

KELLY PALOMBIT

**PAPEL DO ANTAGONISTA *BRILLIANT BLUE G* SOBRE OS
NEURÔNIOS MIOENTÉRICOS IMUNORREATIVOS AO RECEPTOR
P2X7 DO ÍLEO DE RATOS SUBMETIDOS À
ISQUEMIA/REPERFUSÃO INTESTINAL**

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

Área de concentração: Ciências Morfofuncionais

Orientadora: Profa. Dra. Patricia Castelucci

Versão original

São Paulo
2014

RESUMO

PALOMBIT, K. **Papel do antagonista *Brilliant Blue G* sobre os neurônios mioentéricos imunorreativos ao receptor P2X7 do íleo de ratos submetidos à isquemia/reperfusão intestinal.** 2014. 128 f. Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

No trato digestório a isquemia/reperfusão (I/R) acarreta alterações morfológicas nos neurônios entéricos e, estes em resposta à lesão liberam ATP no espaço extracelular, ativando o receptor P2X7. Estudos têm mostrado que lesões podem ser atenuadas pelo antagonista deste receptor, o *Brilliant Blue G* (BBG). Neste trabalho foi analisado os efeitos do BBG sobre os neurônios mioentéricos imunorreativos (ir) ao receptor P2X7 no íleo de ratos submetidos à I/R. A isquemia intestinal foi obtida pela obstrução do fluxo sanguíneo dos vasos ileais no período de 45 minutos, seguida pelos períodos de reperfusão de 0 hora (h), 24 h e 14 dias. Foi utilizado o BBG nos grupos I/R 24 h e I/R 14 dias nas dosagens de 50 e 100 mg/Kg. O grupo I/R 0 h é o grupo sem reperfusão. A densidade e a morfologia dos neurônios mioentéricos foram analisadas através da técnica de imunofluorescência. Também foi analisada a expressão proteica do receptor P2X7 através do western blotting, a marcação de neutrófilos pela histoquímica da mieloperoxidase (MPO), a integridade da parede intestinal pela técnica de histologia e a motilidade intestinal. Os resultados demonstraram que houve 100% de dupla marcação do receptor P2X7 com os neurônios mioentéricos. Houve uma diminuição na densidade (neurônios/cm²) dos neurônios P2X7-ir, NOS-ir, NF-ir, ChAT-ir e Hu-ir nos grupos I/R 0 h, 24 h e 14 dias. Nos grupos I/R onde foi injetado o antagonista BBG, houve uma recuperação da densidade neuronal. Houve diminuição na área do perfil das classes neuronais nos grupos I/R e recuperação do perfil neuronal nos grupos I/R BBG-50 e BBG-100. Houve um aumento na expressão do receptor P2X7 e no número de neutrófilos nas diferentes camadas do intestino delgado nos grupos isquêmicos. E a motilidade intestinal estava diminuída. Conclui-se que a I/R afetou morfológica e funcionalmente o intestino e com o uso do antagonista BBG os efeitos da isquemia foram diminuídos, demonstrando uma provável neuroproteção e participação do receptor P2X7 nas alterações dos neurônios entéricos na isquemia.

Palavras-chave: *Brilliant Blue G*. Isquemia intestinal. Motilidade. Neurônios entéricos. Receptores purinérgicos.

ABSTRACT

PALOMBIT, K. **Role of the *Brilliant Blue G* antagonist on the myenteric neurons immunoreactive for the P2X7 receptor of the rats ileum following the intestinal ischemia/reperfusion.** 2014. 128 p. Ph. D. thesis (Morphofunctional Sciences) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

In the digestive tract ischemia/reperfusion (I/R) causes morphological changes in enteric neurons, release ATP into the extracellular space in response to injury, activating the P2X7 receptor. Studies have shown that injury can be attenuated by *Brilliant Blue G* (BBG) antagonists of this receptor. In the present work, we analyzed the effects of the BBG antagonist on the P2X7 receptor and rats ileum enteric neurons subjected to I/R. Intestinal ischemia was obtained by ileal vessels obstruction for 45 minutes, followed by reperfusion periods of 0 hour (h), 24 h and 14 days. We used the BBG in I/R 24 h and I/R 14 days groups in dosages of 50 and 100 mg/kg. The I/R 0 h is the group without reperfusion. The neuronal density and the cell body profile were analyzed by immunofluorescence technique. Was also analyzed the protein expression of P2X7 receptor by western blotting, labeling of neutrophils by myeloperoxidase (MPO) reaction, the integrity of the intestinal wall by histology and the intestinal motility. Our results demonstrated that the double labeling P2X7 receptor in myenteric neurons were 100%. There was a decrease in density (neurons/cm²) P2X7-ir, NOS-ir, NF-ir, ChAT-ir and Hu-ir neurons in I/R 0 h, I/R 24 h and I/R 14 days groups. In I/R groups where the antagonist BBG was injected, the neuronal density was less affected. There was a decrease in the area of the cell body profile in neuronal classes in the I/R groups and recovery profile area of the I/R BBG-50 and I/R BBG-100 groups. There was an increase in the expression of P2X7 receptor and in the number of neutrophils in intestine layers in ischemic groups, and the intestinal motility was decreased. Concluded that I/R affected morphologically and functionally the intestine, and that the effects of I/R were decreased by use of the BBG antagonist, demonstrating a possible neuroprotection and participation of P2X7 receptor in enteric neurons in ischemia.

Keywords: Brilliant Blue G. Intestinal ischemia. Motility. Enteric neurons. Purinergic receptors.

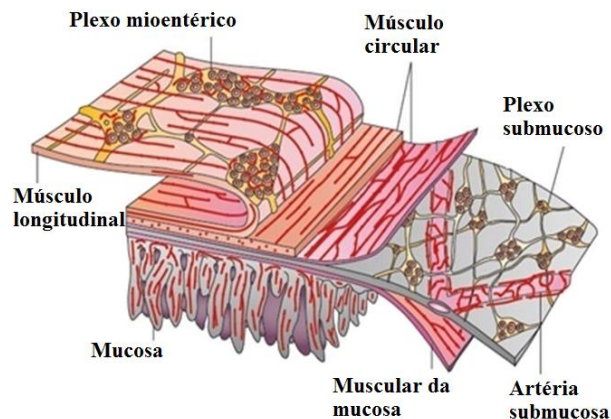
1.1 Sistema Nervoso Entérico

O sistema nervoso entérico (SNE) é um componente do sistema nervoso autônomo (SNA), porém não segue necessariamente os comandos que recebe do cérebro e nem da medula espinal, e nem necessariamente lhes envia de volta as informações recebidas (FURNESS, 2006; GERSHON, 2000). O SNE, portanto, é um local independente de integração e processamento neural, e por isso é também conhecido como o segundo cérebro (GERSHON, 2000). Este sistema possui essa autonomia porque seus gânglios contêm neurônios aferentes primários intrínsecos (IPANs), interneurônios e neurônios motores, que são os componentes neurais necessários para um circuito reflexo completo (BROOKES, 2001; FURNESS et al., 2003a).

O SNE está presente em todo trato digestório tubular: no esôfago, no estômago e nos intestinos delgado e grosso, e é formado por redes interconectadas ou plexos de neurônios, seus axônios e células gliais entéricas. O SNE tem múltiplas funções como determinação dos padrões de movimento do trato gastrintestinal, controle da secreção de ácido gástrico, regulação do movimento de fluido através do epitélio, mudanças do fluxo sanguíneo local e interações com os sistemas endócrino e imune do intestino (FURNESS, 2006, 2012). O SNE também contribui juntamente com as células gliais entéricas para a manutenção da integridade da barreira epitelial entre o lúmen do intestino e as células da parede intestinal (FURNESS, 2012; SAVIDGE et al., 2007; TOUMI et al., 2003).

Esse sistema possui dois plexos ganglionares, o plexo mioentérico e o plexo submucoso (Figura 1) (FURNEES, 2000, 2006).

Figura 1 - Representação esquemática do SNE do intestino delgado.



FONTE: Adaptado de Furness, 2012.

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

O plexo submucoso, também denominado plexo de Meissner, é proeminente nos intestinos delgado e grosso e recebe este nome devido à sua localização na camada submucosa. No plexo submucoso as malhas são menores que as do plexo mioentérico, as fibras interconectadas são mais finas e os gânglios são menores (GONIAEW, 1875⁵ apud FURNESS 2006; HENLE, 1871⁶ apud FURNESS, 2006).

Essencialmente, os plexos entéricos seguem um padrão ao longo do trato digestório, porém, diferenças quanto à densidade e ao tamanho dos neurônios, bem como a forma dos gânglios, podem ser encontradas no mesmo segmento do trato digestório dos animais de mesma espécie e com diferentes idades (MATINI; MAYER; PELLEGRINI, 1997; MCKEOWN; CHOW; YOUNG, 2001; QU et al., 2008), ou submetidos à condições experimentais, como a inflamação (BOYER et al., 2005; DE GIORGIO et al., 2004), desnutrição (CASTELUCCI et al., 2002b; GIROTTI et al., 2013; GOMES et al., 2006; GREGGIO et al., 2010; MISAWA et al., 2010), isquemia intestinal (PAULINO et al., 2011; PALOMBIT et al., 2013) e obesidade (MIZUNO et al., 2012).

Os neurônios entéricos têm sido classificados pelas suas morfologias, propriedades fisiológicas, marcações imunohistoquímicas e histoquímicas, as estruturas que eles inervam, os transmissores que utilizam e as conexões que recebem. Os neurônios entéricos podem ser agrupados em neurônios motores, interneurônios e IPANs, que são algumas vezes referidos como neurônios sensoriais intrínsecos (FURNESS, 2006).

