

MARIANA PÓVOA SILVEIRA

**Estudo morfoquantitativo do plexo mioentérico de cães afetados pela
distrofia muscular do Golden Retriever (GRMD)**

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

Departamento:

Cirurgia

Área de Concentração:

Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres

Orientador:

Profa. Dra. Patrícia Castelucci

De acordo: _____

Orientador(a)

São Paulo

2013

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

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

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

T.2921 Silveira, Mariana Póvoa
FMVZ Estudo morfoquantitativo do plexo mioentérico de cães afetados pela distrofia muscular do Golden Retriever (GRMD) / Mariana Póvoa Silveira. -- 2014.
114 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2014.

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

Área de concentração: Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.

Orientador: Profa. Dra. Patrícia Castelucci.

1. Distrofia muscular. 2. Neurônio entérico. 3. Cão. 4. Imunohistoquímica. 5. Íleo. I. Título.

RESUMO

SILVEIRA, M. P. **Estudo morfoquantitativo do plexo mioentérico de cães afetados pela distrofia muscular do Golden Retriever (GRMD).** [Morphoquantitative study of the myenteric plexus of dogs affected by Golden Retriever Muscular Dystrophy (GRMD)]. 2013. 114 f. Dissertação (Mestre em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

A distrofia muscular do Golden Retriever é uma miopatia hereditária, recessiva e fatal. Achados clinicopatológicos no trato gastrintestinal desses cães, como atrofia muscular, megaesôfago, dilatação gástrica são relatados, com possíveis alterações nos plexos entéricos. Este trabalho tem como objetivo analisar os neurônios colinérgicos e nitrérgicos do plexo mioentérico, a expressão do receptor P2X7 e a morfologia do íleo de cães afetados pela distrofia muscular comparados aos de cães não afetados. Os tecidos foram preparados por métodos imunohistoquímicos de marcação do Óxido Nítrico Sintase (NOS), Acetylcolina Transferase (ChAT), do pan-neuronal anti-HuC/D e do receptor P2X7. As análises qualitativas e quantitativas das contagens das marcações, das densidades neuronais e da área dos perfis foram obtidas dos Microscópios de Fluorescência, de Confocal de Varredura à Laser, e Microscópio Eletrônico de Transmissão. Os resultados qualitativos demonstraram que neurônios NOS-ir e ChAT-ir apresentaram morfologia Dogiel Tipo I com fibras que colocalizam com o receptor P2X7 e a musculatura intestinal com núcleos picnóticos e maior quantidade de fibras colágenas no grupo distrófico. Os dados quantitativos demonstraram: a) diminuição na área do perfil neuronal dos neurônios NOS-ir e ChAT-ir no grupo distrófico b) maior densidade de neurônios NOS-ir no grupo distrófico. O presente estudo adicionou informações sobre o código químico do plexo mioentérico de cães que podem facilitar o entendimento de desordens intestinais nesses animais.

Palavras-chave: Distrofia muscular. Neurônio entérico. Cão. Imunohistoquímica. Íleo.

ABSTRACT

SILVEIRA, M. P. **Morphoquantitative study of the myenteric plexus of dogs affected by Golden Retriever Muscular Dystrophy (GRMD)**. [Estudo morfoquantitativo do plexo mioentérico de cães afetados pela distrofia muscular do Golden Retriever (GRMD)]. 2013. 114 f. Dissertação (Mestre em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

The Golden Retriever muscular dystrophy is a hereditary myopathy, recessive and fatal. Clinical and pathological findings in the gastrointestinal tract of these dogs as muscle atrophy, megaesophagus, and gastric dilatation are reported, with possible changes in the enteric plexus. This work aims to analyze the cholinergic and nitrergic neurons of myenteric plexus, the P2X7 receptor expression and morphology of the ileum of dogs affected by muscular dystrophy compared to those of unaffected dogs. Tissues were prepared by immunohistochemical methods of labeling Nitric Oxide Synthase (NOS), acetylcholine transferase (ChAT), the pan-neuronal anti-HuC / D and P2X7 receptor. Qualitative and quantitative analyzes of scores of labeling, density and of neuronal profiles area were obtained from Fluorescence Microscopes, Confocal Laser Scanning, and Transmission Electron Microscope. The results showed that NOS-(immunoreactive)ir and ChAT-ir neurons present morphology Dogiel Type I, their fibers colocalize with the P2X7 receptor and the intestinal muscles present pyknotic nuclei with increased amount of collagen fibers in the dystrophic group. The quantitative data showed: a) decrease in the neuronal area profile of NOS-ir and ChAT-ir neurons in the dystrophic group b) higher density of NOS-ir neurons in the dystrophic group. The present study added information about the chemical code of the myenteric plexus of dogs that can facilitate the understanding of intestinal disorders in these animals.

Keywords: Muscular dystrophy. Enteric neuron. Dog. Immunohistochemistry. Ileum.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular de Duchene (DMD) é uma miopatia letal em humanos, ligada ao cromossomo X e caracterizada por atrofia e fraqueza progressiva da musculatura (MOSER, 1984). Mutações genéticas resultam na perda de uma proteína do citoesqueleto, a distrofina, presente na musculatura esquelética, cardíaca e lisa (BYERS, 1991) e verificada também, em menor quantidade, no sistema nervoso central (SNC).

A deficiência de distrofina leva a um defeito no complexo distrofina-glicoproteína no sarcolema, causando degeneração progressiva da musculatura. O músculo deficiente, exibe necrose das fibras com invasão de células inflamatórias, seguido por tentativas de regeneração muscular. Nesse processo, a musculatura é substituída por tecido fibroso e gordura (HOFFMAN et al., 1987). Enquanto a perda muscular é proeminente, o SNC também é afetado nessa enfermidade, e um terço dos pacientes manifestam sinais neuropsicológicos (COHEN et al., 1968), e em alguns casos apresentam quadros compatíveis com retardamento mental (COHEN et al., 1968; ANDERSON et al., 2002).

Avanços recentes na área de biologia molecular identificaram camundongos, cães e gatos como modelos para a DMD (NAKAMURA; TAKEDA, 2011). Estudos que englobam a terapia gênica (SUGITA; TAKEDA, 2010), terapia celular (LESSA et al., 2012) e uso de agentes farmacológicos (ARAÚJO et al., 2013) tem sido realizados nesses modelos na tentativa de encontrar soluções para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O modelo animal canino “Golden Retriever Muscular Dystrophy” (GRMD) é o que melhor representa o fenótipo severo da doença observado nos pacientes com DMD, e portanto é reconhecido como o modelo que melhor simula a patogênese, fornecendo parâmetros mais confiáveis para avaliação de eficácia de tratamentos (KORNEGAY et al., 2012).

