

EFEITOS DA DENERVAÇÃO ESPLÊNICA NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE CAMUNDONGOS C57BL/6 INDUZIDOS A OBESIDADE

Erika Arjona; Adriano dos-Santos; Iris Sanches Callado

Introdução: A obesidade é uma doença crônica que pode acarretar outras doenças como diabetes e doenças cardiovasculares, ao passo que no organismo são liberadas citocinas pró-inflamatórias através da comunicação sistema nervoso e o baço, órgão principal do sistema inflamatório (Pavlov; Tracey, 2012a). Embora haja na literatura experimentos que comprovem os efeitos prejudiciais causados por doenças metabólicas, pouco se sabe sobre como a inflamação crônica causada pela obesidade pode afetar o sistema cardiovascular. **Objetivo:** O objetivo do presente trabalho visa investigar a influência do nervo esplênico na modulação autonômica cardiovascular de camundongos obesos. **Métodos:** Foram utilizados 32 camundongos C57BL/6 divididos em 4 grupos: Cirurgia SHAM alimentado com dieta low-fat (L) ou dieta high-fat (H), e camundongos submetidos à denervação esplênica e alimentados com dieta low-fat (Lnx) ou dieta high-fat (Hnx). A denervação esplênica foi realizada no final da 4ª semana. A glicemia de jejum e a tolerância oral à glicose foram testadas na 9ª semana. Ao final do estudo os animais realizaram avaliações cardiovasculares (n=8). Os animais foram canulados na artéria carótida e veia jugular para registro da PA (4kHz, WinDaq DATAQ), sensibilidade barorreflexa e modulação autonômica cardiovascular. Os dados foram analisados com o uso do software GraphPad Prism 9.3. e valores com $\alpha < 0,05$. **Resultados:** Houve ganho de peso corporal nos grupos H e Hnx em comparação os grupos L e Lnx. O consumo alimentar nos grupos H e Hnx apresentaram valores inferiores em relação ao grupo L, enquanto o grupo Lnx apresentou um consumo adicional maior em comparação com L. Por fim os grupos L e H possuem eficiência energética maior que os grupos Lnx e Hnx. Houve aumento do tecido adiposo no grupo H em comparação com os grupos L e Lnx, ao passo em que há diminuição do tecido no grupo Hnx comparado com o grupo H. Por sua vez o grupo Hnx apresentou o peso do baço maior em comparação com os grupos L, Lnx e H. Os grupos Lnx, H e Hnx apresentaram valores maiores de glicose basal quando comparados com o grupo L. Com relação ao resultado de OGTT, os grupos H e Hnx apresentaram aumento na área sob a curva glicêmica em comparação aos grupos L e Lnx. Os grupos HF e HFnx apresentam valores superiores de PAS comparados ao grupo L. Em

contrapartida os grupos Lnx e Hnx apresentam valores acima dos valores de PAD apresentados pelo grupo L. Já os grupos Lnx, H e Hnx estão acima dos valores apresentados pelo grupo L em relação à PAM. Não houve diferença significativa entre os grupos para os resultados de FC em repouso. Entretanto, os grupos H e Hnx sofreram uma influência da dieta para o aumento de FC. Os grupos Lnx e Hnx apresentaram valores inferiores de sensibilidade Barorreflexa e taquicardia em comparação aos grupos L e H. Sobre a variabilidade total fisiológica, não houve diferenças significativas entre os grupos. A banda de baixa frequência indica que o grupo Hnx apresenta valores elevados aos grupos L e H. Já a banda de alta frequência indica que o grupo Hnx apresenta valores inferiores aos grupos L e H. Por fim, o Balanço simpátovagal demonstra que o grupo Hnx apresenta valores superiores aos grupos H e L. **Conclusão:** A denervação esplênica influencia aspectos fisiológicos e metabólicos em camundongos obesos, sobretudo na modulação autonômica cardiovascular. A interação entre dieta hiperlipídica e denervação alterou comportamento alimentar, composição corporal, glicemia e hemodinâmica, destacando o papel neuroimune do nervo esplênico. O estudo reforça sua importância para a regulação cardiovascular e metabólica e aponta caminhos para terapias que modulam sua atividade.

