

THIAGO HABACUQUE SILVA DE SOUZA

**ASPECTOS ESTRUTURAIS, ULTRAESTRUTURAIS E
QUANTITATIVOS DOS EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO PROTÉICA
PRÉ E PÓS-NATAL E DA RENUTRIÇÃO PÓS-NATAL NO PLEXO
GANGLIONAR DA TRAQUÉIA DE RATOS**

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 Ciência.

Área de concentração:
Ciências Morfofuncionais

Orientador:
Prof. Dr. Edson Aparecido Liberti

São Paulo
2010

RESUMO

HABACUQUE, T. S. S. **Aspectos estruturais, ultraestruturais e quantitativos dos efeitos da desnutrição protéica pré e pós-natal e da renutrição pós-natal no plexo ganglionar da traquéia de ratos**. 2010. 141 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Morfofuncionais) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

A desnutrição é responsável pela metade das 11 milhões de crianças abaixo de 5 anos de idade que falecem todo ano por causas evitáveis nos países em desenvolvimento. Sabe-se que a desnutrição é fator determinante para instalação de doenças do sistema respiratório e que altera vários componentes do sistema nervoso de diversos plexos. Na presente pesquisa avaliou-se os efeitos da desnutrição protéica pré e pós-natal e renutrição pós-natal no plexo ganglionar da traquéia de ratos. Foram utilizados filhotes machos separados nos seguintes grupos: nutridos (N) com 20% de caseína (protéica), desnutridos (D) com 5% de caseína (hipoprotéica) e renutridos (R) que receberam ração hipoprotéica até o 21º dia, passando a receber dieta normoprotéica até completarem os 42 dias. Os espécimes foram avaliados por meio de técnicas histoquímicas (Nicotinamida adenina dinucleotídeo diaforase, NADH-d; Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato diaforase, NADPH-d; e Acetilcolinesterase, AChE; n=45), técnicas imuno-histoquímicas (Substância P, SP; e Peptídeo Intestinal Vasoativo, VIP; n= 18) e microscopia eletrônica de varredura (MEV; n=9). O peso corporal do grupo N foi maior que dos grupos D e R, entre estes o peso do grupo R foi maior ($p < 0,05$), o mesmo ocorreu com o peso traqueal, todavia a razão peso traqueal/peso corporal apresentou-se menor para o grupo R ($p < 0,05$). Destaca-se a fraca reatividade à AChE e ao VIP dos neurônios do grupo D. Não houve diferença entre os grupos estudados com relação ao número de neurônios e gânglios reativos à NADH-d e NADPH-d ($p > 0,05$). O número de neurônios por gânglio reativos à NADH-d do grupo D foi maior que no grupo R ($p < 0,05$), sem haver diferença com o grupo N. A área do perfil neuronal foi maior nos animais nutridos quando comparado com os grupos D e R reativos à NADH-d e NADPH-d ($p < 0,05$). Os gânglios do grupo N reativos à NADH-d apresentaram-se maiores que aqueles dos grupos D e R ($p < 0,05$), entretanto não houve diferença entre os grupos (N, D e R) quando comparada a área do perfil dos gânglios reativos à NADPH-d. Foi verificada uma distribuição heterogênea dos componentes do plexo traqueal, de modo que na metade torácica da traquéia havia cerca de 80% dos neurônios e gânglios reativos à NADH-d e NADPH-d. Não foi possível observar diferença da área média do perfil dos neurônios reativos à NADH-d entre as metades torácica e cervical da traquéia, porém quando comparado o perfil dos gânglios reativos NADH-d foi encontrado maior média do perfil na metade torácica ($p < 0,05$). Para os neurônios e gânglios reativos à NADPH-d, a maior média do perfil foi encontrada na metade torácica da traquéia ($p < 0,05$). A desnutrição protéica alterou o desenvolvimento dos animais e de componentes do plexo traqueal, e a renutrição foi responsável pela recuperação parcial de alguns aspectos.

Palavras-chave: Traqueia. Desnutrição. Morfometria. Renutrição. Ultraestrutura.

ABSTRACT

HABACUQUE, T. S. S. **Structural, ultrastructural and quantitative aspects from pre and postnatal protein deprivation and postnatal refeeding effects on ganglioned trachea plexus of the rats.** 2010. 141 p. Master thesis. (Morphofunctional Sciences) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

Malnutrition is responsible for half of the 11 million children under age 5 who die every year from preventable causes in developing countries. It is known that malnutrition is a determinant factor for plant diseases of the respiratory system and amending various parts of the nervous system of various plexuses. In the present study evaluated the effects of protein malnutrition pre and postnatal and postnatal renutrition ganglionic plexus of the trachea of rats. We used male pups separated into the following groups: nourished (N) with 20% casein (normal protein), undernourished (UN) with 5% casein (low protein) and renourish (R) receiving low protein diet until day 21, becoming receiving normal diet until they reached 42 days. The specimens were evaluated by histochemical techniques (nicotinamide adenine dinucleotide diaphorase, NADH-d; nicotinamide adenine dinucleotide phosphate diaphorase, NADPH-d; and acetylcholinesterase, AChE; n=45), immunohistochemical techniques (Substance P, SP; and Vasoactive Intestinal Peptide, VIP; n=18) and scanning electron microscopy (SEM; n=9). Body weight was higher in group N than in groups UN and R, among them the weight of the R group was higher ($p < 0.05$), the same happened to the tracheal weight, however the reason tracheal weight/body weight is lower for the R group ($p < 0.05$). We highlight the weak reactivity to AChE and VIP neurons in group UN. There was no difference between groups regarding the number of neurons and ganglia of reactive NADH-d and NADPH-d ($p > 0.05$). The number of ganglion neurons by NADH-d reactive to group UN was higher than in group R ($p < 0.05$), with no differences with the group N. The area of neuronal profile was higher in fed animals when compared with groups UN and R reactive to NADH-d and NADPH-d ($p < 0.05$). The ganglia of the N group reactive NADH-d were higher than those in groups UN and R ($p < 0.05$), although there was no difference between groups (N, UN and R) compared to the profile area of ganglia reactive to NADPH-d. It was observed a heterogeneous distribution of components of the tracheal plexus, so that half of the thoracic trachea was about 80% of neurons and ganglia of reactive NADH-d and NADPH-d. No difference was found in the area of the average profile of reactive NADH-d between the halves of the thoracic and cervical trachea, but when comparing the profile of reactive NADH-d ganglia was found higher mean profile in the thoracic half ($p < 0.05$). For ganglia neurons and reactive to NADPH-d, the highest profile was found in half of the thoracic trachea ($p < 0.05$). Protein malnutrition altered the development of animals and parts of the tracheal plexus, and renutrition was responsible for the partial recovery of some aspects.

Key words: Trachea. Undernutrition. Morphometry. Refeeding. Ultrastructure.

1.1 Considerações gerais sobre a desnutrição

Dois extremos de desordens alimentares da sociedade contemporânea são a inadequação por excesso, como no caso da obesidade mórbida, ou por deficiência, que é chamada de desnutrição severa. Desta última, são pouco conhecidos os efeitos nas estruturas do sistema respiratório (MORO et al., 2003).

Reconhece-se que, a nomenclatura clínica produziu uma grande variedade de sinonímias. Há casos em que se torna difícil estabelecer o que é geral e o que é específico e, mais ainda, o que se pretende valorizar conceitualmente, com a escolha de determinados unitermos, isto cria sérios obstáculos à linguagem. Não há, talvez, síndrome com mais rica sinonímia do que a desnutrição, sendo possível de maneira abrangente agrupar diversos termos, como: síndrome discrônica edematosa, despigmentação e edema, edema nutricional, síndrome subnutricional aguda, criança vermelha, kwashiorkor, pelagra infantil, edema infantil, má nutrição maligna, doença gordurosa do fígado, distrofia nutricional, edema de amido, edema de fome, atrofia pancreática com fígado gorduroso, caquexia edematosa, desnutrição de 3º grau, distrofia pluricarencial hidropigênica, marasmo do desmame, distrofia, atrofia, atrepsia, caquexia, marasmo, decomposição (NÓBREGA, 1986).

Para Chandra (1992), a desnutrição é uma síndrome complexa, onde diversas deficiências ocorrem simultaneamente. De um modo geral, Monteiro (1995) define os indivíduos desnutridos como aqueles cujos organismos manifestam sinais clínicos provenientes da inadequação quantitativa (energia) ou qualitativa (nutrientes) da dieta ou decorrentes de doenças que determinem o mau aproveitamento biológico dos alimentos ingeridos.

Reconhece-se que, ao longo dos anos, a desnutrição tem sido um dos maiores, senão o maior problema de saúde pública em países em desenvolvimento, acometendo metade das 11 milhões de crianças menores de 5 anos de idade, que a cada ano, morrem de causas evitáveis: malária, diarreia e sarampo (COLLINS et al., 2006). Sendo assim, a desnutrição é a doença que mais mata crianças abaixo dos 5 anos de idade (SAWAYA, 2006). Particularmente, o Brasil pertence ao grupo de 42 países do mundo que respondem por 90% das mortes decorrentes da desnutrição (AMARAL et al., 2005).

De Almeida et al. (1999) descreve que muitos métodos já foram propostos a fim de se poder, frente a um indivíduo ou a uma população, dizer qual o tipo e/ou intensidade do agravo nutricional que se sofre. De um modo geral, os métodos procuram classificar os casos de desnutrição em leves, moderados e graves e, para se chegar a esse escalonamento, existem basicamente dois tipos de meios: os meios indiretos, representados pelas estatísticas de saúde e, os diretos, que utilizam os dados clínicos, laboratoriais ou antropométricos.

