

University of Groningen

Lung inflammation after brain death

Yamamoto Ricardo da Silva, Fernanda

DOI:
[10.33612/diss.192987985](https://doi.org/10.33612/diss.192987985)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Yamamoto Ricardo da Silva, F. (2021). *Lung inflammation after brain death: sex differences and treatment strategies*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.192987985>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Appendices

List of abbreviations

Lijst van afkortingen

Lista de abreviaturas

List of contributing authors

List of publications

Acknowledgements

Agradecimientos

About the Author

List of abbreviations

AKT - protein kinase B	I/R – ischemia and reperfusion
AP - activator protein	ICAM - intercellular adhesion molecule
ATP - adenosine triphosphate	IL - interleukin
BD – brain death	iNOS - inducible nitric oxide syntase
C5b-9 - membrane attack complex	MAPKs - mitogen-activated protein kinase family
CINC - cytokine-induced neutrophil chemoattractant	MCP - monocyte chemoattractant protein
DCD - donation after circulatory death	MIP - macrophage inflammatory protein
DBD - donation after brain death	NO - nitric oxide
DNA - deoxyribonucleic acid	NOS - nitric oxide synthase
E2 – 17 β -estradiol	NF - nuclear factor
eNOS - endothelial nitric oxide syntase	OVx - ovariectomized
ER - estrogen receptors	PI3K - phosphoinositide 3-kinase
ERE - estrogen response element	PEEP - positive end-expiratory pressure
ERK – extracellular-signal-regulated kinase	PGD - primary graft dysfunction
EVLP - <i>ex vivo</i> lung perfusion	PGF - primary graft failure
FSH - female sex hormones	ROS - reactive oxygen species
G-CSF - granulocyte colony-stimulating factor	SP-1 - specificity protein 1
GPER - G protein-coupled estrogen receptor	TNF - tumor necrosis factor
GRO α - growth-regulated oncogene alpha	VCAM - vascular adhesion molecules
	VEGF - vascular endothelial growth factor

Lijst van afkortingen

- AKT - proteïne kinase B
- C5b-9 - membrane attack complex
- CINC - granulocyt-kolonie stimulerende factor
- DCD - deceased circulatory death
- eNOS – endotheliaal stikstofoxidesynthase
- ER - oestradiol receptor
- ERK – signaal gerelateerde kinase
- EVLP - *ex vivo* longperfusie
- G-CSF - granulocyten koloniestimulerende factoren
- GPER - G-eiwit-gekoppelde oestrogenreceptor
- HD - hoewel hersendood
- ICAM - intercellulair adhesiemolecuul
- IL - interleukine
- iNOS – induceerbare stikstofoxidesynthase
- I/R - ischemie en reperfusie
- MAPK - mitogeen-geactiveerde proteïne kinase
- MIP - macrofaag inflammatoire eiwit
- NF- nuclearfactor
- NO - nitric oxide
- OVx – ovariëctomie
- PI3K - fosfatidylinositol 3-kinase
- PGF - primair transplantaatfalen
- ROS - reactieve zuurstofspecie
- TNF - tumornecrosefactor
- VCAM - vasculair celadhesiemolecuul
- VEGF - vasculaire endotheliale groeifactor

Lista de abreviaturas

- AKT – proteína quinase B
- C5b-9 - complexo de ataque à membrana
- CINC - citocina indutora de quimioatração em neutrófilos
- DPE - disfunção primária do enxerto
- eNOS – sintase de óxido nítrico endotelial
- ER - receptor de estradiol
- ERO - espécies reativas do oxigênio
- ERK – proteína quinase regulada por sinal extracelular
- G-CSF - fator estimulante de colônias granulocíticas
- GPER - receptor de estrogênio acoplado à proteína G
- I/R - isquemia e reperfusão
- ICAM - molécula de adesão intercelular
- IL - interleucina
- iNOS - sintase de óxido nítrico induzida
- MAPK - proteína cinase ativada por mitógeno
- ME – morte encefálica
- MIP - proteína quimioatraente de monócitos
- NF – fator nuclear
- NO – óxido nítrico
- PEPEV - perfusão pulmonar *ex vivo*
- PI3K - fosfatidilinositol-3-quinase
- OVx - ovariectomizadas
- TNF - fator de necrose tumoral
- VCAM - molécula de adesão vascular
- VEGF - fator de crescimento endotelial vascular