INTRODUÇÃO

Obesidade e Sistema Imunológico

A obesidade é classificada como doença inflamatória crônica de baixo grau e pode advir de outras doenças como diabetes, hipertensão e doenças autoimunes. O acúmulo de gordura permite a alteração do tecido adiposo, tornando-se gravemente disfuncional com alterações de tamanho que comprometem a sua função fisiológica. Essas alterações no tecido adiposo, ultrapassam a barreira tecidual e atingem outros órgãos que prejudicam o sistema imunológico (Lecube, 2024).

Os Sistemas Imunológico, metabólico e nervoso são unidos pelo baço, órgão linfóide secundário de extrema importância no organismo por além de realizar a comunicação bidirecional entre células imunes e neurônios ser um dos principais órgãos do sistema imunológico, responsável por modular as respostas inflamatórias. Em casos de distúrbios metabólicos, como a obesidade, o baço faz a liberação de células imunes para manter a regulação da inflamação e prevenir complicações cardiovasculares e metabólicas (Lori et al., 2017).

As citocinas inflamatórias, produzidas pelas células esplênicas, como a $TNF\alpha$ e IL-1, modulam a atividade do sistema nervoso central, essa via neuroimune é ativada por estímulos metabólicos, como é o caso em que ocorre na obesidade, contribuindo para a inflamação sistêmica (Lori et al., 2017).

Nervo esplênico e inflamação.

De acordo com Tracey (2002), há evidências que demonstram que o reflexo inflamatório controla as respostas imunológicas sistêmicas através de circuitos neurais que têm como alvo os órgãos linfóides, especificamente o baço. O baço é innervado pelo nervo esplênico, que consiste em uma abundante rede de fibras interconectadas originadas dos gânglios abdominais (DONEGÁ et al., 2021). O nervo esplênico, por sua vez, é responsável por intensificar as respostas inflamatórias no organismo através da liberação de citocinas produzidas pelo baço.

Durante um processo inflamatório o nervo esplênico realiza a regulação da inflamação utilizando suas fibras catecolaminérgicas, que produzem noradrenalina e

permite que os neurônios presentes no plexo celíaco mesentérico enviem sinais pelo nervo esplênico, que inibem a produção de macrófagos produtores de fator de necrose tumoral (TNF) no baço (Rosas-Ballina et al., 2008a).

Estudos realizados por Vida et al. (2011), utilizando camundongos machos demonstram significativamente a ação do nervo esplênico na mediação das respostas pró inflamatórias, os dados apresentam que a estimulação do nervo esplênico mimetiza a indução vagal e colinérgica de norepinefrina e restabelece a neuromodulação em animais deficientes em receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR). Assim, o nervo vago e os agonistas colinérgicos inibem a inflamação sistêmica ativando o nervo esplênico noradrenérgico por meio dos receptores nicotínicos $\alpha 7$ nAChR. $\alpha 7$ nAChR representando uma ligação molecular única entre o sistema parassimpático e simpático para controlar a inflamação.

Em outro estudo realizado por Sokal et al. (2021), foi descrita a redução da inflamação de porcos com implantes crônicos através da neuromodulação do nervo esplênico longitudinal. Durante o procedimento foi detectado que a estimulação longitudinal reduziu significativamente os níveis circulantes de TNF α induzidos por endotoxemia sistêmica. Além disso, a análise de perfis de mediadores lipídicos demonstrou um aumento na concentração de mediadores especializados pró-resolutivos no plasma periférico dos animais estimulados, paralelo a redução de eicosanoides pró-inflamatórios, incluindo prostaglandinas.