Apesar das principais manifestações da doença estarem relacionadas as disfunções do músculo cardíaco e esquelético, a musculatura lisa gastrintestinal pode ser afetada (HUVOS et al., 1967). Cerca de 21% dos afetados pela DMD apresenta atrofia e menor espessura da parede intestinal (BEVANS, 1945). Casos graves e até mesmo fatais de dilatação gástrica aguda e pseudo obstrução intestinal foram relatados e associados a evidências histológicas de fibrose da musculatura lisa (NOWARK et al., 1982; BAROHN et al., 1988), bem como relatos de gastroparesia em pessoas com DMD (CHUNG et al., 1998). O tempo de esvaziamento gástrico foi avaliado na DMD (BAROHN et al., 1988), e encontrava-se aumentado em relação aos pacientes sem a doença. Em contrapartida, um estudo realizado por Korman et al. (1991),

avaliou o tempo de trânsito orocecal em humanos cadeirantes distróficos, e concluiu que o mesmo não apresentava-se alterado nesses pacientes (KORMAN et al., 1991).

Nos cães, desordens gastrintestinais de motilidade podem levar ao trânsito acelerado, trânsito diminuído, relaxamento debilitado ou inapropriado. As desordens que provocam atraso no trânsito gastrintestinal são os distúrbios de motilidade mais relevantes nos animais de companhia e podem acometer o esôfago (hipomotilidade e megaesôfago), estômago (atraso no tempo de esvaziamento gástrico), intestino delgado (íleo pós-operatório e pseudo obstrução intestinal) ou cólon (constipação e megacôlon) (WASHABAU, 2003).

Em cães GRMD, assim como na DMD, a musculatura lisa do trato gastrintestinal também é afetada, onde observa-se perda de sua organização estrutural microscópica e aumento na quantidade de tecido conjuntivo (GERGER et al., 2010; MIYAZATO et al., 2011). A disposição das fibras musculares é muito semelhante a de um animal normal. Porém, a malha de colágeno do endomílio das fibras musculares lisas dos animais afetados apresenta-se de modo delicado e a deposição de tecido conjuntivo entre as camadas musculares intestinais, ao redor dos vasos e plexos nervosos tende a ser mais pronunciada nos cães GRMDs (GERGER et al., 2010).

O trato gastrintestinal é regulado de forma integrada através de dois sistemas de controle. Um deles é realizado pelo SNC, controle similar ao realizado em outros sistemas orgânicos. O segundo tipo é único do trato gastrintestinal e é exercido por uma inervação intrínseca, o sistema nervoso entérico (SNE), localizado na parede dos órgãos. Esse controle intrínseco permite que o intestino regule suas funções de forma reflexa autônoma, com base nas condições locais, como a quantidade e tipo de conteúdo no lúmen. A coordenação da função gastrintestinal é alcançada pela integração de influências neurais intrínsecas e extrínsecas (inervação simpática e parassimpática) (HERDT, 2007). Devido ao seu tamanho, complexidade e certas similaridades estruturais, o SNE têm sido considerado o “segundo cérebro”. Circuitos reflexos locais são capazes de direcionar funções ao sistema digestório sem a necessidade de comandos provenientes do cérebro ou medula espinhal e essa independência é modulada por uma rica troca de sinais entre o SNE e o SNC (FURNESS, 2006).

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos conclui-se que:

1. O modelo GRMD demonstra neurônios entéricos afetados.
2. Os neurônios do plexo mioentérico foram imunorreativos a NOS, a ChAT, ao HuC/D e ao receptor P2X7.
3. A distrofia muscular afetou a densidade dos neurônios NOS-ir, a qual apresentou-se aumentada nessa patologia.
4. As áreas dos perfis neuronais dos neurônios NOS-ir e ChAT-ir foram menores nos animais distróficos.
5. Pelo método de HE, as camadas musculares do íleo são mais finas, as células musculares apresentam núcleos pequenos e houve a presença de vacúolos nos gânglios entéricos dos animais distróficos.
6. A ultraestrutura demonstra a existência de uma maior quantidade de fibras colágenas ao redor da musculatura lisa ileal em animais distróficos e fibras musculares aparentemente menores.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABALO, R.; VERA, G.; RIVERA, A. J.; MARTÍN, M. I. Age-related changes in the gastrointestinal tract: a functional and immunohistochemical study in guinea-pig ileum. **Life Science**, v. 80, n. 26, p. 2436-2445, 2007.
- ABBRACCIO, M. P.; BURNSTOCK, G.; VERKHRATSKY, A.; ZIMMERMANN, H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. **Trends in Neuroscience**, v. 32, n. 1, p. 19-29, 2009.
- AMBRÓSIO, C. E.; VALADARES, M. C.; ZUCCONI, E.; CABRAL, R.; PEARSON, P. L.; GAIAD, T. P.; CANOVAS, M.; VAINZOF, M.; MIGLINO, M. A.; ZATZ, M. Ringo, a Golden Retriever Muscular Dystrophy (GRMD) dog with absent dystrophin but normal strength. **Neuromuscular Disorders**, v. 18, p. 892–893, 2008.
- ANDERSON, J. L.; HEAD, S. I.; RAE, C.; MORLEY, J. W. Brain function in Duchene Muscular Dystrophy. **Brain**, v. 125, p. 4-13, 2002.
- ARAÚJO, K. P.; BONUCCELLI, G.; DUARTE, C. N.; GAIAD, T. P.; MOREIRA, D. F.; FEDER, D.; BELIZARIO, J. E.; MIGLINO, M. A.; LISANTI, M. P.; AMBROSIO, C. E. Bortezomib (PS-341) treatment decreases inflammation and partially rescues the expression of the dystrophin-glycoprotein complex in GRMD dogs. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p., 2013.
- AROCH, I.; NYSKA, A.; GAL, R.; BARK, H. Functional intestinal hypomotility in association with neuronal damage in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 119-123, 1997.
- BACCARI, M. C.; NISTRI, S.; VANNUCCHI, M. G.; CALAMAI, F.; BANI, D. Reversal by relaxin of altered ileal spontaneous contractions in dystrophic (mdx) mice through a nitric oxide-mediated mechanism. **American Journal of Physiology: Regulatory Integrative Comparative Physiology**, v. 293, n. 2, p. 662-668, 2007.
- BALEMBA, O. B.; MBASSA, G. K.; SEMUGURUKA, W. D.; ASSEY, R. J.; KAHWA, C. K.; HAY-SCHMIDT, A.; DANTZER, V. The topography, architecture and structure of the enteric nervous system in the jejunum and ileum of cattle. **Journal of Anatomy**, v. 195, n. 1, p. 1-9, 1999.
- BARAJAS-LÓPEZ, C.; HUIZINGA, J. D.; COLLINS, S. M.; GERZANICH,V.; ESPINOSA-LUNA, R.; PERES, A. L. P2x-purinoceptors of myenteric neurones from the guinea-pig ileum and their unusual pharmacological properties. **British Journal of Pharmacology**, v. 119, p. 1541-1548, 1996.
- BAROHN, R. J.; LEVINE, E. J.; OLSON, J. O.; MENDELL, J. R. Gastric hypomotility in Duchenne's muscular dystrophy. **The New England Journal of Medicine**, v. 319, p. 15-18, 1988.
- BAYLISS, W. M.; STARLING, E. H. The movements and innervation of the small intestine. **Journal of Physiology**, v. 24, n. 2, p. 99-143, 1899.