O método antropométrico, que consiste em obter medidas corporais (peso, comprimento, perímetros cefálico e torácico, dobras cutâneas, entre outras) é utilizado para realizar comparações com as curvas de referência recomendadas pelas organizações nacionais e internacionais, como a Organização Mundial de Saúde (OMS) (DAMACENO; MARTINS; DEVICENZI, 2009; PETERSON; CHEN, 1990). Assim, também é possível avaliar a desnutrição por um ou mais indicadores nutricionais que são associados a um valor de corte, abaixo do qual, considera-se o estado nutricional como subnormal, assim como, determinar a gravidade e o tipo de desnutrição (COLLINS et al., 2006; PETERSON; CHEN, 1990).

O padrão antropométrico mais próximo do ideal seria aquele obtido de populações ou grupos étnicos cujos indivíduos tivessem usufruído a oportunidade de desenvolver, plenamente, seu potencial de crescimento, como é o caso das populações das áreas desenvolvidas do mundo ou dos grupos humanos de elevado padrão sócio-econômico, nas regiões subdesenvolvidas (ALMEIDA; RICCO, 1998).

No início da década de 70, importantes órgãos mundiais como a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Fome (FAO) e a OMS passaram a se preocupar com a definição e a classificação dos níveis de carência protéica. Classificações estas que, entre outras características, precisavam ser simples e permitir comparações entre outras populações e que, especialmente no caso da desnutrição protéico-calórica, estabelecesse parâmetros qualitativos para determinar os padrões de severidade de crianças hospitalizadas e quantitativos, para estudos comunitários de prevalência e severidade (WATERLOW, 1972).

No Brasil, durante muito tempo, utilizou-se como referência para a determinação de estado nutricional, a curva de crescimento infantil publicada em 1977 pelo *National Center for Health Statistics* (NCHS). Construída a partir de banco de dados de pesquisas realizadas entre os anos de 1929 e 1975 nos Estados

Unidos da América, sendo que, essa referência apresentava diversas limitações (VICTORA; ARAÚJO; DE ONIS, 2004).

Para tentar minimizar estas limitações, o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) reconstruiu o referencial de 1977 com uma série de modificações, lançando-o no ano 2000. Dentre as principais modificações, o aumento da amostra de crianças, dados de crianças em aleitamento materno foram incluídos e utilizaram de métodos estatísticos mais modernos (SOARES, 2003).

Recentemente, em 2006, a OMS propôs uma nova curva de crescimento infantil, construída com base em um estudo multicêntrico envolvendo seis países (Brasil, Gana, Estados Unidos da América, Índia, Noruega e Omã). Na amostra, as crianças e suas famílias foram avaliadas de acordo com diversos critérios de elegibilidade, dentre os quais, o aleitamento materno exclusivo ou predominante, pelo menos até os quatro meses de idade (DAMACENO; MARTINS; DEVINCENZI, 2009).

Considerando-se os valores de referência da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006), a desnutrição severa é aquela que, após determinação da relação peso/altura, o valor obtido corresponde a 70% (ou mais) abaixo da mediana estabelecida como padrão ou ainda a 3 ou mais desvios padrões abaixo dos valores de referência do NCHS.

Mais recentemente, no Brasil, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2010) avaliou, entre outros aspectos, dados antropométricos desde o primeiro ano de vida. A avaliação foi feita por meio de classes de idade podendo ressaltar as seguintes informações sobre as crianças com menos de cinco anos: o déficit de altura (importante indicador de desnutrição) foi constatado em 6% das crianças no país, sendo mais expressivo em meninas no primeiro ano de vida (9,4%), em crianças da região Norte (8,5%) e na faixa mais baixa de rendimentos (8,2%), que compreende rendimentos de até $\frac{1}{4}$ de salário mínimo per capita.

Os dados confirmam observações realizadas por Sawaya (2006), que destacou a altura como um indicador importante, não só para a determinação de desnutrição, como também um indicador sócio-econômico, sendo que, hoje se sabe que o fator ambiental é muito mais significativo do que o fator genético na determinação da estatura final de um indivíduo.

Muitos casos avançados de crianças desnutridas são complicados por doenças infecciosas simultâneas, particularmente infecções respiratórias graves, diarreia e septicemia por gram-negativos (COLLINS et al., 2006). Almeida e Ricco (1998) destacam que a síndrome leva a uma dificuldade de tratamento de quase todas as outras doenças que acometem estas crianças, de forma especial as doenças respiratórias e intestinais.

Pelletier (1995) revisou 28 estudos epidemiológicos, verificando-se que cerca de 56% das crianças desnutridas faleciam por infecções respiratórias agudas e/ou outras infecções.

Por meio de pesquisas epidemiológicas realizadas nos municípios de São Paulo (SP) (MONTEIRO et al., 1986), Embu (SP) (ESCUDER et al., 1999) e Sobral (CE) (BARRETO; GRISI, 2010) identificou-se que crianças de zero a nove anos de idade, a maior prevalência de morbidades, referia-se a doenças do sistema respiratório, variando de 15,9% a 28,7% e que, em todas as populações, a presença da desnutrição infantil é fator determinante para a instalação destes acometimentos.

Chen et al. (2010) afirmam que a carência de outros substratos fundamentais para o desenvolvimento do sistema respiratório, como o ácido retinóico, podem ser responsáveis por atraso na maturidade do sistema, ou ainda, pela ausência de determinadas estruturas (WEI et al., 2009).

Trabalhos realizados com ratos (HARKEMA et al., 1984) e com cobaias (LECHNER; WINSTON; BAUMAN, 1986) submetidos a um período prolongado de desnutrição, descrevem que ocorre destruição das paredes alveolares com diminuição das áreas de troca gasosa alveolares que é consistente com a definição morfométrica de enfisema pulmonar (KERR et al., 1985; SAHEBJAMI; VASSALLO, 1979). Além disso, alterações do tecido conectivo estão associadas a uma redução no conteúdo da elastina pulmonar (KALENGA; EECKOUT, 1989), característica comum de portadores de enfisema pulmonar.

Pacientes desnutridos, sem doença pulmonar, demonstram diminuição da força muscular respiratória, da ventilação voluntária máxima e da capacidade vital (MURCIANO et al., 1994). A desnutrição provoca fraqueza dos músculos respiratórios, principalmente do diafragma, com diminuição da força e da resistência (ARORA; ROCHESTER, 1982), parcialmente relacionada, com a perda de sua massa muscular. A perda de massa, no entanto, não parece ser o único mecanismo

envolvido na disfunção muscular. Sendo que, a desnutrição também provoca uma redução significativa no consumo de oxigênio mitocondrial (MATECKI et al., 2002).

Ezzell e Jensen (2000) e Pingleton (2001) descreveram que a associação de fraqueza muscular respiratória, com redução da ventilação e diminuição da função imunológica pode levar a falência hipercapnica respiratória, a dificuldade de desmame da ventilação mecânica, diminuição da capacidade de tossir e, conseqüentemente, um aumento no risco de atelectasias e pneumonias subsequentes em pacientes com qualquer tipo de doença respiratória.

Estas mudanças estruturais no parênquima pulmonar e na musculatura respiratória levam a alterações da complacência pulmonar, responsáveis por reduzir a mecânica respiratória, que se encontra prejudicada em animais submetidos à desnutrição (DIAS et al., 2004).

1.2 Efeitos da desnutrição nas partes do Sistema Nervoso

À época do desenvolvimento estrutural dos componentes das partes do sistema nervoso, diferentes fatores extrínsecos podem produzir, em determinadas situações, alterações no substrato neurofisiológico, muitas vezes irreversível. Dentre esses fatores, sem dúvida, destaca-se a desnutrição que, dependendo de sua intensidade, do momento em que ocorre e da sua duração, pode causar, principalmente, em órgãos e tecidos que se encontram em uma fase de desenvolvimento acelerado, efeitos deletérios que não podem ser completamente recuperados nem mesmo pela realização de uma subsequente reabilitação nutricional (DEUCHARS; MORRISON; MICHAEL, 1995; SHINGLETON, 2010; CULLEY; LINEBERGER, 1968; FISH; WINICK, 1969; HEDLEY-WHITE; MEUSER, 1971; CORDERO et al., 1986)

Os efeitos da desnutrição são descritos principalmente nos componentes da parte central do sistema nervoso (SNC), onde foram verificadas no encéfalo reduções significativas no seu peso (WATVE; YAJNIK, 2007; HEDLEY-WHITE; MEUSER, 1971; ALBRECHT MAY, 2008; CORDERO et al., 1986), no número de neurônios multipolares do córtex e da medula espinal (SHRADER; ZEMAN, 1969), no tamanho do pericário e volume da árvore dendrítica de células piramidais do

córtex occipital (CORDERO et al., 1986) e ainda no grau de mielinização dos neurônios encefálicos (DEUCHARS; MORRISON; MICHAEL, 1995; WATVE; YAJNIK, 2007; HARRIS; WILCE; BEDI, 2000).

Na parte periférica do sistema nervoso (SNP) foi relatado por Matheson (1970) e Hedley-White e Meuser (1971), que a desnutrição pós-natal altera o desenvolvimento da bainha de mielina do nervo ciático de ratos. Estudos eletromiográficos realizados por Ghosh et al. (1979), demonstraram que a desnutrição, afeta a velocidade de condução dos impulsos nervosos em nervos de crianças. Nicoll, Bedi e Wigmore (1991) mediram os diâmetros totais de nervos ópticos mielinizados de ratos submetidos à desnutrição pré e pós-natal e observaram uma redução irreversível da bainha de mielina. Oldfors (1981), verificou degeneração compatível com degeneração Walleriana na parte distal dos nervos e Silva et al. (1987), demonstraram uma redução de 50% na velocidade de condução do nervo ciático de ratos submetidos a uma dieta hipoprotéica. Cornblath e Brown (1988) observaram no nervo tibial posterior de ratos uma menor quantidade de fibras de grande diâmetro, bem como áreas endoneurais menores e regiões internodais mais curtas.