List of contributing authors

Ana Cristina Breithaupt-Faloppa¹

Ana Luisa de Oliveira Bonnano Abid¹

Cristiano de Jesus Correia¹

Henri G D Leuvenink²

Lucas Ferreira da Anunciação¹

Luiz Felipe Pinho Moreira¹

Marcelo Luiz Peixoto Sobra¹

Marina Vidal dos Santos¹

Petra J Ottens²

Raphael dos Santos Coutinho e Silva¹

Roberto Armstrong Junior^{1,2}

Sueli Gomes Ferreira¹

Yanira Riffo-Vasquez³

¹Laboratorio de Cirurgia Cardiovascular e Fisiopatologia da Circulação (LIM-11), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Instituto do Coração (InCor), São Paulo, Brazil.

²Department of Surgery, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

³Sackler Institute of Pulmonary Pharmacology, Institute of Pharmaceutical Sciences, King's College London, London, UK

List of publications

- ✓ **Ricardo-da-Silva FY**, Armstrong-Jr R, Vidal-Dos-Santos M, Correia CJ, Coutinho E Silva RDS, Anunciação LFD, Moreira LFP, Leuvenink HGD, Breithaupt-Faloppa AC. Long-term lung inflammation is reduced by estradiol treatment in brain dead female rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021 Aug 16;76:e3042. doi: 10.6061/clinics/2021/e3042. PMID: 34406272; PMCID: PMC8341046.
- ✓ Armstrong-Jr R, **Ricardo-da-Silva FY**, Vidal-Dos-Santos M, Correia CJ, Anunciação LF, Coutinho E Silva RDS, Moreira LFP, Leuvenink HGD, Breithaupt-Faloppa AC. Protective role of 17 β -estradiol treatment in renal injury on female rats submitted to brain death. *Ann Transl Med*. 2021 Jul;9(14):1125. doi: 10.21037/atm-21-1408. PMID: 34430566; PMCID: PMC8350685.
- ✓ **Ricardo-da-Silva FY**, Fantozzi ET, Rodrigues-Garbin S, Domingos HV, Oliveira-Filho RM, Vargaftig BB, Riffo-Vasquez Y, Breithaupt-Faloppa AC, Tavares-de-Lima W. Estradiol prevented intestinal ischemia and reperfusion-induced changes in intestinal permeability and motility in male rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021 Apr 26;76:e2683. doi: 10.6061/clinics/2021/e2683. PMID: 33909827; PMCID: PMC8050597.
- ✓ Santana FPR, **Ricardo-da-Silva FY**, Fantozzi ET, Pinheiro NM, Tibério IFLC, Moreira LFP, Prado MAM, Prado VF, Tavares-de-Lima W, Prado CM, Breithaupt-Faloppa AC. Lung Edema and Mortality Induced by Intestinal Ischemia and Reperfusion Is Regulated by VACHT Levels in Female Mice. *Inflammation*. 2021 Mar 14. doi: 10.1007/s10753-021-01440-z. Epub ahead of print. PMID: 33715111.
- ✓ Armstrong-Jr R, **Ricardo-da-Silva FY**, Correia CJ, Vidal-Dos-Santos M, da Anunciação LF, Coutinho E Silva RS, Moreira LFP, Leuvenink HGD, Breithaupt-Faloppa AC. Treatment with 17 β -estradiol protects donor heart against brain death effects in female rat. *Transpl Int*. 2020 Oct;33(10):1312-1321. doi: 10.1111/tri.13687. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32621784.
- ✓ **Ricardo-da-Silva FY**, Armstrong R Jr, Vidal-Dos-Santos M, Correia CJ, Coutinho E Silva RDS, da Anunciação LF, Moreira LFP, Leuvenink HGD, Breithaupt-Faloppa AC. 17 β -Estradiol Treatment Protects Lungs Against Brain Death Effects in Female Rat Donor. *Transplantation*. 2021 Apr 1;105(4):775-784. doi: 10.1097/TP.0000000000003467. PMID: 33031230.
- ✓ Correia CJ, Coutinho E Silva RDS, Soares RGF, Armstrong R Jr, **Ricardo-da-Silva FY**, Sannomiya P, Breithaupt-Faloppa AC, Moreira LFP. Hypertonic saline reduces cell infiltration into the lungs after brain death in rats. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020 Apr;61:101901. doi: 10.1016/j.pupt.2020.101901. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32044433.
- ✓ Correia CJ, **Ricardo da Silva FY**, Armstrong R Junior, Vidal Dos Santos M, da Anunciação LF, Sobral MLP, Coutinho E Silva RDS, Leuvenink HGD, Breithaupt-Faloppa AC, Moreira LFP. Sex differences in the coagulation process and microvascular perfusion induced by brain death in rats. *Transpl Int*. 2020 Sep 5. doi: 10.1111/tri.13731. Epub ahead of print. PMID: 32890430.
- ✓ Bonnano Abib ALO, Correia CJ, Armstrong-Jr R, **Ricardo-da-Silva FY**, Ferreira SG, Vidal-Dos-Santos M, Moreira LFP, Riffo-Vasquez Y, Breithaupt-Faloppa AC. The influence of female sex hormones on lung inflammation after brain death - an experimental study. *Transpl Int*. 2019 Nov 29. doi: 10.1111/tri.13550. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31701582.