Dessa forma as respostas inflamatórias são suprimidas através da relação entre o sistema nervoso autônomo e o reflexo anti-inflamatório, que se conectam através da modulação das respostas pró-inflamatórias, desempenhadas pelo sistema nervoso autônomo parassimpático, que utiliza o nervo vago como principal condutor desta via neural e impede a produção desenfreada de citocinas (Murray; Reardon, 2018).

Reflexo Anti-inflamatório e Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autonômico regula a homeostase do corpo através das divisões simpáticas e parassimpáticas. Durante inflamações, células imunológicas são capazes de enviar citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores que podem causar danos teciduais. (ROSAS-BALLINA et al., 2008)

O sistema nervoso simpático é responsável por enviar respostas de alerta por meio da liberação de noradrenalina enquanto o sistema nervoso parassimpático expressa

respostas de repouso e utiliza a acetilcolina como seu principal transmissor. Esse mecanismo também é responsável por atuar na monitoria e ajuste da resposta inflamatória, impedindo a sua dispersão (Tracey, 2002).

Em revisão elaborada por Czura & Tracey (2005), foi descrito a relação entre o sistema nervoso autônomo e o controle da inflamação, onde uma via neural básica que monitora e ajusta a resposta inflamatória atua por meio da acetilcolina (ACh), que é liberada pelo nervo vago e lançada em uma região próxima aos macrófagos, demonstrando que a interação entre a acetilcolina e as subunidades $\alpha 7$ dos macrófagos desativa a sua atuação e inibe a liberação de citocinas.

O nervo vago é o principal regulador do reflexo inflamatório, que ocorre em duas etapas denominadas braço aferente, que detecta sinais inflamatórios e leva informações ao cérebro, e braço eferente, que ativa o nervo vago para realizar a liberação de acetilcolina e reduzir a inflamação (Pavlov; Tracey, 2012a). Na obesidade a atividade do nervo vago reduz exponencialmente, o que contribui para um estado inflamatório crônico.

Durante estudo realizado por Pavlov & Tracey (2012), afirma a possibilidade de a disfunção do nervo vago atuar como fator essencial para a obesidade e suas complicações metabólicas uma vez que o mal desempenho da modulação do reflexo inflamatório contribui significativamente para a ocorrência de doenças cardiovasculares e defasagem do funcionamento das respostas anti-inflamatórias.

As respostas inflamatórias quando em excesso podem desencadear danos não somente ao sistema imunológico, mas contribui para lesões teciduais através do excesso de citocinas, que podem prejudicar a pressão arterial ou piorar a condição inflamatória pré-existente (Rodrigues et al., 2014). Em estudo realizado por Bandoni et al. (2021), foi demonstrado que a superprodução de citocinas, principalmente a TNF- α , contribui significativamente para a apoptose de cardiomiócitos e piora na condição inflamatória, que quando persistente leva à dilatação ventricular, fibrose, disfunção diastólica e sistólica.

Efeitos similares podem ser observados em casos de inflamação crônica, que também é capaz de produzir respostas pró-inflamatórias através do nervo esplênico que ao estar debilitado, suas ações para controlar a inflamação se tornam ineficazes expressando efeitos negativos no funcionamento do sistema cardiovascular (Donegá et al., 2021b).

O nervo esplênico por sua vez funciona como um mediador entre o nervo vago e o baço no controle das citocinas inflamatórias (Sokal et al., 2021). Na obesidade há a

produção excessiva de TNF- α e IL-6, citocinas inflamatórias que contribuem para a disfunção metabólica e resistência à insulina (Pavlov; Tracey, 2012a), neste processo o comprometimento da ação do nervo vago permite que os processos anti-inflamatórios do sistema se debilitem e a inflamação persista.