Na divisão autônoma do sistema nervoso (SNA) Schäfer e Friede (1988) observaram a diminuição do número de lamelas das fibras nervosas mielínicas em ratos submetidos à desnutrição pré-natal. Uma redução de 27% no número de neurônios do plexo mioentérico foi determinada por Santer e Conboy (1990) no intestino delgado de ratos adultos, cujas mães sofreram restrição na dieta durante as duas últimas semanas de gestação. Em ratos jovens, Castelucci et al. (2002a), Gomes et al. (2006) e Gréggio et al. (2010), também verificaram uma redução no número de neurônios entéricos, respectivamente, no intestino grosso, intestino delgado e esôfago. A redução do tamanho do neurônio superior de filhotes cujas mães foram desnutridas foi relatada por Conboy, Santer e Swift (1987), e a diminuição do tamanho do corpo celular do neurônio foi descrita por Brandão (1998) ao estudar no plexo mioentérico do intestino delgado de ratos, os efeitos da desnutrição protéica pré e pós-natal. No gânglio cervical superior de ratos submetidos a uma dieta hipoprotéica por um período de trinta dias ocorre um decréscimo significativo no conteúdo protéico dos gânglios e, principalmente, nas enzimas sintetizadoras dos neurotransmissores (GAETANI et al., 1977).

1.3 Estrutura geral e inervação da traquéia de mamíferos

A traquéia é formada por anéis cartilagíneos na sua face ventro-lateral e, na face posterior, por uma parte membranácea constituída por musculatura lisa (BALUK; GABELLA, 1989a).

Diferente da distribuição observada na traquéia de humanos, o epitélio pseudo-estratificado colunar ciliado em ratos, apresenta-se ciliado somente na parte distal, próximo à bifurcação (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999; ROSS; PAWLINA, 2008; KRINKE, 2000).

O tecido muscular da parede membranácea consiste em duas camadas de músculo liso, sendo, uma externa longitudinal e outra interna transversal. As fibras longitudinais constam de alguns feixes esparsos (GABELLA, 1969), enquanto que, as fibras transversas constituem o músculo traqueal. Este está organizado em feixes compactos, interconectados e entremeados por septos delgados de tecido conjuntivo, onde estão os vasos sanguíneos (GRAY, 1977).

Gabella (2004) descreve o sistema nervoso autônomo (SNA) organizado em grupos de gânglios, que podem ser esquematicamente subdividido em 4 grupos, nomeados, paravertebral, prevertebral, paravisceral e intramural. Especificamente os gânglios paraviscerais encontram-se na proximidade de algumas vísceras; os principais gânglios estão nos plexos cardíacos e pélvicos e outros gânglios menores estão presentes próximos da traquéia e brônquios.

Relativo à sua inervação, a traquéia recebe suprimento do nervo vago, da cadeia simpática e de um grupo de gânglios parassimpáticos situados na sua superfície dorsal. Esses gânglios são pequenos e, anatômica e fisiologicamente, são muito menos estudados do que os gânglios da cadeia simpática e dos plexos mioentérico e submucoso do tubo digestório (CHIANG; GABELLA, 1986; CASTELUCCI et al., 2002a; FONTES et al., 2004).

A distribuição e o tipo de inervação da traquéia são heterogêneos. De fato, um complexo padrão de inervação pode ser esperado para um órgão que contém diversas classes de tipos celulares; componentes estes, que incluem células de músculo liso, vasos sanguíneos, glândulas mucosas e o revestimento epitelial (BALUK; GABELLA, 1989a).

Historicamente, Fisher (1964) descreveu que a primeira contribuição de certo valor a respeito da inervação traqueal de humanos foi realizada por Willis (1685), que descreveu nervos percorrendo a face externa da traquéia e, ainda, na camada muscular. Waters (1860) notou nervos penetrando na traquéia pela sua parede posterior e Kandarazki (1881) realiza a primeira descrição sobre gânglios pertencentes ao plexo nervoso, presentes na parede posterior da traquéia e, também, descreveu neurônios na parede anterior. Landois (1885) realizou a descrição de um plexo nervoso, com numerosos gânglios nas intersecções dos feixes nervosos. Ploschko (1897) confirmou a presença de uma concentração de gânglios na parede posterior, acrescentando que, os neurônios presentes neste plexo são do tipo multipolar e suprem a musculatura lisa e o tecido epitelial. Por meio de técnicas de coloração de azul de metileno, Larsell (1922) demonstrou a existência de gânglios no plexo bronquial de cães e coelhos, fato confirmado por Braeucker (1926) e Tscheliustkin (1927), que também observaram uma concentração de gânglios na parede membranácea e o aumento de complexidade do plexo nervoso nesta região da traquéia.

Utilizando preparados totais de membrana, Elftman (1943) descreveu gânglios na superfície da parede membranácea da traquéia de cães. Verificou, ainda, a presença de alguns gânglios entre as cartilagens, mas não subcondralmente.

Após um extenso estudo realizado em camundongos, Honjin (1954) descreveu um número considerável de pequenos gânglios seriados, interligados por nervos e incorporados na camada adventícia da parede dorsal da traquéia. Destacou a completa ausência de gânglios na face ventral, e que, pequenos ramos nervosos, provenientes do plexo traqueal situados posteriormente, assumem, entre as cartilagens, direção ventral.

Richardson, Ferguson (1976) realizaram estudos com fetos humanos e demonstraram a presença de gânglios nervosos peritraqueais e peribrônquicos, bem como, a presença de uma lâmina basal envolvendo as células nervosas e isolando-as do tecido circunjacente. Observaram, ainda, grande número de células de Schwann, junto aos gânglios. Em 1977, Dudzinska e Wozniak, ao realizarem estudos com fetos humanos, descrevem a traquéia recebendo ramos do nervo

laríngeo recorrente, dos segmentos cervicais e torácicos superiores dos troncos simpáticos e, também, dos nervos cardíacos cervicais.

Utilizando métodos de microscopia eletrônica, Baluk, Fujiwara e Matsuda (1985), verificaram que o plexo nervoso da traquéia de cobaias, dispõe-se como um emaranhado irregular de feixes nervosos, com gânglios localizados numa camada de tecido conectivo situada, superficialmente, aos feixes da musculatura lisa do músculo traqueal. Enfatizam que, após realizarem cortes transversais do órgão, não detectaram gânglios na camada submucosa, profundamente à camada muscular ou aos anéis cartilágeos.

Morfologicamente, os gânglios intrínsecos estão organizados na face posterior da traquéia de modo a formar duas divisões: os gânglios pertencentes ao tronco longitudinal, que pode apresentar-se isolado ou em número de dois, percorrendo toda a extensão da face posterior da parede membranácea (BAKER et al., 1986) e uma segunda camada de gânglios, fortemente associada com o músculo traqueal, distribuída como um emaranhado difuso denominado plexo muscular superficial (WU; DEY, 2006).

Chiang e Gabella (1986) demonstraram por métodos histoquímicos do plexo de camundongos, que os gânglios foram encontrados, exclusivamente, sobre a parte membranosa da traquéia, ou seja, na parte externa ou na superfície dorsal do músculo traqueal, não havendo gânglios sobre as cartilagens, entre as mesmas ou no interior da parede traqueal. Detectaram uma média de 235 neurônios que são relativamente pequenos, medindo cerca de $251 \mu\text{m}^2$ e que aproximadamente 70% destes estavam localizados na metade torácica da traquéia.

Em nosso meio, Furlani et al. (2008) avaliaram as características morfoquantitativas do plexo traqueal do *Calomys callosus*, um roedor silvestre que é o hospedeiro natural do *Trypanosoma cruzi* (RIBEIRO, 1973). Verificaram também a presença de dois troncos nervosos principais longitudinais posteriores, e que, os gânglios estão envoltos por uma cápsula constituída por fibras colágenas e elásticas, com formato arredondado, alongado ou irregular, contendo até 45 neurônios. Quanto ao número estimado de neurônios, observou uma média de 279 ± 51 com uma área média de $352 \mu\text{m}^2$ para o perfil celular.

Há uma grande variação na inervação autônoma do trato respiratório entre os mamíferos, especialmente com relação às características anatômicas e fisiológicas.

A distribuição da malha neuronal pode ser evidenciada por métodos histoquímicos, sendo esta malha mais simples em animais menores e tornando-se cada vez mais complexa nos maiores (KUSINDARTA; ATOJI; YAMAMOTO, 2004). Outra diferença que se pode acrescentar, é que, a inervação intrínseca da parede membranácea pode ser formada por diferentes números de camadas, por exemplo: duas camadas no rato (CHIANG, 1993), quatro camadas no furão (BAKER et al., 1986) e cinco camadas no cão (YAMAMOTO et al., 1998).

Baluk, Fujiwara e Matsuda (1985) enfatizaram a importância do estudo dos nervos e gânglios do trato respiratório para a compreensão das manifestações do tônus da musculatura lisa traqueobronquial, da permeabilidade vascular e do reflexo local, tanto em condições normais como em situações patológicas do sistema respiratório. Em pesquisa posterior, Baluk e Gabella (1989b) reforçam a utilização da traquéia de animais de laboratório como importantes modelos para estudar os efeitos da estimulação das vias aéreas menores e menos acessíveis.

1.4 Diferentes formas de evidenciação do plexo traqueal correlacionadas à sua função

As células nervosas e os nervos do sistema nervoso autônomo suprem entre outros órgãos, o coração e os vasos dos sistemas gastrointestinal, respiratório, urinário e os órgãos genitais. O sistema nervoso autônomo regula e coordena funções corporais baseados na atividade secretora das glândulas, na contração e relaxamento da musculatura lisa e do músculo cardíaco, e nas sensações provenientes das vísceras profundas (GABELLA, 2004).

Os órgãos que compõe o trato respiratório inferior são regulados por dois tipos de nervos autonômicos (simpático e parasimpático) que controlam a tensão da musculatura lisa, secreção das glândulas, função das células epiteliais, tônus vascular bronquial e reflexos traqueobrônquicos (CAMERON; COBURN, 1984; BARNES, 1986; COBURN, 1987). As funções das vias aéreas são influenciadas por clássicos mecanismos colinérgicos e adrenérgicos e por outro mecanismo neural, denominado mecanismo não adrenérgico não colinérgico (NANC) (KARLSSON, 1994).