- ✓ Thais Fantozzi E, Rodrigues-Garbin S, **Yamamoto Ricardo-da-Silva F**, Oliveira-Filho RM, Spina D, Tavares-de-Lima W, Riffo-Vasquez Y. Acute lung injury induced by intestinal ischemia and reperfusion is altered in obese female mice. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018 Apr;49:54-59. doi: 10.1016/j.pupt.2018.01.005. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29337267.
- ✓ Fantozzi ET, Breithaupt-Faloppa AC, **Ricardo-da-Silva FY**, Rodrigues-Garbin S, Romero DC, da Silva Rodrigues A, Riffo-Vasquez Y, Tavares-de-Lima W. Estradiol mediates the long-lasting lung inflammation induced by intestinal ischemia and reperfusion. *J Surg Res.* 2018 Jan;221:1-7. doi: 10.1016/j.jss.2017.07.038. PMID: 29229114.
- ✓ **Ricardo-da-Silva FY**, Fantozzi ET, Rodrigues-Garbin S, Oliveira-Filho RM, Vargaftig BB, Breithaupt-Faloppa AC, Tavares de Lima W. Estradiol Modulates Local Gut Injury Induced by Intestinal Ischemia-Reperfusion in Male Rats. *Shock.* 2017 Oct;48(4):477-483. doi: 10.1097/SHK.0000000000000873. PMID: 28915217.

Acknowledgements

This has been a long journey, one I did not picture how it would have turned out. However, I guess life has a way of surprising us and looking back, I am happy with the results. They say the best part of life is the journey we take and this was one to remember. The PhD would not have been possible if it was not for the amazing people I had with me along the way. I want to thank them all for being a part of this PhD and helping me through it all, even unknowingly.

Ana, thank you for believing in me and for always pushing me to go further with research. You were and always will be a source of inspiration to me. Thank you for all the advice, teachings and discussions. I had a lot of luck to receive your invitation to start my PhD, which ended up growing so much, creating so many opportunities that I had not imagined in the beginning. Thank you also for all the fun moments of conversations about books, pets and recipes. I hope we can have many other scientific conversations in the future.

Henri Leuvenink, thank you so much for the opportunity to go all the way to the north of the Netherlands to learn so much. Thank you for giving all the support to do my PhD in the laboratory, always assuring me that it would work out even after our many obstacles. It was a huge growing experience that I will treasure with care.