BEBER, E. H. Caracterização morfoquantitativa do plexo mioentérico do intestino delgado de camundongos mdx: um modelo de distrofia muscular de Duchene. 2011. 97 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

BECK, M.; SCHLABRAKOWSKI, A.; SCHRÖDL, F.; NEUHUBER, W.; BREHMER, A. ChAT and NOS in human myenteric neurons: co-existence and co-absence. **Cell Tissue Research**, v. 338, n. 1, p. 37-51, 2009.

BERGMAN, R. L.; INZANA, K. D.; MONROE, W. E.; SHELL, L. G.; LIU, L. A.; ENGVALL, E.; SHELTON, G. D. Dystrophin-deficient muscular dystrophy in a labrador retriever. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 38, p. 255-261, 2002.

BERNARD, C. E.; GIBBONS, S. J.; GOMEZ-PINILLA, P. J.; LURKEN, M. S.; SCHMALZ, P. F.; ROEDER, J. L.; LINDEN, D.; CIMA, R. R.; DOZOIS, E. J.; LARSON, D. W.; CAMILLERI, M.; ZINSMEISTER, A. R.; POZO, M. J.; HICKS, G. A.; FARRUGIA, G. Effect of age on the enteric nervous system of the human colon. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 21, n. 7, p. 746, 2009.

BERTRAND, P. P. Review: ATP and sensory transduction in the enteric nervous system. **The Neuroscientist**, v. 9, n. 4, p. 243-60, 2003.

BEVANS, M. Changes in the musculature of the gastrointestinal tract and in the myocardium in progressive muscular dystrophy. **Archives of Pathology**, v. 40, p. 225-38, 1945.

BOBNA, A. R M. **Efeitos da isquemia/reperfusão intestinal sobre o receptor P2X2 e neurônios entéricos do ileo de ratos**. 2011. 138 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Morofuncionais) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

BÓDI, N.; BATTONYAI, I.; TALAPKA, P.; FEKETE, E.; BAGYÁNSZKI, M. Spatial pattern analysis of nitrergic neurons in the myenteric plexus of the duodenum of different mammalian species. **Acta Biologica Hungarica**, v. 60, n. 4, p. 347-358, 2009.

BOECKXSTAENS, G. E.; PELCKMANS, P. A.; RUYTJENS, I. F.; BULT, H.; DE MAN, J. G.; HERMAN, A. G.; VAN MAERCKE, Y. M. Bioassay of nitric oxide released upon stimulation of non-adrenergic non-cholinergic nerves in the canine ileocolonic junction. **British Journal of Pharmacology**, v. 103, n. 1, p. 1085-1091, 1991.

BOLAND, B.; HIMPENS, B.; DENEF, J. F.; GILLIS, J. M. Site-dependent pathological differences in smooth muscles and skeletal muscles of the adult mdx mouse. **Muscle Nerve**, v. 18, n. 6, p. 649-657, 1995.

BORODY, T. J.; QUIGLEY, E. M. M.; PHILLIPS, S. F.; WEINBECK, 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, p. 562-570, 1985.

BREDT, D. S.; HWANG, P. M.; SNYDER, S. H. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. **Nature**, v. 347, n. 6295, p. 768-770, 1990.

- BREHMER, A.; SCHRÖDL, F.; NEUHUBER, W. Correlated morphological and chemical phenotyping in myenteric type V neurons of porcine ileum. **Journal of Comparative Neurology**, v. 453, n. 1, p. 1-9, 2002.
- BRENMAN, J. E.; CHAO, D. S.; XIA, H.; ALDAPE, K.; BREDT, D. S. Nitric oxide synthase complexed with dystrophin and absent from skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy. **Cell**, v. 82, n. 5, p. 743-752, 1995.
- BROOKES, S. J. H. Classes of enteric nerve cells in the guinea-pig small intestine. **The Anatomical Record**, v. 262, p. 58-70, 2001.
- BROOKES, S. J. H.; COSTA, M. Identification of enteric motor neurons which innervate the circular muscle of the guinea pig small intestine. **Neuroscience Letters**, v. 118, p. 227-230, 1990.
- BROOKES, S. J. H.; STEELE, P. A.; COSTA, M. Calretinin immunoreactivity in cholinergic motor neurones, interneurones and vasomotor neurones in the guinea-pig small intestine. **Cell Tissue Research**, v. 263, p. 471-481, 1991.
- BUENO, L.; RUCKEBUSCH, Y. Perinatal development of intestinal myoelectrical activity in dogs and sheep. **American Journal of Physiology**, v. 237, n. 1, p. 61-67, 1979.
- BURNSTOCK, G. The past, present and future of purine nucleotides as signalling molecules. **Neuropharmacology**, v. 36, p. 1127-1139, 1997.
- BURNSTOCK, G.; CAMPBELL, G.; BENNETT, M. R.; HOLMAN, M. E. Inhibition of the smooth muscle of the taenia coli. **Nature**, v. 200, p. 581-582, 1963.
- BURRONE, J.; MURTHY, V. N. Synaptic plasticity: rush hour traffic in the AMPA lanes. **Current Biology**, v. 11, n. 7, p. 274-277, 2001.
- BYERS, T. J.; KUNKEL, L. M.; WATKINS, S. C. The subcellular distribution of dystrophin in mouse skeletal, cardiac, and smooth muscle. **The Journal of Cell Biology**, v. 115, p. 411-421, 1991.
- CAROMANO, F. A. Características do portador de distrofia muscular de Duchenne (DMD): Revisão. **Arquivo Ciência Saúde Unipar**, v. 3, p. 211-218, 1999.
- CASTELUCCI, P.; ROBBINS, H. L.; POOLE, D. P.; FURNESS, J. B. The distribution of purine P2X(2) receptors in the guinea-pig enteric nervous system. **Histochemistry and Cell Biology**, v. 117, n. 5, p. 415-422, 2002a.
- 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 Research**, v. 310, p. 1-7, 2002b.
- CASTELUCCI, P.; ROBBINS, H. L.; FURNESS, J. B. P2X2 purine receptor immunoreactivity of intraganglionic laminar endings in the mouse gastrointestinal tract. **Cell Tissue Research**, v. 312, n. 2, p. 167-174, 2003.

