação cardíaca, tais como alterações estruturais e de expressão gênica. A deposição de colágeno também foi observada na camada adventícia da aorta descendente em ratos submetidos a duas semanas de estresse crônico variável (GOODSON et al., 2017). Ademais, sabe-se que 95% das fibras colágenas totais são fibras do tipo I e III e a divergência nos resultados das fibras analisadas pode estar relacionada ao processo de cicatrização, o qual envolve três fases: inflamatória, proliferativa e de remodelamento. Esta última caracteriza-se pela modificação do tipo de fibra colágena, uma vez que fibras do tipo III aumentam inicialmente, mas são degradadas posteriormente. Concomitantemente, fibras do tipo I têm sua produção elevada nos estágios finais da fase de remodelamento (CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007; ISAAC et al., 2010; ZORNOFF et al., 2009).

Em concordância aos nossos achados, Finger, Dinan e Cryan (2012) também observaram que o peso corporal de camundongos aumentou em função da exposição ao estresse psicossocial por três semanas. Tais resultados foram vistos mesmo quando os camundongos foram mantidos sob dieta pobre em gordura. Ademais, assim como nossos resultados, Sobrinho et al. (2013) verificaram que animais submetidos a um modelo de estresse por calor não tiveram alterações no peso relativo do coração.

Complementarmente, um estudo de Costoli et al. (2004) verificou que o miocárdio de camundongos também teve sua estrutura alterada quando os animais foram submetidos ao estresse psicossocial crônico, mesmo havendo certa adaptação em relação à responsividade cardiovascular aguda e ao ritmo cardíaco. Rorabaugh et al. (2015) também demonstraram mais recentemente que o estresse por exposição ao predador combinado à instabilidade social diária tem efeitos dependentes do sexo e aumenta a sensibilidade do miocárdio a lesões isquêmicas.

Além disso, Cohen, Edmondson e Kronish (2015) discutiram os problemas de saúde mental (depressão, estresse traumático, ansiedade crônica e exposição a estressores diariamente) como

fatores de risco para o desenvolvimento e progressão de DCV e que tais fatores estão associados a estilos de vida e comportamentos não saudáveis como tabagismo, sedentarismo e dieta pobre. Nesse contexto, Roemmich et al. (2014) destacaram a associação do estresse psicológico à aterogênese e aos fatores de risco para DCV desde a infância, de maneira associada à reatividade da pressão arterial sistólica, à aterosclerose subclínica e aos aspectos comportamentais (como hiperfagia e sedentarismo). Isso porque a hiperativação dos eixos adrenomedular simpático e hipotálamo-hipófise-adrenal e os efeitos de comportamentos não saudáveis sobre os fatores de risco de DCV são parcialmente mediados pelo aumento na adiposidade e por alterações na pressão arterial e hiperlipidemia.

Atualmente muitas pesquisas científicas estão sendo realizadas sobre o tema estresse em associação a DCV (COHEN; EDMONDSON; KRONISH, 2015; EDMONDSON; KÄNEL, 2017; KIVIMÄKI; STEPTOE, 2018). Destarte, mais estudos são necessários a fim de ampliar o conhecimento acerca dos diferentes modelos experimentais de estresse e suas correlações diretas e indiretas com o plexo cardíaco.

4. CONCLUSÃO

O estresse psicológico por exposição ao predador provocou diminuição da área neuronal e do número de neurônios do plexo cardíaco, aumento do peso corporal e predisposição de fibras colágenas do tipo I no plexo cardíaco.

5. AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao CNPq pelo apoio financeiro e ao Departamento de Ciências Morfológicas da Universidade Estadual de Maringá (UEM).