O controle reflexo da circulação, descrito por Irigoyen; Consolim-Colombo; Krieger (2001), depende da relação entre sensores periféricos como barorreceptores, quimiorreceptores e receptores cardiopulmonares, mediados pelo sistema nervoso autônomo em especial pela via simpática, que regula a contratilidade cardíaca, o volume circulante e o tônus vascular. No entanto em casos patológicos como a síndrome metabólica e a hipertensão, observa-se uma superatividade simpática, frequentemente associada a inflamação crônica. Essa inflamação, característica da obesidade, tem sido reconhecida como um fator capaz de alterar a função autonômica e promover alteração cardiovascular.

Nesse contexto o nervo esplênico surge como uma ponte entre sistema nervoso e imunológico, através da via simpática que inerva o baço, responsável pelas respostas inflamatórias no organismo (Tracey, 2002). Considerando a relevância da inflamação da obesidade e sua participação na disfunção autonômica, torna-se pertinente investigar qual é a influência do nervo esplênico na modulação autonômica cardiovascular sob a condição de obesidade.

METODOLOGIA

Animais.

32 camundongos machos da linhagem C57BL/6 (10 semanas de idade), obtidos no biotério da Universidade São Judas, mantidos em ciclo claro/escuro de 12 horas e divididos em 4 grupos: controle alimentado com dieta com baixo teor de gordura e submetido à cirurgia simulada (L); alimentado com dieta rica em gordura e submetido à cirurgia simulada (H); alimentado com dieta com baixo teor de gordura e submetido à cirurgia de denervação esplênica (Lnx); alimentado com dieta rica em gordura e submetido à cirurgia de denervação esplênica (Hnx).

Peso corporal e consumo alimentar

O peso corporal foi medido individualmente uma vez por semana (segunda-feira). O consumo de alimento foi medido três vezes por semana. Calculou-se o consumo médio diário de cada gaiola e o consumo calórico de cada animal. A dieta “AIN 93M” foi administrada aos grupos L e Lnx. Já os grupos H e Hnx, a dieta também foi adaptada para conter 60% da ingestão energética proveniente de gordura saturada baseada em banha de porco.

Remoção cirúrgica do nervo esplênico

A denervação esplênica foi realizada na quarta semana do protocolo. Todos os animais foram anestesiados (mistura de 0,5%-2% de isoflurano e 98% de O₂ a uma taxa de fluxo de 1,5 L/min). Antes da cirurgia, foi aplicada uma solução de álcool iodado (10%) no local da incisão. Os animais foram mantidos em posição supina, com as patas afastadas da linha média. A cavidade peritoneal foi acessada por meio de uma incisão abdominal na linha média. Após a identificação e isolamento dos principais ramos dos vasos esplênicos, o nervo esplênico que passava pela artéria esplênica foi seccionado. A artéria esplênica foi então coberta com solução de fenol a 88%, utilizando um pequeno pedaço de gaze cirúrgica umedecida para confirmar a denervação esplênica (ROSAS-BALLINA et al., 2008)

Glicemia em jejum e Teste de Tolerância à Oral à Glicose (OGTT)

A glicemia foi medida na nona semana após um jejum de 12 horas (das 20h às 8h) utilizando um glicosímetro Accu-Chek® Active. O teste de tolerância à glicose oral (OGTT) consistiu no cálculo da área sob a curva (ASC) da glicemia antes da administração da solução de glicose (2 g/kg de peso corporal) e após 15, 30, 60, 90 e 120 minutos.