Assim, nos mamíferos, o tônus da musculatura das vias aéreas é controlado, primariamente, pela inervação colinérgica, e os estímulos colinérgicos produzem broncoconstrição e secreção de muco. Nos humanos, estimulação colinérgica também provoca vasodilatação (GROSS; SKORODIN, 1984; VAN DER VELDEN; HULSMANN, 1999). Inervação da cadeia simpática estão esparsos na via aérea de muitas espécies (VAN NIEUWSTADT; HAJER; BERUKINK, 1994) e ausente nos humanos (RICHARDSON, 1979; ZAAGSMA et al., 1987). Ainda assim, receptores adrenérgicos são abundantes nas vias aéreas e a ativação dos receptores adrenérgicos causa relaxamento da musculatura respiratória. Os receptores recebem epinefrina/noraepinefrina endógena por meio da corrente sanguínea. Estimulação destes receptores produz broncodilatação (VAN DER VELDEN; HULSMANN, 1999). O tônus da musculatura respiratória também é controlado por neurotransmissores da inervação NANC, incluindo VIP, NO, SP, neuroquin A e neuroquin B (FURLANI et al., 2008).

Quanto à modulação química, os receptores adrenérgicos e colinérgicos de diferentes tamanhos são encontrados distribuídos aleatoriamente nas vias aéreas e entre outras células (NADEL; BARNES, 1984).

Para melhor estudo dos neurônios que compõe este plexo nervoso, técnicas de evidenciação histoquímica, imuno-histoquímica e imunofluorescência têm sido utilizadas ao longo dos anos. Dentre as técnicas clássicas de histoquímica para marcação de plexos nervosos, pode-se destacar a nicotinamida adenina dinucleotídeo diaforase (NADH-d) (GABELLA, 1969), que se baseia na reação de oxi-redução, catalisada pela enzima mitocondrial NADH-d. Para que ocorra a reação é fornecido, como substrato para a mesma, o NADH e o aceptor artificial de elétrons o Nitro Blue Tetrazolium (NBT). Ao receber os elétrons, o NBT precipita-se formando grânulos de formazana de cor azul e insolúveis, evidenciando, deste modo, o corpo celular de neurônios com maior atividade da enzima NADH-d positivos. De acordo com a literatura, esta técnica permite evidenciar parte do número total de neurônios, cerca de 80% da população neuronal (RÓMAN et al., 2001), assim como, a marcação por meio da imonuratividade da proteína PGP 9.5 (EAKER; SALLUSTIO, 1994). Ainda a cerca do número de neurônios, Karaosmanoglu et al., (1996) relatam que a técnica imunocitoquímica para Fos-related antigen realiza a marcação de, aproximadamente, 65% da população total, sendo estes dados,

menores do que quando comparado com as marcação obtidas pelo método de Giemsa (FURLAN et al., 1999; MIRANDA-NETO et al., 2000; SANT'ANA et al., 1997) ou com a coloração pelo azul cuprolínico (HOSTL; POWLEY, 1995; HEINICKE; KIERNAN; WIJSMAN, 1987), responsáveis pela marcação do número total de corpos neuronais de um plexo nervoso.

No plexo ganglionar traqueal evidencia-se uma grande variedade de neurotransmissores, dentre eles, o óxido nítrico (NO), que é um potente neurotransmissor inibitório, NANC (BULT et al., 1990; CANNING, 2006), que produz o relaxamento da musculatura lisa, dentre outros tecidos no trato respiratório (CANNING; FISCHER, 2001). A literatura científica valida o uso de técnicas histoquímicas para evidenciação de NO, já que a enzima Óxido Nítrico Sintase (NOS) co-existe com a β -nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato diaforase (NADPH-d) (SCHERER-SINGLER et al., 1983; SANTER, 1994; KERÄNEN et al., 1995). Estudos têm demonstrado o NO presente no plexo mioentérico de cobaias (FURNESS et al., 1994), no jejuno de ratos (SEYFERT, 2009), no esôfago (GRÉGGIO et al., 2010), nos pulmões de camundongos (GUEMBE; VILLARO, 1999) e no plexo traqueal de ratos (HASSALL; SAFFREY; BURNSTOCK, 1993; ANDREEVA; SHUMATOVA; MOTAVKIN, 2000).

O NO é um radical livre instável e atua como uma molécula mensageira em uma variedade de tecidos neurais e não neurais. Ele é sintetizado como um produto da conversão do precursor fisiológico L-arginina para citrulina, em uma reação catalisada por uma NOS constitutiva dependente de cálcio (MONCADA; PALMER; HIGGS, 1991; COMAN; YAPLITO-LEE; BONEH, 2008). O NO assim que é produzido, por ser lipofílico, atravessa a membrana das células efetoras. Nas células efetoras interage com a guanilato ciclase solúvel, ligando-se ao ferro da porção heme da enzima, resultando na mudança da guanosina monofosfato cíclico (GUEMBE; VILLARO, 1999). Este mensageiro secundário produz uma variedade de efeitos nas células alvo.

O NO não é considerado um transmissor convencional, pois não é armazenado em vesículas e, devido à sua natureza gasosa, atravessa facilmente as membranas biológicas, alcançando as células vizinhas logo que é produzida. Nos neurônios do plexo ganglionar traqueal, o NO desempenha importante função inibitória (KESLER; MAZZONE; CANNING, 2002; HASANEEN; FODA; SAID, 2006;

CANNING, 2006), participando do controle do tônus da musculatura lisa (GUEMBE; VILLARO, 1999).

Os neurônios que produzem NO podem ser identificados através de técnicas imuno-histoquímicas para NOS (FABRICIUS et al., 1996; BOYER et al., 2007) ou através de técnicas histoquímicas onde ocorre a redução do NBT, formando uma formazana insolúvel (azul escuro), na presença de NADPH (SCHERER-SINGLER et al., 1983; CSERNI et al., 2009). A distribuição dos neurônios NADPH-d positivos é idêntica àqueles imunomarcados para NOS (BELAI et al., 1992; SANTER, 1994).

A NOS pode ser sintetizada tanto no corpo celular neuronal, quanto no terminal do axônio, tendo efeito direto pós-juncional sobre as células musculares lisas (STERN, 2004). Neurônios nitrérgicos são encontrados no sistema respiratório, digestório, urinário e genital, bem como no coração de diferentes espécies animais (GRAZDANOVIC; BAUMGARTEN; BRÜNING, 1994).

Ainda com relação ao plexo ganglionar traqueal, um dos principais neurotransmissores excitatórios é a acetilcolina, importante regulador das funções das vias aéreas (NAKAJIMA et al., 2000; GOSENS et al., 2004). A acetilcolina é sintetizada pela enzima acetiltransferase e sua degradação é efetuada por ação enzimática da acetilcolinesterase (AChE), após sua liberação na fenda sináptica (OSINSKI; BASS, 1993) podendo, a AChE, ser utilizada como um marcador de atividade colinérgica (GABELLA, 1994).

Em particular, a acetilcolina é um dos mais fortes broncoconstritores conhecidos e estimuladores da secreção das glândulas mucosas, mas também está envolvida na regulação dos mecanismos mais agudos, como o remodelamento das paredes das vias aéreas, como na presença de estímulos patológicos (KUMMER; LIPS; PFEIL, 2008).

Técnicas de microscopia eletrônica e histoquímica têm contribuído para esclarecer o papel do sistema adrenérgico e colinérgico. Como descrito até o momento, pode-se identificar, histoquimicamente, as fibras parassimpáticas (colinérgicas) pela atividade da AChE e as fibras simpáticas (adrenérgicas) pelo método da NADPH-d. Essas técnicas confirmam a ideia clássica de que, na maioria dos órgãos, a inervação autônoma é mista, parassimpática e simpática (MACHADO, 2002).

Estudos mais recentes (PRABHA; MAYER; HAXHIU, 2004; WANG et al., 2006; HERNANDEZ et al., 2007), utilizando métodos de marcação neuronal, incluindo imuno-histoquímica, mostraram-se como marcadores neuronais sensíveis, porém, o método histoquímico clássico utilizando a AChE, como realizado por Baluk e Gabella (1989) para evidenciação do plexo traqueal é reconhecido como marcador de parte significativa dos neurônios dos plexos entéricos em geral. Desta forma, Domeneghini et al. (2004), por meio de reações de histoquímica e imuno-histoquímica (AChE, ChAT e VACHT), para identificação dos neurônios colinérgicos constituintes do plexo mioentérico do intestino de cavalos observaram, de modo quantitativo, que as marcações em questão apresentaram resultados úteis e similares.

Do mesmo modo, pesquisadores como Yashuhara et al. (2007) utilizando técnicas histoquímicas e imuno-histoquímicas, a fim de evidenciar o plexo cardíaco, corroboram com os autores previamente citados, descrevendo resultados muito próximos entre as diferentes metodologias de detecção dos neurônios colinérgicos (AChE, ChAT e VACHT).

Em trabalho realizado em 1999, Dey, Satterfield e Altemus avaliaram a inervação da musculatura lisa e do epitélio da traquéia do furão, a fim de estabelecer o seu perfil neuroquímico, verificando, a presença de neurônios reativos à Substância P (SP) e ao peptídeo intestinal vasoativo (VIP).

Estudando as interações sinápticas que controlam as funções da traquéia do furão, numa tentativa de definir a anatomia neuroquímica dos seus circuitos neuronais, Massari e Haxhiu (2002) identificaram terminais aferentes contendo SP nas projeções de neurônios pré-ganglionares vagais.

Pelo até aqui exposto verifica-se que, além dos poucos trabalhos que descreveram a morfologia normal do plexo traqueal, ainda é assunto em aberto, a determinação da presença e a quantificação de neurônios que expressam os mais diferentes tipos de neurotransmissores. Além disso, na bibliografia consultada, nenhum trabalho que relacionasse o plexo traqueal com fatores extrínsecos capazes de alterar a sua morfologia normal, como é o caso da desnutrição foi encontrado.