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. **Stress in America: Paying With Our Health.** USA, 2015. Disponível em: <<https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2014/stress-report.pdf>>. Acesso em: 30 jun. 2019.
- BATULEVICIUS, D. et al. Distribution and projections of the frog intracardiac neurons. **Autonomic Neuroscience.** v. 168, n. 1-2, p. 14–24, 2012
- BEAUMONT, E. et al. Network interactions within the canine intrinsic cardiac nervous system: implication for reflex control of regional cardiac function. **The Journal of Physiology.** v. 591, n. 18, p. 4515-4533, 2013
- BRACK, K. E. The hearts ‘little brain’ controlling cardiac function in the rabbit. **Experimental Physiology.** v. 100, n. 4, p. 348–353, 2015.
- BRYDGES, N. M. et al. The effect of juvenile stress on anxiety, cognitive bias and decision making in adulthood: a rat model. **PLOS ONE.** v. 7, n. 10, e48143, 2012.
- BLANCHARD, R. J. et al. Behavioral and Endocrine change following chronic predatory stress. **Physiology & Behavior.** v. 63, n. 4, p. 561-569, 1998.
- BLANCHARD, D. C. et al. Dorsal preammillary nucleus differentially modulates defensive behaviors induced by different threat stimuli in rats. **Neuroscience Letters.** v.345, n. 3, p. 145-148, 2003.
- CAMPOS, A. C. L.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A. K. Cicatrização de feridas. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva.** v. 20, n. 1, p. 51-58, 2007.
- COHEN, B. E.; EDMONDSON, D.; KRONISH, I. M. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. **American Journal of Hypertension.** v. 28, n. 11, p. 1295-1302, 2015.
- COSTOLI, T. et al. Effects of chronic psychosocial stress on cardiac autonomic responsiveness and myocardial structure in mice. **American Journal of Physiology-Heart and circulatory physiology.** v. 286, n. 6, p. H2133-H2140, 2004.
- DOBROVOLNY, J.; SMRCKA, M.; BIENERTOVA-VASKU, J. Therapeutic potential of vitamin E and its derivatives in traumatic brain injury-associated dementia. **Neurological Science.** v. 39, n. 6, p. 989–998, 2018.

EDMONDSON, D.; KÄNEL, R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. **The Lancet Psychiatry**. v. 4, n. 4, p. 320-329, 2017.

FINGER, B. C.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. The temporal impact of chronic intermittent psychosocial stress on high-fat diet-induced alterations in body weight. **Psychoneuroendocrinology**. v. 37, n. 6, p. 729-741, 2012

GÓIS, M. B. et al. Morphoquantitative study of *Rattus norvegicus* submucosal plexus by different neuronal evidentiatio histochemical techniques. **International Journal of Morphology**. v. 34, n. 4, p. 1487-1493, 2016.

GOODSON, M. L. et al. Chronic stress and Rosiglitazone increase indices of vascular stiffness in male rats. **Physiology & Behavior**. v. 172, p. 16-23, 2017.

INTERNATIONAL STRESS MANAGEMENT ASSOCIATION BRASIL. **Perguntas e respostas**: A hipertensão pode estar relacionada ao nível de stress da pessoa? Brasil, 2003. Disponível em: <<http://www.ismabrasil.com.br/?con=faq&idi=pt-br&obj=site&pag=1>>. Acesso em: 17 nov. 2019.

INSTITUTO DE PSICOLOGIA E CONTROLE DO STRESS. **Pesquisa**: Stress Brasil. Brasil, 2014. Disponível em: <<http://www.estresse.com.br/pesquisa/stress-brasil/>>. Acesso em: 17 nov. 2019.

ISAAC, C. et al. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Revista de Medicina**. v. 89, p. 125-131, 2010.

KIVIMÄKI, M.; STEPTOE, A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. **Nature Reviews Cardiology**. v. 15, n. 4, p. 215-229, 2018.

KUKANOVA, B.; MRAVEC, B. Complex intracardiac nervous system. **Bratislavské Lekárske Listy**. v. 107, n. 3, p. 45-51, 2006.

