

KELLY PALOMBIT

**Estudo do receptor P2X₇ nas classes neuronais
do íleo de ratos submetidos à isquemia intestinal
com reperfusão**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Ciências Morfofuncionais

Orientadora: Profa. Dra. Patricia Castelucci

São Paulo

2010

RESUMO

PALOMBIT, K. **Estudo do receptor P2X₇ nas classes neuronais do íleo de ratos submetidos à isquemia intestinal com reperfusão.** 2010. 130 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Morfofuncionais) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Dor abdominal pode ser consequente a inúmeras causas, entre as várias possibilidades precisamos ficar atentos aos quadros de isquemia intestinal. No trato digestório a isquemia/reperfusão intestinal (I/R-i) acarreta alterações morfológicas nos neurônios entéricos. Este trabalho tem como objetivo analisar o comportamento das diferentes classes neuronais e do receptor P2X₇ no plexo mioentérico do íleo de ratos Wistar submetidos à I/R-i. A isquemia intestinal foi obtida pela obstrução do fluxo sanguíneo das artérias ileais no período de 35 minutos, seguida pelos períodos de reperfusão de 6, 24, 72 horas e 1 semana. No grupo sham não houve a oclusão das artérias ileais. Os tecidos foram preparados por métodos imunohistoquímicos de duplas marcações do receptor P2X₇ com a Óxido Nítrico Sintase neuronal (NOSn), calbindina (Calb), calretinina (Calr) e Acetilcolina Transferase (ChAT) e do receptor P2X₇, da NOSn e da ChAT com o pan-neuronal anti-HuC/D. As análises qualitativas e quantitativas das contagens das duplas marcações, das densidades neuronais e da área dos perfis foram obtidas dos microscópios de fluorescência e de Confocal de Varredura à Laser. Os resultados qualitativos demonstraram diminuição da expressão do receptor P2X₇ no grupo I/R-i de 24 horas e retorno da expressão nos grupos I/R-i de 72 horas e 1 semana. Os dados quantitativos demonstraram: a) os neurônios do plexo mioentérico foram imunorreativos ao receptor P2X₇; b) não houve alterações significativas nas duplas marcações do receptor P2X₇ com os neurônios NOSn-ir, Calr-ir, Calb-ir e ChAT-ir nos grupos sham e I/R-i; c) não houve alterações significativas nas duplas marcações do receptor P2X₇, e dos neurônios NOSn-ir e ChAT-ir com o pan-neuronal anti-HuC/D nos grupos sham e I/R-i; d) houve diminuição nas densidades nos grupos I/R-i com 6, 24, 72 horas e 1 semana dos neurônios P2X₇-ir, NOSn-ir, Calr-ir, Calb-ir, ChAT-ir e anti-HuC/D-ir quando comparados aos grupos sham; e) houve um aumento na área do perfil dos neurônios NOSn-ir nos grupos I/R-i de 6 e 24 horas, nos neurônios ChAT-ir houve um aumento no grupo I/R-i de 1 semana e nos neurônios Calr-ir houve uma diminuição no grupo I/R-i de 6 horas e um aumento no grupo I/R-i de 24 horas quando comparados aos grupos sham. O presente estudo demonstrou que a I/R-i está associada com a perda significativa de diferentes subpopulações de neurônios do plexo mioentérico acompanhada por diversas alterações morfológicas, o que pode acarretar problemas na motilidade intestinal.

Palavras-chave: Código químico. Isquemia intestinal. Plexo mioentérico. Receptor P2X₇. Reperfusão. Sistema Nervoso Entérico.

ABSTRACT

PALOMBIT, K. **Study of the P2X₇ receptor in neurons of the ileum of rats subjected to intestinal ischemia with reperfusion.** 2010. 130 p. Masters thesis (Ciências Morfofuncionais) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Abdominal pain may be consequent to numerous causes, among the various possibilities need to be attentive to intestinal ischemia. In the digestive tract the intestinal ischemia-reperfusion (I/R-i) causes morphological changes in enteric neurons. The aim of the work was to analyze the behavior of different neurons and P2X₇ receptor in the myenteric plexus of the ileum of rats subjected to I/R-i. Intestinal ischemia was obtained by the obstruction of blood flow in the ileal arteries period of 35 minutes followed by reperfusion periods of 6, 24, 72 hours and 1 week. In the sham group there was no occlusion of the ileal arteries. The tissues were prepared by immunohistochemical methods for double staining of P2X₇ receptor with neuronal nitric oxide synthase (nNOS), calbindin, calretinin and acetylcholine transferase (ChAT) and P2X₇ receptor, the nNOS and ChAT with pan-neuronal marker anti-HuC/D. The qualitative and quantitative analysis of the counting of double staining, the neuronal density and the area of the cell body profile were obtained from fluorescence microscopy and confocal scanning laser. The qualitative results showed decreased expression of the P2X₇ receptor in I/R-i for 24 hours group and return the expression in I/R-i for 72 hours and 1 week groups. The quantitative data showed: a) neurons in the myenteric plexus were immunoreactive for P2X₇ receptor; b) no significant changes in the double staining of P2X₇ receptor with nNOS, calretinin, calbindin and ChAT neurons in the sham and I/R-i groups; c) does not significant changes in the double staining of the P2X₇ receptor, the nNOS and ChAT neurons with the pan-neuronal marker anti-HuC/D in sham and I/R-i groups; d) the densities of the P2X₇ receptor, nNOS-IR, calretinin-IR, calbindin-IR, ChAT-IR and anti-HuC/D-IR neurons were decreased in I/R-i 6, 24, 72 hours and 1 week groups, when compared to sham group; e) the profile area was increased in nNOS-IR neurons in the I/R-i for 6 and 24 hours groups, ChAT-IR neurons in I/R-i 1 week group and in the calretinin-IR neurons there was a decrease in I/R-i 6 hours group and an increase in I/R-i for 24 hours group when compared to sham group. The present study demonstrated that I/R-i is associated with significant loss of different subpopulations of neurons in the myenteric plexus accompanied by several morphological changes, which can cause intestinal motility disorder.

Key words: Chemical coding. Enteric Nervous System. Intestinal ischemia. Myenteric plexus. P2X₇ Receptor. Reperfusion.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Sistema Nervoso Entérico

Durante muito tempo o Sistema Nervoso Entérico (SNE) foi definido como a porção pós-ganglionar da divisão parassimpática do Sistema Nervoso Autônomo (SNA). Atualmente é conhecido como um componente do SNA com função independente do Sistema Nervoso Central (SNC) (FURNESS, 2006). O SNE possui essa autonomia por que seus gânglios contêm neurônios aferentes primários intrínsecos (IPANs), interneurônios e neurônios motores, que são os componentes neurais necessários para um circuito reflexo completo (BROOKES, 2001; FURNESS et al., 2003a).

O SNE está contido nas paredes do trato digestório, pâncreas e sistema biliar, e possui um enorme número de células nervosas. Essas células nervosas têm corpos celulares localizados em dois plexos ganglionares, o plexo mioentérico e o plexo submucoso (FURNESS, 2006, 2000) (Figura 1).

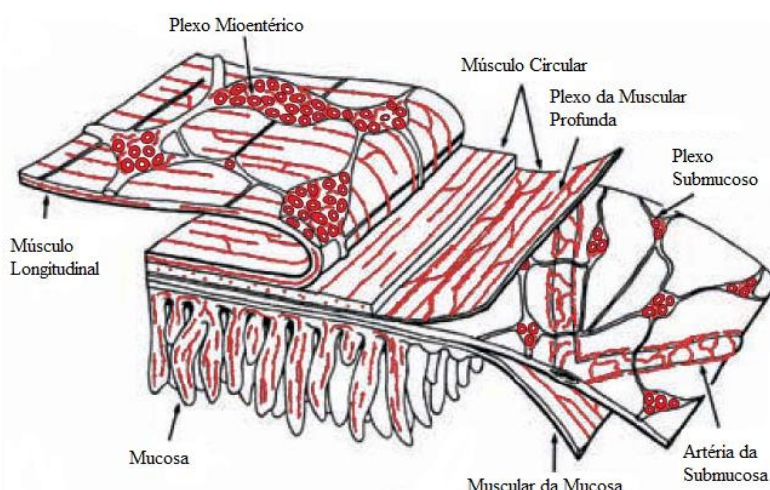


Figura 1 - Sistema Nervoso Entérico no intestino delgado, com os dois plexos ganglionares, o mioentérico e o submucoso.

FONTE: Furness, 2006.

O plexo mioentérico (plexo de Auerbach) localiza-se entre a camada muscular longitudinal externa e a camada do músculo circular, presente por todo trato digestório, do esôfago ao reto. O plexo mioentérico apresenta três componentes: um plexo primário, um plexo secundário e um plexo terciário (AUERBACH, 1864¹ apud FURNESS, 2006; LI, 1940; SCHABADASCH, 1930a², b³ apud FURNESS, 2006; STÖHR, 1930⁴ apud FURNESS,

¹ AUERBACH, L. Fernere vorläufige Mitteilung über den Nervenapparat des Darmes. *Arch. Pathol. Anat. Physiol.*, v. 30, p. 457-460, 1864.

² SCHABADASCH, A. Die Nerven des Magens der Katze. *Z. Zellforsch.*, v. 10, p. 254-319, 1930a.

³ SCHABADASCH, A. Intramurale Nervengeflechte des Darmrohrs. *Z. Zellforsch.*, v. 10, p. 320-385, 1930b.

2006). No plexo do músculo circular, existem pequenas fibras nervosas encontradas ao longo das fibras musculares. Estes ramos nervosos conectam-se com componentes preliminares e secundários do plexo mioentérico e do plexo muscular profundo no intestino delgado (FURNESS, 2006; FURNESS e COSTA, 1987).

O plexo submucoso é proeminente nos intestinos delgado e grosso e divide-se em plexo submucoso interno (plexo de Meissner) abaixo da mucosa, plexo submucoso externo (plexo de Schabadasch ou de Henle) junto à camada circular do músculo e o plexo intermediário, posicionado entre os plexos submucosos interno e externo. Suas malhas são menores que o plexo mioentérico, suas fibras interconectadas são mais finas e o gânglio é menor. Este plexo localiza-se ao longo do intestino, sendo que um plexo fica próximo do músculo e o outro próximo da mucosa (GONIAEW, 1875⁵ apud FURNESS, 2006; HENLE, 1871⁶ apud FURNESS, 2006).

Essencialmente, os plexos entéricos seguem um padrão ao longo do trato digestório, porém, diferenças quanto à densidade e ao tamanho dos neurônios, bem como a forma dos gânglios, podem ser encontradas no mesmo segmento do trato digestório dos animais de mesma espécie e com diferentes idades (MATINI et al., 1997; MCKEOWN et al., 2001; QU et al., 2008), ou submetidos a condições experimentais, como a inflamação (BOYER et al., 2005; DE GIORGIO et al., 2004) ou desnutrição (CASTELUCCI et al., 2002b; GOMES et al., 2006; GREGGIO et al., 2010; MISAWA et al., 2010).

Segundo Furness (2006, 2000) foram identificados dezessete tipos de neurônios entéricos, quatorze destes encontrados no intestino delgado de cobaias. Foram encontradas diferenças quanto ao código químico destes neurônios, morfologia, projeções e identificações fisiológicas (Figura 2). Dependendo da região do trato gastrointestinal onde se situam, os neurônios podem controlar a motilidade, o transporte de fluidos da mucosa e o fluxo sanguíneo local (FURNESS, 2006, 2000).

Os tipos funcionais de neurônios entéricos podem ser classificados em: neurônios motores, interneurônios e IPANs. Os neurônios motores são divididos em neurônios excitatórios e neurônios inibitórios da musculatura lisa do intestino, e neurônios secretomotores/vasodilatadores. Os dois primeiros encontram-se no plexo mioentérico e estão envolvidos no controle da motilidade, já os neurônios secretomotores/vasodilatadores são

⁴ STÖHR, P. Mikroskopische Studien zur Innervation des Magen-Darmkanales. **Z. Zellforsch**, v. 12, p. 66-154, 1930.

⁵ GONIAEW, K. Die nerven des nahrungsschlauches. **Arch. Mikrosk. Anat.**, v. 11, p. 479-496, 1875.

⁶ HENLE, J. **Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen**. Band III., Abt. 2. Nervenlehre. Vieweg und Sohn, Braunschweig. 1871.

encontrados no plexo submucoso e são responsáveis pela inervação da mucosa e pela regulação da secreção, absorção e do fluxo sanguíneo (FURNESS, 2006, 2000).

Todas as regiões do intestino recebem uma inervação excitatória. Pelo uso efetivo e específico do receptor antagonista muscarínico, muitas investigações mostraram que a transmissão excitatória tem um componente muscarínico sendo predominante na liberação das taquicininas. Os neurônios motores são imunorreativos para ambas as enzimas que sintetizam a Acetilcolina Transferase (ChAT) e taquicininas (LIPPI et al., 1998). As substâncias muscarínicas antagonistas acabam inibindo a motilidade gastrointestinal (BORODY et al., 1985; GALLIGAN et al., 1986).

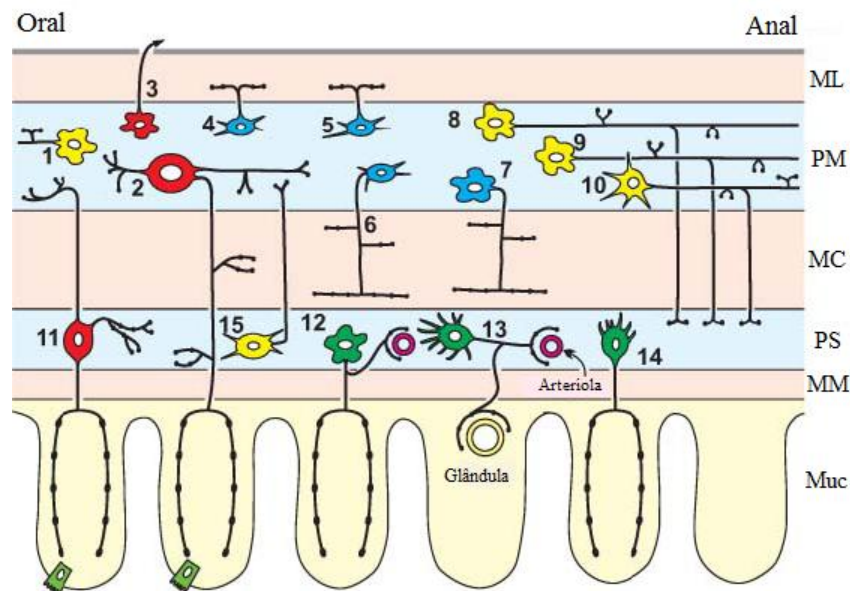


Figura 2 - Tipos de neurônios do intestino delgado de cobaia. Todos foram definidos por suas funções, morfologia do corpo celular, código químico e projeções. ML: músculo longitudinal; PM: plexo mioentérico; MC: músculo circular; PS: plexo submucoso; MM: muscular da mucosa; Muc: mucosa.