- CHUNG, B. C.; PARK, H. J.; YOON, S. B. Acute gastroparesis in *Duchenne's* muscular dystrophy. **Yonsei Medical Journal**, v. 39, p. 175-179, 1998.
- CHANG, W. J.; IANNACONE, S. T.; LAU, K. S.; MASTERS, B. S. S.; MCCABE, T.; MCMILLAN, K.; PADRE, R. C.; SPENCER, M. J.; TIDBALL, J. G.; STULL, J. T. Neuronal nitric oxide synthase and dystrophin-deficient muscular dystrophy. **Proceedings of National Academic Science USA**, v. 93, p. 9142-9147, 1996.
- 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, 1998.
- COHEN, H. J.; MOLNAR, G. E.; TAFT, L. T. The genetic relationship of progressive muscular dystrophy (Duchenne type) and mental retardation. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 10, p. 754-765, 1968.
- COOK, R. D.; BURNSTOCK, G. The ultrastructure of Auerbach's plexus in the guinea-pig. I. Neuronal elements. **Journal of Neurocytology**, v. 5, n. 2, p. 171-194, 1976.
- COLLINS, C. A.; MORGAN, J. E. Duchenne's muscular dystrophy: animal model used to investigate pathogenesis and develop therapeutic strategies. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 84, p. 165-172, 2003.
- COOPER, B. J. Animal models of Duchenne and Becker muscular Dystrophy. **British Medical Bulletin**, v. 45, n. 3, p. 703-718, 1989.
- COOPER, B. J.; WINAND, N. J.; STEDMAN, H.; VALENTINE, B. A.; HOFFMAN, E. P.; KUNKELL, L. M.; SCOTT, M.; FISCHBECK, K. H.; KORNEGAY, J. N.; AVERY, R. J.; WILLIAMS, J. R.; SCHMICKEL, R. D.; SYLVESTER, J. E. The homologue of the Duchenne locus is defective in X-linked muscular dystrophy of dogs. **Nature**, v. 334, p. 154-156, 1988.
- 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. **Neuroscience Letter**, v. 148, p. 121-125, 1992.
- COULTON, G. R.; MORGAN, J. E.; PARTRIDGE, T. A.; SLOPER, J. C. The mdx mouse skeletal muscle myopathy, I. A histological, morphometric and biochemical investigation. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 14, p. 10-53, 1988.
- 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, n. 5, p. 653-660, 2000.
- DALE, H. H.; FELDBERG, W. The chemical transmitter of vagus effects to the stomach. **Journal of Physiology**, v. 81, n. 3, p. 320-334, 1934.
- DANIEL, E. E.; FURNESS, J. B.; COSTA, M.; BELBECK, L. The projections of chemically identified nerve fibres in canine ileum. **Cell Tissue Research**, v. 247, n. 2, p. 377-384, 1987.

DANIEL, E. E.; WANG, Y. F. Control systems of gastrointestinal motility are immature at birth in dogs. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 11, n. 5, p. 375-392, 1999.

DESCHÈNES-FURRY, J.; MOUSAVI, K.; BOLOGNANI, F.; NEVE, R. L.; PARKS, R. J.; PERRONE-BIZZOZERO, N. I.; JASMIN, B. J. The RNA-binding protein HuD binds acetylcholinesterase mRNA in neurons and regulates its expression after axotomy. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 3, p. 665-675, 2007.

DA SILVA, M. V. **Efeito da colite ulcerativa experimental sobre o receptor P2X7 no sistema nervoso entérico de ratos wistar**. 2011. 134 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Morofuncionais) –Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

DE GIORGIO, R.; GUERRINI, S.; BARBARA, G. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. **Gastroenterology**, v. 126, p. 1872–1883, 2004.

DENETCLAW JR., W. F.; HOPF, F. W.; COX, G. A.; CHAMBERLAIN, J. S.; STEINHARDT, R. A. Myotubes from transgenic mdx mice expressing full-length dystrophin show normal calcium regulation. **Molecular Biology of the Cell**, v. 5, n. 10, p. 1159-1167, 1994.

DI LAZZARO, V.; RESTUCCIA, D.; SERVIDEI, S.; NARDONE, R.; OLIVIERO, A.; PROFICE, P.; MANGIOLA, F.; TONALI, P.; ROTHWELL, J. C. Functional involvement of cerebral cortex in Duchenne muscular dystrophy. **Muscle Nerve**, v. 21, p. 662–664, 1998.

DOGIEL, A. S. Über den bau der ganglien in den gefl echten des darmes und der gallenblase des menschen und der saugetiere. **Archives of Anatomy Physiology Leipzig**, v. 4, p. 130-158, 1899.

DOGIEL, A .S. Zur frage über die ganglion der darmgeflechte bei den saugetieren. **Anatomische Anzeiger**, v. 10, p. 517–528, 1895.

DROZDOWSKI, L.; THOMSON, A. B. Aging and the intestine. **World Journal of Gastroenterology**, v. 12, n. 47, p. 7578-7584, 2006.

DUBOWITZ, V.; CROME, L. The central nervous system in Duchenne muscular dystrophy. **Brain**, v. 92, p. 805–808, 1969.