MARQUES, K. V. **Caracterização estruturais e estereológicas do plexo cardíaco de camundongos expostos à poluição ambiental**. 2012. 113f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

MENTAL HEALTH FOUNDATION. **Mental Health statistics**: stress. UK, 2018. Disponível em: <<https://www.mentalhealth.org.uk/statistics/mental-health-statistics-stress>>. Acesso em: 30 jun. 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Folha informativa:** Saúde mental dos adolescentes, 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5779:folha-informativa-saude-mental-dos-adolescentes&Itemid=839>. Acesso em: 18 fev. 2020.

PARKER, K.; GRAF, N.; IGIELNIK, R. **Generation Z Looks a Lot Like Millennials on Key Social and Political Issues:** Among Republicans, Gen Z stands out in view on race, climate and the role of government. 2019. Disponível em: <https://www.pewsocialtrends.org/wp-content/uploads/sites/3/2019/01/Generations-full-report_FINAL_1.18.pdf>. Acesso em: 18 fev. 2020.

PUGA, D. A. et al. Stress exacerbates neuron loss and microglia proliferation in a rat model of excitotoxic lower motor neuron injury. **Brain, Behavior, and Immunity**. v. 49, p. 246-254, 2015.

ROEMMICH, J. N. et al. Stress, Behavior, and Biology: Risk Factors for Cardiovascular Diseases in Youth. **Exercise and Sport Science Reviews**. v. 42, n. 4, p. 145-152, 2014.

RORABAUGH, B. R. et al. Sex-dependent effects of chronic psychosocial stress on myocardial sensitivity to ischemic injury. **Stress**. v. 18, n. 6, p. 645-653, 2015.

RORABAUGH, B. R. et al. Myocardial fibrosis, inflammation, and altered cardiac gene expression profiles in rats exposed to a predator-based model of posttraumatic stress disorder. **Stress**. 1-11, 2019.

RYSEVAITE, K. et al. Morphologic pattern of the intrinsic ganglionated nerve plexus in the mouse heart. **Heart Rhythm**. v. 8, n. 3, p. 448-454, 2011.

SABURKINA, I. et al. Morphological pattern of intrinsic nerve plexus distributed on the rabbit heart an interatrial septum. **Journal of Anatomy**. v. 224, n. 5, p. 583-593, 2014.

SANT'ANA, D. M. G. et al. Morphological and quantitative study of the myenteric plexus of the ascending colon of subjected to proteic desnutrition. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. São Paulo, v. 55, n. 4, p. 687-695, 1997.

SHONKOFF, J. P.; GARNER, A. S. The Lifelong Effects of Early Childhood Adversity and Toxic Stress. **Pediatrics**, v. 129, n. 1, p. e232-e246, 2012. Disponível em: <<https://pediatrics.aappublications.org/content/129/1/e232.long>>. Acesso em: 20 jul. 2019.

SMIRNOV, A. V.; PISAREV, V. B.; SAMUSEV, R. P. Structural Changes in the Nucleus Ambiguus of the Medulla Oblongata and Intracardiac Ganglia in Growing Rats in Immobilization Stress. **Neuroscience and Behavioral Physiology**. v. 36, n. 3, p. 279-282, 2006.

SOBRINHO, D. C. S. et al. Lisina digestível para suínos machos castrados submetidos a estresse por calor dos 95 aos 115kg. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**. v. 14, n. 3, p. 546-557, 2013.

THE AMERICAN INSTITUTE OF STRESS. **What is Stress?:** Physiology of the Stress Response, 2018. Disponível em: <<https://www.stress.org/daily-life>>. Acesso em: 04 set. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Newsroom:** Cardiovascular diseases (CVDs), 2017. Disponível em: <[https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))>. Acesso em: 04 set. 2019.

ZORNOFF, L. A. M. et al. Remodelação ventricular pós-infarto do miocárdio: conceitos e implicações clínicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 92, n. 2, p. 157-164, 2009.