Segundo Furness (2000, 2006) foram identificados dezessete tipos de neurônios entéricos, quatorze destes encontrados no intestino delgado de cobaias (Figura 2).

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

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

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

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

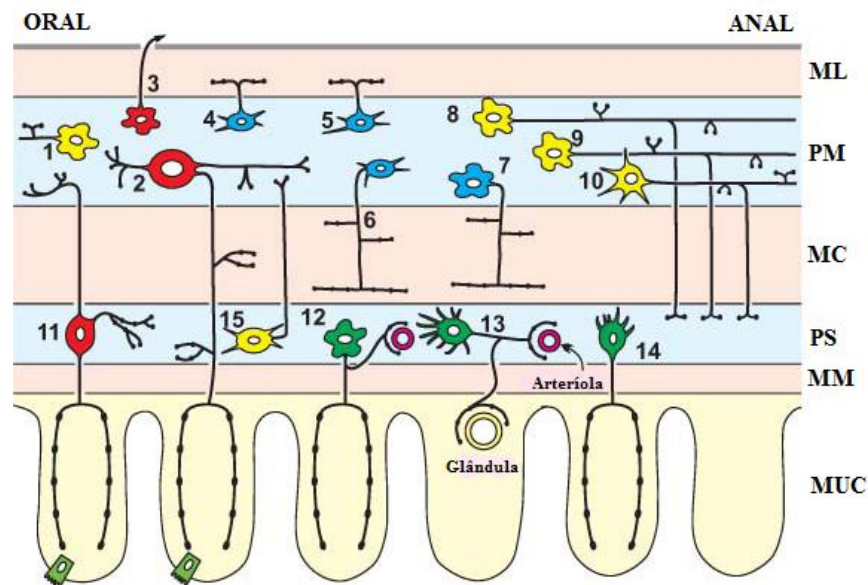
⁵ GONIAEW, K. Die nerven des nahrungsschlauches. **Arch. Mikrosk. Anat.**, v. 11, p. 479-496, 1875.

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

Os neurônios motores são divididos em neurônios excitatórios e neurônios inibitórios da musculatura lisa do intestino, e neurônios secretomotores/vasodilatadores. Os dois primeiros encontram-se no plexo mioentérico e estão envolvidos no controle da motilidade, já os neurônios secretomotores/vasodilatadores são encontrados no plexo submucoso e são responsáveis pela inervação da mucosa e pela regulação da secreção, absorção e do fluxo sanguíneo (FURNESS, 2000, 2006).

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

Figura 2 - Representação esquemática dos 14 tipos de neurônios do SNE de cobaia.



Todos foram definidos por suas funções, morfologia do corpo celular, código químico e projeções. ML: Músculo Longitudinal; PM: Plexo Mioentérico; MC: Músculo Circular; PS: Plexo Submucoso; MM: Muscular da Mucosa; MUC: Mucosa.

FONTE: Adaptado de Furness, 2006.

O neurônio motor inibitório contém a enzima óxido nítrico sintase (NOS) e libera óxido nítrico (NO) com efeito relaxante. Embora existam evidências que o NO seja um transmissor desses neurônios (SANDERS; WARD, 1992; STARK; SZURSZEWski, 1992),

isto é igualmente claro que ele não é o único transmissor (FURNESS et al., 1995b; MAKHLOUF; GRIDER, 1993).

Dentre os interneurônios foi identificado apenas um tipo apresentando trajeto ascendente (com direção oral), e três tipos de neurônios com trajetos descendentes (com direção anal). Os interneurônios ascendentes são colinérgicos e formam uma rede ao longo do intestino, e estão relacionados com os reflexos propulsivos. Os três tipos de interneurônios descendentes têm os seguintes códigos químicos: ChAT, NOS e o Peptídeo Intestinal Vasoativo (VIP), que estão envolvidos na motilidade reflexa local, e os interneurônios imunorreativos à ChAT e à Somatostatina (SOM) estão envolvidos na condução dos complexos mioelétricos no intestino delgado e não são encontrados no colo. Os interneurônios imunorreativos à ChAT e à 5-Hidroxitriptamina (5-HT) estão envolvidos nos reflexos secretomotores e não diretamente na motilidade reflexa (FURNESS, 2000, 2006; POMPOLO; FURNESS, 1998).

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

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

A primeira e mais duradoura classificação dos neurônios entéricos pelas suas formas, foi feita pelo russo Aleksandr Stanislavovic Dogiel. Ele forneceu uma compreensível descrição da morfologia dos neurônios nos plexos mioentérico e submucoso, do intestino de

humanos, cobaias, coelhos, ratos, cães e gatos (DOGIEL, 1895b⁷ apud FURNESS, 2006; DOGIEL, 1899⁸ apud FURNESS 2006).

Os principais critérios de Dogiel para distinguir os diferentes tipos de neurônios foram os comprimentos e as formas dos dendritos. Além disso, ele mencionou o tamanho dos corpos celulares, sua localização dentro do gânglio e a posição do núcleo. Dogiel descreveu como Tipo I, as células achatadas, geralmente alongadas, semelhantes a uma estrela, quando vistos em preparados de membrana. As células têm de 4 a 20 dendritos, e um axônio. Uma característica marcante desses neurônios são seus dendritos lamelares que são achatados e, que na maioria dos casos se estendem a uma distância curta do corpo celular (DOGIEL, 1899; LAWRENTJE, 1929⁹ apud FURNESS, 2006).

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

Os neurônios mioentéricos com morfologia Dogiel Tipo II têm corpos celulares grandes e ovóides, frequentemente com superfícies lisas e um núcleo excêntrico. Sua principal característica é a presença de diversos processos celulares longos decorrentes diretamente do corpo celular nervoso (células multipolares) ou de um único processo inicial (conhecido como célula pseudo-unipolar) (DOGIEL, 1899). Esses neurônios dão origem a extensas ramificações dentro do seu próprio gânglio mioentérico (BORNSTEIN et al., 1991). Todos os neurônios mioentéricos com morfologia Dogiel Tipo II têm projeções axonais para a mucosa (SONG; BROOKES; COSTA, 1994a).

Os IPANs são neurônios com morfologia Dogiel Tipo II, com propriedades eletrofisiológicas de neurônios AH, enquanto que os neurônios com morfologia Dogiel Tipo I

⁷ DOGIEL, A. S. Zur Frage über die Ganglion der Darmgeflechte bei den Säugetieren. **Anat. Anz.**, v. 10, p. 517-528, 1895b.

⁸ DOGIEL, A. S. Über den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Säugetiere. **Arch. Anat. Physiol. Leipzig Anat. Abt. Jg.**, v. 1899, p. 130-158, 1899.

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

apresentam padrão eletrofisiológico de neurônios S (FURNESS, 2000, 2006; FURNESS; COSTA, 1987).

1.2 Receptores Purinérgicos

As diversas ações fisiológicas da adenosina trifosfato (ATP) foram reconhecidas relativamente cedo. Em 1929, Drury; Szent-Györgyi demonstraram as ações extracelulares potentes do ATP e da adenosina no coração e nos vasos sanguíneos coronários. Em 1948, Emmelin; Feldberg demonstraram que a injeção intravenosa de ATP em gatos, causava efeitos complexos que afetavam os mecanismos centrais e periféricos. A injeção de ATP no ventrículo lateral produzia fraqueza muscular, ataxia e sonolência. Em 1967, Galindo mostrou que a aplicação de ATP em várias regiões do cérebro, produzia mudanças eletrofisiológicas ou bioquímicas. Em 1959, Holton apresentou o primeiro palpite da função de transmissor para o ATP no sistema nervoso, demonstrando a liberação de ATP durante uma estimulação antidrômica dos nervos sensoriais que supriam a artéria da orelha de coelhos. Buchthal; Folkow (1948) reconheceram a função fisiológica do ATP nas junções neuromusculares, concluindo que a acetilcolina (ACh) que provocava contrações nas fibras musculares esqueléticas de anfíbios, foi potencializada pela exposição ao ATP. Em 1963, Berne propôs uma hipótese de que a adenosina era o mediador fisiológico da vasodilatação coronária associada com hipóxia do miocárdio.

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

As purinas (Adenosina, Adenosina Difosfato - ADP e ATP) e as pirimidinas (Uridina Difosfato - UDP e Uridina Trifosfato - UTP) extracelulares são importantes moléculas sinalizadoras que medeiam diversos efeitos biológicos (RALEVIC; BURNSTOCK, 1998). Os compostos purinérgicos são liberados maciçamente por células danificadas ou em degeneração, particularmente sob condições traumáticas ou isquêmicas (FRANKE; KRÜGEL; ILLES, 2006). Além disso, o ATP também pode ser liberado na forma vesicular, geralmente com outros neurotransmissores como a noradrenalina e a serotonina (BOARDER; HOURANI, 1999). Os compostos purinérgicos possuem efeitos sobre a função cardíaca, agregação plaquetária e tônus vascular (BURNSTOCK, 1991; COLLINS; HOURANI, 1993;

HUTTEMANN et al., 1984; OLSSON; PEARSON, 1990), e também podem atuar como fatores tróficos e reguladores endógenos de crescimento e diferenciação celular, tanto no desenvolvimento como na vida adulta (ABBRACCHIO et al., 1994; FRANKE; KRÜGEL; ILLES, 2006), na fertilização (FORESTA; ROSSATO; DI VIRGILIO, 1992), na embriogênese (KNUDSEN; ELMER, 1987) e na organogênese (SMUTS, 1981).