6 CONCLUSÕES

De acordo com a metodologia empregada e os resultados ora apresentados acerca das repercussões morfológicas determinadas pela desnutrição nos constituintes do plexo traqueal, é lícito concluir-se que:

1. O peso corporal, assim como o peso traqueal dos animais do grupo N apresentou a maior média sendo a dos animais do grupo D a menor, enquanto que os animais do grupo R apresentaram valores intermediários;
2. A razão peso traqueal/peso corporal foi menor no grupo R, devido ao atraso no desenvolvimento em geral, ocasionado pelo período de desnutrição até a época do desmame;
3. Em todos os grupos o plexo traqueal exibiu dois troncos nervosos principais, apresentando feixes nervosos de diferentes espessuras que formaram malha difusa sobre toda a extensão da face posterior da musculatura traqueal;
4. Em todos os grupos (N, D e R), os gânglios e neurônios apresentaram morfologia variada, sem que fosse possível, determinar os grupos por uma característica exclusiva, devido à pequena quantidade de atributos particulares correlacionados a cada grupo;
5. Quando expressada, a intensa imunorreatividade à SP foi detectada apenas em neurônios pequenos de todos os grupos (N, D e R), o mesmo aplicando-se ao VIP nos grupos N e R. Relativamente a essa imunorreatividade, a mesma apresentou-se fraca nos animais do grupo D.
6. Não houve diferenças entre os grupos quando se comparou o número total de neurônios e gânglios reativos tanto à NADH-d quanto à NADPH-d;

7. A maior média da área do perfil dos corpos neuronais e gânglios reativos à NADH-d foi observada nos animais do grupo N, demonstrando que a renutrição, pelo período proposto, não foi capaz de recuperar os valores de normalidade quanto a esses parâmetros;
8. Relativamente aos neurônios nitrérgicos (NADPH-d), também os animais do grupo N apresentaram a maior média da área do perfil dos corpos neuronais; quanto à área dos gânglios, não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (N, D e R);
9. A desnutrição não foi capaz de alterar a distribuição do número de neurônios ou gânglios reativos à NADH-d e à NADPH-d do plexo traqueal de nenhum dos grupos estudados (N, D e R) em nenhuma das partes da traquéia. Entretanto, a área média do perfil dos neurônios reativos à NADH-d e à NADPH-d se mostrou significativamente maior na metade torácica da traquéia dos animais do grupo N, e que a renutrição, pelo período proposto, não foi capaz de promover o desenvolvimento dos corpos neuronais do plexo para atingir os valores de normalidade;
10. A área média do perfil dos gânglios reativos à NADH-d dos animais do grupo N foi maior que a dos grupos D e R, na metade torácica da traquéia, sendo que entre estes últimos não houve diferença. Por sua vez, a área média do perfil dos gânglios reativos à NADPH-d não demonstrou diferença entre nenhum dos grupos na metade torácica da traquéia;
11. De um modo geral, independente do grupo estudado e da técnica histoquímica utilizada, a metade torácica da traquéia possuía a maior população de neurônios e gânglios, e que estes, praticamente para todas as comparações, eram maiores, quando comparados com aqueles da metade cervical;

12. Os dados obtidos pela MEV comprovaram a distribuição da malha nervosa sobre a musculatura e a estreita relação entre os feixes nervosos e os corpos neuronais, ainda a morfologia irregular dos gânglios e neurônios do plexo traqueal, anteriormente avaliada por meio das técnicas histoquímicas.

Em linhas gerais a desnutrição protéica provocou atraso no desenvolvimento do animal como um todo, inclusive nos constituintes do plexo traqueal, e que, em somente poucos casos, a recuperação nutricional foi responsável, por retornar os valores de normalidade, apresentados pelos animais nutridos.

REFERÊNCIAS*

ADLARD, B. P.; DOBBING, J. Vulnerability of developing brain. 3. Development of four enzymes in the brains of normal and undernourished rats. **Brain Res.**, v. 28, p. 97-107, 1971.

AKAMATSU, F. E.; DE-SOUZA, R. R.; LIBERTI, E. A. Fall in the number of intracardiac neurons in aging rats. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 109, p. 153-161, 1999.

AKAMATSU, F. E. **Características Estruturais, Ultra-estruturais e Morfométricas do Plexo Subepicárdico de Ratos Submetidos à Desnutrição Protéica Pré e Pós-natal e a Renutrição Pós-natal**. 2006. 157 f. Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

ALBRECHT MAY, C. Comparative Anatomy of the Optic Nerve Head and Inner Retina in Non-Primate Animal Models Used for Glaucoma Research. **The Open Ophthalmology Journal**, v. 2, p. 94-101, 2008.

ALBUQUERQUE JUNIOR, R. F.; BEL, E. A. D.; BRENTGANI, L. G.; OLIVEIRA, M. T. M.; ISSA, J. P. M. Trigeminal nitric oxide synthase expression correlates with new bone formation during distraction osteogenesis. **Calcif. Tissue Int.**, v. 82, p. 309-315, 2008.

ALMEIDA, C. A. N.; RICCO, R. G. Avaliação do estado nutricional com ênfase à antropometria. **Pediatria (São Paulo)**, v. 20, p. 385-398, 1998.

AMARAL, J.; LEITE, A. J. M.; CUNHA, A. J. L. A.; VICTORA, C. G. Impact of IMCI health worker training on routinely collected child health indicators in Northeast Brazil. **Health Policy and Planning**, v. 20, p. 42-48, 2005. Supplement 1.

ANDREEVA, N. A.; SHUMATOVA, T. A.; MOTAVKIN, P. A. Nitroergic neurons in respiratory organs. **Bull. Exp. Biol. Med.**, v. 129, p. 222-224, 2000.

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

ARORA, N. S.; ROCHESTER, D. F. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 126, p. 5-8, 1982.

BAKER, D. G.; MCDONALD, D. M.; BASBAUM, C. B.; MITCHELL, R. A. The architecture of nerves and ganglia of the ferret trachea as revealed by acetylcholinesterase histochemistry. **Journal of Comparative Neurology**, v. 246, p. 513-526, 1986.

BALUK, P.; FUJIWARA, T.; MATSUDA, S. The fine structure of the ganglia of the guinea-pig trachea. **Cell Tissue Res.**, v. 239, p. 51-60, 1985.

BALUK, P.; GABELLA, G. Fine structure of the autonomic ganglia of the mouse pulmonary vein. **Journal of Neurocytology**, v. 16, p. 169-184, 1987.

BALUK, P.; GABELLA, G. Tracheal parasympathetic neurons of rat, mouse and guinea-pig: partial expression of noradrenergic phenotype and lack of innervation from noradrenergic nerve fibers. **Neuroscience Letters**, v. 102, p. 191-196, 1989a.

BALUK, P.; GABELLA, G. Innervation of the Guinea Pig Trachea: A Quantitative Morphological Study of Intrinsic Neurons and Extrinsic Nerves. **Journal of Comparative Neurology**, v. 285, p. 117-132, 1989b.

BAPTISTA, J. S. **Repercussões morfológicas no timo de ratos jovens submetidos à desnutrição protéica e à renutrição precocemente corrigida.** 2008. 107 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

BARNES, P. J. Asthma as an axon reflex. **Lancet**, v. 1, p. 242-245, 1986.

BARRETO, I. C. H. C.; GRISI, S. J. F. E. Morbidade referida e seus condicionantes em crianças de 5 a 9 anos em Sobral, CE, Brasil. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 13, p. 35-48, 2010.

BELAI, A.; SCHMIDT, H. H.; HOYLE, C. H.; HASSALL, C. J.; SAFFREY, M. J.; MOSS, J.; FÖRSTERMANN, U.; MURAD, F.; BURNSTOCK, G. Colocalization of nitric oxide synthase and NADPH-diaphorase in the myenteric plexus of the rat gut. **Neurosci. Lett.**, v. 143, p. 60-64, 1992.

BOYER, L.; SIDPRA, D.; JEVON, G.; BUCHAN, A. M.; JACOBSON, K. Differential responses of VIPergic and nitroergic neurons in paediatric patients with Crohn's disease. **Auton. Neurosci.**, v. 134, p. 106-114, 2007.

BRANDÃO, M. C. S. **Análise morfoquantitativa do plexo mientérico do intestino delgado de ratos jovens submetidos à desnutrição protéica pré e pós-natal.** 1998. 135 f. Dissertação (Mestrado em Anatomia Funcional) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.

BRANDÃO, M. C. S.; DE ANGELIS, R. C.; DE-SOUZA, R. R.; FRÓES, L. B.; LIBERTI, E. A. Effects of pre- and postnatal protein energy deprivation on the myenteric plexus of the small intestine: a morphometric study in weanling rats. **Nutrition Research**, v. 23, p. 215–223, 2003.

BULT, H.; BOECKXSTAENS, G. E.; PELCKMANS, P. A.; JORDAENS, F. H.; VAN MAERCKE, Y. M.; HERMAN, A. G. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter. **Nature**, v. 345, p. 346-347, 1990.

CAMERON, A. R.; COBURN, R. F. Electrical and anatomic characteristic of cells of ferret paratracheal ganglion. **Am. J. Physiol.**, v. 246, p. C450-C458, 1984.

CANNING, B. J. Neurokinin3 receptor regulation of the airways. **Vascul. Pharmacol.**, v. 45, p. 227-234, 2006.

CANNING, B. J.; FISCHER, A. Neural regulation of airway smooth muscle tone. **Respir. Physiol.**, v. 125, p. 113-127, 2001.

CANNING, B. J.; REYNOLDS, S. M.; ANUKWU, L. U.; KAJEKAR, R.; MYERS, A. C. Endogenous neurokinins facilitate synaptic transmission in guinea pig airway parasympathetic ganglia. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 283, p. 320-330, 2002.

CASTELUCCI, P. **Análise morfoquantitativa do plexo mientérico do intestino grosso de ratos submetidos à desnutrição protéica pré e pós-natal e à renutrição pós-natal.** 1999. 125f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

CASTELUCCI, P.; DE SOUZA, R. R.; ANGELIS, R. C.; FURNES, J. B.; LIBERTI, E. A. Effects of pré- 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, 2002a.