Canulação e registro da pressão arterial

Ao final do protocolo, no 3º dia da 10ª semana os camundongos de cada grupo foram anestesiados (mistura de 0,5%-2% de isoflurano e 98% de O₂ com fluxo de 1,5 L/min), e posicionados em decúbito dorsal para realização de uma pequena incisão no pescoço, onde foram implantados cateteres de polietileno (tygon P50) preenchidos com solução salina. As cânulas foram inseridas na artéria carótida e na veia jugular para registrar a pressão arterial (PA), a frequência cardíaca (FC) e administrar drogas vasoativas (fenilefrina e nitroprussiato de sódio), respectivamente. Após a correta e firme implantação das cânulas na artéria carótida e veia jugular, elas foram exteriorizadas na região cervical das costas dos camundongos e fixadas à pele com fio de algodão. Ao final da cirurgia, foi administrado tramadol 80 mg/kg (i.p) a cada 12 horas para analgesia. Após 24 horas da cirurgia, a cânula implantada na artéria dos camundongos foi conectada a um transdutor (Kent Instruments), que por sua vez estava conectado a um pré-amplificador (Steamtech). A partir dessas conexões, a PA foi registrada por 30 minutos em um sistema de aquisição de dados (WinDaq, DATAQ Instruments 4Hz), enquanto os animais estavam conscientes e livres para se movimentar na caixa.

Análise da sensibilidade barorreflexa

Imediatamente após o registro da pressão arterial (PA), uma extensão de aproximadamente 20 cm (P10) foi conectada à cânula venosa para injeção de drogas vasoativas. Com os animais em repouso, a sensibilidade barorreflexa foi testada por meio da infusão de doses crescentes de fenilefrina (100 ng e 150 ng, respectivamente) (Sigma-Aldrich) e nitroprussiato de sódio (100 ng e 150 ng, respectivamente) (Sigma-Aldrich).

Essas drogas foram injetadas aleatoriamente entre os animais, iniciando a sessão com uma ou outra droga.

Modulação Autonômica Cardiovascular

A ferramenta de análise tempo-frequência para VFC (variabilidade da frequência cardíaca) e VPA (variabilidade da pressão arterial sistólica) foi utilizada nas gravações de base dos animais acordados. Os valores de VFC e PAS foram obtidos nos domínios de tempo e frequência por meio do Software CardioSeries v2.8.

Análises Estatísticas

A análise estatística foi realizada utilizando o software GraphPad Prism (versão 9.3). Os dados foram obtidos por meio do cálculo da média $\pm$ erro padrão da média (EPM) para todas as variáveis. Todas as análises mantiveram um nível de significância inferior a 5%, representado por $\alpha \leq 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo revelam impactos significativos sobre a dieta hiperlipídica e da denervação sobre diferentes parâmetros fisiológicos e metabólicos em camundongos, permitindo uma análise aprofundada sobre o comportamento alimentar, composição corporal, homeostase glicêmica e regulação autonômica.

Os dados referentes ao comportamento alimentar e ganho de peso indicam que os grupos submetidos à dieta hiperlipídica confirmam seu papel na indução à obesidade comparados aos grupos com dieta padrão. Porém os valores referentes ao grupo Lnx sugerem que a denervação esplênica possa aumentar o apetite, possivelmente através da modulação neuroimune, isso já havia sido proposto por (Bray, 2000), que em experimento comprova que substâncias que reduzem a atividade simpática tendem a aumentar o apetite.

Por outro lado, a eficiência energética foi superior nos grupos L e H, indicando que a denervação (Lnx e Hnx), comprometeu a capacidade de conversão alimentar em massa corporal, o que pode refletir alterações no metabolismo basal ou na absorção intestinal, o mesmo foi encontrado em estudo elaborado por (Pavlov; Tracey, 2012b), que discutiram como a denervação compromete a barreira intestinal, podendo acarretar no aumento de absorção de endotoxinas, levando a um comprometimento do metabolismo basal

O aumento do tecido adiposo no grupo H reafirma que uma dieta hiperlipídica implica no aumento de produção de gordura, o que corrobora com os achados por (Lecube, 2024), onde o excesso de lipídeos na dieta pode contribuir para formação de ceramidas e diacilglicerol, substâncias derivadas dos ácidos graxos, que se acumulam no coração e promovem disfunção no sistema cardiovascular.

Entretanto o aumento do baço no grupo Hnx induz uma possível inflamação compensatória após a denervação, evidenciando o papel imunomodulador do baço, esse conceito já havia sido discutido por (Tan et al. 2016), que descreve a importância da participação ativa do baço na resposta inflamatória sistêmica, bem como o seu funcionamento de armazenar células pró inflamatórias.