DVORAK, A. M.; ONDERDONK, A. B.; MCLEOD, R. S.; MONAHAN-EARLEY, R. A.; CULLEN, J.; ANTONIOLI, D. A.; BLAIR, J. E.; MORGAN, E. S.; CISNEROS, R. L.; ESTRELLA, P. Axonal necrosis of enteric autonomic nerves in continent ileal pouches. Possible implications for pathogenesis of Crohn's disease. **Annals of Surgery**, v. 217, n. 3, p. 260-271, 1993.

FRANKE, H.; VERKHRATSKY, A.; BURNSTOCK, G.; ILLES, P. Pathophysiology of astroglial purinergic signalling. **Purinergic Signalling**, v. 8, n. 3, p. 629-657, 2012.

FREYTAG, C.; SEEGER, J.; SIEGEMUND, T.; GROSCHÉ, J.; GROSCHÉ, 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 Research**, v. 1244, p. 53-64, 2008.

FOONG, J. P.; NGUYEN, T. V.; FURNESS, J. B.; BORNSTEIN, J. C.; YOUNG, H. M. Myenteric neurons of the mouse small intestine undergo significant electrophysiological and morphological changes during postnatal development. **Journal of Physiology**, v. 590, n. 10, p. 2375-2390, 2012.

FURNESS, J. B. Review: the enteric nervous system and neurogastroenterology. **Nature Reviews of Gastroenterology and Hepatology**, p. 9, n. 5, p. 286-94, 2012

FURNESS, J. B. **The enteric nervous system**. Malden: Blackwell Publishing Inc., 2006.

FURNESS, J. B. Types of neurons in the enteric nervous system. **Journal of Autonomic Nervous System**, v. 81, p. 87-96, 2000.

FURNESS, J. B.; BORNSTEIN, J. C.; MURPHY, R.; POMPOLO, S. Roles of peptides in transmission in the enteric nervous system. Review. **Trends in Neuroscience**, v. 15, n. 2, p. 66-71, 1992.

FURNESS, J. B.; COSTA, M. Types of nerves in the enteric nervous system. **Neuroscience**, v. 5, p. 1-20, 1980.

FURNESS, J. B.; COSTA, M.; KEAST, J. R. Choline acetyltransferase- and peptide immunoreactivity of submucous neurons in the small intestine of the guinea-pig. **Cell Tissue Research**, v. 237, n. 2, p. 329-336, 1984.

FURNESS, J. B.; YOUNG, H. M.; POMPOLO, S.; BORNSTEIN, J. C.; KUNZE, W. A. A.; MCCONALOGUE, K. Plurichemical transmission and chemical coding of neurons in the digestive tract. **Gastroenterology**, v. 108, p. 554-563, 1995.

GABELLA, G. Fall in the number of myenteric neurons in aging guinea pigs. **Gastroenterology**, v. 96, n. 6, p. 1487-1493, 1989.

GABELLA, G. Neuron size and number in the myenteric plexus of the newborn and adult rat. **Journal of Anatomy**, v. 109, n. 1, p. 81-95, 1971.

GABELLA, G. On the plasticity of form and structure of enteric ganglia. **Journal of Autonomic Nervous System**, v. 30, p. 59-66, 1990.

GABELLA, G. The number of neurons in the small intestine of mice, guinea-pigs and sheep. **Neuroscience**, v. 22, n. 2, p. 737-752, 1987.

GABELLA, G. Fine structure of the myenteric plexus in the guinea-pig ileum. **Journal of Anatomy**, v. 111, n. 1, p. 69-97, 1972.

GABELLA, G.; TRIGG, P. Size of neurons and glial cells in the enteric ganglia of mice, guinea-pig, rabbits and sheep. **Journal of Neurocytology**, v. 13, n. 1, p. 49-71, 1984.

GAIAD, T. P.; SILVA, M. B.; SILVA, G. C.; CAROMANO, F. A.; MIGLINO, M. A.; AMBRÓSIO, C. E. Physical therapy assessment tools to evaluate disease progression and phenotype variability in Golden Retriever muscular dystrophy. **Research in Veterinary Science**, v. 91, n. 2, p. 188-193, 2011.

GANNS, D.; SCHRÖDL, F.; NEUHUBER, W.; BREHMER, A. Investigation of general and cytoskeletal markers to estimate numbers and proportions of neurons in the human intestine. **Histology and Histopathology**, v. 21, n. 1, p. 41-51, 2006.

GERGER, A. A. C.; SOUZA, C. C.; MARTINS, D. S.; GAIAD, T.; BRÓLIO, M. P.; LUPPI, M. R.; AMBRÓSIO, C. E.; MIGLINO, M. A. Alterações do trato digestório de cães da raça Golden Retriever afetados pela distrofia muscular. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 12, p. 1064-1070, 2010.

GIROTTI, P. A.; MISAWA, R.; PALOMBIT, K.; MENDES, C. E.; BITTENCOURT, J. C.; CASTELUCCI, P. Differential effects of undernourishment on the differentiation and maturation of rat enteric neurons. **Cell Tissue Research**, v. 353, n. 3, p. 367-380, 2013.

GOTTRAND, F.; GUILLONNEAU, I.; CARPENTIER, A. Segmental colonic transit time in Duchenne muscular dystrophy. **Archives of Disease in Childhood**, v. 66, n. 10, p. 1262, 1991.

GRUNDY, D.; SCHEMANN, M. Review: enteric nervous system. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 21, n. 2, p. 176-182, 2005.

GULBRANSEN, B. D.; BASHASHATI, M.; HIROTA, S. A.; GUI, X.; ROBERTS, J. A.; MACDONALD, J. A.; MURUVE, D. A.; MCKAY, D. M.; BECK, P. L.; MAWE, G. M.; THOMPSON, R. J.; SHARKEY, K. A. Activation of neuronal P2X7 receptor-pannexin-1 mediates death of enteric neurons during colitis. **Nature Medicine**, v. 18, n. 4, p. 600-604, 2012.

HANANI, M.; FELLIG, Y.; UDASSIN, R.; FREUND, H. R. Age-related changes in the morphology of the myenteric plexus of the human colon. **Autonomic Neuroscience**, v. 113, n. 1, p. 71-78, 2004.

HANSEN, M. B. Review: the enteric nervous system I: organisation and classification. **Pharmacology and Toxicology**, v. 92, n. 3, p. 105-113, 2003.

HERDT, T. H. Gastrointestinal physiology and metabolism. In: CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. **Textbook of veterinary and physiology**, 4th ed., Missouri: Saunders Elsevier, 2007. p. 314-324.