CASTELUCCI, P.; ROBBINS, H. L.; FURNESS, J. B. P2X2 purine receptor immunoreactivity of intraganglionic laminar endings in the mouse gastrointestinal tract. **Cell Tissue Res.**, v. 312, p. 167-174, 2002b.

CHANDRA, R. K. Protein-energy malnutrition and immunological responses. **J. Nutr.**, v. 122, p. 597-600, 1992.

CHEN, F.; CAO, Y.; QIAN, J.; SHAO, F.; NEIDERREITHER, K.; CARDOSO, W. V. A retinoic acid-dependent network in the foregut controls formation of the mouse lung primordium. **J. Clin. Invest.**, v. 120, p. 2040-2048, 2010.

CHIANG, C. H. Distribution of the ganglion neurons in the trachea of the rat. **Kaibogaku Zasshi**, v. 68, p. 607-616, 1993.

CHIANG, C. H.; GABELLA, G. Quantitative study of the ganglion neurons of the mouse trachea. **Cell Tissue Res.**, v. 246, p. 243-252, 1986.

COBURN, R. F. Peripheral airway ganglia. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 49, p. 573-582, 1987.

COLLINS, S.; DENT, N.; BINNS, P.; BAHWERE, P.; SADLER, K.; HALLAN, A. Management of severe acute malnutrition in children. **Lancet**, v. 368, p. 1992-2000, 2006.

COMAN, D.; YAPLITO-LEE, J.; BONEH, A. New indications and controversies in arginine therapy. **Clin. Nutr.**, v. 27, p. 489-496, 2008.

CONBOY, V. B.; SANTER, R. M.; SWIFT, G. L. Effect of prenatal undernutrition on prevertebral sympathetic neurons in the rat: a morphological and fluorescence histochemical study. **J. Anat.**, v. 154, p. 47-53, 1987.

CORDERO, M. E.; TREJO, M.; GARCIA, E.; BARROS, T.; ROJAS, A. M.; COLOMBO, M. Dendritic development in the neocortex of adult rats following a maintained prenatal and/or early postnatal life undernutrition. **Early Hum. Dev.**, v. 14, p. 245-258, 1986.

CORNBLATH, D. R.; BROWN, M. J. Influence of malnutrition on developing rat peripheral nerves. **Exp. Neurol.**, v. 99, p. 403-411, 1988.

CSERNI, T.; O' DONNEL, A.; PARAN, S.; PURI, P. Correlation of enteric NADPH-d positive cell counts with the duration of incubation period in NADPH-d histochemistry. **Pathol. Oncol. Res.**, v. 15, p. 103-107, 2009.

CULLEY, W. J.; LINEBERGER, R. O. Effect of undernutrition on the size and composition of the rat brain. **J. Nutr.**, v. 96, p. 375-381, 1968.

DAMACENO, R. J. P.; MARTINS, P. A.; DEVINCENZI, M. U. Estado nutricional de crianças atendidas na rede pública de saúde do município de Santos. **Rev. Paul. Pediatr.**, v. 27, p. 139-147, 2009.

DE ALMEIDA, C. A. N.; RICCO, R. G.; NOGUEIRA, M. P. C.; CIAMPO, L. A. D.; MUCILLO, G. Comparison of four anthropometric methods of nutritional assessment and evaluation of the agreement between two reference populations. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 45, p. 345-350, 1999.

DE SOUZA, R. R.; GAMA, E. F.; DE CARVALHO, C. A.; LIBERTI, E. A. Quantitative study and architecture of nerves and ganglia of the rat heart. **Acta Anat.**, v. 156, p. 53-60, 1996.

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. 183-188, 1993.

DEUCHARS, S. A.; MORRISON, S. F.; MICHAEL, P. G. Medullary-evoked EPSPs in neonatal rat sympathetic preganglionic neurones in vitro. **Journal of Physiology**, v. 487, p. 453-463, 1995.

DEY, R. D.; SATTERFIELD, B.; ALTEMUS, J. B. Innervation of tracheal epithelium and smooth muscle by neurons in airway ganglia. **Anat. Rec.**, v. 254, p. 166-172, 1999.

DIAS, C. M.; PÁSSARO, C. P.; CAGIDO, V. R.; EINICKER-LAMAS, M.; LOWE, J.; NEGRI, E. M.; CAPELOZZI, V. L.; ZIN, W. A.; ROCCO, P. R. M. Effects of undernutrition on respiratory mechanics and lung parenchyma remodeling. **J. Appl. Physiol.**, v. 97, p. 1888-1896, 2004.

DOMENEGHINI, C.; RADAELLI, G.; ARRIGHI, S.; BOSI, G.; DOLERA, M. Cholinergic, nitregeric and peptidergic (Substance P and CGRP-utilizing) innervation of the horse intestine. A histochemical and immunohistochemical study. **Histol. Histopathol.**, v. 19, p. 357-370, 2004.

DUDZINSKA, B.; WOZNIAK, W. Intramural plexuses in the trachea and bronchi of human fetuses. **Folia Morphol.**, v. 2, p. 159-166, 1977.

EAKER, E. Y.; SALLUSTIO, J. E. The distribution of a novel intermediate filament protein defines subpopulation of myenteric neurons in rat intestine. **Gastroenterology**, v. 107, p. 666-674, 1994.

ELFTMAN, A. G. The afferent and parasympathetic innervation of the lungs and trachea of the dog. **Amer. J. Anat.**, v. 72, p. 1-28, 1943.

ESCUDE, M. M. H.; SILVA, N. N.; PEREIRA, J. C. C.; PUCCINI, R. F.; HERRMAN, A. A. Avaliação da morbidade em comunidade infantil. **Rev. Saúde Pública**, v. 33, p. 349-357, 1999.

EUSTÁQUIO-SILVA, R. **Avaliação estrutural e quantitativa dos efeitos do envelhecimento sobre o gânglio trigeminal de ratos Wistar**. 2010. 103 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

EZZELL, L.; JENSEN, G. L. Malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 72, p. 1415-1416, 2000.

FABRICIUS, M.; RUBIN, I.; BUNDGAARD, M.; LAURITZEN, M. NOS activity in brain and endothelium: relation to hypercapnic rise of cerebral blood flow in rats. **Am. J. Physiol.**, v. 271, p. 2035-2044, 1996.

FISH, I.; WINICK, M. Effect of malnutrition on regional growth of the developing rat brain. **Exp. Neurol.**, v. 25, p. 534-540, 1969.

FISHER, A. W. F. The intrinsic innervation of the trachea. **J. Anat.**, v. 98, p. 117-124, 1964.

FONTES, R. B. V.; FROES, L. B.; OMAR, E. D.; LIBERTI, E. A. The myenteric plexus of the rat colon after fecal stream diversion: a morpho-quantitative study. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 114, p. 39-46, 2004.

FURLAN, M. M.; DE MIRANDA NETO, M. H.; SANT'ANA, D. M.; MOLINARI, S. L. Number and size of myenteric neurons of the duodenum of adult rats with acute diabetes. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 57, p. 740-745, 1999.

FURLANI, V. C. G.; HABACUQUE, T. S.; LIBERTI, E. A.; DE SOUZA, R. R. Morphological and quantitative study of ganglionated plexus of *Calomys callosus* trachea. **Autonomic Neuroscience**, v. 144, p. 30-35, 2008.

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.

GABELLA, G. Detection of nerve cells by histochemical technique. **Experientia**, v. 25, p. 218-219, 1969.

GABELLA, G. Structure of muscles and nerves in the gastrointestinal tract. In: JONHSON, L. R., **Physiology of the gastrointestinal tract**. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994. v. 1, p. 751-793.

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

GABELLA, G. **The Rat Nervous System**. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2004.

GAETANI, S.; MENGHERI, E.; ROSSI, A.; SPADONI, M. A.; TOSCHI, G. Long term protein deficiency in adult rats. Effects on different proteins of a sympathetic ganglion. **Neurochemical Res.**, v. 2, p. 439-448, 1977.

GHOSH, S.; VAID, K.; MOHAN, M.; MAHESHWARI, M. C. Effect of degree and duration of protein energy malnutrition on peripheral nerves in children. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 42, p. 760-763, 1979.

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

GOSENS, R.; ZAAGSMA, J.; GROOTTE BROMHAAR, M.; NELEMANS, A.; MEURS, H. Acetylcholine: a novel regulator of airway smooth muscle remodelling? **Eur. J. Pharmacol.**, v. 500, p. 193-201, 2004.

GRAY, H. **Gray Anatomia**. 29. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1977.

GREGGIO, F. M. **Avaliação histoquímica e morfométrica dos efeitos da desnutrição pré e pós-natal no plexo mientérico do esôfago de ratos**. 2001. 55 f. Dissertação (Mestrado em Anatomia Funcional) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

GREGGIO, F. M.; DE VASCONCELOS FONTES, R. B.; 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. gastroenterol.**, v. 16, p. 563-570, 2010.

GROSS, N. J.; SKORODIN, M. S. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. **N. Engl. J. Med.**, v. 311, p. 421-425, 1984.

GROZDANOVIC, Z.; BAUMGARTEN, H. G.; BRÜNING, G. Histochemistry of NADPH-diaphorase, a marker for neuronal nitric oxide synthase, in the peripheral autonomic nervous system of the mouse. **Neuroscience**, v. 48, p. 225-235, 1992.

GUEMBE, L.; VILLARO, A. C. Histochemical demonstration of neuronal nitric oxide synthase during development of mouse respiratory tract. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, v. 20, p. 342-351, 1999.

HARKEMA, J. R.; MAUDERLY, J. L.; GREGORY, R. E.; PICKRELL, J. A. A comparison of starvation and elastase models of emphysema in the rat. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 129, p. 584-591, 1984.