Alguns achados corroboram com as nossas descobertas como é o caso do experimento realizado por (Bandoni et al., 2021), que descreveu como a estimulação vagal é capaz de aumentar os níveis de acetilcolina esplênica e inibir a produção de macrófagos via receptores nicotínicos $\alpha 7$ nAChR, dessa forma com os valores referentes aos grupos Lnx, H e Hnx sobre a homeostase glicêmica foi possível identificar que tanto a obesidade e a denervação esplênica afetam negativamente o controle glicêmico.

Nos testes de tolerância à glicose, os grupos H e Hnx apresentaram maior área sob a curva glicêmica sugerindo resistência à insulina agravada pela denervação, possivelmente por interferência na sinalização autonômica que regula a sensibilidade periférica à insulina, essa descoberta já havia sido comentada por (Pavlov; Tracey, 2012a), que durante seu experimento discutiram sobre como a disfunção autonômica juntamente com a sinalização diminuída do nervo vago podem levar ao aumento da inflamação e complicações metabólicas.

Sobre os parâmetros hemodinâmicos, os dados revelam que a dieta hiperlipídica eleva a pressão sistólica, o que corrobora com os conceitos propostos por (Lecube, 2024), onde dietas hiperlipídica podem induzir inflamações de baixo grau, contribuindo para alterações vasculares e aumento da pressão arterial.

Os grupos Lnx e Hnx ao apresentarem valores elevados sobre a pressão arterial diastólica em relação ao grupo L, indicam que a denervação pode contribuir para o seu aumento, isso sugere que a inervação esplênica é relevante para o equilíbrio cardiovascular, esses achados já haviam sido discutidos por (Rodrigues et al., 2014), que durante seu experimento discutem sobre a ação do baço na modulação vagal e como suas repostas influenciam diretamente no desequilíbrio cardiovascular.

Os valores dos grupos referentes a pressão arterial média indicam que tanto a obesidade quanto a denervação são capazes de afetá-la negativamente, isso já havia sido demonstrado em experimento proposto por (Donegá et al., 2021b), onde há a confirmação de que a interrupção do nervo esplênico altera a pressão arterial média, sugerindo prejuízo na regulação autonômica.

Porém os resultados sobre a frequência cardíaca ressaltam que a obesidade pode aumentá-la mesmo sem denervação, o que reforça os impactos da obesidade sobre o sistema nervoso autônomo, resultados semelhantes são descritos por (Lori et al., 2017), onde durante seu experimento, a leptina, hormônio produzido pelo tecido adiposo, é capaz de ativar o sistema nervoso simpático, elevando a pressão arterial e por consequência a frequência cardíaca sem realização da denervação.

Os resultados referentes a bradicardia reflexa indicam que os grupos que passaram pelo processo de denervação apresentaram redução da sensibilidade barorreflexa, esses resultados possuem relação com o que foi proposto por (Tracey, 2002), onde em seu experimento é reforçado o papel da inervação esplênica como parte do sistema nervoso autônomo e a sua atuação na regulação de funções cardiovasculares.

O mesmo ocorre com a taquicardia reflexa onde os mesmos grupos, Hnx e Lnx, apresentam valores inferiores aos outros grupos, confirmando o prejuízo na regulação autonômica, esses dados corroboram com o que já havia sido proposto por experimento realizado por (Donegá et al., 2021b), que afirma que a regulação da pressão arterial está diretamente ligada ao funcionamento do sistema nervoso autônomo.