Estudos farmacológicos definiram uma primeira divisão dos receptores purinérgicos em P1 e P2, que são ativados pela adenosina e pelo ATP, respectivamente (BURNSTOCK, 1978). Os receptores P1 são subdivididos de acordo com evidências farmacológicas, bioquímicas e moleculares em quatro subtipos: A1, A2A, A2B e A3. E os receptores P2 são divididos em receptores P2X que são ligados a canais iônicos e os receptores P2Y que são membros da superfamília de receptores acoplados à proteína G (BURNSTOCK; KENNEDDY, 1985). Atualmente têm sido clonados, caracterizados farmacologicamente e aceitos como válidos membros da família dos receptores P2X: P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5, P2X6 e P2X7 (P2X1-7) (ABBRACCHIO; BURNSTOCK, 1998; ABBRACCHIO et al., 2009; BURNSTOCK, 2007; COLLO et al., 1996).

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

Os receptores P2X estão acoplados a canais iônicos de membrana plasmática e são ativados por ATP extracelular, que medeiam rapidamente (dentro de 10 milissegundos) e seletivamente a permeabilidade para cátions, como sódio (Na^+), potássio (K^+) e cálcio (Ca^{2+}) (NORTH; SURPRENANT, 2000). Os receptores P2X são encontrados em células musculares lisas, neurônios, células gliais e apresentam um papel de mediador na neurotransmissão excitatória rápida no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (ABBRACCHIO et al., 2009; RALEVIC; BURNSTOCK, 1998).

Os receptores P2X possuem duas regiões transmembranas, com os terminais N- e C-localizados intracelular, sendo que a maior porção da proteína é extracelular. A porção

extracelular contém o sítio de ligação para o ATP e os sítios para os antagonistas e moduladores (KHAKH et al., 2001). Os receptores P2X têm 379 a 595 aminoácidos, sendo o P2X6 o menor e o P2X7 o maior deles (ABBRACCHIO et al., 2009; DI VIRGILIO et al., 1998).

Uma unidade funcional do receptor P2X, assim como outros canais iônicos, é uma proteína oligomérica composta por mais de uma subunidade. Evidências funcionais e bioquímicas mostram que as subunidades dos receptores P2X podem formar complexos monoméricos e heteroméricos, como P2X2/P2X3, P2X1/P2X5 e P2X4/P2X6 (NORTH; SURPRENANT, 2000).

No SNE, os resultados dos autores Castelucci et al. (2002a) demonstraram pela primeira vez, no gânglio entérico que o receptor P2X2 estava presente em neurônios imunorreativos à NOS e nos neurônios imunorreativos à Calb. Desta maneira, concluiu-se que a subunidade do receptor P2X2 se expressa em subtipos de neurônios entéricos, incluindo neurônios motores inibitórios, neurônios secretomotores não colinérgicos, IPANs e terminações aferentes vagais no estômago. Também, foi reportada a imunoreatividade do receptor P2X2 nas terminações nervosas intra-ganglionares laminares (IGLEs) no trato gastrointestinal de camundongos (CASTELUCCI et al., 2003).

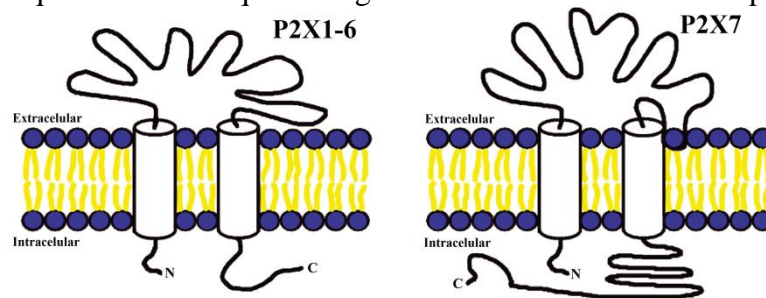
As mudanças na expressão dos receptores purinérgicos P2X1-7 são frequentemente observados nos diferentes tipos celulares e tecidos, não somente como uma consequência da maturação neuronal e diferenciação, mas também das várias condições patológicas como após diferentes espécies de injúrias agudas no SNC, como isquemia, hipóxia, estresse mecânico, axoniotomia e inflamação. Os mecanismos purinérgicos podem estar envolvidos nas etiopatogênias de muitas condições neurodegenerativas, especialmente por causa da grande liberação extracelular de ATP, adenosina e outros neurotransmissores. A relação entre as mudanças na expressão do receptor P2 e a resposta específica dos diferentes tipos celulares para a injúria é extremamente complexa, e pode ser relativo para efeitos nocivos e/ou benéficos (BURNSTOCK et al., 2011; FRANKE; ILLES, 2006).

O receptor P2X7 é um membro original da família P2X e participa na regulação da permeabilidade celular, liberação das citocinas e na apoptose. É expresso em células lineares hematopoiéticas, monócitos, macrófagos e na microglia. Estes dados concordam com o suposto papel deste receptor no reparo do cérebro após a inflamação, infarto, apoptose, hipóxia ou o insulto imune (FERRARI et al., 1999). Tem sido demonstrada a presença do receptor P2X7 em fibroblastos humanos (SOLINI; CHIOZZI; MORELLI, 1999a; SOLINI; CHIOZZI; FALZONI, 2000), no epitélio e na bexiga urinária humana (O'REILLY et al.,

2001), na uretra de humanos e de ratos (SLATER; BARDEN; MURPHY, 2000a; TASSELL et al., 2000), nos órgãos genitais masculinos de humanos e de ratos (LEE; BARDINI; BURNSTOCK, 2000), nas células do ducto e acinares da glândula parótida (LI et al., 2003).

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

Figura 3 - Desenho esquemático da arquitetura geral das subunidades dos receptores P2X.



FONTE: Adaptado de Di Virgilio et al., 1998.

O receptor P2X7 inicia apoptose em vários tipos celulares que podem ser modificados durante a gravidez e no envelhecimento (COUTINHO-SILVA et al., 1999; SCHULZE-LOHOFF et al., 1998; SLATER; BARDEN; MURPHY, 2000a, b). Além disso, está envolvido nas interações neuroimunes e influencia na produção das citocinas (FERRARI et al., 2000; SOLLE et al., 2001). A ativação do receptor P2X7 conduz a mudanças rápidas nas concentrações intracelulares de Ca^{2+} , liberação das citocinas pró-inflamatórias e interleucinas (ILs). Estudos sobre o receptor P2X7 sugerem também um papel específico em estados inflamatórios, neuropáticos, na sinalização nociceptiva, em estados crônicos da dor e seu potencial terapêutico (DONNELLY-ROBERTS et al., 2007).

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

O receptor P2X7 pode ter seus efeitos bloqueados através do uso de seus antagonistas. O suramin e o piridoxal-fosfato-6-azofenil-2',4'-disulfonato (PPADS), antagonistas não seletivos do receptor P2X7 bloqueiam o receptor com baixa afinidade, e tipicamente mostram antagonismo não-competitivo (JACOBSON et al., 2002). O *Brilliant Blue G* (BBG) é o antagonista mais seletivo e potente do receptor P2X7. Sua baixa toxicidade e a alta

seletividade fazem desse composto um candidato ideal para bloquear o efeito adverso da ativação deste receptor (JIANG; MACKENZIE; NORTH, 2000; REMY et al., 2008).

O BBG é um corante, também chamado de *Coomassie blue*, e é bem conhecido pelo seu uso em marcação de proteínas em gel de eletroforese. O BBG também tem sido reconhecido como um potente agente farmacológico, particularmente no tratamento de condições que envolvam a morte neuronal. Estudos recentes têm demonstrado que a administração *in vivo* de BBG protege contra a perda neuronal induzida pela amilóide em um modelo de doença de Alzheimer (RYU; MCLARNON, 2008) e atenua a apoptose neuronal e déficits motores em um modelo de doença de Huntington em camundongos (DÍAZ-HERNÁNDEZ et al., 2009). Um estudo da lesão da medula espinal mostrou que o BBG administrado via intravenosa melhorou a recuperação e reduziu a resposta inflamatória local em ratos (PENG et al., 2009). Contudo, o alvo molecular do BBG não está completamente entendido.

O BBG é um derivado estrutural do corante FD&C blue número 1 (também conhecido como Brilliant Blue FCF), um corante de alimentos amplamente utilizado, e não é considerado tóxico (BORZELLECA; DEPUKAT; HALLAGAN, 1990). No entanto, a possível toxicidade do Brilliant Blue FCF, ainda é controversa, e estudos recentes indicam que a aplicação desse corante em conjunto com outros corantes de alimentos, pode induzir a neurotoxicidade e inibir a neurogênese hipocampal (LAU et al., 2006; PARK et al., 2009).

1.3 Isquemia Intestinal e Reperfusão

A isquemia é a carência do suprimento sanguíneo suficiente para manter as funções e as necessidades teciduais, geralmente é causada por uma obstrução mecânica, mas às vezes pela queda catastrófica da pressão arterial ou pela perda de sangue. A isquemia pode ser total ou parcial. Quando classificada como total, apresenta o fluxo arterial insuficiente para manter a vida celular e tecidual. Já quando é parcial, mantém a viabilidade celular, porém com o risco de evoluir para a morte celular, dependendo do tipo de tecido lesado e do tempo da isquemia (D'ALECY; ZELENOCK, 1990; GUAN et al., 2009).