HOFF, S.; ZELLER, F.; VON WEYHERN, C. W.; WEGNER, M.; SCHEMANN, M.; MICHEL, K.; RÜHL, A. Quantitative assessment of glial cells in the human and guinea pig enteric nervous system with an anti-Sox8/9/10 antibody. **Journal of Comparative Neurology**, v. 509, n. 4, p. 356-371, 2008.

HOFFMAN, E. P.; BROWN, R. H.; KUNKEL, L. M. Dystrophin, the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. **Cell**, v. 51, p. 919-928, 1987.

HRYHORENKO, L. M.; WOSKOWSKA, Z.; FOX-THRELKELD, J. A. Nitric oxide (NO) inhibits release of acetylcholine from nerves of isolated circular muscle of the canine ileum: relationship to motility and release of nitric oxide. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 271, n. 2, p. 918-926, 1994.

HU, H. Z.; GAO, N.; LIN, Z.; GAO, C.; LIU, S.; REN, J.; XIA, Y.; WOOD, J. D. P2X(7) receptors in the enteric nervous system of guinea-pig small intestine. **Journal of Comparative Neurology**, v. 440, n. 3, p. 299-310, 2001.

HUARD, J.; TREMBLAY, J. P. Localization of dystrophin in the Purkinje cells of normal mice. **Neuroscience Letter**, v. 137, p. 105–108, 1992.

HUVOS, A. G.; PRUZONSKI, W. Smooth muscle involvement in primary muscle disease. II. Progressive muscular dystrophy. **Archives of Pathology**, v. 83, p. 234-240, 1967.

JAFFE, K. M.; MCDONALD, C. M.; INGMAN, E.; HAAS, J. Symptoms of upper gastrointestinal dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: case-control study. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 71, n. 10, p. 742-744, 1990.

JIMBA, Y.; NAGAO, J.; SUMIYAMA, Y. Changes in gastrointestinal motility after subtotal colectomy in dogs. **Surgery Today**, v. 32, n. 12, p. 1048-1057, 2002.

JOSEPH, N. M.; HE, S.; QUINTANA, E.; KIM, Y. G.; NUÑEZ, G.; MORRISON, S. J. Enteric glia are multipotent in culture but primarily form glia in the adult rodent gut. **Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 9, p. 3398-3411, 2011.

KARAOSMANOGLU, T.; AYGUN, B.; WADE, P. R.; GERSHON, M. D. Regional differences in the number of neurons in the myenteric plexus of the guinea pig small intestine and colon: an evaluation of markers used to count neurons. **Anatomical Record**, v. 244, n. 4, p. 470-480, 1996.

KIM, T. W.; WU, K.; BLACK, I. B. Deficiency of brain synaptic dystrophin in human Duchenne muscular dystrophy. **Annals of Neurology**, v. 38, p. 446–449, 1995.

KORNEGAY, J. N.; BOGAN, D. J.; BOGAN, J. R.; CHILDERS, M. K.; CUNDIFF, D. D.; PETROSKI, G. F.; SCHUELER, R. O. Tarsal joint contracture in dos with golden retriever muscular dystrophy. **Laboratory Animal Science**, v. 44, p. 331-333, 1994.

KORNEGAY, J. N.; BOGAN, J. R.; BOGAN, D. J.; CHILDERS, M. K.; LI, J.; NGHIEM, P.; DETWILER, D. A.; LARSEN, C. A.; GRANGE, R. W.; BHAVARAJU-SANKA, R. K.; TOU, S.; KEENE, B. P.; HOWARD JR., J. F.; WANG, J.; FAN, Z.; SCHATZBERG, S. J.; STYNER, M. A.; FLANIGAN, K. M.; XIAO, X.; HOFFMAN, E. P. Canine models of Duchenne muscular dystrophy and their use in therapeutic strategies. **Mammalian Genome**, v. 23, n. 1-2, p. 85-108, 2012.

KORMAN, S. H.; BAR-OZ, B.; GRANOT, E.; MEYER, S. Orocaecal transit time in Duchenne muscular dystrophy. **Archives of Disease in Childhood**, v. 66, p. 143-144, 1991.

KRISHNAN, R. V.; PAL, G. P.; BORADKAR, R. V. Size plasticity of intact motoneurons as reaction to partial denervation of muscle. **The International Journal of Neuroscience**, v. 17, n. 1, p. 43-49, 1982.

KRUGER, G. M.; MOSHER, J. T.; BIXBY, S.; JOSEPH, N.; IWASHITA, T.; MORRISON, S. J. Neural crest stem cells persist in the adult gut but undergo changes in self-renewal, neuronal subtype potential, and factor responsiveness. **Neuron**, v. 35, n. 4, p. 657-669. 2002.

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. **Zeitschrift für Mikroskopisch-anatomische Forschung**, v. 18, p. 233–262, 1929.

LEE, J. S.; PFUND, Z.; JUHASZ, C.; BEHEN, M. E.; MUZIK, O.; CHUGANI, D. C.; NIGRO, M. A.; CHUGANI, H. T. Altered regional brain glucose metabolism in Duchenne muscular dystrophy: a pet study. **Muscle Nerve**, v. 26, p. 506–512, 2002.

LESSA, T. B.; CARVALHO, R. C.; FRANCIOLLI, A. L.; DE OLIVEIRA, L. J.; BARRETO, R. S.; FEDER, D.; BRESSAN, F. F.; MIGLINO, M. A.; AMBRÓSIO, C. E. Muscle reorganisation through local injection of stem cells in the diaphragm of mdx mice. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 12, p. 54-73, 2012.

LIDOV, H. G.; BYERS, T. J.; WATKINS, S. C.; KUNKEL, L. M. Localization of dystrophin to postsynaptic regions of central nervous system cortical neurons. **Nature**, v. 348, p. 725–728, 1990.

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 Archives of Pharmacology**, v. 357, p. 245–251, 1998.

LOMAX, A. E.; FERNÁNDEZ, E.; SHARKEY, K. A. Plasticity of the enteric nervous system during intestinal inflammation. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 17, n. 1, p. 4-15, 2005.

LOMAX, A. E.; FURNESS, J. B. Neurochemical classification of enteric neurons in the guinea-pig distal colon. **Cell Tissue Research**, v. 302, n. 1, p. 59-72, 2000.