Prof. Luiz Felipe, thank you firstly for accepting me as part of LIM11. It has always been an incredible experience to have your expertise and having you to guide me in many research decisions. Not only in statistical analysis, but also in writing articles, discussing our results or planning the double degree PhD. I always feel more confident knowing I can count on your insight.

Wothan, thank you for your contributions and all I have learned in my Masters degree, it was an experience that prepared me to fly higher in my PhD.

Roberto, my project partner and double degree. Who said a PhD lasts only 4 years did not have us in mind. Thank you so much for accompanying me in this adventure in research, bringing your hilarious comments and care so we could conquer all unexpected obstacles we found in the way.

Marina, who has been with me since the beginning of the PhD, thank you for the support in my experiments and analyses. You were part of the beginning of this study and now it is

future with your own PhD project. I am very proud to help your scientific career. Raphael Coutinho, thank you for all your calm and assurance that the intravital microscopy would work in the end. The soundtrack helped, for sure. I wish I did watch as many tv series and movies as you do. Cristiano, thank you for all the ingenuity and expertise, which helped to improve my experiments. As it is for the questions you made, that no one wanted to answer, but that started many of the best scientific discussions. Sergio, thank you for all the support, your help even without notice was very important to finish this PhD. Prof. Paulina, your brief guidance during my PhD, your teachings and solutions helped me to develop this project. Lucas, my partner of Yerba mate tea and popcorn, perfectionism and cleaning, thank you for all the memes. Marcelo Souza, thank you for the treats and good humor. Mayara, wait! I have not forgotten you, thank you teacher! For all the patience and time to review my texts, I hope I may retribute your help. Brunella, thank you for all your care. I hope you and our new member, Pedro, may have a PhD as enjoyable as I did. I promise I will ask fewer questions in the meetings.

As a whole thank you to everyone in LIM11, you have brought me many moments of group work together with scientific and non-scientific discussions. I will keep on enjoying our tradition of planning events that demand food. The work of this PhD was more joyful and constructive because of you.

I also would like to thank the staff of the Surgery department of UMCG (Petra Ottens, Jacco Zwagstra, Janneke Wiersena-Buist and Suzanne Veldhuis), thank you for helping me in the laboratory and with all my experiments. Judith van Zanden, thank you for sharing your expertise and helping me set up the EVLP machine, you were of great help in making sure I could start my experiments. Jacco, thank you for all the effort in helping me on my first day, making sure I could start working. A special thank you to Petra, without you, we could not have finished all the experiments and analyses. Thank you so much for all the long days of work.

Thank you to my chosen family AB. Especially Hope, Erika and Donna. Our meetings, concerts, and the New Year's Eve are all moments that I will keep close to my heart. My internship would not have been the same without you. I hope that we will meet again soon in any part of the world, we know it will be like Dynamite. I will count 2! 3! And it will be that day. Jas, Meike thank you for all the adventures in The Netherlands and all the help with Dutch. You are lovely, borahae you both!

To my long-term friends: Tatá and Má, who helped me enjoy the University years. It has been hard to keep our yearly meetings, however I never want to lose you guys. Chris, Julia,

Nati and Juliana, that I had the happiness of meeting since first year in high school. Every time we get together, I feel we have reasons to celebrate. Thank you for making Sao Paulo more fun and enjoyable. My partners of feasting, when this is all over I'll want a cool place to celebrate.

Finally, I want to thank my family. My parents, Ana and Carmo, without your support through the years of studying, which started when I decided to become a Biologist. My siblings, Marcela and Felipe, thank you for putting up with the biological curiosities. Who knows, maybe this time I can explain a bit about my work, not only about "Sham". Thank you all for always being there for me when I need it.

I am grateful to all who contributed to make this thesis a reality.