Em estudo anterior realizado por (Bandoni et al., 2021), demonstrou que após um evento agudo com repercussões sistêmicas, como o infarto do miocárdio por exemplo, há aumento da razão LF/HF, indicando predominância simpática. O mesmo ocorre com os resultados a respeito da modulação da pressão arterial, que não apresentaram diferenças significativas sugerindo que a variabilidade total não foi afetada pelos grupos. O que difere dos valores sobre a banda de baixa frequência onde o grupo Hnx apresentou resultados elevados aos grupos L e H reafirmando que a denervação pode aumentar a atividade simpática cardíaca.

O mesmo ocorre na banda de alta frequência indicando a redução da atividade parassimpática. No entanto a respeito dos resultados sobre o balanço simpatovagal o grupo Hnx apresenta maior razão LF/HF demonstrando predomínio simpático após denervação, esse mecanismo já havia sido demonstrado por (Bandoni et al., 2021), onde em seu estudo é descrito que a denervação esplênica poderia acentuar ainda mais o predomínio simpático.

A respeito da variabilidade da pressão arterial sistólica o grupo Hnx apresentou maior variação entre os demais, sugerindo que a denervação aumenta a instabilidade da pressão arterial. Resultados parecidos já haviam sido apresentados por (Donegá et al., 2021b), de que ocorre instabilidade do sistema circulatório em manter a pressão arterial adequada em decorrência da ausência da modulação neural.

Por fim, a banda de baixa frequência da pressão arterial sistólica evidenciou, através dos valores elevados de Hnx em comparação aos grupos L e Lnx, bem como pelos valores superiores do grupo H em relação ao grupo L, confirmando os mesmos apontamentos realizados por (Donegá et al., 2021b), que comentaram a respeito de como a ativação do nervo esplênico pode aumentar a modulação simpática da pressão arterial. Dessa forma tanto a obesidade quanto a denervação promovem um aumento na modulação simpática da pressão arterial.

Essas descobertas apontam para uma interação complexa entre dieta, sistema nervoso autônomo e a relação entre nervo esplênico e a variabilidade da frequência cardíaca. A denervação esplênica, ao causar alterações na comunicação neuroimune, parece

amplificar os efeitos nocivos da obesidade sobre o metabolismo e a regulação cardiovascular.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo evidenciam que tanto a dieta hiperlipídica quanto a denervação esplênica exercem efeitos profundos e interdependentes sobre parâmetros fisiológicos e metabólicos em camundongos. A dieta rica em lipídeos confirmou seu papel na indução da obesidade, no aumento da adiposidade e na elevação da pressão arterial, enquanto a denervação esplênica potencializou alterações no comportamento alimentar, na homeostase glicêmica e na regulação autonômica. Observou-se que a denervação comprometeu a eficiência energética e a sensibilidade barorreflexa, além de intensificar a resistência à insulina e a instabilidade hemodinâmica, sugerindo prejuízos na comunicação neuroimune e na modulação autonômica.

Esses achados reforçam a relevância do nervo esplênico como mediador da interação entre sistema nervoso autônomo e resposta inflamatória, demonstrando que sua interrupção amplifica os efeitos deletérios da obesidade sobre o metabolismo e o sistema cardiovascular. A predominância simpática observada nos grupos denervados, associada ao aumento da variabilidade da pressão arterial, indica que a integridade da inervação esplênica é essencial para o equilíbrio neuroimune e cardiovascular.

Dessa forma, o estudo contribui para a compreensão da complexa relação entre dieta, obesidade e regulação autonômica, destacando o papel crítico da comunicação esplênica na manutenção da homeostase metabólica e cardiovascular. Esses resultados abrem perspectivas para futuras investigações sobre estratégias terapêuticas que considerem a modulação neuroimune como alvo para o manejo da obesidade e suas complicações sistêmicas.

BIBLIOGRAFIA

Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Dec;8(12):743-54. doi: 10.1038/nrendo.2012.189. PMID: 23169440; PMCID: PMC4082307.

Lori, A., Perrotta, M., Lembo, G., & Carnevale, D. (2017). The Spleen: A Hub Connecting Nervous and Immune Systems in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1216.