A isquemia compromete não apenas o suprimento de oxigênio, mas também de substratos metabólicos, incluindo a glicose, que normalmente é fornecida pelo sangue circulante. Dessa forma, nos tecidos isquêmicos, a geração anaeróbica de energia é interrompida depois que os substratos glicolíticos são exauridos, ou a função glicolítica é

inibida pelo acúmulo de metabólitos que deveriam ter sido removidos pelo fluxo sanguíneo (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

A isquemia intestinal, na sua forma crônica ou aguda, é um grande problema clínico, pois acomete principalmente idosos, e está associada com significativa morbidade e mortalidade (OLDENBURG et al., 2004). As principais condições para a isquemia intestinal estão relacionadas com a redução no fluxo arterial ou a obstrução no retorno venoso, que podem ocorrer na trombose mesentérica arterial ou venosa, tromboembolismo, aterosclerose, transplante, hipercoagulabilidade, arterite e compressão de vasos (HAGLUND; BERGQVIST, 1999; MASSBERG; MESSMER, 1998; O'GRADY; GHAMBIR; KOELMEYER, 2009) ou por um processo não oclusivo, como em situações de baixo fluxo mesentérico que pode ocorrer na insuficiência cardíaca, septicemia ou administração de alfa-adrenérgicos ou digitálicos (OLDENBURG et al., 2004). Outras causas citadas compreendem o choque de origem medular ou traumático, gastroenterites, hemoconcentração, pneumonia, placenta prévia e espasmo das artérias distais associado ao abuso de cocaína (MYERS; CLAGETT; VALENTINE, 1996). Além disso, uma variedade de doenças intestinais inflamatórias frequentemente pode levar a episódios de isquemia, como a Doença de Crohn e a isquemia aguda mesentérica (HAGLUND; BERGQVIST, 1999; THORNTON; SOLOMON, 2002). A isquemia de vasos intestinais também é bastante comum em pacientes hospitalizados, especialmente aqueles que estão em unidades de terapia intensiva (OLDENBURG et al., 2004).

Não por acaso, o fenômeno isquêmico agudo intestinal cursa com altas taxas de mortalidade, em torno de 70% dos casos (OTTINGER, 1978). Como se trata de um quadro abrupto, e principalmente nos casos de embolia, não há tempo para o desenvolvimento de uma rede de circulação colateral que seja suficiente para manter nem mesmo o metabolismo mínimo intestinal (HANSEN; OIGAARD, 1976).

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

Com a falta do fluxo sanguíneo, o tecido intestinal precisa utilizar as vias alternativas, anaeróbias para a reposição de ATP, para manter o metabolismo mínimo que mantém a função e a homeostase celular. Tais mecanismos são precários e geralmente eficientes por

apenas algumas horas, além de cobrar um preço alto ao tecido produzindo substâncias potencialmente nocivas (LAMMERS et al., 2003; SCHOENBERG; FREDHOLM; HAGLUND, 1985).

Essas alterações são agravadas ainda mais com a reperfusão, pois esta desencadeia o acúmulo de radicais livres, que atacam e lesam as membranas celulares, atraem neutrófilos e estimulam a liberação de mediadores inflamatórios sistêmicos (HORTON; WALKER, 1993; MYERS; HERNANDEZ, 1994). Dentre os mediadores inflamatórios liberados, temos o fator de necrose tumoral α (TNF- α), ILs 1, 6 e 10 e o NO. Esses mediadores estão envolvidos na indução da lesão local e, uma vez disseminados, podem induzir disfunções inflamatórias em órgãos distantes (CARRICO et al., 1986; HARWARD et al., 1993). Cavriani et al. (2004) demonstraram que a obstrução da artéria mesentérica superior (AMS) por 45 minutos em ratos, seguida pelos períodos de reperfusão de 30 minutos, 2 e 4 horas (h), causava lesão aguda no pulmão. Estes autores observaram um aumento da atividade da mieloperoxidase (MPO) e da permeabilidade microvascular no pulmão e um aumento dos níveis do TNF no soro.

Concentrações elevadas de TNF- α no soro são encontradas durante a inflamação sistêmica, e sua inibição protege contra as respostas inflamatórias distantes e locais provocadas pela isquemia intestinal e reperfusão (I/R) (KOKSOY et al., 2001). O TNF- α também parece mostrar um papel regulador sobre a IL-10 e IL-1 β liberadas após a I/R (SOUZA et al., 2005).

O NO, que também é liberado após a I/R, contribui na resposta inflamatória sistêmica, hipotensão e pode ser liberado na lesão pulmonar aguda (LIU; WARD; DUBICK, 2003; SQUADRITO et al., 1994; WANG et al., 2001). Negativamente o NO modula a liberação de TNF- α e IL-1 β induzida pela I/R (LIU et al., 2000; LIU; XU; HOCK, 2001).

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

Dependendo do tempo e da intensidade da isquemia, quando o oxigênio é reintroduzido aos tecidos, a lesão tecidual pode ser exacerbada (MCCORD, 1985). Trabalhos têm demonstrado evidências de que a lesão dos tecidos não estaria somente limitada à

isquemia, podendo se estender ou agravar com a reperfusão (MEYER; SILVA, 1999; PINHEIRO et al., 1999). Parks et al. (1982) observaram que três horas de isquemia seguidas por uma hora de reperfusão determinava maior lesão na mucosa intestinal do que quatro horas de exclusiva isquemia.

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

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

Morfologicamente, necrose diferencia-se de apoptose, pois na necrose a célula aumenta o seu volume, há perda da integridade das membranas e extravasamento do conteúdo celular, o que pode causar inflamação no tecido adjacente. Enquanto que, na apoptose a célula diminui o seu perfil celular, seu núcleo condensa e há uma desintegração e formação de bolhas citoplasmáticas e “corpos apoptóticos”. Na apoptose são observados aspectos bioquímicos como a ativação de proteases (caspases) e a fragmentação oligonucleossomal do ácido desoxirribonucleico (DNA), na necrose estes eventos usualmente não estão presentes. Vários agentes podem induzir a necrose, no entanto, uma condição clássica de necrose é a isquemia que leva a uma depleção drástica de oxigênio, glicose e outros fatores tróficos e, evoca uma massiva morte de células endoteliais e/ou células não proliferativas, como por exemplo, neurônios (HUPPERTZ; FRANK; KAUFMANN, 1999; NIKOLETOPOULOU; PALIKARAS; TAVERNARAKIS, 2013; PROSKURYAKOV; KONOPLYANNIKOV; GABAI, 2003).

A ativação de receptores purinérgicos como o P2X7 (antes chamado P2Z) pelo ATP exógeno pode ser outro estímulo para a morte celular. Em determinadas células, o ATP pode induzir a formação de poros, via receptor P2X7 na membrana plasmática, levando a um aumento de íons intracelular, com desencadeamento de necrose e/ou apoptose e consequentemente morte celular (ALEXANDER; MATHIE; PETERS, 2009; PROSKURYAKOV; KONOPLYANNIKOV; GABAI, 2003; VANHOUTTE; HUMPHREY; SPEDDING, 1996).

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

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

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

Resultados do laboratório demonstraram que a isquemia da AMS com 4 h de reperfusão, acarretou alterações morfológicas nos neurônios dos plexos mioentérico e submucoso que expressavam o receptor P2X2, a NOS e a Calb (PAULINO et al., 2011) e o mesmo ocorreu nos períodos de 24 h e 7 dias de reperfusão (BOBNA, 2011). Protocolo com isquemia somente de vasos ileais tem demonstrado alterações dos neurônios entéricos após os períodos de 6 h, 24 h, 72 h e 1 semana de reperfusão (PALOMBIT et al., 2013).

Milano et al. (2008) observaram que a I/R aumentava a expressão do ácido ribonucléico mensageiro (mRNA) dos receptores purinérgicos P2X7 e P2Y2 em diferentes órgãos, como nos rins e nos pulmões, no entanto, não foi verificada alteração com diferença significativa no intestino. Isto pode ter ocorrido, devido a técnica empregada pelos autores, onde eles utilizaram o intestino como um todo, incluindo o SNE, camadas musculares e vilosidades.

Os autores Rivera et al. (2009) utilizaram a isquemia de artérias ileais por 60 minutos, e demonstraram aumento da área dos perfis dos neurônios de cobaias imunorreativos à NOS após 24 e 72 h de reperfusão. Outro trabalho dos autores Rivera et al. (2012) evidenciaram que a I/R em camundongos *knockouts* para a NOS foi mais deletério quando comparado ao camundongo normal, implicando que o NO produzido pela NOS possa ter um efeito protetor.

A I/R é um fenômeno comum que afeta milhões de pessoas no mundo todo. Porém, é evidente que a fisiopatologia bem como o tratamento de uma lesão isquêmica são eventos complexos e multifatoriais, e é necessário um amplo estudo sobre o tema. Constatada a importância e a complexidade dessa condição clínica, verificamos a necessidade de estudar os efeitos protetivos do antagonista do receptor P2X7, o BBG, sobre a isquemia intestinal com diferentes períodos de reperfusão.