Agradecimentos

Este doutorado tem sido uma longa jornada, uma que eu não imaginei que acabaria assim. Contudo, a vida tem seu jeito de nos surpreender e olhando para trás eu fico feliz com o resultado. Dizem que a melhor parte da vida é o caminho que trilhamos e desse eu lembrarei. Isso tudo não seria possível se eu não tivesse pessoas incríveis comigo. Eu quero agradecer a todos que fizeram parte deste doutorado e me ajudaram na sua duração, mesmo sem saber.

Ana, obrigada por acreditar em mim e sempre me impulsionar a ir além com a pesquisa. Você foi e sempre será uma fonte de inspiração para mim. Obrigada por todos os conselhos, ensinamentos e discussões. Tive muita sorte de receber seu convite para começar um doutorado, que acabou crescendo tanto, criando oportunidades que nem imaginava no começo. Obrigada também por todos os momentos divertidos de conversas sobre livros, pets e receitas. Espero que possamos ainda possamos ter muitas conversas científicas no futuro.

Henri Leuvenink, obrigada pela oportunidade de ir até aí no norte da Holanda aprender tanto. Obrigada por todo o suporte disponibilizado no laboratório, sempre nos assegurando de que tudo daria certo no final, mesmo encontrando problemas. Foi uma experiência de grande crescimento que vou guardar com carinho.

Prof. Luiz Felipe, obrigada primeiramente por me aceitar como parte do LIM11. Foi e continua sendo uma experiência incrível poder contar com alguém com tanta experiência e que pode me guiar em tantas decisões dentro da pesquisa. Não só na análise estatística, mas também escrevendo artigos, discutindo sobre resultados ou planejando a dupla titulação do doutorado. Tenho sempre mais segurança sabendo que posso contar com sua perspectiva.

Wothan, obrigada pelas contribuições e por tudo que aprendi no meu mestrado, foi uma experiência que me preparou para poder voar mais longe no doutorado.

Roberto, meu parceiro de projeto e intercâmbio. Quem falou que um doutorado duraria 4 anos, não tinha o nosso caso em mente. Muito obrigada por estar junto comigo nessa aventura dentro da pesquisa, trazendo comentários hilários e cuidado para superarmos todos os obstáculos inesperados que encontramos.

Marina, que esteve comigo desde o começo do doutorado, obrigada por todo apoio nos meus experimentos e análises. Você foi parte do começo deste estudo e agora já faz parte do futuro no seu próprio projeto de doutorado. Tenho muito orgulho de ter ajudado na sua carreira

científica. Raphael Coutinho, obrigada por toda calma e certeza de que a microscopia daria certo no final. As músicas com certeza ajudaram. Quero assistir tantas series e filmes quanto você. Cristiano, obrigada por toda a engenhosidade e experiência que me ajudou a melhorar meus experimentos. Assim como sempre fazer as perguntas que ninguém quer responder, muitas das melhores discussões científicas foram por sua causa. Sergio, obrigada por todo o apoio, mesmo sem parecer sua ajuda foi muito importante para finalizar esse doutorado. Prof^a Paulina, por sua breve orientação durante o começo do doutorado, seus ensinamentos e soluções ajudaram a desenvolver esse projeto. Lucas, companheiro de chá mate e pipoca, de perfeccionismos e faxinas, obrigada por todo os memes. Marcelo Souza, obrigada pelos docinhos e bom humor. Mayara, calma não esqueci de você, obrigada teacher! Por toda pela paciência e tempo para revisar meus textos, espero poder retribuir sua ajuda. Brunella, obrigada por todo carinho, espero que você e nosso novo membro, Pedro, possam ter um doutorado proveitoso como eu tive. Prometo que farei menos perguntas nas reuniões.

Como um todo obrigada a todos do LIM11, vocês me trouxeram muitos momentos de trabalho em grupo, de discussões científicas e não científicas. Continuarei a adorar nossa tradição de planejar eventos que precisam de comida. O trabalho deste doutorado foi muito mais alegre e proveitoso por conta de vocês.