FONTE: Furness, 2006.

O neurônio motor inibitório contém a enzima Óxido Nítrico Sintase (NOS) e libera óxido nítrico (NO) com efeito relaxante. Embora existam evidências que o NO seja um transmissor desses neurônios (SANDERS e WARD, 1992; STARK e SZURSZEWSKI, 1992), isto é igualmente claro que ele não é o único transmissor (FURNESS et al., 1995b; MAKHLOUF e GRIDER, 1993).

Dentre os interneurônios foi identificado apenas um tipo apresentando trajeto ascendente (com direção oral), e três tipos de neurônios com trajetos descendentes (com direção anal). Os interneurônios ascendentes são colinérgicos e formam uma rede ao longo do

intestino, e estão relacionados com os reflexos propulsivos. Os três tipos de interneurônios descendentes têm os seguintes códigos químicos: ChAT, NOS e o Peptídeo Intestinal Vasoativo (VIP), que estão envolvidos na motilidade reflexa local, e os interneurônios imunorreativos à ChAT e à Somatostatina (SOM) estão envolvidos na condução dos complexos mioelétricos no intestino delgado e não são encontrados no colo. Os interneurônios imunorreativos à ChAT e à 5-Hidroxitriptamina (5-HT) estão envolvidos nos reflexos secretomotores e não diretamente na motilidade reflexa (FURNESS, 2006, 2000; POMPOLO e FURNESS, 1998).

O IPAN tem sido registrado por reflexos isolados no intestino, e após a secção do nervo extrínseco, ocorre sua degeneração (CREMA et al., 1970; FURNESS et al., 1995a; LANGLEY e MAGNUS, 1905). Evidências de sua identidade somente foram obtidas no intestino delgado da cobaia, com morfologia de neurônio Dogiel Tipo II, e através de propriedades eletrofisiológicas o distinguiram dos interneurônios e dos neurônios motores (BERTRAND et al., 1997; KIRCHGESSNER et al., 1992; KUNZE et al., 1999, 1998, 1995). A identificação dos IPANs no tecido entérico, pela imunohistoquímica é feita com a calbindina (Calb) na cobaia (FURNESS et al., 1998; QUINSON et al., 2001).

Os neurônios secretomotores do plexo submucoso e os neurônios vasomotores controlam diretamente o circuito reflexo local. Os dois tipos de neurônios secretomotores intestinais são os neurônios colinérgicos e os não-colinérgicos. Os neurônios não-colinérgicos parecem mediar a maioria das respostas reflexas locais, utilizando o VIP ou um peptídeo relacionado, como seu transmissor primário, enquanto que os neurônios colinérgicos utilizam a enzima ChAT (FURNESS, 2000).

A primeira e mais duradoura classificação dos neurônios entéricos pelas suas formas, foi feita pelo russo Aleksandr Stanislavovic Dogiel (A.S. Dogiel). Ele forneceu uma compreensível descrição da morfologia dos neurônios nos plexos mioentérico e submucoso, do intestino de humanos, cobaias, coelhos, ratos, cães e gatos (DOGIEL, 1899⁷, 1895b⁸ apud FURNESS, 2006).

Os principais critérios de Dogiel para distinguir os diferentes tipos de neurônios foram os comprimentos e as formas dos dendritos. Além disso, ele mencionou o tamanho dos corpos celulares, sua localização dentro do gânglio e a posição do núcleo.

⁷ DOGIEL, A. S. Über den Bau der Ganglien in den Gefl echten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Säugetiere. *Arch. Anat. Physiol. Leipzig Anat. Abt. Jg.*, v. 1899, p. 130-158, 1899.

⁸ DOGIEL, A. S. Zur Frage über die Ganglion der Darmgeflechte bei den Säugetieren. *Anat. Anz.*, v. 10, p. 517-528, 1895b.

Dogiel descreveu como Tipo I, as células achatadas, geralmente alongadas, semelhantes a uma estrela, quando vistos em preparados de membrana. As células têm de 4 a 20 dendritos, e um axônio. Uma característica marcante desses neurônios são seus dendritos lamelares que são achatados e, que na maioria dos casos se estendem a uma distância curta do corpo celular (DOGIEL, 1899⁷ apud FURNESS, 2006; LAWRENTJE, 1929⁹ apud FURNESS, 2006).

As classes de neurônios que são consideradas com morfologia Dogiel Tipo I são os interneurônios ascendentes e descendentes e os neurônios motores inibitórios e excitatórios das musculaturas longitudinal e circular (BROOKES e COSTA, 1990; BROOKES et al., 1997, 1992, 1991; CLERC et al., 1998a, b; COSTA et al., 1992; POMPOLO e FURNESS, 1990; PORTBURY et al., 1996a, b; STEELE et al., 1991; WATTCHOW et al., 1995; YOUNG e FURNESS, 1995; YOUNG et al., 1995).

Os neurônios mioentéricos com morfologia Dogiel Tipo II têm corpos celulares grandes e ovóides, frequentemente com superfícies lisas e um núcleo excêntrico. Sua principal característica é a presença de diversos processos celulares longos decorrentes diretamente do corpo celular nervoso (células multipolares) ou de um único processo inicial (conhecido como célula pseudo-unipolar) (DOGIEL, 1899⁷ apud FURNESS, 2006). Esses neurônios dão origem a extensivas ramificações dentro do seu próprio gânglio mioentérico (BORNSTEIN et al., 1991). Todos os neurônios mioentéricos com morfologia Dogiel Tipo II têm projeções axonais para a mucosa (SONG et al., 1994a).

Os IPANs são neurônios com morfologia Dogiel Tipo II, com propriedades eletrofisiológicas de neurônios AH, enquanto que os neurônios com morfologia Dogiel Tipo I apresentam padrão eletrofisiológico de neurônios S (FURNESS, 2006, 2000; FURNESS e COSTA, 1987).

1.2 Receptores Purinérgicos e Sistema Nervoso Entérico

As diversas ações fisiológicas da adenosina trifosfato (ATP) foram reconhecidas relativamente cedo. Em 1929, Drury e Szent-Györgyi demonstraram as ações extracelulares potentes do ATP e da adenosina no coração e nos vasos sanguíneos coronários. Em 1948, Emmelin e Feldberg demonstraram que a injeção intravenosa de ATP em gatos, causava

⁹ LAWRENTJEW, B. J. Experimentelle-morphologische Studien über den feineren Bau des autonomen Nervensystems. II. Über den Aufbau der Ganglien der Speiseröhre nebst einigen Bemerkungen über das Vorkommen und die Verteilung zweier Arten von Nervenzellen in dem autonomen Nervensystem. **Z. Mikrosk. Anat. Forsch.**, v. 18, p. 233-262, 1929.

efeitos complexos que afetavam os mecanismos centrais e periféricos. A injeção de ATP no ventrículo lateral produzia fraqueza muscular, ataxia e sonolência. Em 1967, Galindo mostrou que a aplicação de ATP em várias regiões do cérebro, produzia mudanças eletrofisiológicas ou bioquímicas. Em 1959, Holton apresentou o primeiro palpite da função de transmissor para o ATP no sistema nervoso, demonstrando a liberação de ATP durante uma estimulação antidrômica dos nervos sensoriais que supriam a artéria da orelha de coelhos. Buchthal e Folkow (1948) reconheceram a função fisiológica do ATP nas junções neuromusculares, concluindo que a acetilcolina (ACh) que provocava contrações nas fibras musculares esqueléticas de anfíbios, foi potencializada pela exposição ao ATP. Em 1963, Berne propôs uma hipótese de que a adenosina era o mediador fisiológico da vasodilatação coronária associada com hipóxia do miocárdio.

Burnstock et al. (1963) propuseram a existência de nervos autonômicos que não eram adrenérgicos nem colinérgicos e que supriam o trato gastrointestinal. Nos anos subsequentes, foram feitos esforços para identificar o transmissor não adrenérgico e não colinérgico dos nervos que supriam o intestino e a bexiga urinária, e o ATP foi a substância que mais satisfiz este critério (BURNSTOCK et al., 1963).

As purinas (Adenosina, Adenosina Difosfato - ADP e ATP) e as pirimidinas (Uridina Difosfato - UDP e Uridina Trifosfato - UTP) extracelulares são importantes moléculas sinalizadoras que medeiam diversos efeitos biológicos (RALEVIC e BURNSTOCK, 1998). Os compostos purinérgicos são liberados maciçamente por células danificadas ou em degeneração, particularmente sob condições traumáticas ou isquêmicas (FRANKE et al., 2006). Além disso, o ATP também pode ser liberado na forma vesicular, geralmente com outros neurotransmissores como a noradrenalina e a serotonina (BOARDER e HOURANI, 1999). Os compostos purinérgicos possuem efeitos sobre a função cardíaca, agregação plaquetária e tônus vascular (BURNSTOCK, 1991; COLLINS e HOURANI, 1993; HUTTEMANN et al., 1984; OLSSON e PEARSON, 1990), e também podem atuar como fatores tróficos e reguladores endógenos de crescimento e diferenciação celular, tanto no desenvolvimento como na vida adulta (ABBRACCHIO et al., 1994; FRANKE et al., 2006), na fertilização (FORESTA et al., 1992), na embriogênese (KNUDSEN e ELMER, 1987) e na organogênese (SMUTS, 1981).

Estudos farmacológicos definiram uma primeira divisão dos receptores purinérgicos em P1 e P2, que são ativados pela adenosina e pelo ATP, respectivamente (BURNSTOCK, 1978). Os receptores P1 são subdivididos de acordo com evidências farmacológicas,

bioquímicas e moleculares em quatro subtipos: A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃. E os receptores P2 são divididos em receptores P2X que são ligados a canais iônicos e os receptores P2Y que são membros da superfamília de receptores acoplados à proteína G (BURNSTOCK e KENNEDDY, 1985). Atualmente têm sido clonados, caracterizados farmacologicamente e aceitos como válidos membros da família dos receptores P2X: P2X₁, P2X₂, P2X₃, P2X₄, P2X₅, P2X₆ e P2X₇ (P2X₁₋₇) (ABBRACCHIO e BURNSTOCK, 1998; ABBRACCHIO et al., 2009; BURNSTOCK, 2007; COLOO et al., 1996).

Os receptores P2Y são compostos por sete domínios hidrofóbicos transmembrana, com as cadeias N-terminal (extracelular) e C-terminal (intracelular) curtas. Quatorze proteínas foram caracterizadas como sendo da família dos receptores P2Y e a maioria delas foi clonada a partir de bibliotecas do ácido desoxirribonucléico complementar (cDNA) humano (ABBRACCHIO et al., 2003; WILDMAN et al., 2002). No entanto, somente os subtipos P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁, P2Y₁₂, P2Y₁₃ e P2Y₁₄ são aceitos na literatura como P2Y funcionalmente expressos em mamíferos (MARTEAU et al., 2003; NICHOLAS, 2001). Os outros receptores que foram clonados possuem homologia com os receptores P2Y, mas não apresentam as características funcionais destes. Os falsos P2Y são: P2Y₅, P2Y₇, P2Y₉ e P2Y₁₀ (RALEVIC e BURNSTOCK, 1998)

Os receptores P2X estão acoplados a canais iônicos de membrana plasmática ativados por ATP extracelular, que medeiam rapidamente (dentro de 10 ms) e seletivamente a permeabilidade para cátions, como sódio (Na⁺), potássio (K⁺) e cálcio (Ca²⁺) (NORTH e SURPRENANT, 2000). Os receptores P2X são encontrados em células musculares lisas, neurônios, células gliais e apresentam um papel de mediador na neurotransmissão excitatória rápida no SNC e no Sistema Nervoso Periférico (SNP) (ABBRACCHIO et al., 2009; RALEVIC e BURNSTOCK, 1998).

Os receptores P2X possuem duas regiões transmembrana, com os terminais N- e C- localizados intracelular, sendo que a maior porção da proteína é extracelular. A porção extracelular contém o sítio de ligação para o ATP e os sítios para os antagonistas e moduladores (KHAKH et al., 2001). Os receptores P2X têm 379 a 595 aminoácidos, sendo o P2X₆ o menor e o P2X₇ o maior deles. (ABBRACCHIO et al., 2009; DI VIRGILIO et al., 1998).

Uma unidade funcional do receptor P2X, assim como outros canais iônicos, é uma proteína oligomérica composta por mais de uma subunidade. Evidências funcionais e bioquímicas mostram que as subunidades dos receptores P2X podem formar complexos

monoméricos e heteroméricos, como P2X₂/P2X₃, P2X₁/P2X₅ e P2X₄/P2X₆ (NORTH e SURPRENANT, 2000).

No SNE, os resultados dos autores Castelucci et al. (2002a) demonstraram pela primeira vez, no gânglio entérico que o receptor P2X₂ ocorria em neurônios imunorreativos à NOS e nos neurônios imunorreativos à Calb. As varicosidades das fibras nervosas com imunorreatividade para o receptor P2X₂ foram encontradas no gânglio mioentérico gástrico. Estas fibras desapareceram após a secção do nervo vago. Desta maneira, concluiu-se que a subunidade do receptor P2X₂ se expressa em subtipos de neurônios entéricos, incluindo neurônios motores inibitórios, neurônios secretomotores não colinérgicos, IPANs e terminações aferentes vagais no estômago. Também, foi reportada a imunorreatividade do receptor P2X₂ nas terminações nervosas intra-ganglionares laminares (IGLEs) no trato gastrintestinal de camundongos (CASTELUCCI et al., 2003).

Ao analisar outra subunidade dos receptores P2X, os autores Poole et al. (2002) observaram o receptor purinérgico P2X₃ nos neurônios motores inibitórios e nos neurônios secretomotores não-colinérgicos. Trabalhos do laboratório têm demonstrado alterações no código químico dos neurônios entéricos de ratos submetidos à desnutrição e renutrição protéica imunorreativos ao receptor P2X₂ no íleo (MISAWA et al., 2010) e aos receptores P2X₂ e P2X₇ no colo distal (GIROTTI, 2008).

O receptor P2X₇ é um membro original da família P2X e participa na regulação da permeabilidade celular, liberação das citocinas e na apoptose. É expresso em células lineares hematopoiéticas, monócitos, macrófagos e na microglia. Estes dados concordam com o suposto papel deste receptor no reparo do cérebro após a inflamação, infarto, apoptose, hipóxia ou o insulto imune (FERRARI et al., 1999). Tem sido demonstrada a presença do receptor P2X₇ em fibroblastos humanos (SOLINI et al., 2000, 1999a), no epitélio e na bexiga urinária humana (O'REILLY et al., 2001), na uretra de humanos e ratos (SLATER et al., 2000a; TASSELL et al., 2000), nos órgãos genitais masculinos de humanos e de ratos (LEE et al., 2000), nas células do ducto e acinares da glândula parótida (LI et al., 2003).

A estrutura do receptor P2X₇ é similar a dos outros receptores P2X, exceto pelo fato de ter a cadeia C-terminal intracelular mais longa (240 aminoácidos) que dos outros receptores (DI VIRGILIO et al., 1998; SURPRENANT et al., 1996) (Figura 3).