CONCLUSÕES

Com base nos objetivos estabelecidos, na metodologia empregada e nos resultados obtidos, conclui-se que no íleo de ratos submetidos à I/R:

1. Foi confirmada a presença do receptor P2X7 nos neurônios inibitórios, excitatórios e sensoriais do plexo mioentérico nos grupos controle, sham 0 h, I/R 0 h, sham 24 dias, I/R salina 24 h, I/R BBG-50 24 h, I/R BBG-100 24 h, sham 14 dias, I/R salina 14 dias, I/R BBG-50 14 dias e I/R BBG-100 14 dias.
2. Não houve alteração do código químico nos grupos estudados.
3. Houve diminuição na densidade dos neurônios P2X7-ir, NOS-ir, NF-ir, ChAT-ir e anti-Hu-ir nos grupos isquêmicos com diferentes períodos de reperfusão e recuperação da densidade nos grupos com aplicação do BBG.
4. Houve alterações na área do perfil dos neurônios NOS-ir, ChAT-ir e NF-ir nos grupos isquêmicos, e recuperação nos grupos I/R BBG-50 24 h, I/R BBG-100 24 h, I/R BBG-50 14 dias e I/R BBG-100 14 dias.
5. Houve aumento da expressão do receptor P2X7 no grupo I/R salina 24 h.
6. Foram observadas alterações histológicas na parede intestinal no grupo I/R 0 h.
7. Houve aumento no número de neutrófilos nas diferentes camadas do intestino nos grupos submetidos à isquemia e diminuição nos grupos I/R BBG-50 e BBG-100.
8. Houve diminuição da atividade espontânea intestinal no grupo I/R 24 h e recuperação nos grupos I/R BBG-50 e BBG-100. Houve um maior relaxamento intestinal no grupo I/R salina 24 h e recuperação no grupo I/R BBG. E houve diminuição na contratilidade em resposta ao CC nos grupos I/R.
9. O antagonista BBG pareceu ser eficiente na proteção das diferentes classes neuronais, o que confirma a participação do receptor P2X7 na morte neuronal no modelo de isquemia e reperfusão intestinal e na recuperação da motilidade intestinal.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS*

- ABBRACCHIO, M. P.; BURNSTOCK, G.; VERKHRATSKY, A.; ZIMMERMANN, H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. **Trends Neurosci.**, v. 32, n. 1, p. 19-29, 2009.
- ABBRACCHIO, M. P.; BOEYNAEMS, J. M.; BARNARD, E. A.; BOYER, J. L.; KENNEDY, C.; MIRAS-PORTUGAL, M. T.; KING, B. F.; GACHET, C.; JACOBSON, K. A.; WEISMAN, G. A.; BURNSTOCK, G. Characterization of the UDP-glucose receptor (re-named here the P2Y₁₄ receptor) adds diversity to the P2Y receptor family. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 24, n. 2, p. 52-55, 2003.
- ABBRACCHIO, M. P.; BURNSTOCK, G. Purinergic signaling; pathophysiological roles. **Jpn. J. Pharmacol.**, v. 78, p. 113-145, 1998.
- ABBRACCHIO, M. P.; SAFFREY, M. J.; HÖPKER, V.; BURNSTOCK, G. Modulation of astroglial cell proliferation by analogues of adenosine and ATP in primary cultures of rat striatum. **Neuroscience**, v. 59, n. 1, p. 67-76, 1994.
- ALEXANDER, S. P. H.; MATHIE, A.; PETERS, J. A. Guide to Receptors and Channels (GRAC), 4th Edition. **Br. J. Pharmacol.**, v. 158, p. S1-S239, 2009.
- AUERBACH, L. Fernere vorläufige Mitteilung über den Nervenapparat des Darmes. **Arch. Pathol. Anat. Physiol.**, v. 30, p. 457-460, 1864.
- BALLABENI, V.; BAROCELLI, E.; BERTONI, S.; IMPICCIATORE, M. Alterations of intestinal motor responsiveness in a model of mild mesenteric ischemia/reperfusion in rats. **Life Sci.**, v. 71, p. 2025-2035, 2002.
- BERNE, R. M. Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. **Am. J. Physiol.**, v. 204, p. 317-322, 1963.
- BERTRAND, P. P.; KUNZE, W. A. A.; BORNSTEIN, J. C.; FURNESS, J. B.; SMITH, M. L. Analysis of the responses of myenteric neurons in the small intestine to chemical stimulation of the mucosa. **Am. J. Physiol.**, v. 273, p. G422-G435, 1997.
- BIAN, X.; BERTRAND, P. P.; BORNSTEIN, J. C. Descending inhibitory reflexes involve P2X receptor-mediated transmission from interneurons to motor neurons in guinea-pig ileum. **J. Physiol. (Lond.)**, v. 528, p. 551-560, 2000.
- BOARDER, M. R.; HOURANI, S. M. O. The regulation of vascular function by P2 receptors: multiple sites and multiple receptors. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 19, p. 99-107, 1999.
- BOBNA, A. R. M. **Efeitos da isquemia/reperfusão-intestinal sobre o receptor P2X₂ e neurônios entéricos do íleo de ratos**. 2011. 138 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Morfofuncionais) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Orientador: Profa. Dra. Patricia Castelucci.

*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: r referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

- BORNSTEIN, J. C.; HENDRIKS, R.; FURNESS, J. B.; TRUSSELL, D. C. Ramifications of the axons of AH-neurons injected with the intracellular marker biocytin in the myenteric plexus of the guinea pig small intestine. **J. Comp. Neurol.**, v. 314, p. 437-451, 1991.
- BORODY, T. J.; QUIGLEY, E. M.; PHILLIPS, S. F.; WIENBECK, M.; TUCKER, R. L.; HADDAD, A.; ZINSMEISTER, A. R. Effects of morphine and atropine on motility and transit in the human ileum. **Gastroenterology**, v. 89, n. 3, p. 562-570, 1985.
- BORZELLECA, J. F.; DEPUKAT, K.; HALLAGAN, J. B. Lifetime toxicity/ carcinogenicity studies of FD&C Blue No. 1 (brilliant blue FCF) in rats and mice. **Food Chem. Toxicol.**, v. 28, p. 221-234, 1990.
- BOYER, L.; GHOREISHI, M.; TEMPLEMAN, V.; VALLANCE, B. A.; BUCHAN, A. M.; JEVON, G.; JACOBSON, K. Myenteric plexus injury and apoptosis in experimental colitis. **Auton. Neurosc.**, v. 117, p. 41-53, 2005.
- BRANDÃO, M. C. S.; DE ANGELIS, R. C.; DE SOUZA, R. R.; LIBERTI, E. A. Effects of pre-and postnatal protein deprivation on the myenteric plexus of the small intestine: a morphometric study in weaning rats. **Nutr. Res.**, v. 23, p. 215-223, 2003.
- BREHMER, A.; GÖBEL, D.; FRIESER, M.; GRAF, M.; RADESPIEL-TRÖGER, M.; NEUHUBER, W. Experimental hypertrophy of myenteric neurones in the pig: a morphometric study. **Neurogastroenterol. Motil.**, v. 12, n. 2, p. 155-62, 2000.
- BROOKES, S. J. Classes of enteric nerve cells in the guinea-pig small intestine. *Anat. Rec.*, v. 262, p. 58-70, 2001.
- BROOKES, S. J.; MEEDENIYA, A. C.; JOBLING, P.; COSTA, M. Orally projecting interneurons in the guinea-pig small intestine. **J. Physiol.**, v. 505, p. 473-491, 1997.
- BROOKES, S. J.; SONG, Z. M.; STEELE, P. A.; COSTA, M. Identification of motor neurons to the longitudinal muscle of the guinea pig ileum. **Gastroenterology**, v. 103, p. 961-973, 1992.
- BROOKES, S. J.; STEELE, P. A.; COSTA, M. Calretinin immunoreactivity in cholinergic motor neurones, interneurons and vasomotor neurones in the guinea-pig small intestine. **Cell Tissue Res.**, v. 263, p. 471-481, 1991.
- BROOKES, S. J.; COSTA, M. Identification of enteric motor neurones which innervate the circular muscle of the guinea pig small intestine. **Neurosci. Lett.**, v. 118, p. 227-230, 1990.
- BROWN, J. F.; TEPPERMAN, B. L. Role of nitric oxide in hypoxia-induced colonic dysfunction in the neonatal rat. **Am. J. Physiol.**, v. 272, p. 760-769, 1997.
- BUCHTHAL, F.; FOLKOW, B. Interaction between acetylcholine and adenosine triphosphate in normal, curarised and denervated muscle. **Acta Physiol. Scand.**, v. 15, p. 150-160, 1948.

BURNSTOCK, G.; KRÜGEL, U.; ABBRACCHIO, M. P.; ILLES, P. Purinergic signalling: From normal behaviour to pathological brain function. **Progress in Neurobiology**, v. 95, p. 229-274, 2011.

BURNSTOCK, G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. **Physiol. Rev.**, v. 87, p. 659-797, 2007.

BURNSTOCK, G. Distribution and role of purinoreceptor subtypes. **Nucleos. Nucleotid.**, v. 10, p. 917-930, 1991.

BURNSTOCK, G.; KENNEDY, C. Is there a basis for distinguishing two types of P2-purinoceptor? **Gen. Pharmacol.**, v. 16, p. 433-440, 1985.

BURNSTOCK, G. A basis for distinguishing two types of purinergic receptor. In: STRAUB, R. W.; BOLIS, L. (Ed.). **Cell membrane receptors for drugs and hormones. A Multidisciplinary Approach**. New York: Raven Press, 1978. p. 107-118.

BURNSTOCK, G.; CAMPBELL, G.; BENNETT, M.; HOLMAN, M. E. Inhibition of the smooth muscle of the taenia coli. **Nature**, v. 200, p. 581-582, 1963.

CAPLAN, M. S.; HEDLUND, E.; HILL, N.; MACKENDRICK, W. The role of endogenous nitric oxide and platelet-activating factor in hypoxia-induced intestinal injury in rats. **Gastroenterol.**, v. 106, p. 346-352, 1994.

CARRICO, C. J.; MEAKINS, J. L.; MARSHALL, J. C.; FRY, D.; MAIER, R.V. Multiple-organ failure syndrome. **Arch. Surg.**, v. 121, p. 196-208, 1986.

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

CASTELUCCI, P.; ROBBINS, H. L.; POOLE, D. P.; FURNESS, J. B. The distribution of purine P2X2 receptors in the guinea pig enteric nervous system. **Histochem. Cell Biol.**, v. 117, p. 415-422, 2002a.