MANCINELLI, R.; TONALI, P.; SERVIDEI, S.; AZZENA, G. B. Analysis of peristaltic reflex in young mdx dystrophic mice. **Neuroscience Letter**, v. 192, n. 1, p. 57-60, 1995.

MAZZUOLI, G.; MAZZONI, M.; ALBANESE, V.; CLAVENZANI, P.; LALATTA-COSTERBOSA, G.; LUCCHI, M. L.; FURNESS, J. B.; CHIOCCHETTI, R. Morphology and neurochemistry of descending and ascending myenteric plexus neurons of sheep ileum. **Anatomical Record (Hoboken)**, v. 290, n. 12, p. 1480-1491, 2007.

MENDES, C. E. **Estudo das células gliais entéricas imunorreativas ao receptor P2X2 e P2X7 do íleo de ratos submetidos à isquemia e reperfusão intestinal**. 2013. 114 f. (Dissertação (Mestrado em Ciências Morfofuncionais) –Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

MIYAZATO, L. G.; MORAES, J. R.; BERETTA, D. C.; KORNEGAY, J. N. Muscular dystrophy in dogs: does the crossing of breeds influence disease phenotype? **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 3, p. 655-662, 2011.

MISAWA, R.; GIROTTI, P. A.; MIZUNO, M. S.; LIBERTI, E. A.; FURNESS, J. B.; CASTELUCCI, P. Effects of protein deprivation and re-feeding on P2X₂ receptors in enteric neurons. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 29, p. 3651-3663, 2010.

MIZUNO, M. S.; CRISMA, A. R.; BORELLI, P.; CASTELUCCI, P. Expression of the P2X₂ receptor in different classes of ileum myenteric neurons in the female obese ob/ob mouse. **World Journal Gastroenterology**, v. 18, n. 34, p. 4693-4703, 2012.

MORINI, A. C.; BROLO, M. P.; MILLANO, A. M. O. G.; BRAGGIO, L. Z.; MARTINS D. S.; PERECIN, F.; AMBROSIO, C. E; MIGLINO, M. A. Existem diferenças nos parâmetros hematológicos e bioquímicos séricos entre fêmeas normais e portadoras do modelo experimental GRMD? **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 1, p. 94-98, 2011.

MORITA, H.; MOCHIKI, E.; OGAWA, A.; YANAI, M.; TOYOMASU, Y.; TABE, Y.; OHNO, T.; TSUTSUMI, S.; ASAOKA, T.; KUWANO, H. Effects of denervation at ileocecal junction and ileocecal resection in dogs. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 24, n. 1, p. 86-93, 2012.

MOSER, H. Duchenne muscular dystrophy: pathogenic aspects and genetic prevention. **Human Genetics**, v. 66, p. 17-40, 1984.

MULÈ, F.; AMATO, A.; SERIO, R. Gastric emptying, small intestinal transit and fecal output in dystrophic (mdx) mice. **Journal of Physiology Science**, v. 60, n. 1, p. 75-79, 2010.

MUNTONI, F.; TORELLI, S.; FERLINI, A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. **Lancet Neurology**, v. 2, n. 12, p. 731-740, 2003.

NAKAMURA, A.; TAKEDA, S. Mammalian models of duchenne muscular dystrophy: pathological characteristics and therapeutic applications. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2011, p. 1-8, 2011.

NELSON, S. F.; CROSBIE, R. H.; MICELI, M. C.; SPENCER, M. J. Emerging genetic therapies to treat Duchenne muscular dystrophy. **Current Opinion in Neurology**, v. 22, n. 5, p. 532-538, 2009.

NGUYEN, F.; CHEREL, Y.; GUIGAND, L.; GOUBAULT-LEROUX, I.; WYERS, M. Muscle lesions associated with dystrophin deficiency in neonatal golden retriever puppies. **Journal Compendium of Pathology**, v. 126, n. 2-3, p. 100-108, 2002.

NOWAK, T. V.; IONASESCU, V.; ANURAS, S. Gastrointestinal manifestations of the muscular dystrophies. **Gastroenterology**, v. 82, p. 800-810, 1982.

OLIVEIRA-BARROS, L. M.; COSTA-CASAGRANDE, T. A.; COGLIATI, B.; SÁ, L. R.; MATERA, J. M. Histologic and immunohistochemical evaluation of intestinal innervation in dogs with and without intussusception. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 6, p. 636-642, 2010.

PALOMBIT, K.; MENDES, C. E.; TAVARES DE LIMA, W.; SILVEIRA, M. P.; CASTELUCCI, P. Effects of ischemia and reperfusion on subpopulations of rat enteric neurons expressing the P2X7 receptor. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 58, n. 12, p. p. 3429-3439, 2013.

PALMIERI, B.; SBLENDORIO, V. Duchenne muscular dystrophy: rational basis, state of the art. **Recenti Progressi in Medicina**, v. 97, n. 9, p. 441-447, 2006.

PANE, M.; VASTA, I.; MESSINA, S.; SORLETI, D.; ALOYSIUS, A.; SCIARRA, F.; MANGIOLA, F.; KINALI, M.; RICCI, E.; MERCURI, E. Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 10, n. 5-6, p. 231-236, 2006.

PASTORET, C.; SEBILLE, A. A mdx mice show progressive weakness and muscle deterioration with age. **Journal of Neurological Sciences**, v. 129, p. 97-105, 1995.

PAULINO, A. S.; PALOMBIT, K.; CAVRIANI, G.; TAVARES-DE-LIMA, W.; MIZUNO, M. S.; MAROSTI, A. R.; DA SILVA, M. V.; GIROTTI, P. A.; LIBERTI, E. A.; CASTELUCCI, P. Effects of ischemia and reperfusion on P2X2 receptor expressing neurons of the rat ileum enteric nervous system. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 56, n. 8, p. 2262-2275, 2011.

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. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 133, n. 1-2, p. 99-107, 2004.

PHILLIPS, R. J.; KIEFFER, E. J.; POWLEY, T. L. Aging of the myenteric plexus: neuronal loss is specific to cholinergic neurons. **Autonomic Neuroscience**, v. 106, n. 2, p. 69-83, 2003.

PHILLIPS, R. J.; KIEFFER, E. J.; POWLEY, T. L. Loss of glia and neurons in the myenteric plexus of the aged Fischer 344 rat. **Anatomy and Embryology (Berl)**, v. 209, n. 1, p. 19-30, 2004.