As mudanças na expressão dos receptores purinérgicos P2X₁₋₇ são frequentemente observadas nos diferentes tipos celulares e tecidos, não somente como uma consequência da maturação neuronal e diferenciação, mas também das várias condições patológicas como após

diferentes espécies de injúrias agudas no SNC, como isquemia, hipóxia, estresse mecânico, axoniotomia e inflamação. Os mecanismos purinérgicos podem estar envolvidos nas etiopatogênias de muitas condições neurodegenerativas, especialmente por causa da grande liberação extracelular de ATP, adenosina e outros neurotransmissores. A relação entre as mudanças na expressão do receptor P2 e a resposta específica dos diferentes tipos celulares para a injúria é extremamente complexa, e pode ser relativo para efeitos nocivos e/ou benéficos (FRANKE e ILLES, 2006).

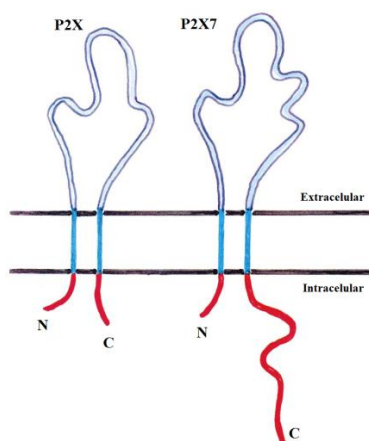


Figura 3 - Desenho esquemático da arquitetura geral das subunidades do receptor P2X e P2X₇. FONTE: Di Virgilio et al., 1998.

O receptor P2X₇ inicia apoptose em vários tipos celulares que podem ser modificados durante a gravidez e no envelhecimento (COUTINHO-SILVA et al., 1999; SCHULZE-LOHOFF et al., 1998; SLATER et al., 2000a, b). Além disso, está envolvido nas interações neuroimunes e influencia na produção das citocinas (FERRARI et al., 2000; SOLLE et al., 2001). A ativação do receptor P2X₇ conduz a mudanças rápidas nas concentrações intracelulares de Ca²⁺, liberação das citocinas pró-inflamatórias e interleucinas. Dados recentes sobre o receptor P2X₇ sugerem também um papel específico em estados inflamatórios, neuropáticos, na sinalização nociceptiva, em estados crônicos da dor e seu potencial terapêutico (DONNELLY-ROBERTS et al., 2007).

No SNE tem sido reportada a presença do receptor P2X₇ através de técnicas imunohistoquímicas e propriedades farmacológicas em neurônios que expressam funcionalmente este receptor, no entanto, não foi verificado quantitativamente em qual classe neuronal estava presente este receptor (HU et al., 2001).

1.3 Isquemia e Reperusão Intestinal

A isquemia é definida pelo fluxo arterial insuficiente para manter as funções e as necessidades teciduais, geralmente como consequência de uma obstrução mecânica no sistema arterial, mas às vezes como resultado de uma queda catastrófica da pressão arterial ou da perda de sangue. A isquemia pode ser total ou parcial. Quando classificada como total, apresenta o fluxo arterial insuficiente para manter a vida celular e tecidual. Já quando é parcial, mantém a viabilidade celular, porém com o risco de evoluir para a morte celular, dependendo do tipo de tecido lesado e do tempo da isquemia (D´ALECY e ZELENOCK, 1990).

A isquemia compromete não apenas o suprimento de oxigênio, mas também de substratos metabólicos, incluindo a glicose, que normalmente é fornecida pelo sangue circulante. Dessa forma, nos tecidos isquêmicos, a geração anaeróbica de energia é interrompida depois que os substratos glicolíticos são exauridos, ou a função glicolítica é inibida pelo acúmulo de metabólitos que deveriam ter sido removidos pelo fluxo sanguíneo (KUMAR et al., 2005).

A isquemia intestinal, na sua forma crônica ou aguda, é um grande problema clínico. As principais condições para a isquemia intestinal incluem transplante, trombose aguda dos principais vasos mesentéricos, embolismo (de origem cardíaca, aórtica, tumoral ou por cristais de colesterol), obstrução intestinal (HAGLUND e BERGQVIST, 1999; MASSBERG e MESSMER, 1998) ou por um processo não oclusivo, como em situações de baixo fluxo mesentérico que pode ocorrer na insuficiência cardíaca, septicemia ou administração de alfa-adrenérgicos ou digitálicos (OLDENBURG et al., 2004). Outras causas citadas compreendem o choque de origem medular ou traumático, gastroenterites, hemoconcentração, pneumonia, placenta prévia e espasmo das artérias distais associado ao abuso de cocaína (MYERS et al., 1996). Além disso, uma variedade de doenças intestinais inflamatórias frequentemente pode levar a episódios de isquemia, como a Doença de Crohn e a isquemia aguda mesentérica (HAGLUND e BERGQVIST, 1999; THORNTON e SOLOMON, 2002). A isquemia de vasos intestinais também é bastante comum em pacientes hospitalizados, especialmente aqueles que estão em Unidades de Terapia Intensiva (OLDENBURG et al., 2004).

Não por acaso o fenômeno isquêmico agudo intestinal cursa com altas taxas de mortalidade, em torno de 70% dos casos (OTTINGER, 1978). Como se trata de um quadro abrupto, e principalmente nos casos de embolia, não há tempo para o desenvolvimento de

uma rede de circulação colateral que seja suficiente para manter nem mesmo o metabolismo mínimo intestinal (HANSEN e OIGAARD, 1976).

Durante a fase de isquemia, ocorre lesão da mucosa intestinal, há aumento da permeabilidade microvascular, perda de fluido na luz intestinal, liberação de hidrolases lisossômicas, aumento de proteólise, liberação de fator de depressão do miocárdio na circulação e choque circulatório, criando um ciclo vicioso, no qual essas alterações causam depressão da função cardíaca e esta, por sua vez, provoca progressiva deterioração da perfusão intestinal (HORTON e WALKER, 1993; MYERS e HERNANDEZ, 1994).

Com a falta do fluxo sanguíneo, o tecido intestinal precisa utilizar as vias alternativas, anaeróbicas para a reposição de ATP, para manter o metabolismo mínimo que mantém a função e a homeostase celular. Tais mecanismos são precários e geralmente eficientes por apenas algumas horas, além de cobrar um preço alto ao tecido produzindo substâncias potencialmente nocivas (LAMMERS et al., 2003; SCHOENBERG et al., 1985).

Essas alterações são agravadas ainda mais com a reperfusão, pois esta desencadeia o acúmulo de radicais livres, que atacam e lesam as membranas celulares, atraem neutrófilos e estimulam a liberação de mediadores inflamatórios sistêmicos (HORTON e WALKER, 1993; MYERS e HERNANDEZ, 1994). A ativação desses mediadores inflamatórios sistêmicos pode causar lesões em órgãos a distância (TURNAGE et al., 1994.) Cavriani et al. (2004) demonstraram que a obstrução da artéria mesentérica superior (AMS) por 45 minutos em ratos, seguida pelos períodos de reperfusão de 30 minutos, 2 e 4 horas, causava lesão aguda no pulmão. Estes autores observaram um aumento da atividade da mieloperoxidase e da permeabilidade microvascular no pulmão e um aumento dos níveis do fator de necrose tumoral no soro.

As lesões isquêmicas resultam no aumento do volume das células endoteliais, no fechamento dos capilares e redução prolongada do fluxo sanguíneo intestinal (HAGLUND e BERGQVIST, 1999; TAKADA et al., 1998). O restabelecimento do fluxo sanguíneo é essencial para resgatar os tecidos isquêmicos e iniciar um fluxo de eventos bioquímicos e celulares que podem levar a uma perda do tecido (CHAN et al., 1999; MASSBERG e MESSMER, 1998; NODA et al., 1998).

Dependendo do tempo e da intensidade da isquemia, quando o oxigênio é reintroduzido aos tecidos, a lesão tecidual pode ser exacerbada (MCCORD, 1985). Trabalhos demonstraram evidências de que a lesão dos tecidos não estaria somente limitada à isquemia, podendo se estender ou agravar com a reperfusão (MEYER e SILVA, 1999; PINHEIRO et

al., 1999). Parks et al. (1982) observaram que três horas de isquemia seguidas por uma de reperfusão determinava maior lesão na mucosa intestinal do que quatro horas de exclusiva isquemia.

A isquemia com reperfusão (I/R) no intestino delgado provoca a ruptura da barreira da mucosa, translocação bacteriana e a ativação da resposta inflamatória. A translocação bacteriana é a passagem de bactérias viáveis da mucosa intestinal para nodos linfáticos e outros órgãos e tecidos. O processo de translocação envolve o contato inicial da bactéria com a parede intestinal, onde sozinha pode precipitar a produção de citocinas e uma resposta inflamatória subsequente. Uma vez que a bactéria penetra na mucosa, ela pode ser transportada para órgãos distantes pelo sistema circulatório. Um estudo usando uma bactéria marcada mostrou que a translocação em ratos foi mais evidente em 24 horas após a reperfusão mesentérica, do que em 30 minutos, indicando que o tempo é um fator significativo para a translocação (JOÃO et al., 2004).

A isquemia arterial inicia-se com alterações em tecidos por bloqueio do suprimento de oxigênio com alteração no metabolismo energético aeróbico, estes fatos determinam a depleção de ATP intracelular e o aumento do ATP extracelular com distúrbio na homeostase celular. Durante o processo da isquemia, com suprimento inadequado de oxigênio, pode haver acúmulo de metabólitos que direta ou indiretamente podem mediar a lesão celular, estes eventos podem resultar em alterações progressivas celulares culminando com a necrose e/ou apoptose (CERQUEIRA et al., 2005; GRACE, 1994).

Morfologicamente, necrose diferencia-se de apoptose, pois na necrose a célula aumenta o seu volume, há perda da integridade das membranas e extravasamento do conteúdo celular, o que pode causar inflamação no tecido adjacente. Enquanto que, na apoptose a célula encolhe, seu núcleo condensa e há uma desintegração e formação de bolhas citoplasmáticas e “corpos apoptóticos”. Na apoptose são observados aspectos bioquímicos como a ativação de proteases (caspases) e a fragmentação oligonucleossomal do DNA, na necrose estes eventos usualmente não estão presentes. Vários agentes podem induzir a necrose, no entanto, uma condição clássica de necrose é a isquemia que leva a uma depleção drástica de oxigênio, glicose e outros fatores tróficos e, evoca uma massiva morte de células endoteliais e/ou células não proliferativas, como por exemplo, neurônios (HUPPERTZ et al., 1999; PROSKURYAKOV et al., 2003).

A ativação de receptores purinérgicos como o P2X₇ (antes chamado P2Z) por ATP exógeno pode ser outro estímulo para a morte celular. Em determinadas células, o ATP pode

induzir a formação de poros, via receptor P2X₇ na membrana plasmática, levando a um aumento de íons dentro da célula, com desencadeamento de necrose e/ou apoptose e consequentemente morte celular (PROSKURYAKOV et al., 2003).

A função neural deste receptor está tendo uma considerável atenção, devido à presença do receptor P2X₇ no sistema nervoso. Dados indicam o envolvimento deste receptor na regulação de diversas funções neurais, como a modulação de liberação de neurotransmissores e a ativação da microglia e astroglia. Além disso, o receptor P2X₇ parece ter potencial terapêutico em locais de desordens no sistema nervoso, como na I/R, na doença de Alzheimer, na lesão do cordão espinal e na dor neuropática (SPERLÁGH et al., 2006, 2002).

No SNC, os autores Jun et al. (2007) demonstraram que os neurônios dopaminérgicos expostos ao ATP podem ter os eventos de necrose, como o aumento do volume das células, sendo estes eventos mediados pelo receptor P2X₇ e, que com o pré-tratamento do antagonista para o receptor P2X₇, KN62, estes efeitos eram revertidos sobre os neurônios. Também, os autores Franke et al. (2006, 2004) têm sugerido que a I/R no cérebro aumenta a regulação do receptor P2X₇ não somente na microglia, mas também nos astrócitos e neurônios.

Alguns trabalhos sobre os efeitos da I/R no SNE têm sido realizados. No trabalho de Lindeström e Ekblad (2004) foram analisadas mudanças estruturais nos neurônios entéricos do íleo de ratos submetidos à I/R. Nesse estudo foram observadas alterações nos números de neurônios acidófilos. Com relação aos neurônios dos plexos mioentérico e submucoso foi observado processo de morte celular, porém não foram estudadas as classes de neurônios afetadas e seus códigos químicos. Também os autores Piao et al. (1999) verificaram pela microscopia óptica e eletrônica, alterações nos neurônios mioentéricos de ratos com isquemia de 4 horas, porém não foi determinada a classe neuronal afetada.

Resultados do laboratório demonstraram que a I/R-i da AMS com 4 horas de reperfusão, acarretou alterações morfológicas nos neurônios dos plexos mioentérico e submucoso que expressavam o receptor P2X₂, NOSn e Calb (PAULINO et al., 2008¹⁰).

Milano et al. (2008) observaram que a isquemia intestinal com reperfusão (I/R-i) aumentava a expressão do ácido ribonucléico mensageiro (mRNA) dos receptores purinérgicos P2X₇ e P2Y₂ em diferentes órgãos, como nos rins e nos pulmões, no entanto, não foi verificada alteração com diferença significativa no intestino. Isto pode ter ocorrido, devido

¹⁰ PAULINO, A. S.; GIROTTI, P. A.; TAVARES DE LIMA, W.; LIBERTI, E. A.; CASTELUCCI, P. Efeito da isquemia/reperfusão intestinal (I/R-i) sobre a expressão do receptor P2X₂ nos neurônios mioentéricos do íleo de ratos. Trabalho apresentado em forma de painel na **Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE**, 2008.

a técnica empregada pelos autores, onde eles utilizaram o intestino como um todo, incluindo o SNE, camadas musculares e vilosidades.

Em trabalho recente, no qual foi utilizado a isquemia de artérias ileais por 60 minutos, os autores Rivera et al. (2009) demonstraram aumento da área dos perfis dos neurônios de cobaias imunorreativos à NOSn após 24 e 72 horas de reperfusão.

A importância deste trabalho está em demonstrar de maneira original, no SNE do íleo de ratos, os efeitos da I/R-i sobre a expressão do receptor purinérgico P2X₇ e sobre as diferentes classes neuronais no plexo mioentérico, com isto visa contribuir para o entendimento destas alterações e consequências na motilidade do trato gastrointestinal.

6 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos concluímos que:

1. O receptor P2X₇ foi encontrado nos neurônios do plexo mioentérico nos grupos controle, sham e I/R-i.

2. Houve diminuição da intensidade da expressão do receptor P2X₇ apenas no grupo I/R-i de 24 horas, e o retorno desta, nos grupos I/R-i de 72 horas e 1 semana, foi similar aos grupos controle e sham.