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

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

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

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

CHU, K.; YIN, B.; WANG, J.; PENG, G.; LIANG, H.; XU, Z.; DU, Y.; FANG, M.; XIA, Q.; LUO, B. Inhibition of P2X7 receptor ameliorates transient global cerebral ischemia/reperfusion injury via modulating inflammatory responses in the rat hippocampus. **J. Neuroinflammation.**, v. 18, p. 69, 2012.

CLAVIEN, P. A.; DURIG, M.; HARDER, F. Venous mesenteric infarction: a particular entity. **Br. J. Surg.**, v. 75, p. 252-258, 1988.

CLERC, N.; FURNESS, J. B.; BORNSTEIN, J. C.; KUNZE, W. A. A. Correlation of electrophysiological and morphological characteristics of myenteric neurons of the duodenum in the guinea-pig. **Neuroscience**, v. 82, p. 899-914, 1998a.

CLERC, N.; FURNESS, J. B.; LI, Z. S.; BORNSTEIN, J. C.; KUNZE, W. A. A. Morphological and immunohistochemical identification of neurons and their targets in the guinea-pig duodenum. **Neuroscience**, v. 86, p. 679-694, 1998b.

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

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

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

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

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

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

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

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

DI VIRGILIO, F.; CHIOZZI, P.; FALZONI, S.; FERRARI, D.; SANZ, J. M.; VENKETARAMAN, V.; BARICORDI, O. R. Cytolytic P2X purinoceptors. **Cell Death Differ.**, v. 5, n. 3, p. 191-199, 1998.

DÍAZ-HERNÁNDEZ, M.; DÍEZ-ZAERA, M.; SÁNCHEZ-NOGUEIRO, J.; GÓMEZ-VILLAFUERTES, R.; CANALS, J. M.; ALBERCH, J.; MIRAS-PORTUGAL, M. T.; LUCAS, J. J. Altered P2X7-receptor level and function in mouse models of Huntington's disease and therapeutic efficacy of antagonist administration. **FASEB J.**, v. 23, p. 1893-1906, 2009.

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

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

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

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

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

FERRARI, D.; LA SALA, A.; CHIOZZI, P.; MORELLI, A.; FALZONI, S.; GIROLOMONI, G.; IDZKO, M.; DICHMANN, S.; NORGAEUER, J.; DI VIRGILIO, F. The P2 purinergic receptors of human dendritic cells: identification and coupling to cytokine release. **FASEB J.**, v. 14, n. 15, p. 2466-2476, 2000.

FERRARI, D.; LOS, M.; BAUER, M. K.; VANDENABEELE, P.; WESSELBORG, S.; SCHULZE-OSTHOFF, K. P2Z purinoceptor ligation induces activation of caspases with distinct roles in apoptotic and necrotic alterations of cell death. **FEBS Lett.**, v. 447, p. 71-75, 1999.

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

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

FRANKE, H.; KRÜGEL, U.; ILLES, P. P2 receptors and neuronal injury. **Euro. Jour. Physiol.**, v. 452, p. 622-644, 2006.

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

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

FURNESS, J. B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 9, n. 5, p. 286-294, 2012.

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

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

FURNESS, J. B. Types of neurons in the enteric nervous system. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 81, p. 87-96, 2000.

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

FURNESS, J. B.; KUNZE, W. A.; BERTRAND, P. P.; CLERC, N.; BORNSTEIN, J. C. Intrinsic primary afferent neurons of the intestine. **Prog. Neurobiol.**, v. 54, p. 1-18, 1998.

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

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

FURNESS, J. B.; COSTA, M. **The enteric nervous system**. England: Churchill Livingstone, 1987.

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

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

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

GERSHON, M. D. **The second brain**. New York: HarperCollins Publishers Inc, 1998.

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

GIROTTI, P.; MISAWA, R.; PALOMBIT, K.; MENDES, C. E.; BITTENCOURT, J. C.; CASTELUCCI, P. Differential effects of undernourishment on subpopulations of rat enteric neurons. **Cell Tissue Res.**, v. 353, p. 367-380, 2013.

GLASGOW, I.; MATTAR, K.; KRANTIS, A. Rat gastroduodenal motility in vivo: involvement of NO and ATP in spontaneous motor activity. **Am. J. Physiol.**, v. 275, p. 889-96, 1998.

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

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

GRACE, P. A. Ischemia-reperfusion injury. **Br. J. Surg.**, v. 81, p. 637-647, 1994.

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

GUAN, Y.; WORRELL, R. T.; PRITTS, T. A.; MONTROSE, M. H. Intestinal ischemia-reperfusion injury: reversible and irreversible damage imaged in vivo. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, v. 297, p. 187-196, 2009.

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

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

HARWARD, T. R.; BROOKS, D. L.; FLYNN, T. C.; SEEGER, J. M. Multiple organ dysfunction after mesenteric artery revascularization. **J. Vasc. Surg.**, v. 18, p. 459-467, 1993.

HASSOUN, H. T.; WEISBRODT, N. W.; MERCER, D. W.; KOZAR., R. A.; MOODY, F. G.; MOORE, F. A. Inducible nitric oxide synthase mediates gut ischemia/reperfusion-induced ileus only after severe insults. **J. Surg. Res.**, v. 97, p. 150-154, 2001.

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

HIERHOLZER, C.; KALFF, J. C.; AUDOLFSSON, G.; BILLIAR, T. R.; TWEARDY, D. J.; BAUER, A. J. Molecular and functional contractile sequelae of rat intestinal ischemia/reperfusion injury. **Transplant.**, v. 68, p. 1244-1254, 1999.

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

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

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

HUMPHREYS, B. D.; VIRGINIO, C.; SURPRENANT, A.; RICE, J.; DUBYAK, G. R. Isoquinolines as antagonists of the P2X7 nucleotide receptor: high selectivity for the human versus rat receptor homologues. **Mol. Pharmacol.**, v. 54, p. 22-32, 1998.

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

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

IRNICH, D.; BURGSTAHLER, R.; BOSTOCK, H.; GRAFE, P. ATP affects both axons and Schwann cells of unmyelinated C fibres. **Pain**, v. 92, p. 343-350, 2001.

JIANG, L. H.; MACKENZIE, A. B.; NORTH, R. A. Surprenant A. Brilliant Blue G selectively blocks ATP-gated rat P2X7 receptors. **Mol. Pharmacol.**, v. 58, p. 82-88, 2000.

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

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

KALFF, J. C.; SCHRAUT, W. H.; SIMMONS, R. L.; BAUER A. J. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. **Ann. Surg.**, v. 228, p. 652-663, 1998.

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

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

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

KOKSOY, C.; KUZU, M. A.; KUZU, I.; ERGUN, H.; GURHAN, I. Role of tumour necrosis factor in lung injury caused by intestinal ischaemia-reperfusion. **Br. J. Surg.**, v. 88, p. 464-468, 2001.

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

KUNZE, W. A. A.; BORNSTEIN, J. C.; FURNESS, J. B. Identification of sensory nerve cells in a peripheral organ the intestine of a mammal. **Neuroscience**, v. 66, p. 1-4, 1995.

KUNZE, W. A. A.; FURNESS, J. B.; BERTRAND, P. P.; BORNSTEIN, J. C. Intracellular recording from myenteric neurons of the guinea-pig ileum that respond to stretch. **J. Physiol.**, v. 506, p. 827-842, 1998.

KUNZE, W. A. A.; CLERC, N.; BERTRAND, P. P.; FURNESS, J. B. Contractile activity in intestinal muscle evokes action potential discharge in guinea-pig myenteric neurons. **J. Physiol. (Lond.)**, v. 517, p. 547-561, 1999.

LAMMERS, K. M.; INNOCENTI, G.; VENTURI, A.; RIZZELLO, F.; HELWIG, U.; BIANCHI, G. P.; PEDRINI, L.; DI NINO, G.; GIONCHETTI, P.; CAMPIERI, M. The effect of transient intestinal ischemia on inflammatory parameters. **Int. J. Colorectal Dis.**, v. 18, n. 1, p. 78-85, 2003.

LANGLEY, J. N.; MAGNUS, R. Some observations of the movements of the intestine before and after degenerative section of the mesenteric nerves. **J. Physiol. (Lond.)**, v. 33, p. 34-51, 1905.

LAU, K.; MCLEAN, W. G.; WILLIAMS, D. P.; HOWARD, C. V. Synergistic interactions between commonly used food additives in a developmental neurotoxicity test. **Toxicol. Sci.**, v. 90, p. 178-187, 2006.

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

- LEE, H. Y.; BARDINI, M.; BURNSTOCK G. P2X receptor immunoreactivity in the male genital organs of the rat. **Cell Tissue Res.**, v. 300, p. 321-330, 2000.
- LI, P. L. The intramural nervous system of the small intestine with special reference to the innervation of the inner subdivision of its circular muscle. **J. Anat.**, v. 74, p. 348-359, 1940.
- LI, Q.; LUO X.; ZENG, W.; MUALLEN S. Cell-specific behavior of P2X7 receptors in mouse parotid acinar and duct cells. **J. Biol. Chem.**, v. 278, p. 47554-47561, 2003.
- LINDESTRÖM, L.; EKBLAD, E. Structural and neuronal changes in rat ileum after ischemia with reperfusion. **Dig. Dis. Sci.**, v. 49, p. 1212-1222, 2004.
- LIPPI, A.; SANTICIOLI, P.; CRISCUOLI, M.; MAGGI, C. A. Depolarization evoked co-release of tachykinins from enteric nerves in the guinea-pig proximal colon. **Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.**, v. 357, p. 245-251, 1998.
- LIU, P.; XU, B.; SPOKAS, E.; LAI, P. S.; WONG, P. Y. Role of endogenous nitric oxide in TNF-alpha and IL-1beta generation in hepatic ischemia-reperfusion. **Shock**, v. 13, p. 217-223, 2000.
- LIU, P.; XU, B.; HOCK, C. E. Inhibition of nitric oxide synthesis by L-name exacerbates acute lung injury induced by hepatic ischemia-reperfusion. **Shock**, v. 16, p. 211-217, 2001.
- LIU, L. M.; WARD, J. A.; DUBICK, M. A. Hemorrhage-induced vascular hyporeactivity to norepinephrine in select vasculatures of rats and the roles of nitric oxide and endothelin. **Shock**, v. 19, p. 208-214, 2003.
- MAKHLOUF, G. M.; GRIDER, J. R. Nonadrenergic noncholinergic inhibitory transmitters of the gut. **News Physiol. Sci.**, v. 8, p. 196-199, 1993.
- MARESE, A. C.; DE FREITAS, P.; NATALI, M. R. Alterations of the number and the profile of myenteric neurons of Wistar rats promoted by age. **Auton Neurosci.** v. 137, n. 1-2, p. 10-8, 2007.
- MARTEAU, F.; LE POUL, E.; COMMUNI, D.; COMMUNI, D.; LABOURET, C.; SAVI, P.; BOEYNAEMS, J. M.; GONZALEZ, N. S. Pharmacological characterization of the human P2Y13 receptor. **Mol. Pharmacol.**, v. 64, n. 1, p. 104-12, 2003.
- MARTINEZ, J. P.; HOGAN, G. J. Mesenteric ischemia. **Emerg. Med. Clin. North Am.**, v. 22, p. 909-28, 2004.
- MASSBERG, S.; MESSMER, K. The nature of ischemia/reperfusion injury. **Transplant. Proc.**, v. 30, p. 4217-4223, 1998.
- MATINI, P.; MAYER, B.; PELLEGRINI, M. S. F. Neurochemical differentiation of rat enteric neurons during pre- and postnatal life. **Cell Tissue Res.**, v. 288, p. 11-23, 1997.
- MCCORD, J. M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. **N. Engl. J. Med.**, v. 312, p. 159-63, 1985.

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

MENDES, C. E. **Estudo das células gliais entéricas imunorreativas aos receptores 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. Orientador: Profa. Dra. Patricia Castelucci.

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

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

MISAWA, R.; GIROTTI, P. A.; MIZUNO, M. S.; LIBERTI, E. A.; FURNESS, J. B CASTELUCCI, P. Effects of protein deprivation and re-feeding on the P2X2-receptor- ileum enteric neurons. **World J. Gastroenterol. V.** 16 p, 3651-63, 2010.

MIZUNO, M. S.; CRISMA, A. R.; BORELLI, P.; CASTELUCCI, P. Expression of the P2X(2) receptor in different classes of ileum myenteric neurons in the female obese ob/ob mouse. **World J. Gastroenterol.**, v. 18, p. 4693-4703, 2012.

MYERS, S. I.; HERNANDEZ, R. Leukotrien C4 regulation of splanchnic blood flow during ischemia. **Am. J. Surg.**, v. 167, p. 566-569, 1994.

MYERS, S. I.; CLAGETT. G. P.; VALENTINE, R. J. Chronic intestinal ischemia caused by intravenous cocaine use: report of two cases and review of the literature. **J. Vasc. Surg.**, v. 23, p. 724, 1996.

NICHOLAS, R. A. Identification of the P2Y(12) receptor: a novel member of the P2Y family of receptors activated by extracellular nucleotides. **Mol. Pharmacol.**, v. 60, n. 3, p. 416-420, 2001.

NIKOLETOPOULOU, V.; PALIKARAS, M. M. K.; TAVERNARAKIS, N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. **BBA Mol. Cel. Res.**, 2013. In press.

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

NORTH, R. A.; SURPRENANT, A. Pharmacology of cloned P2X receptors. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 40, p. 563-580, 2000.

O'GRADY, G.; GHAMBIR, S.; KOELMEYER, T. D. Death by midgut infarction: clinical lessons form 88 post-mortems in Auckland, New Zealand. **ANZ J. Surg.**, v. 79, p. 38-41, 2009.

O'REILLY, B. A.; KOSAKA, A. H.; CHANG, T. K.; FORD, A. P.; POPERT, R.; RYMER, J. M.; MCMAHON, S. B. A quantitative analysis of purinoceptor expression in human fetal and adult bladders. **J. Urol.**, v. 165, p. 1730-1734, 2001.

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

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

OTTINGER, L. W. The surgical management of acute occlusion of the superior mesenteric artery. **Ann. Surg.**, v. 188, p. 721, 1978.

PALOMBIT, K.; MENDES, C. E.; TAVARES DE LIMA, W.; CASTELUCCI, P. Effects of ischemia and reperfusion on subpopulations of rat enteric neurons expressing the P2X7 receptor. **Dig. Dis. Sci.**, v. 58, p. 3429-3439, 2013.

PARK, M.; PARK, H. R.; KIM, S. J.; KIM, M. S.; KONG, K. H.; KIM, H. S.; GONG, E. J.; KIM, M. E.; KIM, H. S.; LEE, B. M.; et al. Risk assessment for the combinational effects of food color additives: neural progenitor cells and hippocampal neurogenesis. **J. Toxicol. Environ. Health**, v. 72, p. 1412-1423, 2009.

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

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. **Dig. Dis. Sci.**, v. 56, n. 8, p. 2262-2275, 2011.

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

PENG, W.; COTRINA, M. L.; HAN, X.; YU, H.; BEKAR, L.; BLUM, L.; TAKANO, T.; TIAN, G. F.; GOLDMAN, S. A.; NEDERGAARD, M. Systemic administration of an antagonist of the ATP-sensitive receptor P2X₇ improves recovery after spinal cord injury. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA**, v. 106, p. 12489-12493, 2009.

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

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

PINHEIRO, B. V.; HOLANDA, M. A.; ARAÚJO, F. G.; ROMALDINI, H. Lesão pulmonar de reperfusão. **J. Pneumol.**, v. 25, n. 2, p. 124-136, 1999.

POMPOLO, S.; FURNESS, J. B. Quantitative analysis of inputs to somatostatin-immunoreactive descending interneurons in the myenteric plexus of the guinea-pig small intestine. **Cell Tissue Res.**, v. 294, n. 2, 219-226, 1998.

POMPOLO, S.; FURNESS, J. B. Ultrastructure and synaptology of neurons immunoreactive for gamma-aminobutyric acid in the myenteric plexus of the guinea pig small intestine. **J. Neurocytol.**, v. 19, n. 4, p. 539-549, 1990.

POOLE, D. P.; CASTELUCCI, P.; ROBBINS, H. L.; CHIOCCHETTI, R.; FURNESS J. B. The distribution of P2X3 purine receptor subunits in the guinea-pig enteric nervous system. **Auton. Neurosci.**, v. 101, p. 39-47, 2002.

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

PROSKURYAKOV, S. Y. A.; KONOPLYANNIKOV, A. G.; GABAI, V. L. Necrosis: a specific form of programmed cell death? **Exper. Cell Res.**, v. 283, p. 1-16, 2003.

QU, Z. D.; THACKER, M.; CASTELUCCI, P.; BAGYÁNSZKI, M.; EPSTEIN. M. L.; FURNESS, J. B. Immunohistochemical analysis of neuron types in the mouse small intestine. **Cell Tissue Res.**, v. 334, p. 147-161, 2008.

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

RAGY, M.; ELBASSUONI, E. The role of nitric oxide and L-type calcium channel blocker in the contractility of rabbit ileum in vitro. **J. Physiol. Biochem.**, v. 68, p. 521-528, 2012.

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

REMY, M. et al. An in vivo evaluation of Brilliant Blue G in animals and humans. **Br. J. Ophthalmol.**, v. 92, p. 1142-1147, 2008.

RIBEIRO, M. E.; YOSHIDA, W. B. Reperfusion injury after intestinal ischemia: pathophysiology and experimental models. **J. Vasc. Br.**, v. 4, p. 183-194, 2005.

RIVERA, L. R.; PONTELL, L.; CHO, H. J.; CASTELUCCI, P.; THACKER, M.; POOLE, D. P.; FRUGIER, T.; FURNESS, J. B. Knock out of neuronal nitric oxide synthase exacerbates intestinal ischemia/reperfusion injury in mice. **Cell Tis. Res.**, v. 349, p. 565-576, 2012.

RIVERA, L. R.; THACKER, M.; PONTELL, L.; CHO, H. J.; FURNESS, J. B. Deleterious effects of intestinal ischemia/reperfusion injury in the mouse enteric nervous system are associated with protein nitrosylation. **Cell Tis. Res.**, v. 344, p. 111-123, 2011.

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

RODRIGUEZ, R.; VENTURA-MARTINEZ, R.; SANTIAGO-MEJIA, J.; AVILA-COSTA, M. R.; FORTOUL, T. I. Altered responsiveness of the guinea-pig isolated ileum to smooth muscle stimulants and to electrical stimulation after in situ ischemia. **Br. J. Pharmacol.**, v. 147, n. 4, p. 371-378, 2006.

ROMANO, S.; ROMANO, L.; GRASSI, R. Multidetector row computed tomography findings from ischemia to infarction of the large bowel. **Eur. J. Radiol.**, v. 61, p. 433-434, 2007.

RYU, J. K.; MCLARNON, J. G. Block of purinergic P2X(7) receptor is neuroprotective in an animal model of Alzheimer's disease. **Neuroreport**, v. 19, p. 1715-1719, 2008.