PHILLIPS, R. J.; POWLEY, T. L. Innervation of the gastrointestinal tract: patterns of aging. **Autonomic Neuroscience**, v. 30, n. 136, p. 1-19, 2007.

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. **Autonomic Neuroscience**, v. 101, n. 1-2, p 39-47, 2002.

PORTBURY, A. L.; MCCONALOGUE, K.; FURNESS, J. B.; YOUNG, H. M. Distribution of pituitary adenylyl cyclase activating peptide, PACAP, immunoreactivity in neurons of the guinea-pig digestive tract and their projections in the ileum and colon. **Cell Tissue Research**, v. 279, p. 385–392, 1995a.

PORTBURY, A. L.; POMPOLO, S.; FURNESS, J. B.; STEBBING, M. J.; KUNZE, W. A.; BORNSTEIN, J. C.; HUGHES, S. Cholinergic, somatostatin-immunoreactive interneurons in the guinea pig intestine: morphology, ultrastructure, connections and projections. **Journal of Anatomy**, v. 187, p. 303–321, 1995b.

- REYNOLDS, E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. **Journal of Cell Biology**, v. 17, p. 1208-1212, 1963.
- RIVERA, L. R.; POOLE, D. P.; THACKER, M.; FURNESS, J. B. The involvement of nitric oxide synthase neurons in enteric neuropathies. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 23, n. 11, p. 980-988, 2011.
- 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. **Journal of Autonomic Nervous System**, v. 25, n. 1, p. 59-67, 1988.
- SHELTON, G. D.; ENGVALL, E. Canine and feline models of human inherited muscle diseases. **Neuromuscular Disorders**, v. 15, p. 127-138, 2005.
- SNOW, W. M.; ANDERSON, J. E.; JAKOBSON, L. S. Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 5, p. 743-752, 2013.
- SPÅNGÉUS, A.; FORSGREN, S.; EL-SALHY, M. Does diabetic state affect co-localization of peptide YY and enteroglucagon in colonic endocrine cells? **Histology and Histopathology**, v. 15, n. 1, p. 37-41, 2000.
- SUGITA, H.; TAKEDA, S. Progress in muscular dystrophy research with special emphasis on gene therapy. **Proceedings of the Japan Academy Series B Physical Biological Sciences**, v. 86, n. 7, p. 748-756, 2010.
- SZERB, J. C. Storage and release of labelled acetylcholine in the myenteric plexus of the guinea-pig ileum. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 54, n. 1, p. 12-22, 1976.
- TANABE, Y.; ESAKI, K.; NOMURA, T. Skeletal muscle pathology in x chromoso- linked muscular dystrophy (mdx) mouse. **Acta Neuropathologica**, v. 69, p. 91-95, 1986.
- 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. 55, n. 3, p. 247-257, 2006.
- TIMMERMANS, J. P.; HENS, J.; ADRIAENSEN, D. Review: outer submucous plexus: an intrinsic nerve network involved in both secretory and motility processes in the intestine of large mammals and humans. **The Anatomical Record**, v. 262, n. 1, p. 71-78, 2001.
- VALDEZ-MORALES, E.; GUERRERO-ALBA, R.; LIÑÁN-RICO, A.; ESPINOSA-LUNA, R.; ZARAZUA-GUZMAN, S.; MIRANDA-MORALES, M.; MONTAÑO, L. M.; BARAJAS-LÓPEZ, C. P2X7 receptors contribute to the currents induced by ATP in guinea pig intestinal myenteric neurons. **European Journal of Pharmacology**, v. 668, n. 3, p. 366-372, 2011.

VALENTINE, B. A.; BLUE, J. T.; SHELLEY, S. M.; COOPER, B. J. Increased serum alanine aminotransferase activity associated with muscle necrosis in the dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 4, p. 140-143, 1990.

VALENTINE, B. A.; COOPER, B. J.; LAHUNTA, A.; BLUE, J. T. Canine X-linked muscular dystrophy. An animal model of Duchenne muscular dystrophy: clinica studies. **Journal of the Neurological Science**, v. 88, p. 69-81, 1988.

VAN GINNEKEN, C.; VAN MEIR, F.; SOMMEREYNS, G.; SYS, S.; WEYNNS, A. Nitric oxide synthase expression in enteric neurons during development in the pig duodenum. **Anatomy and Embryology (Berl)**, v. 198, n. 5, p. 399-408, 1998.

VANNUCCHI, M. G.; ZARDO, C.; CORSANI, L.; FAUSSONE-PELLEGRINI, M.S. Interstitial cells of Cajal, enteric neurons, and smooth muscle and myoid cells of the murine gastrointestinal tract express full-length dystrophin. **Histochemistry and Cell Biology**, v. 118, n. 6, p. 449-457, 2002.

VASINA, V.; BARBARA, G.; TALAMONTI, L.; STANGHELLINI, V.; CORINALDESI, R.; TONINI, M.; DE PONTI, F.; DE GIORGIO, R. Enteric neuroplasticity evoked by inflammation. **Autonomic Neuroscience**, v. 126, p. 264-272, 2006.

WASHABAU, R. J. Doenças do esôfago. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN E.C. (Ed.). **Tratado de medicina interna veterinária**. 5. ed. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2004, v. 2, p. 1205-1218.

WATANABE, I.; YAMADA, E. The fine structure of lamellated nerve endings found in the rat gingival. **Archivum Histologicum Japonicum**, v. 46, p. 173-182, 1983.

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.

WHITE, T. D. Release of ATP from isolated myenteric varicosities by nicotinic agonists. **European Journal of Pharmacology**, v. 79, n. 3-4, p. 333-334, 1982.

YOUNG, H. M.; FURNESS, J. B. An ultrastructural examination of the targets of serotonin-immunoreactive descending interneurons in the guinea-pig small intestine. **Journal of Comparative Neurology**, v. 356, p. 101-114, 1995.

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. **Journal of Neurocytology**, v. 24, p. 257-263, 1995.

YUGETA, N.; URASAWA, N.; FUJII, Y.; YOSHIMURA, M.; YUASA, K.; WADA, M. R.; NAKURA, M.; SHIMATSU, Y.; TOMOHIRO, M.; TAKAHASHI, A.; MACHIDA, N.; WAKAO, Y.; NAKAMURA, A.; TAKEDA, S. Cardiac involvement in Beagle-based canine X-linked muscular dystrophy in Japan (CXMDJ): electrocardiographic, echocardiographic, and morphologic studies. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 4, p. 46-47, 2006.