3. Não houve alteração do código químico dos neurônios P2X₇-ir duplamente marcados com os neurônios NOSn-ir, Calr-ir, Calb-ir e ChAT-ir, e nem na proporção dos neurônios imunorreativos ao pan-neuronal anti-HuC/D duplamente marcados com os neurônios NOSn-ir e ChAT-ir.

4. Houve diminuição significativa na densidade dos neurônios P2X₇-ir, NOSn-ir, Calr-ir, Calb-ir, ChAT-ir e anti-HuC/D-ir nos grupos isquêmicos com diferentes períodos de reperfusão.

5. Houve aumento significativo na área do perfil dos neurônios NOSn-ir nos grupos I/R-i de 6 e 24 horas, dos neurônios ChAT-ir no grupo I/R-i de 1 semana e nos neurônios Calr-ir houve variação durante os períodos estudados. A área do perfil dos neurônios Calb-ir não foi alterada significativamente.

6. A isquemia de artérias ileais com diferentes períodos de reperfusão demonstrou ser um modelo importante para o estudo no SNE, sendo que esta pode provocar alterações na densidade e na morfologia das diferentes classes neuronais, resultando assim em disfunções no trato gastrointestinal, como problemas na motilidade, no transporte de fluidos da mucosa e no fluxo sanguíneo local.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS*

- ABALO, R.; JOSE RIVERA, A.; VERA, G.; ISABEL MARTÍN, M. Ileal myenteric plexus in aged guinea-pigs: loss of structure and calretinin-immunoreactive neurones. **Neurogastroenterol. Motil.**, v. 17, p. 123-132, 2005. doi:10.1111/j.1365-2982.2004.00612.x
- ABBRACCHIO, M. P.; BURNSTOCK, G. Purinergic signaling; pathophysiological roles. **Jpn. J. Pharmacol.**, v. 78, p. 113-145, 1998. doi:10.1254/jjp.78.113
- ABBRACCHIO, M. P.; SAFFREY, M. J.; HÖPKER, V.; BURNSTOCK, G. Modulation of astroglial cell proliferation by analogues of adenosine and ATP in primary cultures of rat striatum. **Neuroscience**, v. 59, n. 1, p. 67-76, 1994. doi:10.1016/0306-4522(94)90099-X
- ABBRACCHIO, M. P.; BOEYNAEMS, J. M.; BARNARD, E. A.; BOYER, J. L.; KENNEDY, C.; MIRAS-PORTUGAL, M. T.; KING, B. F.; GACHET, C.; JACOBSON, K. A.; WEISMAN, G. A.; BURNSTOCK, G. Characterization of the UDP-glucose receptor (re-named here the P2Y₁₄ receptor) adds diversity to the P2Y receptor family. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 24, n. 2, p. 52-5, 2003. doi:10.1016/S0165-6147(02)00038-X
- ABBRACCHIO, M. P.; BURNSTOCK, G.; VERKHRATSKY, A.; ZIMMERMANN, H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. **Trends Neurosci.**, v. 32, n. 1, p. 19-29, 2009. doi:10.1016/j.tins.2008.10.001
- AIMI, Y.; KIMURA, H.; KINOSHITA, T.; MINAMI, Y.; FUJIMURA, M.; VINCENT, S. R. Histochemical localization of nitric oxide synthase in rat enteric nervous system. **Neuroscience**, v. 53, p. 553-560, 1993. doi:10.1016/0306-4522(93)90220-A
- AMBACHE, N. Unmasking, after cholinergic paralysis by botulinum toxin, of a reversed action of nicotine on the mammalian intestine, revealing the probable presence of local inhibitory ganglion cells in the enteric plexuses. **Br. J. Pharmacol.**, v. 6, p. 51-67, 1951. PMID:14821301
- BAIMRIDGE, K. G.; CELIO, M. R.; ROGERS, J. H. Calcium-binding proteins in the nervous system. **Trends Neurosci.**, v. 15, p. 303-308, 1992. doi:10.1016/01662236(92)900-81-I
- BELAI, A.; BURNSTOCK, G. Distribution and colocalization of nitric oxide synthase and calretinin in myenteric neurons of developing, aging, and Crohn's disease human small intestine. **Dig. Dis. Sci.**, v. 44, p. 1579-1587, 1999. doi:10.1023/A:1026658826010
- BERNE, R. M. Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. **Am. J. Physiol.**, v. 204, p. 317-322, 1963. PMID:13971060
- BERTRAND, P. P.; KUNZE, W. A. A.; BORNSTEIN, J. C.; FURNESS, J. B.; SMITH, M. L. Analysis of the responses of myenteric neurons in the small intestine to chemical stimulation of the mucosa. **Am. J. Physiol.**, v. 273, p. G422-G435, 1997. PMID:9277422

* De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BIAN, X.; BERTRAND, P. P.; BORNSTEIN, J. C. Descending inhibitory reflexes involve P2X receptor-mediated transmission from interneurons to motor neurons in guinea-pig ileum. **J. Physiol. (Lond.)**, v. 528, p. 551-560, 2000. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.00551.x

BOARDER, M. R.; HOURANI, S. M. O. The regulation of vascular function by P2 receptors: multiple sites and multiple receptors. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 19, p. 99-107, 1999. doi:10.1016/S0165-6147(98)01170-5

BOBANOVIC, L.; ROYLE, S. J.; MURREL-LAGNADO, R. D. P2X receptor trafficking in neurons is subunit specific. **J. Neurosci.**, v. 22, n. 12, p. 4814-4824, 2002. PMID:12077178

BORNSTEIN, J. C.; HENDRIKS, R.; FURNESS, J. B.; TRUSSELL, D. C. Ramifications of the axons of AH-neurons injected with the intracellular marker biocytin in the myenteric plexus of the guinea pig small intestine. **J. Comp. Neurol.**, v. 314, p. 437-451, 1991. doi:10.1002/cne.903140303

BORODY, T. J.; QUIGLEY, E. M.; PHILLIPS, S. F.; WIENBECK, M.; TUCKER, R. L.; HADDAD, A.; ZINSMEISTER, A. R. Effects of morphine and atropine on motility and transit in the human ileum. **Gastroenterology**, v. 89, n. 3, p. 562-70, 1985. PMID: 4018502

BOYER, L.; GHOREISHI, M.; TEMPLEMAN, V.; VALLANCE, B. A.; BUCHAN, A. M.; JEVON, G.; JACOBSON, K. Myenteric plexus injury and apoptosis in experimental colitis. **Auton. Neurosci.**, v. 117, p. 41-53, 2005. doi:10.1016/j.autneu.2004.10.006

BRANDT, L. J. Intestinal ischemia. In: FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L. S.; BRANDT, L. J. (Ed.). **Gastrointestinal and liver disease**. 8 ed. Philadelphia: Saunders, 2006. p. 2563-88.

BRANDÃO, M. C. S.; DE ANGELIS, R. C.; DE SOUZA, R. R.; LIBERTI, E. A. Effects of pre- and postnatal protein deprivation on the myenteric plexus of the small intestine: a morphometric study in weaning rats. **Nutr. Res.**, v. 23, p. 215-223, 2003. doi:10.1016/S0-271-5317(02)00459-1

BREHMER, A.; GÖBEL, D.; FRIESER, M.; GRAF, M.; RADESPIEL-TRÖGER, M.; NEUHUBER, W. Experimental hypertrophy of myenteric neurones in the pig: a morphometric study. **Neurogastroenterol. Motil.**, v. 12, n. 2, p. 155-62, 2000. doi:10.1046/j.13652982.2000.00190.x

BRITT, L. G.; CHEEK, R. C. Nonocclusive mesenteric vascular disease: clinical and experimental observations. **Ann. Surg.**, v. 169, p. 704-11, 1969. PMID:5779129

BROOKES, S. J. H. Classes of enteric nerve cells in the guinea-pig small intestine. **Anat. Rec.**, v. 262, p. 58-70, 2001. doi:10.1002/1097-0185(20010101)262:1<58::AIDAR101-1>3.0.CO;2-V

BROOKES, S. J.; COSTA, M. Identification of enteric motor neurones which innervate the circular muscle of the guinea pig small intestine. **Neurosci. Lett.**, v. 118, p. 227-230, 1990. doi:10.1016/0304-3940(90)90633-K

- BROOKES, S. J.; STEELE, P. A.; COSTA, M. Calretinin immunoreactivity in cholinergic motor neurones, interneurons and vasomotor neurones in the guinea-pig small intestine. **Cell Tissue Res.**, v. 263, p. 471-81, 1991. doi:10.1007/BF00327280
- BROOKES, S. J.; SONG, Z. M.; STEELE, P. A.; COSTA, M. Identification of motor neurons to the longitudinal muscle of the guinea pig ileum. **Gastroenterology**, v. 103, p. 961-973, 1992. PMID:1379956
- BROOKES, S. J.; SONG, Z. M.; RAMSAY, G. A.; COSTA, M. Long aboral projections of Dogiel type II, AH neurons within the myenteric plexus of the guinea pig small intestine. **J. Neurosci.**, v. 15, p. 4013-4022, 1995. PMID:7751962
- BROOKES, S. J.; MEEDENIYA, A. C.; JOBLING, P.; COSTA, M. Orally projecting interneurons in the guinea-pig small intestine. **J. Physiol.**, v. 505, p. 473-491, 1997. doi:10.1-111/j.1469-7793.1997.473bb.x
- BUCHAN, A. M.; BAIMBRIDGE, K. G. Distribution and co-localization of calbindin D28k with VIP and neuropeptide Y but not somatostatin, galanin and substance P in the enteric nervous system of the rat. **Peptides**, v. 9 p. 333-338, 1988. doi:10.1016/01969781(88)902690
- BUCHTHAL, F.; FOLKOW, B. Interaction between acetylcholine and adenosine triphosphate in normal, curarised and denervated muscle. **Acta Physiol. Scand.**, v. 15, p. 150-160, 1948. doi:10.1111/j.1748-1716.1948.tb00492.x
- BURNS, B. J.; BRANDT, J. L. Intestinal ischemia. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, v. 32, p. 1127-43, 2003. doi:10.1016/S0889-8553(03)00093-1
- BURNSTOCK, G. A basis for distinguishing two types of purinergic receptor. In: STRAUB, R.W.; BOLIS, L. (Ed.). **Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones. A Multidisciplinary Approach**. New York: Raven Press, 1978. p.107-118.
- BURNSTOCK, G. Distribution and role of purinoreceptor subtypes. **Nucleos. Nucleotid.**, v. 10, p. 917-930, 1991. doi:10.1080/07328319108047230
- *BURNSTOCK, G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. **Physiol. Rev.**, v. 87, p. 659-797, 2007. doi:10.1152/physrev.00043.2006
- BURNSTOCK, G.; KENNEDY, C. Is there a basis for distinguishing two types of P2-purinoceptor? **Gen. Pharmacol.**, v. 16, p. 433-440, 1985. doi:10.1016/03063623(85)-900011
- BURNSTOCK, G.; CAMPBELL, G.; BENNETT, M.; HOLMAN, M. E. Inhibition of the smooth muscle of the taenia coli. **Nature**, v. 200, p. 581-582, 1963. doi:10.1038/200581a0
- CASTEDO, M.; PERFETTINI, J. L.; ROUMIER, T.; ANDREAU, K.; MEDEMA, R.; KROEMER, G. Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition. **Oncogene**, v. 23, p. 2825-837, 2004. doi:10.1038/sj.onc.1207528
- CASTELUCCI, P.; ROBBINS, H. L.; POOLE, D. P.; FURNESS, J. B. The distribution of purine P2X₂ receptors in the guinea pig enteric nervous system. **Histochem. Cell Biol.**, v. 117, p. 415-422, 2002a. doi:10.1007/s00418-002-0404-4

CASTELUCCI, P.; DE SOUZA, R. R.; DE ANGELIS, R. C.; FURNESS, J. B.; LIBERTI, E. A. Effects of pre-and postnatal protein deprivation and postnatal refeeding on myenteric neurons of the rat large intestine: a quantitative morphological study. **Cell Tissue Res.**, v. 310, p. 1-7, 2002b. doi:10.1007/s00441-002-0615-y

CASTELUCCI, P.; ROBBINS, H. L.; FURNESS, J. B. P2X₂ purine receptor immunoreactivity of intraganglionic laminar endings in the mouse gastrointestinal. **Cell Tissue Res.**, v. 312, n. 2, p. 167-174, 2003. doi:10.1007/s00441-003-0715-3

CAVALIERE, F.; FLORENZANO, F.; AMADIO, S.; FUSCO, F. R.; VISCOMI, M. T.; D'AMBROSI, N.; VACCA, F.; SANCESARIO, G.; BERNARDI, G.; MOLINARI, M.; VOLONTÈ, C. Up-regulation of P2X₂, P2X₄ receptor and ischemic cell death: prevention by P2 antagonists. **Neuroscience**, v. 120, n. 1, p. 85-98, 2003. PMID:12849743

CAVALIERE, F.; AMADIO, S.; SANCESARIO, G.; BERNARDI, G.; VOLONTÉ, C. Synaptic P2X₇ and oxygen/glucose deprivation in organotypic hippocampal cultures. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, v. 24, p. 392-8, 2004. PMID: 15087708

CAVRIANI, G.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; TREZENA, A. G.; DA SILVA, Z. L.; DOMINGOS, H. V.; DE ARRUDA, M. J.; JANCAR, S.; TAVARES DE LIMA, W. Lung microvascular permeability and neutrophil recruitment are differently regulated by nitric oxide in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 494, n. 2-3, p. 241-249, 2004. doi:10.1016/j.ejphar.2004.04.048

CAVRIANI, G.; DOMINGOS, H. V.; SOARES, A. L.; TREZENA, A. G.; LIGEIRO-OLIVEIRA, A. P.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; SUDO-HAYASHI, L. S.; TAVARES DE LIMA, W. Lymphatic system as a path underlying the spread of lung and gut injury after intestinal ischemia/reperfusion in rats. **Shock**, v. 23, n. 4, p. 330-336, 2005. doi:10.1097/01.shk.0000157303.76749.9b

CAVRIANI, G.; DOMINGOS, H. V.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; SUDO-HAYASHI, L. S.; VARGAFTIG, B. B.; TAVARES DE LIMA, W. Lymphatic thoracic duct ligation modulates the serum levels of IL-1beta and IL-10 after intestinal ischemia/reperfusion in rats with the involvement of tumor necrosis factor alpha and nitric oxide. **Shock**, v. 27, n. 2, p. 209-213, 2007. doi:10.1097/01.shk.0000238068.84826.52

CERQUEIRA, N. F.; HUSSNI, C. A.; YOSHIDA, W. B. Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. **Acta. Cir. Bras.**, v. 20, n. 4, p. 336-343, 2005. doi:10.159-0/S0-102-86502005000400013

CHAN, K. L.; ZHANG, X. H.; FUNG, P. C.; GUO W. H.; TAM, P. K. H. Role of nitric oxide in intestinal ischemia-reperfusion injury studied using electron paramagnetic resonance. **Br. J. Surg.**, v. 86, p. 1427-1432, 1999. doi:10.1046/j.13652168.1999.012-41.x

CHANG, J. G.; STEIN, T. A. Mesenteric ischemia: acute and chronic. **Ann. Vasc. Surg.**, v. 17, p. 323-8, 2003. doi:10.1007/s10016-001-0249-7

CHAUMONT, S.; JIANG, L. H.; PENNA, A.; NORTH, R. A.; RASSENDREN, F. Identification of a trafficking motif involved in the stabilization and polarization of P2X receptors. **J. Biol. Chem.**, v. 279, n. 28, p. 29628-38, 2004. PMID:15126501

CHIOCCHETTI, R.; POOLE, D. P.; KIMURA, H.; AIMI, Y.; ROBBINS, H. L.; CASTELUCCI, P.; FURNESS, J. B. Evidence that two forms of choline acetyltransferase are differentially expressed in subclasses of enteric neurons. **Cell Tissue Res.**, v. 311, p. 11-22, 2003. doi:10.1007/s00441-002-0652-6

CLAVIEN, P. A.; DURIG, M.; HARDER, F. Venous mesenteric infarction: a particular entity. **Br. J. Surg.**, v. 75, p. 252-8, 1988. doi:10.1002/bjs.1800750322

CLERC, N.; FURNESS, J. B.; BORNSTEIN, J. C.; KUNZE, W. A. A. Correlation of electrophysiological and morphological characteristics of myenteric neurons of the duodenum in the guinea-pig. **Neuroscience**, v. 82, p. 899-914, 1998a. doi:10.1016/S03064522(97)003-18-7

CLERC, N.; FURNESS, J. B.; LI, Z. S.; BORNSTEIN, J. C.; KUNZE, W. A. A. Morphological and immunohistochemical identification of neurons and their targets in the guinea-pig duodenum. **Neuroscience**, v. 86, p. 679-694, 1998b. doi:10.1016/S0306452-2(98)0-0025-6

COLLINS, M. G.; HOURANI, S. M. O. Adenosine receptor subtypes. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 14, p. 360-366, 1993. PMID:8296392

COLLO, G.; NORTH, R. A.; KAWASHIMA, E.; MERLO-PICH, E.; NEIDHART, S.; BUELL, G. Cloning of P2X₅ and P2X₆ receptors and the distribution and properties of an extended family of ATP-gated ion channels. **J. Neurosci.**, v. 16, p. 2495-2507, 1996. PMID:8786426

COLOMAR, A.; AMEDEE, T. ATP stimulation of P2X(7) receptors activates three different ionic conductances on cultured mouse Schwann cells. **Eur. J. Neurosci.**, v. 14, p. 927-936, 2001. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01714.x

COMEROTA, A. J.; MILLER, M. T. Mesenteric ischemia. In: YEO, C. J.; DEMPSEY, D. T.; KLEIN, A. S.; et al. (Ed.). **Surgery of the alimentary tract**. 6 ed. Philadelphia: Saunders, 2005. p. 1247-64.

COSTA, M.; FURNESS, J. B.; POMPOLO, S.; BROOKES, S. J. H.; BORNSTEIN, J. C.; BREDT, D. S.; SNYDER, S. H. Projections and chemical coding of neurons with immunoreactivity for nitric oxide synthase in the guinea-pig small intestine. **Neurosci. Lett.**, v. 148, p. 121-125, 1992. doi:10.1016/0304-3940(92)90819-S

COSTA, M.; BROOKES, S. J.; STEELE, P. A.; GIBBINS, I.; BURCHER, E.; KANDIAH, C. J. Neurochemical classification of myenteric neurons in the guinea-pig ileum. **Neuroscience**, v. 75, p. 949-67, 1996. doi:10.1016/0306-4522(96)00275-8

COUTINHO-SILVA, R.; PERSECHINI, P. M.; BISAGGIO, R. D.; PERFETTINI, J. L.; NETO, A. C.; KANELLOPOULOS, J. M.; MOTTA-LY, I.; DAUTRY-VARSAT, A.; OJCIUS, D. M. P2Z/P2X₇ receptor-dependent apoptosis of dendritic cells. **Am. J. Physiol.**, v. 276, p. C1139-C1147, 1999. PMID:10329963

COWEN, T.; JOHNSON, R. J.; SOUBEYRE, V.; SANTER, R. M. Restricted diet rescues rat enteric motor neurones from age related cell death. **Gut**, v. 47, p. 653-60, 2000. doi:10.1136/gut.47.5.653

CREMA, A.; FRIGO, G. M.; LECCHINI, S. A pharmacological analysis of the peristaltic reflex in the isolated colon of the guineapig or cat. **Br. J. Pharmacol.**, v. 39, p. 334-345, 1970. PMID:5425277

D'ALECY, L. G.; ZELENOCK, G. B. Pathophysiology of ischemia and hypoxia. In: ZELENOCK, G. B.; D'ALECY, L. G.; SHLAFER, M.; FANTONE, III J. C.; STANLEY, J. C. **Clinical ischemic syndromes: mechanisms and consequences of tissue injury**. St Louis: the CV Mosby Company, 1990. p. 147-158.

DANIAL, N. N.; KORSMEYER, S. J. Cell death: critical control points. **Cell**, v. 116, p. 205-19, 2004. doi:10.1016/S0092-8674(04)00046-7

DE FELIPE, J. Types of neurons, synaptic connections and chemical characteristics of cells immunoreactive for calbindin-D28K, parvalbumin and calretinin in the neocortex. **J. Chem. Neuroanat.**, v. 14, p 1-19, 1997. doi:10.1016/S0891-0618(97)10013-8

DE GIORGIO, R.; GUERRINI, S.; BÁRBARA, G.; STANGHELLINI, V.; PONTI, F.; CORINALDESI, R.; MOSES, P. L.; SHARKEY, K. A.; MAWE, G. M. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. **Gastroenterology**, v. 126, p. 1872-1883, 2004. doi:10.1053/j.gastro.2004.02.024

DE SOUZA, R. R.; MORATELLI, H. B.; BORGES, N.; LIBERTI, E. A. Age-induced nerve cell loss in the myenteric plexus of the small intestine in man. **Gerontology**, v. 39, p. 183-8, 1993. doi:10.1159/000213532

DI VIRGILIO, F.; CHIOZZI, P.; FALZONI, S.; FERRARI, D.; SANZ, J. M.; VENKETARAMAN, V.; BARICORDI, O. R. Cytolytic P2X purinoceptors. **Cell Death Differ.**, v. 5, n. 3, p. 191-9, 1998. doi:10.1038/sj.cdd.4400341

DIMRI, G. P. What has senescence got to do with cancer? **Cancer Cell**, v. 7, p. 505-12, 2005. doi:10.1016/j.ccr.2005.05.025

DONNELLY-ROBERTS, D.; MCGARAUGHTY, S.; SHIEH, C. C.; HONORE, P.; JARVIS, M. F. Painful Purinergic receptors. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 324, n. 2, p. 409-15, 2007. doi:10.1124/jpet.106.105890

DRURY, A. N.; SZENT-GYÖRGYI, A. The physiological activity of adenine compounds with special reference to their action upon the mammalian heart. **J. Physiol.**, v. 68, p. 213-237, 1929. PMID:16994064

EKBLAD, E.; ALM, P.; SUNDLER, F. Distribution, origin and projections of nitric oxide synthase-containing neurons in gut and pancreas. **Neuroscience**, v. 63, p. 233-248, 1994a. doi:10.1016/0306-4522(94)90019-1

EKBLAD, E.; MULDER, H.; UDDMAN, R.; SUNDLER, F. NOS-containing neurons in the rat gut and coeliac ganglia. **Neuropharmacology**, v. 33, p. 1323-1331, 1994b. doi:10.1016/0028-3908(94)90032-9

EL-SALHY, M.; SANDSTROM, O. How age changes the content of neuroendocrine peptides in the murine gastrointestinal tract. **Gerontology**, v. 45, p. 17-22, 1999. doi:10.1159/000022050

EL-SALHY, M.; SANDSTROM, O.; HOLMLUND, F. Age-induced changes in the enteric nervous system in the mouse. **Mech. Ageing Dev.**, v. 107, p. 93-103, 1999. doi:10.1016/S0047-6374(98)00142-0

EMMELIN, N.; FELDBERG, W. Systemic effects of adenosine triphosphate. **Br. J. Pharmacol. Chemother.**, v. 3, p. 273-284, 1948. PMID:18102596 PMCID:50984

FERRARI, D.; LOS, M.; BAUER, M. K.; VANDENABEELE, P.; WESSELBORG, S.; SCHULZE-OSTHOFF, K. P2Z purinoceptor ligation induces activation of caspases with distinct roles in apoptotic and necrotic alterations of cell death. **FEBS Lett.**, v. 447, p. 71-75, 1999. doi:10.1016/S0014-5793(99)00270-7

FERRARI, D.; LA SALA, A.; CHIOZZI, P.; MORELLI, A.; FALZONI, S.; GIROLOMONI, G.; IDZKO, M.; DICHMANN, S.; NORGAUER, J.; DI VIRGILIO, F. The P2 purinergic receptors of human dendritic cells: identification and coupling to cytokine release. **FASEB J.**, v. 14, n. 15, p. 2466-76, 2000. doi:10.1096/fj.00-0031com

FORESTA, C.; ROSSATO, M.; DI VIRGILIO, F. Extracellular ATP is a trigger for the acrossome reaction in human spermatozoa. **J. Biol. Chem.**, v. 257, p. 19443-19447, 1992. PMID:1527064

FRANKE, H.; ILLES, P. Involvement of P2 receptors in the growth and survival of neurons in the CNS. **Pharmacol. Ther.**, v. 109, p. 297-324, 2006. doi:10.1016/j.pharmthera.2005.06.002

FRANKE, H.; GÜNTHER, A.; GROSHE, J.; SCHIDT, R.; ROSSNER, S.; REINHART, R.; FABER-ZUSCHRATTER, H.; SCHNEIDER, D.; ILLES, P. P2X₇ receptor expression after ischemia in the cerebral cortex of rats. **J. Neuropathol. Exper. Neurol.**, v. 63, n. 7, p. 686-699, 2004. PMID:15290894

FRANKE, H.; KRÜGEL, U.; ILLES, P. P2 receptors and neuronal injury. **Euro. Jour. Physiol.**, v. 452, p. 622-644, 2006. doi:10.1007/s00424-006-0071-8

FREYTAG, C.; SEEGER, J.; SIEGEMUND, T.; GROSCHE, J.; GROSCHE, A.; FREEMAN, D. E.; SCHUSSER, G. F.; HÄRTIG, W. Immunohistochemical characterization and quantitative analysis of neurons in the myenteric plexus of the equine intestine. **Brain Res.**, v. 244, p. 53-64, 2008. doi:10.1016/j.brainres.2008.09.070

FURNESS, J. B. Types of neurons in the enteric nervous system. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 81, p. 87-96, 2000. doi:10.1016/S0165-1838(00)00127-2

FURNESS, J. B. The Enteric Nervous System. Austrália: Blackwell Publishing. USA, 2006.

FURNESS, J. B.; COSTA, M. The Enteric Nervous System. England:Churchill Livingstone, 1987.

FURNESS, J. B.; KEAST, J. R.; POMPOLO, S.; BORNSTEIN, J. C.; COSTA, M.; EMSON, P. C.; LAWSON, D. E. Immunohistochemical evidence for the presence of calcium-binding proteins in enteric neurons. **Cell Tissue Res.**, v. 252, p. 79-87, 1988b. doi:10.1007/s0-04410051352

FURNESS, J. B.; MORRIS, J. L.; GIBBINS, I. L.; COSTA, M. Chemical coding of neurons and plurichemical transmission. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 29, p. 289-306, 1989. doi:10.1146/annurev.pa.29.040189.001445

FURNESS, J. B.; KURAMOTO, H.; MESSENGER, J. P. Morphological and chemical identification of neurons that project from the colon to the inferior mesenteric ganglia in the guinea-pig. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 31, p. 203-210, 1990. doi:10.1016/01651838(90)90186-M

FURNESS, J. B.; LI, Z. S.; YOUNG, H. M.; FÖRSTERMANN, U.; Nitric oxide synthase in the enteric nervous system of the guinea-pig: a quantitative description. **Cell Tissue Res.**, v. 277, p. 139-149, 1994. doi:10.1007/BF00303090

FURNESS, J. B.; JOHNSON, P. J.; POMPOLO, S.; BORNSTEIN, J. C. Evidence that enteric motility reflexes can be initiated through entirely intrinsic mechanisms in the guinea-pig small intestine. **Neurogastroenterol Motil.**, v. 7, p. 89-96, 1995a. PMID: 7621324

FURNESS, J. B.; YOUNG, H. M.; POMPOLO, S.; BORNSTEIN, J. C.; KUNZE, W. A. A.; MC CONALOUGH, K. Plurichemical transmission and chemical coding of neurons in the digestive tract. **Gastroenterology**, v. 108, p. 554-563, 1995b. doi:10.1016/00165085(95)9-0086-1

FURNESS, J. B.; KUNZE, W. A.; BERTRAND, P. P.; CLERC, N.; BORNSTEIN, J. C. Intrinsic primary afferent neurons of the intestine. **Prog. Neurobiol.**, v. 54, p. 1-18, 1998. doi:10.1016/S0301-0082(97)00051-8

FURNESS, J. B.; CLERC, N.; LOMAX, A. E. G.; BORNSTEIN, J. C.; KUNZE, W. A. A. Shapes and projections of tertiary plexus neurons of the guinea-pig small intestine. **Cell Tissue Res.**, v. 300, p. 383-387, 2000. doi:10.1007/s004410000210

FURNESS, J. B.; ALEX, G.; CLARK, M. J.; LAL, V. V. Morphologies and projections of defined classes of neurons in the submucosa of the guinea-pig small intestine. **Anat. Rec.**, v. 272A, p. 475-483, 2003a. doi:10.1002/ar.a.10064

GABELLA, G. Neuron size and number in the myenteric plexus of newborn and adult rat. **J. Anat.**, v. 109, p. 81-95, 1971. PMID:5556678

GABELLA, G. The number of neurons in the small intestine of mice, guinea-pigs and sheep. **Neuroscience**, v. 22, p. 737-752, 1987. doi:10.1016/0306-4522(87)90369-1

GABELLA G. Fall in the number of myenteric neurons in aging guinea pigs. **Gastroenterology**, v. 96, p. 1487-93, 1989. PMID:2714575

GALINDO, A.; KRNJEVIC', K.; SCHWARTZ, S. Micro-iontophoretic studies on neurones in the cuneate nucleus. **J. Physiol.**, v. 192, p. 359-377, 1967. PMID:4292909

GALLIGAN, J. J.; FURNESS, J. B.; COSTA, M. Effects of cholinergic blockade and sympatetic denervation on gastrointestinal myoelectric activity in guinea-pig. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 238, p. 1114-1125, 1986. PMID:2875169