Tabém gostaria de agradecer aos funcionários do departamento de Cirurgia da UMCG (Petra Ottens, Jacco Zwagstra, Janneke Weirsena-Buist and Suzanne Veldhuis), obrigada por toda a ajuda no laboratório e em meus experimentos. Judith van Zanden, obrigada por compartilhar sua expertise e ajudar a utilizar a máquina de PPEV, você foi de grande ajuda para que eu pudesse começar meus experimentos. Jacco, obrigada por toda atenção no meu primeiro dia, garantindo que eu pudesse começar a trabalhar. Um obrigado especial para Petra, sem você não teria sido possível terminar todos os experimentos e análises, muito obrigada pelos longos dias de trabalho.

Obrigada a minha família de escolha, AB. Especialmente Hope, Erika e Donna. Nossos encontros, concertos e Viradas de Ano são momentos que eu guardarei com muito carinho. Meu intercâmbio não teria sido o mesmo sem vocês. Espero poder ver vocês denovo em breve em qualquer parte do globo, nós sabemos que será Dynamite. Eu vou contar 2!3! e vai ser esse dia. Jas e Meike, obrigada por todas as aventuras na Holanda e toda a ajuda com o holandês. Vocês são adoráveis, *borahae* vocês!

Às minhas amigas de longa e mais longa data. Tatá e Má, que me ajudaram a aproveitar todos os anos de faculdade. Ficou difícil continuar com nossos encontros anuais, mas não quero nunca perder vocês. Chris, Julia, Nati e Juliana, que tive a felicidade de conhecer desde a primeira série do colégio. Todas as vezes que conseguimos reunir todas já sinto que temos motivo para comemorar. Obrigada por fazer São Paulo mais divertido e gostoso. Minhas companheiras de gordices, quando isso acabar quero um lugar muito legal para comemorarmos.

Por fim, gostaria de agradecer a minha família. Meus pais, Ana e Carmo, ao apoio de vocês durante todos esses anos de estudo, começando quando resolvi que queria me tornar uma bióloga. Aos meus irmãos, Marcela e Felipe, obrigada por me aturar nas curiosidades biológicas. Quem sabe nessa vez consigo explicar um pouco sobre meu trabalho, não só o “Sham”. Obrigada a todos por sempre estarem ao meu lado quando preciso.

Sou grata a todos que contribuíram para que esta tese se tornasse uma realidade.

About the author

Fernanda Yamamoto Ricardo da Silva was born on 28th of March of 1988 in Sao Paulo, Brazil. In 2005 she completed her high school at Colégio Oswald de Andrade and in 2007 started to study Biology at Universidade Estadual Paulista (Unesp) "Júlio de Mesquita Filho" in Botucatu city, Sao Paulo. In 2010, Fernanda graduated from Unesp with a fully qualified teacher of Biological Science (Licenciatura); subsequently in 2011 she graduated from Unesp with a bachelor's degree in Biological Science. Afterwards she came back to Sao Paulo, joined the Laboratório de Fisiopatologia da Inflamação Experimental – Departamento de Farmacologia – Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo (USP), and obtained her Master's degree title in 2015. Later on she joined the Laboratório de Cirurgia Cardiovascular e Fisiopatologia da Circulação LIM/11 – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP. Starting in 2016 a PhD in the Program in Thoracic and Cardiovascular Surgery of FMUSP – USP, under the supervision of Dr. Ana Cristina Breithaupt Faloppa, who Fernanda met through collaboration during her masters. In 2017, while in the 18th Congress of the European Society for Organ Transplantation she met Prof. Dr. Henri G. D. Leuvenink and opened the possibility to start a double degree PhD. During her PhD she was granted a scholarship from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), a Brazilian government program, and received a research internship abroad fellowship to stay for one year in the Netherlands. During which Fernanda started a PhD at the University Medical Center of Groningen of Rijksuniversiteit Groningen, with the supervision of Prof. Dr. H. G. D. Leuvenink and Dr. A. C. Breithaupt Faloppa. The collaboration established between the research group enabled her to continue the PhD even after the setbacks created after the global pandemia. Finally, the results from research projects developed in both Sao Paulo and Groningen formed this thesis.