HARRIS, S. J.; WILCE, P.; BEDI, K. S. Exposure of rats to a high but not low dose of ethanol during early postnatal life increases the rate of loss of optic nerve axons and decreases the rate of myelination. **J. Anat.**, v. 197, p. 477-485, 2000.

HASANEEN, N. A.; FODA, H. D.; SAID, S. I. Nitric oxide and vasoactive intestinal peptide as co-transmitters of airway smooth-muscle relaxation: analysis in neuronal nitric oxide synthase knockout mice. **Chest**, v. 124, p. 1067-1072, 2003.

HASSALL, C. J.; SAFFREY, M. J.; BURNSTOCK, G. Expression of NADPH-diaphorase activity by guinea-pig paratracheal neurones. **Neuroreport**, v. 4, p. 49-52, 1993.

HEDLEY-WHITE, E. T.; MEUSER, C. S. The effect of undernutrition on myelination of rat sciatic nerve. **Lab. Invest.**, v. 24, p. 156-161, 1971.

HEINICKE, E. A.; KIERNAN, J. A.; WIJSMAN, J. Specific, selective, and complete staining of neurons of the myenteric plexus, using cuprolinic blue. **J. Neurosci. Methods**, v. 21, p. 45-54, 1987.

HERNÁNDEZ, C. J.; ORTÍZ, T.; FOSTER, C. R. K.; TYAGI, M.; LUGO, N.; ALBRECHT, R.; CHINAPEN, S. Substance P and acetylcholine are co-localized in the pathway mediating mucociliary activity in *Rana pipiens*. **Comp. Biochem. Physiol. Biochem. Mol. Biol.**, v. 146, p. 477-481, 2007.

HONJIN, R. On the ganglia and nerves of the lower respiratory tract of the mouse. **J. Morph.**, v. 95, p. 263-287, 1954.

HOSTL, M. C.; POWLEY, T. C. Cuprolinic blue (quinolinic phthalocyanine) counterstaining of enteric neurons for peroxidase immunocytochemistry. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 62, p. 121-127, 1995.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares: 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil.** Rio de Janeiro: IBGE, 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1>. Acesso em: 6 dez. 2010

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica.** 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

KALENGA, M.; EECKOUT, Y. Effects of protein deprivation from the neonatal period on lung collagen and elastin in the rat. **Pediatr. Res.**, v. 26, p. 125-127, 1989.

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. **Anat. Rec.**, v. 244, p. 470-480, 1996.

KARLSSON, J. Excitatory nonadrenergic, noncholinergic innervation of airways smooth muscle: Role of peptides. In: RAEBURN, D.; GIEMBYEZ, M. A. (Ed.) **Airways smooth muscle: structure innervation and neurotransmitter** Verlag. Basel: Birkhauser, 1994. p. 103-142.

KARNOWSKY, M. J.; ROOTS, L. A. "Direct-Coloring" Thiocoline method for cholinesterase. **J. Histochem. Cytochem.**, v. 12, p. 219-221, 1964.

KERÄNEN, U.; VANHATALO, S.; KIVILUOTO, T.; KIVILAAKSO, E.; SOINILA, S. Co-localization of NADPH diaphorase reactivity and vasoactive intestinal polypeptide in human colon. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 54, p. 177-183, 1995.

KERR, J. S.; RILEY, D. T.; LANZA-JACOBY, S.; BERG, R. A.; SPILKER, H. C.; YU, S. Y.; EDELMAN, N. H. Nutritional emphysema in the rat: influence of protein depletion and impaired lung growth. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 131, p. 644-650, 1985.

KESLER, B. S.; MAZZONE, S. B.; CANNING, B. J. Nitric oxide-dependent modulation of smooth-muscle tone by airway parasympathetic nerves. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 165, p. 481-488, 2002.

KOHN, A. Z.; HOXHA, Z.; BALAN, K. V.; MARTIN, R. J.; HAXHIU, M. A.; WILSON, C. G.; MAYER, C. A.; PRABHA K. Developmental changes in brainstem neurons regulating lower airway caliber. **Pediatr. Res.**, v. 65, p. 509-513, 2009

KONDO, F.; KONDO, Y.; MAKINO, H.; OGAWA, N. Delayed neuronal death in hippocampal CA1 pyramidal neurons after forebrain ischemia in hyperglycemic gerbils: amelioration by indomethacin. **Brain Res.**, v. 853, p. 93-98, 2000.

KRINKE, G. J. **The laboratory rat**. London: Academic Press, 2000.

KRISHNAN, R. V.; PAL, G. P.; BORADKAR, R. V. Size plasticity of intact motoneurons as reaction to partial denervation of muscle. **Int. J. Neurosci.**, v. 17, p. 43-49, 1982.

KUDER, T.; SZCZURKOWSKI, A.; KUCHINKA, J.; NOWAK, E. The AChE-positive ganglia in the trachea and bronchi of the cat. **Folia Morphol. (Warsz)**, v. 62, p. 99-106, 2003.

KUMMER, W.; LIPS, K. S.; PFEIL, U. The epithelial cholinergic system of the airways. **Histochem. Cell Biol.**, v. 130, p. 219-234, 2008.

KUO, H.; GRANT, S.; MUTH, N.; HENGEMIHLE, J.; INGRAM, D. K. The correlation between neurons counts and optical density of NADPH-diaphorase histochemistry in the rat striatum: a quantitative study. **Brain Research**, v. 660, p. 57-65, 1994.

KUSINDARTA, D. L.; ATOJI, Y.; YAMAMOTO, Y. Nerves plexuses in the trachea and extrapulmonary bronchi of the rat. **Arch. Histol. Cytol.**, v. 67, p. 41-55, 2004.

LECHNER, A. J.; WINSTON, D. C.; BAUMAN, J. E. Lung mechanics, cellularity, and surfactant after prenatal starvation in guinea pigs. **J. Appl. Physiol.**, v. 60, p. 1610-1614, 1986.

LIBERTI, E. A.; FONTES, R. B. V.; FUGGI, V. M.; MAIFRINO, L. B. M.; SOUZA, R. R. Effects of combined pre- and post-natal protein deprivation on the myenteric plexus of the esophagus of weanling rats: A histochemical, quantitative and ultrastructural study. **World J. Gastroenterol.**, v. 13, p. 3598-3604, 2007.

MABE, A. M.; HOOVER, D. B. Structural and functional cardiac cholinergic deficits in adult neurturin knockout mice. **Cardiovascular Research**, v. 82, p. 93-99, 2009.

MACHADO, A. Sistema nervoso autônomo: aspectos gerais. In:_____. **Neuroanatomia Funcional**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. Cap. 13. p. 129-137.

MAIFRINO, L. B.; LIBERTI, E. A.; WATANABE, I.; DE SOUZA, R.R. Morphometry and acetylcholinesterase activity of the myenteric neurons of the mouse colon in the chronic phase of experimental *Trypanosoma cruzi* infection. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 60, p. 721-725, 1999.

MAIFRINO, L. B. M.; LIBERTI, E. A.; CASTELUCCI, P.; SOUZA, R. R. NADPH-Diaphorase cardiac neurons in the atria of mice. A Morphoquantitative Study. **B. M. C. Neuroscience** (Online), Londres, v. 7, p. 1-14, 2006.

MATECKI, S.; PY, G.; LAMBERT, K.; PEYREIGNE, C.; MERCIER, J.; PREFAUT, C.; RAMONATXO, M. Effect of prolonged undernutrition on rat diaphragm mitochondrial respiration. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, v. 26, p. 239-245, 2002.

MATHESON, D. F. Some quantitative aspects of myelination of the optic nerve in rat. **Brain Res.**, v. 24, p. 257-269, 1970.

MANDARIM-DE-LACERDA, C. A. **Métodos quantitativos em morfologia**. Rio de Janeiro: Eduerj, 1995.

MASSARI, V. J.; HAXHIU, M. A. Substance P afferent terminals innervate vagal preganglionic neurons projecting to the trachea of the ferret. **Auton. Neurosci.**, v. 96, p. 103-12, 2002.

MIRANDA-NETO, M. H.; FURLAN, M. M.; SANT'ANA, D. D.; MOLINARI, S. L.; SOUZA, J. A. Evaluation of the areas of neuronal cell bodies and nuclei in the myenteric plexus of the duodenum of adult rats. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 58, p. 246-251, 2000.

MISAWA, R. **Estudo morfoquantitativo de neurônios entéricos do íleo imonurreativos ao receptor P2X₂, a calbindina, a calretinina, a colina acetiltransferase e ao óxido nítrico de animais submetidos à desnutrição e a renutrição protéica**. 2007. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

MIZUNO, M. S. **Análise morfoquantitativa e do código químico do receptor purinérgico P2X₂ no plexo mioentérico de camundongos obesos (ob/ob) fêmeas e machos**. 2010. 150 f. Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

MIZUNO, M. S.; POMPEU, E.; CASTELUCCI, P.; LIBERTI, E. A. Age-related changes in urinary bladder intramural neurons. **Int. J. Devl. Neuroscience**, v. 25, p. 141-148, 2007.

MONCADA, S.; PALMER, R. M.; HIGGS, E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Pharmacol. Rev.**, v. 43, p. 109-142, 1991.

MONTEDONICO, S.; SRI PARAN, T.; PIRKER, M.; ROLLE, U.; PURI, P. Developmental changes in submucosal nitrergic neurons in the porcine distal colon. **J. Pediatr. Surg.**, v. 41, p. 1029-1035, 2006.

MONTEIRO, C. A. A dimensão da pobreza, da fome e da desnutrição no Brasil. **Estudos avançados**, v. 9, p. 1995-1207, 1995.

MONTEIRO, C. A.; ZUNIGA, H. P. P.; BENÍCIO, M. H. D.; SZARFARC, S. C. Estudo das condições de saúde das crianças do Município de São Paulo, SP (Brasil), 1984-1985. I - Aspectos metodológicos, características sócio-econômicas e ambiente físico. **Rev. Saúde Públ.**, São Paulo, v. 20, p. 435-445, 1986.

MORO, J. M. R. G.; DÍES, J. M.; GONZÁLES, L. P.; GARCÍA, M. J. B.; SIMINIANI, A. S.; RAMOS, P. L. Abnormalities of the respiratory function and control of ventilation in patients with anorexia nervosa. **Respiration**, v. 704, p. 490-495, 2003.

MURCIANO, D.; RIGAUD, D.; PINGLETON, S.; ARMENGAUD, M. H.; MELCHIOR, J. C.; AUBIER, M. Diaphragmatic function in severely malnourished patients with anorexia nervosa. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 150, p. 1569-1574, 1994.

NADEEM, A.; PONNOTH, D. S.; ANSARI, H. R.; BATCHELOR, T. P.; DEY, R. D.; LEDENT, C.; MUSTAFA, S. J. A2A Adenosine Receptor Deficiency Leads to Impaired Tracheal Relaxation via NADPH Oxidase Pathway in Allergic Mice. **JPET**, v. 330, p. 99-108, 2009.

NADEL, J. A.; BARNES, P. J. Autonomic Regulation of the Airways. **Ann. Rev. Med.**, v. 35, p. 451-467, 1984.

NAKAJIMA, K.; TOOYAMA, I.; YASUHARA, O.; AIMI, Y.; KIMURA, H. Immunohistochemical demonstration of choline acetyltransferase of a peripheral type (pChAT) in the enteric nervous system of rats. **J. Chem. Neuroanat.**, v. 18, p. 31-40, 2000.

NICOLL, A.; BEDI, K. S.; WIGMORE, P. M. The effect of neonatal monocular enucleation on the optic nerves of the rat. **J. Anat.**, v. 174, p. 27-35, 1991.

NÓBREGA, F. J. **Desnutrição Intra-Uterina e Pós-Natal**. 2. ed. São Paulo: Panamed Editorial, 1986.

OLDFORS, A. Nerve fibre degeneration of the central and peripheral nervous systems in severe protein deprivation in rats. **Acta Neuropathol.**, v. 54, p. 121-127, 1981.

OLIVEIRA, F. **Características histoquímicas das fibras musculares do m. Gastrocnêmio de ratos wistar desnutridos submetidos à lesão térmica.** 2006. 140 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

OSINSKI, M. A.; BASS, P. Chronic denervation of rat jejunum results in cholinergic supersensitivity due to reduction of cholinesterase activity. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 266, p. 1684-1690, 1993.

PELLETIER, D. L. Potentiating effects of malnutrition on child mortality: Epidemiologic evidence and policy implications. **Food Nutr. Bull.**, v. 16, p. 206-213, 1995.

PETERSON, K. E.; CHEN, L. C. Defining undernutrition for public health purposes in the United States. **Journal of Nutrition**, v. 120, p. 933-942, 1990.

PICHARD, C. From protein-energy malnutrition to refeeding: more basic research is needed. **Clin. Nutr.**, v. 16, p. 1, 1997.

PINGLETON, S. K. Nutrition in chronic critical illness. **Clin. Chest Med.**, v. 22, p. 149-163, 2001.

PRABHA, K. C.; MAYER, C. A.; HAXHIU, M. A. Chemical profile of vagal preganglionic motor cells innervating the airways in ferrets: the absence of noncholinergic neurons. **J. Appl. Physiol.**, v. 97, p. 1508-1517, 2004.

REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY-Jr, G. C. AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents: Final Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet. **J. Nutr.**, v. 123, p. 1931-1939, 1993.

RIBEIRO, R. D. New reservoir of *Trypanosoma cruzi*. **Revista Brasileira de Biologia**, v. 33, p. 429-537, 1973.

RICHARDSON, J. B.; FERGUSON, C. C. The fine structure of the ganglia in human lung. **J. Cell Biol.**, v. 70, p. 48a, 1976.

RICHARDSON, J. B. Nerve supply to the lungs. **Am. Rev. Resp. Dis.**, v. 119, p. 785-802, 1979.

ROLLE, U.; CHERTIN, B.; NEMETH, L.; PURI, P. Demonstration of nitrenergic and cholinergic innervation in whole-mount preparations of rabbit, pig, and human upper urinary tract. **Pediatr. Surg. Int.**, v. 18, p. 315-318, 2002.

ROMÁN, V.; KRECSMARIK, M.; BAGYÁNSZKI, M.; FEKETE, É. Evaluation of the total number of myenteric neurons in the developing chicken gut using cuprolinic blue histochemical staining and neurofilament immunocytochemistry. **Histochem. Cell Biol.**, v. 116, p. 241-246, 2001.

ROSS, M. H.; PAWLINA W. **Histologia Texto e Atlas**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

SAHEBJAMI, H.; VASSALLO, C. L. Effects of starvation and refeeding on lung mechanics and morphometry. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 119, p. 443-451, 1979.

SANT'ANA, D. M.; MIRANDA-NETO, M. H.; MOLINARI, S. L.; SANT'ANNA, M. A. Neuron number in the myenteric plexus of the ascending colon of rats. A comparative study using two staining techniques. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 55, p. 460-466, 1997.

SANTER, R. M. Survival of the population of NADPH-diaphorase stained myenteric neurons in the small intestine of aged rats. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 49, p. 115-121, 1994.

SANTER, R. M.; CONBOY, V. B. Prenatal undernutrition permanently decreases enteric neuron number and sympathetic innervation of Auerbach's plexus in the rat. **J. Anat.**, v. 168, p. 57-62, 1990.

SAWAYA, A. L. Desnutrição: consequências em longo prazo e efeitos da recuperação nutricional. **Estud. Av.**, v. 20, p. 147-158, 2006.

SCHÄFER, K.; FRIEDE, R. L. The onset and rate of myelination in six peripheral and autonomic nerves of the rat. **J. Anat.**, v. 159, p. 181-195, 1988.

SCHERER-SINGLER, V.; VINCENT, S. R.; KIMURA, H.; MCGEER, F. G. Demonstration of a unique population of neurons with NADPH diaphorase histochemistry. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 9, p. 229-234, 1983.

SEYFERT, C. E. **Repercussões morfológicas da lesão térmica corporal nos componentes do plexo mioentérico do jejuno de ratos adultos.** 2009. 82 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

SHINGLETON, A. W. The regulation of organ size in *Drosophila*. Physiology, plasticity, patterning and physical force. **Organogenesis**, v. 6, p. 76-87, 2010.

SHRADER, R. E.; ZEMAN, F. J. Effect of maternal protein deprivation on morphological and enzymatic development of neonatal rat tissue. **J. Nutr.**, v. 99, p. 401-412, 1969.

SILVA, A. T.; COSTA, F. B. R.; COSTA, J. A.; TEODÓSIO, N. R.; CABRAL-FILHO, J. E.; GUEDES, R. C. A. Sciatic nerve conduction velocity of malnourished rats fed the "human basic regional diet" of the northeast of Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 20, p. 383-392, 1987.

SOARES, N. T. Um novo referencial antropométrico de crescimento: significados e implicações. **Rev. Nutr.**, v. 16, p. 93-104, 2003.

STERN, J. E. Nitric oxide and homeostatic control: an intercellular signalling molecule contributing to autonomic and neuroendocrine integration? **Prog. Biophys. Mol. Biol.**, v. 84, p. 197-215, 2004.

VAN DER VELDEN, V. H.; HULSMANN, A. R. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. **Neuroimmunomodulation**. v. 6, p. 145-159, 1999.

VAN NIEUWSTADT, R. A.; HAJER, R.; BREUKINK, H. J. Autonomic innervation of the airways. **Vet. Q.**, v. 16, p. 110-114, 1994.

VICTORA, C. G.; ARAÚJO, C. L.; DE ONIS, M. **Uma nova curva de crescimento para o século XXI.** 2004. Disponível em: <http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/nova_curva_cresc_sec_xxi.pdf>. Acesso em: 6 dez. 2010.

WANG, G. D.; WANG, X. Y.; HU, H. Z.; FANG, X. C.; LIU, S.; GAO, N.; XIA, Y. Platelet-activating factor in the enteric nervous system of the guinea pig small intestine. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, v. 291, p. 928-937, 2006.

WATERLOW, J. C. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. **British Medical Journal**, v. 3, p. 566-569, 1972.

WATVE, M. G.; YAJNIK, C. S. Evolutionary origins of insulin resistance: a behavioral switch hypothesis. **BMC Evol. Biol.**, v. 7, p. 61-73, 2007.

WEI, H.; HUANG, H. M.; LI, T. Y.; QU, P.; LIU, Y. X.; HEN, J. Marginal vitamin A deficiency affects lung maturation in rats from prenatal to adult stage. **J. Nutr. Sci. Vitaminol.**, v. 55, p. 208-214, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO child growth standards. **Acta Paediatr.**, v. 95, p. 1-101, 2006. Supplement.

WU, Z. X.; DEY, R. D. Nerve growth factor-enhanced airway responsiveness involves substance P in ferret intrinsic airway neurons. **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.**, v. 291, p. 111-118, 2006.

YAMAMOTO, Y.; OOTSUDA, T.; ATOJI, Y.; SUZUKI, Y. Morphological and quantitative study of the intrinsic nerve plexuses of the canine trachea as revealed by immunohistochemical staining of protein gene product 9.5. **Anat. Rec.**, v. 250, p. 438-447, 1998.

YASHUHARA, O.; MATSUO, A.; BELLIER, J. P.; AIMI, Y. Demonstration of choline acetyltransferase of a peripheral type in the rat heart. **Journal of Histochemistry e Cytochemistry**, v. 55, p. 287-299, 2007.

ZAAGSMA, J.; VAN AMSTERDAM, R. G.; BROUWER, F.; VAN DER HEIJDEN, P. J.; VAN DER SCHAAR, M. W.; VERWEY, W. M.; VEENSTRA, V. Adrenergic control of airway function. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 136, p. 45-50, 1987.

ZAR, J. H. **Biostatistical analysis**. 2. ed. New Jersey: Prentice-Hall, 1984.