GANNS, D.; SCHRÖDL, F.; NEUHUBER, W.; BREHMER, A. Investigation of general and cytoskeletal markers to estimate numbers and proportions of neurons in human intestine. **Histol. Histopathol.**, v. 21, p. 41-51, 2006. PMID:16267786

GIROTTI P. A. Análise morfoquantitativa dos neurônios mioentéricos e submucosos imunorreativos aos receptores purinérgicos P2X₂ e P2X₇, ao óxido nítrico sintase, a calretinina, a calbindina e a colina acetil transferase (ChAT) do colo distal de ratos submetidos à desnutrição protéica e à renutrição protéica. **Dissertação (Mestrado em Ciências Morfuncionais)** - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

GOMES, O. A.; SOUZA, R. R.; LIBERTI, E. A. A preliminary investigation of the effects of aging on the nerve cell number in the myenteric ganglia of the human colon. **Gerontology**, v. 43, p. 210-7, 1997. doi:10.1159/000213852

GOMES, O. A.; CASTELUCCI, P.; FONTES, R. B. V.; LIBERTI, E. A. Effects of pre-and postnatal protein deprivation and postnatal refeeding on myenteric neurons of the rat small intestine: A quantitative morphological study. **Auton. Neurosc.**, v. 126-127, p. 277-284, 2006. PMID:16713368

GRACE, P. A. Ischemia-reperfusion injury. **Br. J. Surg.**, v. 81, p. 637-47, 1994. doi:10.1002/bjs.1800810504

GRANGER, D. N. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. **Am. J. Physiol.**, v. 255, p. H1269-75, 1988. PMID:3059826

GRANGER, N.; KORTHUIS, R. J. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 57, p. 311-332, 1995. PMID:7778871

GREGGIO, F. M.; FONTES, R. B. V.; MAIFRINO, L. B. M.; CASTELUCCI, P.; SOUZA, R. R.; LIBERTI, E. A. Effects of perinatal protein deprivation and recovery on esophageal myenteric plexus. **World J. Gastroenterology**, v. 16, n. 5, p. 563-570, 2010. doi:10.3748/wjg.v-16.i5.563

HAGLUND, U.; BERGQVIST D. Intestinal ischemia - the basics. **Langenbeck's Arch. Surg.**, v. 384, p. 233-238, 1999. doi:10.1007/s004230050197

HANSEN, B. H. J.; OIGAARD, A. Embolization to the superior mesenteric artery. Arteriography and embolectomy in four cases. **Acta Chir. Scand.**, v. 142, p. 451, 1976. PMID:1007791

HAWARD, T. R.; BROOKS, D. L.; FLYNN, T. C.; SEEGER, J. M. Multiple organ disjunction after mesenteric artery revascularization. **J. Vasc. Surg.**, v. 18, p. 459-69, 1993. doi:10.1067/mva.1993.48586

HEIZMANN, C. W. Calcium-binding proteins: basic concepts and clinical implications. **Gen. Physiol. Biophys.**, v. 11, p. 411-25, 1992. PMID:1291444

HOLTON, P. The liberation of adenosine triphosphate on antidromic stimulation of sensory nerves. **J. Physiol**, v. 145, p. 494-504, 1959. PMID:13642316

HORTON, J. W.; WALKER, P. B. Oxygen radicals, lipid peroxidation, and permeability changes after intestinal ischemia and reperfusion. **J. Appl. Physiol.**, v. 74, p. 1515-20, 1993. PMID:8514664

HU, H. Z.; GAO, N.; LIN, Z.; GAO, C.; LIU, S.; REN, J.; XIA, Y.; WOOD, J. D. P2X₇ receptors in the enteric nervous system of guinea-pig small intestine. **J. Comp. Neurol.**, v. 440, p. 299-310, 2001. doi:10.1002/cne.1387

HUPPERTZ, B.; FRANK, H-G.; KAUFMANN, P. The apoptosis cascade - morphological and immunohistochemical methods for it visualization. **Anat. Embriol.**, v. 200, p. 1-18, 1999. doi:10.1007/s004290050254

HUTTEMANN, E.; UKENA, D.; LENSCHOW, V.; SCHWABE, U. Ra adenosine receptors in human platelets. Characterization by 5'-Nethylcarboxamido [3H]adenosine binding in relation to adenylate cyclase activity. **Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.**, v. 325, p. 226-233, 1984. PMID:6328333

IRNICH, D.; BURGSTAHLER, R.; BOSTOCK, H.; GRAFE, P. ATP affects both axons and Schwann cells of unmyelinated C fibres. **Pain**, v. 92, p. 343-350, 2001. doi:10.1016/S0304-3959(01)00277-9

IWASE, H.; SADAHIRO, S.; MUKOYAMA, S.; et al. Morphology of myenteric plexuses in the human large intestine: comparison between large intestines with and without colonic diverticula. **J. Clin. Gastroenterol.**, v. 39, p. 674-8, 2005. doi:10.1097/01.mcg.0000173-856.8-4814.37

IYER, V.; BORNSTEIN, J. C.; COSTA, M.; FURNESS, J. B.; TAKAHASHI, Y.; IWANAGA, T. Electrophysiology of guinea-pig myenteric neurons correlated with immunoreactivity for calcium binding proteins. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 22, p. 141-150, 1988. doi:10.1016/0165-1838(88)90087-2

JARVINEN, M. K.; WOLLMANN, W. J.; POWROZEK, T. A.; SCHULTZ, J. A.; POWLEY, T. L. Nitric oxide synthase-containing neurons in the myenteric plexus of the rat gastrointestinal tract: distribution and regional density. **Anat. Embryol. (Berl)**, v. 199, p. 99-112, 1999. doi:10.1007/s004290050213

JENKINSON, K. M.; MORGAN, J. M.; FURNESS, J. B.; SOUTHWELL, B. R. Neurons bearing NK(3) tachykinin receptors in the guineapig ileum revealed by specific binding of fluorescently labelled agonists. **Histochem. Cell Biol.**, v. 112, p. 233-46, 1999. doi:10.1016/0306-4522(96)00275-8

JOÃO, A. S.; ALENCAR, S. S. S.; MEDEIROS, A. C.; DINIZ, S. O. F.; CARDOSO, V. N.; BRANDT, C. T. Translocation of 99mTc labelled bacteria after intestinal ischemia and reperfusion. **Acta Cir. Bras.**, v. 19, 2004.

JUN, J-H.; KIM, J.; JUNG, S-Y.; SONG, R.; NOH, J-H.; PARK, Y-S.; RYO, S-H.; KIM, J-H.; KONG, J-M.; KIM K-T. Extracellular ATP mediates necrotic cell swelling in SN4741 dopaminergic neurons through P2X₇ receptors. **J. Biol. Chem.**, v. 282, n. 52, p. 37350-37358, 2007. doi:10.1074/jbc.M707915200

KELEKAR, A. Autophagy. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 1066, p. 259-71, 2005. doi:10.1196/nanals.1363.015

KHAKH, B.; BURNSTOCK, G.; KENNEDY, C.; KING, B. F.; NORTH, R. A.; SÉGUÉLA, P.; VOIGT, M.; HUMPHREY, P. P. A. International Union of 111 Pharmacology. XXIV. Current status of the nomenclature and properties of P2X receptors and their subunits. **Pharmacol. Rev.**, v. 53, p. 107-118, 2001. PMID: 11171941

KIRCHGESSNER, A. L.; TAMIR, H.; GERSHON, M. D. Identification and stimulation by serotonin of intrinsic sensory neurons of the submucosal plexus of the guinea pig gut: activity-induced expression of Fos immunoreactivity. **J. Neurosci.**, v. 12, p. 235-248, 1992. PMID: 1729436

KNUDSEN, T. B.; ELMER, W. A. Evidence for negative control of growth by adenosine in the mammalian embryo: induction of HmX/+ mutant limb outgrowth by adenosine deaminase. **Differentiation**, v. 33, p. 270-279, 1987. doi:10.1111/j.14320436.1987.tb01567.x

KOLKMAN, J. J.; MENSINK, P. B.; VAN PETERSEN, A. S.; HUISMAN, A.; GEELKERKEN, R. H. Clinical approach to chronic gastrointestinal ischaemia: from "intestinal angina" to the spectrum of chronic splanchnic disease. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 241, p. 9-16, 2004. doi:10.1080/00855920410010933

KOROTINSKI, S.; KATZ, A.; MALNICK, S. D. Chronic ischaemic bowel diseases in the aged-go with the flow. **Age Ageing**, v. 34, p. 10-6, 2005. doi:10.1093/ageing/afh226

KOSTERLITZ, H. W.; LEES, G. M. Pharmacological analysis of intrinsic intestinal reflexes. **Pharmacol. Rev.**, v. 16, p. 301-339, 1964 PMID:14211124

KRISHNAMURTHY, S.; KELLY, M. M.; ROHRMANN, C. A.; et al. Jejunal diverticulosis. A heterogenous disorder caused by a variety of abnormalities of smooth muscle or myenteric plexus. **Gastroenterology**, v. 85, p. 538-47, 1983. PMID:6409704

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. Adaptação, Dano e Morte Celular. In: **Robbins & Cotran, Bases Patológicas das Doenças**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 13.

KUNZE, W. A. A.; BORNSTEIN, J. C.; FURNESS, J. B. Identification of sensory nerve cells in a peripheral organ the intestine of a mammal. **Neuroscience**, v. 66, p. 1-4, 1995. doi:10.1016/0306-4522(95)00067-S

- KUNZE, W. A. A.; FURNESS, J. B.; BERTRAND, P. P.; BORNSTEIN, J. C. Intracellular recording from myenteric neurons of the guinea-pig ileum that respond to stretch. **J. Physiol.**, v. 506, p. 827-842, 1998. doi:10.1111/j.1469-7793.1998.827bv.x
- KUNZE, W. A. A.; CLERC, N.; BERTRAND, P. P.; FURNESS, J. B. Contractile activity in intestinal muscle evokes action potential discharge in guinea-pig myenteric neurons. **J. Physiol. (Lond.)**, v. 517, p. 547-561, 1999. doi:10.1111/j.14697793.19-99.0547t.x
- KWONG, W. H.; CHAN, W. Y.; LEE, K. K.; FAN, M.; YEW, D. T. Neurotransmitters, neuropeptides and calcium binding proteins in developing human cerebellum: a review. **Histochem. J.**, v. 32, p. 521-34, 2000. doi:10.1023/A:1004197210189
- LAMMERS, K. M.; INNOCENTI, G.; VENTURI, A.; RIZZELLO, F.; HELWIG, U.; BIANCHI, G. P.; PEDRINI, L.; DI NINO, G.; GIONCHETTI, P.; CAMPIERI, M. The effect of transient intestinal ischemia on inflammatory parameters. **Int. J. Colorectal Dis.**, v. 18, n. 1, p. 78-85, 2003. doi:10.1007/s00384-002-0413-8
- LANDREVEAN, R. J.; FRY, W. J. The right colon as a target organ of nonocclusive mesenteric ischemia. **Arch. Surg.**, v. 125, p. 591-4, 1990. PMID: 2331215
- LANGLEY, J. N.; MAGNUS, R. Some observations of the movements of the intestine before and after degenerative section of the mesenteric nerves. **J. Physiol. (Lond.)**, v. 33, p. 34-51, 1905. PMID:16992794
- LEE, H. Y.; BARDINI, M.; BURNSTOCK G. P2X receptor immunoreactivity in the male genital organs of the rat. **Cell Tissue Res.**, v. 300, p. 321-30, 2000. doi:10.1007/s00441000-0207
- LI, P-L. The intramural nervous system of the small intestine with special reference to the innervation of the inner subdivision of its circular muscle. **J. Anat.**, v. 74, p. 348-359, 1940. PMID: 17104818
- LI, Z. S.; FURNESS, J. B. Immunohistochemical localisation of cholinergic markers in putative intrinsic primary afferent neurons in the guinea-pig small intestine. **Cell Tissue Res.**, v. 294, p. 35-43, 1998. doi:10.1007/s004410051154
- LI, Z. S.; FURNESS, J. B. Inputs from intrinsic sensory neurons to NOS immunoreactive neurons in the myenteric plexus of guineapig ileum. **Cell Tissue Res.**, v. 299, p. 1-8, 2000. doi:10.1007/s004410050001
- LI, Q.; LUO X.; ZENG, W.; MUALLEN S. Cell-specific behavior of P2X₇ receptors in mouse parotid acinar and duct cells. **J. Biol. Chem.**, v. 278, p. 47554-61, 2003. doi:10.1074/jbc.M308306200
- LINDESTRÖM, L.; EKBLAD, E. Structural and Neuronal Changes in Rat Ileum After Ischemia with Reperfusion. **Dig. Dis. Sci.**, v. 49, p. 1212-1222, 2004. doi:10.1023/B:DDA-S.0000037815.63547.08

- LIPPI, A.; SANTICIOLI, P.; CRISCUOLI, M.; MAGGI, C. A. Depolarization evoked co-release of tachykinins from enteric nerves in the guinea-pig proximal colon. **Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.**, v. 357, p. 245-251, 1998. doi:10.1007/PL00005164
- LOMAX, A. E.; FURNESS, J. B. Neurochemical classification of enteric neurons in the guinea-pig distal colon. **Cell Tissue Res.**, v. 302, p. 59-72, 2000. doi:10.1007/s004410000260
- LUM, J. J.; DEBERARDINIS, R. J.; THOMPSON, C. B. Autophagy in metazoans: cell survival in the land of plenty. **Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.**, v. 6, p. 439-48, 2005. doi:10.1038/nrm1660
- MAKHLOUF, G. M.; GRIDER, J. R. Nonadrenergic noncholinergic inhibitory transmitters of the gut. **News Physiol. Sci.**, v. 8, p. 196-199, 1993.
- MALLICK, I. H.; YANG, W.; WINSLET, M. C.; SEIFALIAN, A. M. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. **Dig. Dis. Sci.**, v. 49, p. 1359-1377, 2004. doi:10.1023/B:DDAS.0000042232.98927.91
- MANN, P. T.; SOUTHWELL, B. R.; DING, Y. Q.; SHIGEMOTO, R.; MIZUNO, N.; FURNESS, J. B. Localisation of neurokinin 3 (NK3) receptor immunoreactivity in the rat gastrointestinal tract. **Cell Tissue Res.**, v. 289, p. 1-9, 1997. doi:10.1007/s004410050846
- MANN, P. T.; FURNESS, J. B.; SOUTHWELL, B. R. Choline acetyltransferase immunoreactivity of putative intrinsic primary afferent neurons in the rat ileum. **Cell Tissue Res.**, v. 297, p. 241-248, 1999a. doi:10.1007/s004410051352
- MARCHESE, A.; CHEN, C.; KIM, Y. M.; BENOVIC, J. L. The ins and outs of G protein-coupled receptor trafficking. **Trends Biochem. Sci.**, v. 28, n. 7, p. 369-76, 2003. PMID:12878004
- MARESE, A. C.; DE FREITAS, P.; NATALI, M. R. Alterations of the number and the profile of myenteric neurons of Wistar rats promoted by age. **Auton Neurosci.** v. 137, n. 1-2, p. 10-8, 2007.
- MARTEAU, F.; LE POUL, E.; COMMUNI, D.; COMMUNI, D.; LABOURET, C.; SAVI, P.; BOEYNAEMS, J. M.; GONZALEZ, N. S. Pharmacological characterization of the human P2Y₁₃ receptor. **Mol. Pharmacol.**, v. 64, n. 1, p. 104-12, 2003. doi:10.1124/mol.64.1.104
- MARTINEZ, J. P.; HOGAN, G. J. Mesenteric ischemia. **Emerg. Med. Clin. North Am.**, v. 22, p. 909-28, 2004. doi:10.1016/j.emc.2004.05.002
- MASSBERG, S.; MESSMER, K. The nature of ischemia/reperfusion injury. **Transplant. Proc.**, v. 30, p. 4217-4223, 1998. doi:10.1016/S0041-1345(98)01397-9
- MATINI, P.; MAYER, B.; PELLEGRINI, M. S. F. Neurochemical differentiation of rat enteric neurons during pre- and postnatal life. **Cell Tissue Res.**, v. 288, p. 11-23, 1997. doi:10.1007/s004410050788
- MCCORD, J. M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. **N. Engl. J. Med.**, v. 312, p. 159-63, 1985. PMID:2981404

MCKEOWN, S. J.; CHOW, C. W.; YOUNG, H. M. Development of the submucous plexus in the large intestine of the mouse. **Cell Tissue Res.**, v. 303, p. 301-305, 2001. doi:10.1007/s00-4410000303

MECIANO FILHO, J.; CARVALHO, V. C.; DE SOUZA, R. R. Nerve cell loss in the myenteric plexus of the human esophagus in relation to age: A preliminary investigation. **Gerontology**, v. 41, n. 1, p. 18-21, 1995. doi:10.1159/000213658

MEYER, T. N.; SILVA, A. L. Resposta celular ao estresse. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 45, n. 2, p. 181-8, 1999. doi:10.1590/S0104-42301999000200016

MILANO, P. M.; DOUILLET, C. D.; RIESENMAN, P. J.; ROBINSON, W. P.; BEIDLER, S. K.; ZARZAUR, B. L.; RICH, P. B. Intestinal ischemia-reperfusion injury alters purinergic receptor expression in clinically relevant extraintestinal organs. **J. Surgical Res.**, v. 145, n. 2, p. 272-278, 2008. doi:0.1016/j.jss.2007.03.028

MISAWA, R.; GIROTTI, P. A.; MIZUNO, M. S.; LIBERTI, E. A.; FURNESS, J. B. CASTELUCCI, P. Effects of protein deprivation and re-feeding on the P2X₂-receptor- ileum enteric neurons. **World J. Gastroenterology**, No prelo, 2010. doi:10.3748.

MIZUNO, M. S. Análises morfoquantitativa e do código químico do receptor purinérgico P2X₂ no plexo mioentérico de camundongos obesos (*ob/ob*) fêmeas e machos. **Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais)** - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

MONETA, G. L.; MISBACH, G. A.; IVEY, T. D. Hypoperfusion as a possible factor in the development of gastrointestinal complications after cardiology surgery. **Ann. J. Surg.**, v. 149, p. 648-50, 1985. doi:10.1016/S0002-9610(85)80148-3

MONTALTO, M. C.; HART, M. L.; JORDAN, J. E.; WADA, K.; STAHL, G. L. Role for complement in mediating intestinal nitric oxide synthase-2 and superoxide dismutase expression. **Am. J. Physiol.**, v. 285, p. G197-206, 2003. PMID:12637249

MORO, M. A.; CARDENAS, A.; HURTADO, O.; LEZA, J. C.; LIZASOAIN, I. Role of nitric oxide after brain ischaemia. **Cell Calcium**, v. 36, p. 265-275, 2004. doi:10.1016/j.ccca.2004.02.011

MURPHY, E. M. A., DEFONTGALLAND, D., COSTA, M., BROOKES, S. J., WATTCHOW, D. A. Quantification of subclasses of human colonic myenteric neurons by immunoreactivity to HU, choline acetyltransferase and nitric oxide synthase. **Neurogastroenterol. Motil.**, v. 19, p. 126-134, 2007. doi:10.1111/j.1365-2982.2006.00843.x

MYERS, S. I.; HERNANDEZ, R. Oxygen free radical regulation of rat splanchnic blood flow. **Surg.**, v. 112, p. 347-54, 1992. PMID:1641774

MYERS, S. I.; HERNANDEZ, R. Leukotrien C4 regulation of splanchnic blood flow during ischemia. **Am. J. Surg.**, v. 167, p. 566-9, 1994. doi:10.1016/00029610(94)-90099-X

MYERS, S. I.; CLAGETT, G. P.; VALENTINE, R. J. Chronic intestinal ischemia caused by intravenous cocaine use: report of two cases and review of the literature. **J. Vasc. Surg.**, v. 23, p. 724, 1996. doi:10.1016/S0741-5214(96)80057-7

NAITO, Y.; TAKAGI, T.; UCHIYAMA, K.; HANDA, O.; TOMATSURI, N.; IMAMOTO, E.; KOKURA, S.; ICHIKAWA, H.; YOSHIDA, N.; YOSHIKAWA, T. Suppression of intestinal ischemia-reperfusion injury by a specific peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand pioglitazone in rats. **Redox Rep.**, v. 7, p. 294-99, 2002. doi:10.1179/135100002125000983

NALBANDIAN, H.; SHETH, N.; DIETRICH, R.; GEORGIU, J. Intestinal ischemia caused by cocaine ingestion. Report of two cases. **Surg.**, v. 97, p. 374-6, 1985. PMID:3871976

NICHOLAS, R. A. Identification of the P2Y(12) receptor: a novel member of the P2Y family of receptors activated by extracellular nucleotides. **Mol. Pharmacol.**, v. 60, n. 3, p. 416-20, 2001. PMID:11502870

NICHOLS, K.; KRANTIS, A.; STAINES, W. Histochemical localization of nitric oxide-synthesizing neurons and vascular sites in the guinea-pig intestine. **Neuroscience**, v. 51, n. 4, p. 791-9, 1992. doi:10.1016/0306-4522(92)90520-C

NICHOLS, K.; STAINES, W.; WU, J. Y.; KRANTIS, A. Immunopositive GABAergic neural sites display nitric oxide synthase-related NADPH diaphorase activity in the human colon. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 50, p. 253-262, 1995. doi:10.1016/0165-1838(94)00096-3

NODA, T.; IWAKARI, R.; FUJIMOTO, K.; MATSOU, S.; AW, T. Y. Programmed cell death induced by ischemia-reperfusion in rat intestinal mucosa. **Am. J. Physiol.**, v. 274, p. G270-G276, 1998. PMID:9486179

NORTH, R. A.; SURPRENANT, A. Pharmacology of cloned P2X receptors. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 40, p. 563-580, 2000. doi:10.1146/annurev.pharmtox.4-0.1.563

O'REILLY, B. A.; KOSAKA, A. H.; CHANG, T. K.; FORD, A. P.; POPERT, R.; RYMER, J. M.; MCMAHON, S. B. A quantitative analysis of purinoceptor expression in human fetal and adult bladders. **J. Urol.**, v. 165, p. 1730-4, 2001. doi:10.1016/S0022-5347(05)66403-8

OKADA, H.; MAK, T. W. Pathways of apoptotic and nonapoptotic death in tumour cells. **Nat. Rev. Cancer**, v. 4, p. 592-603, 2004. doi:10.1038/nrc1412

OLDENBURG, A.; LAU, L. L.; RODENBERG, T. J.; EDMONDS, H. J.; BURGER, C. D. Acute mesenteric ischemia. A clinical review. **Arc. Inter. Med.**, v. 164, p. 1054-1061, 2004. doi:10.1001/archinte.164.10.1054

OLSSON, R. A.; PEARSON, J. D. Cardiovascular purinoreceptors. **Physiol. Rev.**, v. 70, p. 761-845, 1990. PMID: 2194223

OTTINGER, L. W. The surgical management of acute occlusion of the superior mesenteric artery. **Ann. Surg.**, v. 188, p. 721, 1978. doi:10.1097/00000658197812000-00003

PARKS, D. A.; BULKLEY, G. B.; GRANGER, D. N.; HAMILTON, S. R.; MCCORD, J. M. Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. **Gastroenterology**, v. 82, p. 9-15, 1982. PMID:6273253

PARKS, D. A.; BULKLEY, G. B.; GRANGER, N. Role of oxygen derived free radicals in digestive tract diseases. **Surgery**, v. 94, p. 415-22, 1983. PMID:6351311

PEARSON, G. T. Structural organization and neuropeptide distributions in the equine enteric nervous system: an immunohistochemical study using whole-mount preparations from the small intestine. **Cell Tissue Res.**, v. 276, p. 523-534, 1994. doi:10.1007/BF00343949

PHILLIPS, R. J.; POWLEY, T. L. As the gut ages: timetables for aging of innervation vary by organ in the Fischer 344 rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 434, p. 358-77, 2001. doi:10.1002/cne.1182

PHILLIPS, R. J.; KIEFFER, E. J.; POWLEY, T. L. Aging of the myenteric plexus: neuronal loss is specific to cholinergic neurons. **Auton. Neurosci.**, v. 106, p. 69-83, 2003. doi:10.1016/S1566-0702(03)00072-9

PHILLIPS, R. J.; HARGRAVE, S. L.; RHODES, B. S.; ZOPF, D. A.; POWLEY, T. L. Quantification of neurons in the myenteric plexus: an evaluation of putative pan-neuronal markers. **J. Neurosci. Meth.**, v. 133, p. 99-107, 2004a. doi:10.1016/j.jneumeth.2003.10.004

PHILLIPS, R. J.; PAIRITZ, J. C.; POWLEY, T. L. Age-related neuronal loss in the submucosal plexus of the colon of Fischer 344 rats. **Neurobiol. Aging**, v. 28, p. 124-37, 2007. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.019

PIAO, D. X.; JIANG, H. C.; KOSAKA, M.; SHIBATA, T.; OHTSUKA, A.; MURAKAMI, T. Cytoplasmic delayed neuronal death in the myenteric plexus of the rat small intestine after ischemia. **Arc. Histol. Cytol.**, v. 62, n. 4, p. 383-393, 1999. doi:10.1679/aohc.62.383

PINHEIRO, B. V.; HOLANDA, M. A.; ARAÚJO, F. G.; ROMALDINI, H. Lesão pulmonar de reperfusão. **J. Pneumol.**, v. 25, n. 2, p. 124-36, 1999.

POMPOLO, S.; FURNESS, J. B. Ultrastructure and synaptology of neurons immunoreactive for gamma-aminobutyric acid in the myenteric plexus of the guinea pig small intestine. **J Neurocytol.**, v. 19, n. 4, p. 539-49, 1990. doi:10.1007/BF01257242

POMPOLO, S.; FURNESS, J. B. Quantitative analysis of inputs to somatostatin-immunoreactive descending interneurons in the myenteric plexus of the guinea-pig small intestine. **Cell Tissue Res.**, v. 294, n. 2, p. 219-26, 1998. doi:10.1007/s004410051171

POOLE, D. P.; CASTELUCCI, P.; ROBBINS, H. L.; CHIOCCHETTI, R.; FURNESS J. B. The distribution of P2X₃ purine receptor subunits in the guinea-pig enteric nervous system. **Auton. Neurosci.**, v. 101, p. 39-47, 2002. doi:10.1016/S1566-0702(02)00179-0

PORTBURY, A. L.; FURNESS, J. B.; SOUTHWELL, B. R.; WONG, H.; WALSH, J. H.; BUNNETT, N. W. Distribution of neurokinin-2 receptors in the guinea-pig gastrointestinal tract. **Cell Tissue Res.**, v. 286 p. 281-292, 1996a. doi:10.1007/s004410050698

PORTBURY, A. L.; FURNESS, J. B.; YOUNG, H. M.; SOUTHWELL, B. R.; VIGNA, S. R. Localisation of NK1 receptor immunoreactivity to neurons and interstitial cells of the guinea-pig gastrointestinal tract. **J. Comp. Neurol.**, v. 367, p. 342-351, 1996b. doi:10.1002/(SICI)1-0969861(19960408)367:3<342::AID-CNE2>3.0.CO;2-5

PORTER, A. J.; WATTCHOW, D. A.; BROOKES, S. J.; SCHEMANN, M.; COSTA, M. Choline acetyltransferase immunoreactivity in the human small and large intestine. **Gastroenterology**, v. 111, p. 401-408, 1996. doi:10.1053/gast.1996.v111.pm8690205

PROSKURYAKOV, S. Y. A.; KONOPLYANNIKOV, A. G.; GABAI, V. L. Necrosis: a specific form of programmed cell death? **Exper. Cell Res.**, v. 283, p. 1-16, 2003. doi:10.1016/S0014-4827(02)00027-7

QU, Z. D.; THACKER, M.; CASTELUCCI, P.; BAGYÁNSZKI, M.; EPSTEIN, M. L.; FURNESS, J. B. Immunohistochemical analysis of neuron types in the mouse small intestine. **Cell Tissue Res.**, v. 334, p. 147-61, 2008. doi:10.1007/s00441-008-0684-7

QUINSON, N.; ROBBINS, H. L.; CLARK, M. J.; FURNESS, J. B. Calbindin immunoreactivity of enteric neurons in the guinea-pig ileum. **Cell Tissue Res.**, v. 305, n. 1, p. 3-9, 2001. doi:10.1-007/s004410100395

RALEVIC, V.; BURNSTOCK, G. Receptors for purines and pyrimidines. **Pharmacol. Rev.**, v. 50, p. 413-492, 1998. PMID:9755289

RESIBOIS, A.; VIENNE, G.; POCHET, R. Calbindin-D28K and the peptidergic neuroendocrine system in rat gut: an immunohistochemical study. **Biol. Cell**, v. 63, n. 1, p. 67-75, 1988. doi:10.1016/0248-4900(88)90109-8

RIVERA, L. R.; THACKER, M.; CASTELUCCI, P.; BRON, R.; FURNESS, J. B. The reactions of specific neuron types to intestinal ischemia in the guinea-pig enteric nervous. **Acta Neuropathol.**, v. 118, p. 261-270, 2009. doi:10.1007/s00401-009-0549-5

RODRIGUEZ, R.; VENTURA-MARTINEZ, R.; SANTIAGO-MEJIA, J.; AVILA-COSTA, M. R.; FORTOUL, T. I. Altered responsiveness of the guinea-pig isolated ileum to smooth muscle stimulants and to electrical stimulation after in situ ischemia. **Br. J. Pharmacol.**, v. 147, n. 4, p. 371-8, 2006. doi:10.1038/sj.bjp.0706618

ROGERS, J. H. Calretinin: a gene for a novel calcium-binding protein expressed principally in neurons. **J. Cell Biol.**, v. 105, n. 3, p. 1343-53, 1987. PMID: 3654755

ROGERS, J.; KHAN, M.; ELLIS, J. Calretinin and other CaBPs in the nervous system. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 269, p. 195-203, 1990. PMID:2191557

ROMANO, S.; ROMANO, L.; GRASSI, R. Multidetector row computed tomography findings from ischemia to infarction of the large bowel. **Eur. J. Radiol.**, v. 61, p. 433-4, 2007. doi:10.1016/j.ejrad.2006.11.002

SANDERS, K. M.; WARD, S. M. Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission. **Am. J. Physiol.**, v. 262, p. G379-G392, 1992. PMID:1347974

SANG, Q.; YOUNG, H. M. Chemical coding of neurons in the myenteric plexus and external muscle of the small and large intestine of the mouse. **Cell Tissue Res.**, v. 284, p. 39-53, 1996. doi:10.1007/s004410050565

SANG, Q.; YOUNG, H. M. The identification and chemical coding of cholinergic neurons in the small and large intestine of the mouse. **Anat. Rec.**, v. 251, p. 185-199, 1998. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199806)251:2<185::AID-AR6>3.0.CO;2-Y

SANT'ANA, M.; MIRANDA, N. M. H.; DE SOUZA, R. R.; MOLINARI, S. L. Morphological and quantitative study of the myenteric plexus of the ascending colon of rats subjected to proteic desnutrition. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 55, n.4, p. 687-95, 1997. PMID:9629326

SANTER, R. M.; BAKER, D. M. Enteric neuron numbers and sizes in Auerbach's plexus in the small and large intestine of adult and aged rats. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 25, p. 59-67, 1988. doi:10.1016/0165-1838(88)90008-2

SARASTE, A.; PULKKI, K. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. **Cardiovasc. Res.**, v. 45, 528-37, 2000. doi:10.1016/S0008-6363(99)00384-3

SAYEGH, A. I.; RITTER, R. C. Morphology and distribution of nitytic oxide synthase, neurokinin-1 receptor-, calretinin-, calbindin-, and neurofilament-M- imunorreactive neurons in the myenteric and submucosal plexuses of the rat small intestine. **Anat. Rec.**, v. 271, p. 209-216, 2003. doi:10.1002/ar.a.10024

SCHEMANN, M.; SCHAAF, C. Differential projection of cholinergic and nitroxidergic neurons in the myenteric plexus of guinea pig stomach. **Am. J. Physiol.**, v. 269, p. G186-G195, 1995. PMID:7544534

SCHEMANN, M.; SCHAAF, C.; MADER, M. Neurochemical coding of enteric neurons in the guinea pig stomach. **J. Comp. Neurol.**, v. 353, p. 161-178, 1995. doi:10.1002/cne.90-3530202

SCHOENBERG, M. H.; BERGER, H. G. Reperfusion injury after intestinal ischemia. **Crit. Care Med.**, v. 21, p. 1376, 1993. doi:10.1097/00003246-199309000-00023

SCHOENBERG, M. H.; FREDHOLM, B. B.; HAGLUND, U. Studies on the oxygen radical mechanism involved in the small intestinal reperfusion damage. **Acta Physiol. Scand.**, v. 124, p. 581-589, 1985. doi:10.1111/j.1748-1716.1985.tb00051.x

SCHOOTS, I. G.; KOFFEMAN, G. I.; LEGEMATE, D. A. Systemic review of survival after acute mesenteric ischemia according to disease aetiology. **Br. J. Surg.**, v. 91, p. 17-27, 2004. doi:10.1002/bjs.4459

SCHULZE-LOHOFF, E.; HUGO, C.; ROST, S.; ARNOLD, S. GRUBER, A; BRUNE, B.; STERZEL, R. B. Extracellular ATP causes apoptosis and necrosis of cultured mesangial cells via P2Z/P2X₇ receptors. **Am. J. Physiol.**, v. 275, p. F962-F971, 1998. PMID:9843914

SCOARIS, C. R.; RIZO, G. V.; ROLDI, L. P.; DE MORAES, S. M.; DE PROENÇA, A. R.; PERALTA, R. M.; NATALI, M. R. Effects of cafeteria diet on the jejunum in sedentary and physically trained rats. **Nutrition.**, v. 26, n. 3, p. 312-20, 2010. doi:10.1016/j.nut.2009.04.012

SEKHON, B.; SEKHON, C.; KHAN, M.; PATEL, S. J.; SINGH, I.; SINGH, A. K. N-Acetyl cysteine protects against injury in a rat model of focal cerebral ischemia. **Brain Res.**, v. 971, p. 1-8, 2003. doi:10.1016/S0006-8993(03)02244-3

SILVA, M. A.; DE MEIRELLES, L. R.; BUSTORFF-SILVA, J. M. Changes in intestinal motility and in the myenteric plexus in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion. **J Pediatr. Surg.**, v. 42, n. 6, p. 1062-5, 2007. doi:10.1016/j.jpedsurg.2005.07.009

SLATER, N. M.; BARDEN, J. A.; MURPHY, C. R. Distributional changes of purinergic receptor subtypes P2X₁₋₇ in uterine epithelial cells during early pregnancy. **Histochem. J.**, v. 32, p. 365-72, 2000a. doi:10.1023/A:1004017714702

SLATER, M.; BARDEN, J. A.; MURPHY, C. R. The purinergic calcium channels P2X_{1,2,5,7} are down-regulated while P2X_{3,4,6} are up-regulated during apoptosis in the ageing rat prostate. **Histochem. J.**, v. 32, n. 9, p. 571-80, 2000b. doi:10.1023/A:100411-0529753

SMUTS, M. S. Rapid nasal pit formation in mouse embryos stimulated by ATP-containing media. **J. Exp. Zool.**, v. 216, p. 409-414, 1981. doi:10.1002/jez.1402160-309

SOLINI, A.; CHIOZZI, P.; MORELLI, A. Human primary fibroblasts in vitro express a purinergic P2X₇ receptor coupled to ion fluxes, microvesicle formation and IL-6 release. **J. Cell Sci.**, v. 112, p. 297-305, 1999a. PMID:9885283

SOLINI, A.; CHIOZZI, P.; FALZONI S. High glucose modulates P2X₇ receptor-mediated function in human primary fibroblasts. **Diabetologia**, v. 43, p. 1248-56, 2000. doi:10.1007/s0-01250051520

SOLLE, M.; LABASI, J.; PERREGAUX, D. G.; STAM, E.; PETRUSHOVA, N.; KOLLER, B. H.; GRIFFITHS, R. J.; GABEL, C. A. Altered cytokine production in mice lacking P2X(7) receptors. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 1, p. 125-32, 2001. doi:10.1074/jbc.M006781200

SONG, Z. M.; BROOKES, S. J.; COSTA, M. All calbindin-immunoreactive myenteric neurons project to the mucosa of the guinea-pig small intestine. **Neurosci. Lett.**, v. 180, p. 219-222, 1994a. doi:10.1016/0304-3940(94)90524-X

SPENCER, N. J.; WALSH, M.; SMITH, T. K. Purinergic and cholinergic neuro-neuronal transmission underlying refl exes activated by mucosal stimulation in the isolated guinea-pig ileum. **J. Physiol. (Lond.)**, v. 522, p. 321-331, 2000. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00321.x

SPERLÁGH, B.; KOFALVI, A.; DEUCHARS, J. Involvement of P2X₇ receptors in the regulation of neurotransmitter release in the rat hippocampus. **J. Neurochem.**, v. 81, p. 1196-211, 2002. doi:10.1046/j.1471-4159.2002.00920.x

SPERLÁGH, B.; VIZI, E. S.; WIRKNER, K.; ILLES, P. P2X₇ receptors in the nervous system. **Prog. Neurobiology**, v. 78, p. 327-346, 2006. doi:10.1016/j.pneurobio.2006.03.0-07

STARK, M. E.; SZURSZEWSKI, J. H. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. **Gastroenterology**, v. 103, n. 6, p. 1928-49, 1992. PMID:1333429

STEELE, P. A.; BROOKES, S. J.; COSTA, M. Immunohistochemical identification of cholinergic neurons in the myenteric plexus of guinea-pig small intestine. **Neuroscience**, v. 45, p. 227-239, 1991. doi:10.1016/0306-4522(91)90119-9

SURPRENANT, A.; RASSENDREN, F.; KAWASHIMA, E.; NORTH, R. A.; BUELL, G. The cytolytic P2Z receptor for extracellular ATP identified as a P2X receptor P2X₇. **Science**, v. 272, p. 735-738, 1996. doi:10.1126/science.272.5262.735

TAKADA, K.; YAMASHITA, K.; SAKURAI-YAMASHITA, Y.; SHIGEMATSU, K.; HAMADA, Y.; HIOKI, K.; TANIYAMA, K. Participation of nitric oxide in the mucosal injury of rat intestine induced by ischemia-reperfusion. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 287, n. 1, p. 403-407, 1998. PMID:9765362

TASSELL, W.; SLATER, M.; BARDEN, J. A.; MURPHY, C. R. Endometrial cell death during early pregnancy in the rat. **Histochem. J.**, v. 32, p. 373-9, 2000. doi:10.1023/A:100-4069731540

TENDLER, D. A. Acute intestinal ischemia and infarction. **Semin. Gastrointest. Dis.**, v. 14, p. 66-76, 2003. PMID:12889581

THORNTON, M.; SOLOMON, M. J. Crohn's disease: in defense of microvascular aetiology. **Int. J. Colorectal Dis.**, v. 17, p. 287-297, 2002. doi:10.1007/s00384-002-0408-5

THRASIVOULOU, C.; SOUBEYRE, V.; RIDHA, H.; GIULIANI, D.; GIARONI, C.; MICHAEL, G. J.; SAFFREY, M. J.; COWEN, T. Reactive oxygen species, dietary restriction and neurotrophic factors in age-related loss of myenteric neurons. **Aging Cell**, v. 5, p. 247-57, 2006. doi:10.1111/j.1474-9726.2006.00214.x

TURNAGE, R. H.; GUICE, K. S.; OLDHAM, K. T. Endotoxemia and remote organ injury following intestinal reperfusion. **J. Surg. Res.**, v. 56, p. 571-8, 1994. doi:10.1006/jsre.1994.1-091

VAN BOCKEL, J. H.; GEELKERKEN, R. H.; WASSER, M. N. Chronic splanchnic ischaemia. **Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.**, v. 15, n. 1, p. 99-119, 2001. doi:10.105-3/bega.2001.0158

VANDERWINDEN, J. M.; TIMMERMANS, J. P.; SCHIFFMANN, S. N. Glial cells, but not interstitial cells, express P2X₇, an ionotropic purinergic receptor, in rat gastrointestinal musculature. **Cell Tissue Res.**, v. 312, n. 2, p. 149-54, 2003. PMID:12684872

VON BAHTEN, L. C.; MANTOVANI, M.; NICOLUZZI, J. E. L.; SILVEIRA, F.; VON BAHTEN A. C. Heat loss caused by bowel exposition to room temperature in rats. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 33, p. 265-271, 2006.

- VULCHANOVA, L.; ARVIDSSON, U.; RIEDHL, M.; WANG, J.; BUELL, G.; SUPRENTANT, A.; NORTH, R. A. Differential distribution of two ATP-gated ion channels P2x receptors determined by immunohistochemistry. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 93, p. 8063-8067, 1996. doi:10.1073/pnas.93.15.8063
- WATTCHOW, D. A.; BROOKES, S. J. H.; COSTA, M. The morphology and projections of retrogradely labeled myenteric neurons in the human intestine. **Gastroenterology**, v. 109, p. 866-875, 1995. doi:10.1016/0016-5085(95)90396-8
- WEDEL, T.; BÜSING, V.; HEINRICHS, G.; NOHROUDI, K.; BRUCH, H. P.; ROBLICK, U. J.; BÖTTNER, M. Diverticular disease is associated with an enteric neuropathy as revealed by morphometric analysis. **Neurogastroenterol. Motil.**, v. 22, n. 4, p. 407-14, 2010. doi:10.1111/j.1365-2982.2009.01445.x
- WELBORN, C. R.; GOLDMAN, G.; PETERSON, J. S.; VALERI, C. R. SHEPRO, D.; HECHTMAN, H. B. Pathophysiology of ischemia-reperfusion on injury: central role of the neutrophil. **Br. J. Surg.**, v. 78, p. 651-5, 1991. doi:10.1002/bjs.1800780607
- WILDMAN, S. S.; BROWN, S. G.; RAHMAN, M.; NOEL, C. A.; CHURCHILL, L.; BURNSTOCK, G.; UNWIN, R. J.; KING, B. F. Sensitization by extracellularCa⁽²⁺⁾ of rat P2X₍₅₎ receptor and its pharmacological properties compared with rat P2X₍₁₎. **Mol. Pharmacol.**, v. 62, p. 957-966, 2002. doi:10.1124/mol.62.4.957
- WU, M.; VAN NASSAUW, L.; KROESE, A. B.; ADRIAENSEN, D.; TIMMERMANS, J. P. Myenteric nitrergic neurons along the rat esophagus: evidence for regional and strain differences in age related changes. **Histochem. Cell Biol.**, v. 119, p. 395-403, 2003. PMID:12721679
- YANO, K.; HOSOKAWA, K.; HATA, Y. Quantitative morphology of Auerbach's plexus in rat intestinal wall undergoing ischemia. **J. Reconstr. Microsurg.**, v. 13, n.4, p. 297-301, 1997. doi:10.1055/s-2007-1000239
- YASUHARA, H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. **Surg. Today**, v. 35, p. 185-95, 2005. doi:10.1007/s00595-004-2924-0
- YIANGOU, Y.; FACER, P.; BAECKER, P. A.; FORD, A. P.; KNOWLES, C. H.; CHAN, C. L.; WILLIAMS, N. S.; ANAND, P. ATP-gated ion channel P2X₍₃₎ is increased in human inflammatory bowel disease. **Neurogastroenterol. Motil.**, v. 13, n. 4, p. 365-9, 2001. doi:10.1046/j.1365-2982.2001.00276.x
- YOSHIDA, W. B. Radicais livres na síndrome de isquemia e reperfusão. **Cir. Vasc. Angiol.**, v. 12, p. 82-95, 1996.
- YOUNG, H. M.; FURNESS, J. B. An ultrastructural examination of the targets of serotonin-immunoreactive descending interneurons in the guinea-pig small intestine. **J. Comp. Neurol.**, v. 356, p. 101-114, 1995. doi:10.1002/cne.903560107
- YOUNG, H. M.; FURNESS, J. B.; POVEY, J. M. Analysis of connections between nitric oxide synthase neurons in the myenteric plexus of the guinea-pig small intestine. **J. Neurocytol.**, v. 24, p. 257-263, 1995. doi:10.1007/BF01186538

ZIEGLER, U.; GROSCURTH, P. Morphological features of cell death. **News Physiol. Sci.**, v. 19, p. 124-28, 2004. doi:10.1152/nips.01519.2004

ZONG, W. X.; THOMPSON, C. B. Necrotic death as a cell fate. **Genes Dev.**, v. 20, p. 1-15, 2006. doi:10.1101/gad.1376506