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

SANT'ANA, M.; MIRANDA, N. M. H.; DE SOUZA, R. R.; MOLINARI, S. L. Morphological and quantitative study of the myenteric plexus of the ascending colon of rats subjected to proteic desnutrition. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 55, n. 4, p. 687-695, 1997.

SANTER, R. M.; BAKER, D. M. Enteric neuron numbers and sizes in Auerbach's plexus in the small and large intestine of adult and aged rats. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 25, p. 59-67, 1988.

SAVIDGE, T. C.; NEWMAN, P.; POTHOUKAKIS, C.; RUHL, A.; NEUNLIST, M.; BOURREILLE, A.; HURST, R.; SOFRONIEW, M. V. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione. **Gastroenterology**, v. 132, p. 1344-1358, 2007.

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

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

SCHOENBERG, M. H.; FREDHOLM, B. B.; HAGLUND, U. Studies on the oxygen radical mechanism involved in the small intestinal reperfusion damage. **Acta Physiol. Scand.**, v. 124, p. 581-589, 1985.

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

SCOARIS, C. R.; RIZO, G. V.; ROLDI, L. P.; DE MORAES, S. M.; DE PROENÇA, A. R.; PERALTA, R. M.; NATALI, M. R. Effects of cafeteria diet on the jejunum in sedentary and physically trained rats. **Nutrition.**, v. 26, n. 3, p. 312-320, 2010.

SHIMOJIMA, N.; NAKAKI, T.; YASUHIDE, M.; KEN, H., HIROSHI, O.; MASATOSHI, H.; MASAKI, K. Interstitial Cells of Cajal in Dysmotility in Intestinal Ischemia and Reperfusion Injury in Rats. **J. Surg. Res.**, v. 135, p. 255-261, 2006.

SIMMY, T.; ANUP, R.; PRABHU, R.; BALASUBRAMANIAN, K. A. Effect of surgical manipulation of the rat intestine on enterocyte populations. *Surg.*, v. 130, p. 479-88, 2001.

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

SLATER, M.; BARDEN, J. A.; MURPHY, C. R. The purinergic calcium channels P2X1,2,5,7 are down-regulated while P2X3,4,6 are up-regulated during apoptosis in the ageing rat prostate. *Histochem. J.*, v. 32, n. 9, p. 571-580, 2000b.

SLONE, E. A.; POPE, M. R.; ROTH, M.; WELTI, R. FLEMING, S. D. TLR9 is dispensable for intestinal ischemia/reperfusion-induced tissue damage. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.*, v. 1, p. 124-135, 2012.

SMUTS, M. S. Rapid nasal pit formation in mouse embryos stimulated by ATP-containing medium. *J. Exp. Zool.*, v. 216, p. 409-414, 1981.

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

SOLINI, A.; CHIOZZI, P.; FALZONI S. High glucose modulates P2X7 receptor-mediated function in human primary fibroblasts. *Diabetologia*, v. 43, p. 1248-1256, 2000.

SOLLE, M.; LABASI, J.; PERREGAUX, D. G.; STAM, E.; PETRUSHOVA, N.; KOLLER, B. H.; GRIFFITHS, R. J.; GABEL, C. A. Altered cytokine production in mice lacking P2X(7) receptors. *J. Biol. Chem.*, v. 276, n. 1, p. 125-132, 2001.

SONG, Z. M.; BROOKES, S. J.; COSTA, M. All calbindin-immunoreactive myenteric neurons project to the mucosa of the guinea-pig small intestine. *Neurosci. Lett.*, v. 180, p. 219-222, 1994a.

SOUZA, D. G.; GUABIRABA, R.; PINHO, V.; BRISTOW, A.; POOLE, S.; TEIXEIRA, M. M. IL-1Y driven endogenous IL-10 production protects against the systemic and local acute inflammatory response following intestinal reperfusion injury. *J. Immunol.*, v. 170, p. 4759-4766, 2005.

SPENCER, N. J.; WALSH, M.; SMITH, T. K. Purinergic and cholinergic neuro-neuronal transmission underlying refl exes activated by mucosal stimulation in the isolated guinea-pig ileum. *J. Physiol. (Lond.)*, v. 522, p. 321-331, 2000.

SPERLÁGH, B.; VIZI, E. S.; WIRKNER, K.; ILLES, P. P2X7 receptors in the nervous system. *Prog. Neurobiology*, v. 78, p. 327-346, 2006.

SPERLÁGH, B.; KOFALVI, A.; DEUCHARS, J. Involvement of P2X7 receptors in the regulation of neurotransmitter release in the rat hippocampus. *J. Neurochem.*, v. 81, p. 1196-211, 2002.

SQUADRITO, F.; ALTAVILLA, D.; CANALE, P.; IOCLANO, M.; CAMPO, G. M.; AMMENDOLIA, L.; FERLITO, M.; ZINGARELLI, B.; SQUADRITO, G.; SAITTA, A.; et al. Participation of tumor necrosis factor and nitric oxide in the mediation of vascular dysfunction in splanchnic artery occlusion shock. **Br. J. Pharmacol.**, v. 113, p. 1153-1158, 1994.

STARK, M. E.; SZURSZEWSKI, J. H. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. **Gastroenterology**, v. 103, n. 6, p. 1928-1949, 1992.

STEELE, P. A.; BROOKES, S. J.; COSTA, M. Immunohistochemical identification of cholinergic neurons in the myenteric plexus of guinea-pig small intestine. **Neuroscience**, v. 45, p. 227-239, 1991.

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

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

TAHA, M. O.; MIRANDA-FERREIRA, R.; PAEZ, R. P.; SIMÕES, R. S.; BOIN, H. C.; MARTINS, I. A.; VERSAGE, P. F.; SILVA, H. F.; PENZO, L. D.; FAGUNDES, A. L.; OLIVEIRA, I.; CARICATI-NETO, A.; MONTEIRO, H. P. Role of L-arginine, a substrate of nitric oxide biosynthesis, on intestinal ischemia-reperfusion in rabbits. **Transplant. Proc.**, v. 42, p. 448-450, 2010.

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

TAKAHASHI, A.; TOMOMASA, T.; KANEKO, H.; WATANABE, T.; TABATA, M.; MORIKAWA, H.; TSUCHIDA, Y.; KUWANO, H. Intestinal motility in an in vivo rat model of intestinal ischemia-reperfusion with special reference to the effects of nitric oxide on the motility changes. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v. 33, p. 283-288, 2001.

TAKIZAWA, Y.; KISHIMOTO, H.; KITAZATO, T.; ISHIZAKA, H.; KAMIYA, N.; ITO, Y.; TOMITA, M.; HAYASHI, M. Characteristics of reversible absorption-enhancing effect of sodium nitroprusside in rat small intestine. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 49, p. 664-670, 2013.

TASSELL, W.; SLATER, M.; BARDEN, J. A.; MURPHY, C. R. Endometrial cell death during early pregnancy in the rat. **Histochem. J.**, v. 32, p. 373-379, 2000.

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

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

TOUMI, F.; NEUNLIST, M.; CASSAGNAU, E.; PAROIS, S.; LABOISSE, C. L.; GALMICHE, J. P.; JARRY, A. Human submucosal neurones regulate intestinal epithelial cell proliferation: evidence from a novel co-culture model. **Neurogastroenterol. Motil.**, v. 15, p. 239-242, 2003.

TRAN, L.; GREENWOOD-VAN MEERVELD, B. In a non-human primate model, aging disrupts the neural control of intestinal smooth muscle contractility in a region-specific manner. **Neurogastroenterol. Motil.**, v. 26, p. 410-418, 2014.

VANDERWINDEN, J. M.; TIMMERMANS, J. P.; SCHIFFMANN, S. N. Glial cells, but not interstitial cells, express P2X7, an ionotropic purinergic receptor, in rat gastrointestinal musculature. **Cell Tissue Res.**, v. 312, n. 2, p. 149-154, 2003.

VANHOUTTE, P. M.; HUMPHREY, P. P. A.; SPEDDING, M. X. International Union of Pharmacology recommendation for nomenclature of new receptor subtypes. **Pharmacol. Rev.**, v. 48, p. 1-2, 1996.

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

VULCHANOVA, L.; ARVIDSSON, U.; RIEDHL, M.; WANG, J.; BUELL, G.; SUPRENTANT, A.; NORTH, R. A. Differential distribution of two ATP-gated ion channels P2x receptors determined by immunohistochemistry. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 93, p. 8063-8067, 1996.

WANG, Y.; XU, H.; MIZOGUCHI, K.; OE, M.; MAETA, H. Intestinal ischemia induces late preconditioning against myocardial infarction: a role for inducible nitric oxide synthase. **Cardiovasc. Res.**, v. 49, p. 391-398, 2001.

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.

WILDMAN, S. S.; BROWN, S. G.; RAHMAN, M.; NOEL, C. A.; CHURCHILL, L.; BURNSTOCK, G.; UNWIN, R. J.; KING, B. F. Sensitization by extracellularCa(2+) of rat P2X(5) receptor and its pharmacological properties compared with rat P2X(1). **Mol. Pharmacol.**, v. 62, p. 957-966, 2002.

YANO, K.; HOSOKAWA, K.; HATA, Y. Quantitative morphology of Auerbach's plexus in rat intestinal wall undergoing ischemia. **J. Reconstr. Microsurg.**, v. 13, n.4, p. 297-301, 1997.

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

YOUNG, H. M.; FURNESS, J. B.; POVEY, J. M. Analysis of connections between nitric oxide synthase neurons in the myenteric plexus of the guinea-pig small intestine. **J. Neurocytol.**, v. 24, p. 257-263, 1995.