Lecube A. Impacto de la obesidad y la diabetes en la salud y en la enfermedad cardiovascular [Impact of obesity and diabetes on health and cardiovascular disease]. *Aten Primaria*. 2024 Dec;56(12):103045. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2024.103045. Epub 2024 Jul 14. PMID: 39002301; PMCID: PMC11298807.

Neeland IJ, Lim S, Tchernof A, Gastaldelli A, Rangaswami J, Ndumele CE, Powell-Wiley TM, Després JP. Metabolic syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Oct 17;10(1):77. doi: 10.1038/s41572-024-00563-5. PMID: 39420195.

Koro Gotoh, Megumi Inoue, Takayuki Masaki, Seiichi Chiba, Takanobu Shimasaki, Hisae Ando, Kansuke Fujiwara, Isao Katsuragi, Tetsuya Kakuma, Masataka Seike, Toshiie Sakata, Hironobu Yoshimatsu; A Novel Anti-inflammatory Role for Spleen-Derived Interleukin-10 in Obesity-Induced Inflammation in White Adipose Tissue and Liver. *Diabetes* 1 August 2012; 61 (8): 1994–2003.

Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):853-9. doi: 10.1038/nature01321. PMID: 12490958.

Donegà M, Fjordbakk CT, Kirk J, Sokal DM, Gupta I, Hunsberger GE, Crawford A, Cook S, Viscasillas J, Stathopoulou TR, Miranda JA, Dopson WJ, Goodwin D, Rowles A, McGill P, McSloy A, Werling D, Witherington J, Chew DJ, Perkins JD. Human-relevant near-organ neuromodulation of the immune system via the splenic nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 May 18;118(20):e2025428118. doi: 10.1073/pnas.2025428118. PMID: 33972441; PMCID: PMC8157920.

Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, Ochani K, Harris YT, Huston JM, Chavan S, Tracey KJ. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Aug 5;105(31):11008-13. doi: 10.1073/pnas.0803237105. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18669662; PMCID: PMC2504833.

Vida G, Peña G, Deitch EA, Ulloa L. $\alpha 7$ -cholinergic receptor mediates vagal induction of splenic norepinephrine. *J Immunol*. 2011 Apr 1;186(7):4340-6. doi: 10.4049/jimmunol.1003722. Epub 2011 Feb 21. PMID: 21339364; PMCID: PMC3083451.

Sokal DM, McSloy A, Donegà M, Kirk J, Colas RA, Dolezalova N, Gomez EA, Gupta I, Fjordbakk CT, Ouchouche S, Matteucci PB, Schlegel K, Bashirullah R, Werling D, Harman K, Rowles A, Yazicioglu RF, Dalli J, Chew DJ, Perkins JD. Splenic Nerve Neuromodulation Reduces Inflammation and Promotes Resolution in Chronically Implanted Pigs. *Front Immunol*. 2021 Mar 29;12:649786. doi: 10.3389/fimmu.2021.649786. PMID: 33859641; PMCID: PMC8043071.

Murray K, Reardon C. The cholinergic anti-inflammatory pathway revisited. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Mar;30(3):10.1111/nmo.13288. doi: 10.1111/nmo.13288. PMID: 29468816; PMCID: PMC5826620.

Czura CJ, Tracey KJ. Autonomic neural regulation of immunity. *J Intern Med*. 2005 Feb;257(2):156-66. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01442.x. PMID: 15656874.

Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8. PMID: 30814686.

SOUZA, Giovanna Thome Streicher; PASCHOAL, Mario Augusto; GONÇALVES, Mariana Gonzales. Modulação autonômica cardíaca de adultos de meia idade saudáveis e de pré-adolescentes obesos, durante a realização de exercício dinâmico incremental: protocolo piloto. **Revista de Medicina**, São Paulo, Brasil, v. 102, n. 6, p. e-182503, 2023.

Irigoyen, M.C., Consolim-Colombo, F.M., & Krieger, E.M. (2001). Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático.