

EFEITOS DA VAGOTOMIA GÁSTRICA NA CAPACIDADE FÍSICA, PARÂMETROS METABÓLICOS, HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS EM CAMUNDONGOS C57BL6

Gabriela da Silva Santos¹; Nicolas da Costa Santos²; Adriano dos Santos³; Hunter Douglas de Souza Lima⁴; Bruno Nascimento Carvalho⁵; Nathalia Bernardes⁶; Katia Bilhar Scapini⁷; Iris Callado Sanches (orientadora).⁸

RESUMO:

Introdução: A cirurgia bariátrica é considerada uma abordagem eficaz no tratamento da obesidade e diabetes tipo 2. O nervo vago desempenha um papel importante no estado nutricional, peso corporal e metabolismo da glicose. No entanto, as influências dos arranjos anatômicos pós-cirurgia bariátrica sobre os parâmetros cardiovasculares permanecem desconhecidas. **Objetivo:** Avaliar os efeitos metabólicos e hemodinâmicos da vagotomia anterior gástrica em camundongos machos C57BL6/J. **Método:** O peso corporal e a ingestão alimentar foram medidos durante as 10 semanas de protocolo. A cirurgia de vagotomia e simulada foi realizada na 5ª semana de protocolo no grupo vagotomizado e controle, respectivamente. Na 9ª semana, avaliou-se a glicemia de jejum e a tolerância oral à glicose; e os animais foram canulados para registro direto da pressão arterial (4KHz, codas). A partir do registro basal, foi realizado a avaliação da modulação autonômica cardiovascular no domínio do tempo e da frequência do intervalo de pulso e da pressão arterial. Após foi realizada a eutanásia, pesagem do tecido adiposo e coração, que posteriormente, foram corrigidos pelo peso corporal. **Resultados:** A vagotomia anterior gástrica diminui a pressão sistólica (C: 144.4 ± 1.33 ; SNV-: 132.4 ± 3.60), diastólica (C: 100.4 ± 2.72 ; SNV-: 87.6 ± 2.98) e média (C: 122.8 ± 2.05 ; SNV-: 110.6 ± 3.17). Não foram observadas diferenças na modulação autonômica cardiovascular. Os animais vagotomizados apresentaram perda de peso (C: 29.25 ± 0.56 ; SNV-: 25.46 ± 0.32) e % de gordura (C: 0.05 ± 0.01 ; SNV-: 0.03 ± 0.003), sem aumento quantitativo da ingestão alimentar. No entanto, foi observado aumento da área sob a curva no teste de tolerância oral a glicose e % do coração. **Conclusão:** A vagotomia anterior gástrica demonstrou ser efetiva em reduzir peso e porcentagem de gordura corporal, assim como a pressão arterial sistólica, diastólica e média sem modificar a modulação autonômica cardiovascular. Entretanto, foi observado prejuízo na metabolização da glicose e de peso do coração em relação ao peso corporal.

INTRODUÇÃO:

A aproximadamente 10 anos, a I diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular foi publicada a fim de direcionar as autoridades de saúde sobre as alterações fisiológicas ocasionadas por dietas ricas deste macronutriente, e possíveis intervenções para o controle e manejo dos fatores de risco (SANTOS et al., 2013). Neste momento, a relação do consumo alimentar de gordura e açúcar já havia sido discutida há pelo menos 10 anos.

Em seu artigo, Drewnowski, A. (2003) discute acerca da relação socioeconômica entre o consumo de gordura e açúcar, demonstrando o que talvez sejam os três pilares para a contextualização deste projeto. (1) A redução dos custos de energia por meio da inovação tecnológica tem sido mais marcante para os alimentos que contêm açúcares e gorduras adicionados. (2) Consumidores de baixa renda em nações ricas consomem dietas de baixa qualidade quando comparados a consumidores de alta renda. (3) Embora as pessoas mais ricas em países pobres tenham maior probabilidade de ter excesso de peso, a obesidade nos Estados Unidos está associada a rendas mais baixas.

Assim como nos Estados Unidos, em sua revisão sistemática, Dinsa et, al (2012), demonstraram que no Estado do Rio de Janeiro entre os anos de 1995 e 1996 havia correlação inversa entre o índice socioeconômico, educação e a obesidade, ou seja, quanto menor a escolaridade, maior é a obesidade. Além disso, a desigualdade em grandes centros urbanos no Brasil pode ser tamanha, que em bairros como o Morumbi na cidade de São Paulo, pode-se observar apartamentos em condomínios luxuosos ao lado de uma grande comunidade (Paraisópolis). Desta forma, é provável que moradores de baixo perfil socioeconômicos em bairros de alto padrão também possam consumir dietas de baixa qualidade nutricional. Neste sentido, os modelos experimentais surgem como uma proposta a elucidar a fisiologia do consumo de alimentos possivelmente danosos a saúde, possibilitando a avaliação de tecidos específicos que não seriam possíveis através de ensaios clínicos.

Foi utilizando modelos experimentais que Walter Cannon (1911) propôs que o sistema nervoso autônomo (SNA), através de dois sistemas antagônicos, simpático e parassimpático, intermedia o controle do sistema nervoso central (SNC) sob os órgãos periféricos, em especial o sistema gastrointestinal e cardiovascular. Neste



sentido, o método de análise espectral da variabilidade cardíaca (VFC) padronizado e constantemente utilizado na literatura para avaliação da modulação autonômica simpática e parassimpática cardiovascular parece ser efetivo em avaliar a participação do nervo vago (ELECTROPHYSIOLOGY, 1996; LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017).

A comunicação entre cérebro e sistema gastrointestinal inicialmente foi proposta na perspectiva da regulação das funções digestivas e de saciedade (NÄSLUND; HELLSTRÖM, 2007). Sendo mediada pelo Nervo vago, principal nervo do componente parassimpático, que intermedia o controle central das funções gastrointestinais, através de suas fibras aferentes sensoriais (hepáticas e gastrointestinais) que estão envolvidas com o comportamento alimentar a curto prazo, podendo estimular o reflexo de saciedade (anorexígeno) e o reflexo de apetite (orexígeno) partir de neuro-hormônios e neuropeptídeos liberados de células enteroendócrinas (DE LARTIGUE et al., 2011; KENTISH et al., 2015).

No entanto, a relação bidirecional entre cérebro e sistema gastrointestinal começou a ganhar destaque após descobrir-se que desordens neuropsiquiátricas relacionadas ao estresse, estimulam a produção de cortisol, que influencia no funcionamento gastrointestinal (KIM; SHIN, 2018). Embora o método de retirada do nervo vago, conhecido por vagotomia, há tempos tenha sido utilizado para investigar o controle vagal em parâmetros metabólicos (EDVELL; LINDSTRÖM, 1998; FISCHER et al., 1976), novamente ganhou interesse científico após ter sido sugerida como forma de tratamento para desordens metabólicas, inflamatórias e gastrointestinais similares e/ou ocasionadas pela obesidade (DE LARTIGUE, 2016).

A retirada do nervo vago quando realizada na altura do músculo diafragma, é conhecida como vagotomia subdiafragmática. E desta forma inibe o controle vagal de todo o trato gastrointestinal, sem acometer o sistema cardiovascular. No entanto, seus efeitos no peso corporal, glicemia e metabolização da glicose necessitam de maior aprofundamento a luz dos atuais conhecimentos acerca do controle vagal no metabolismo. Neste sentido, a cepa de camundongos C57BL/6J tem sido amplamente utilizada para pesquisas metabólicas, por serem susceptíveis a distúrbios metabólicos como a intolerância a glicose e obesidade induzida por dieta (ROSINI; DA SILVA; MORAES, 2012).



PALAVRAS-CHAVE:

Vagotomia gástrica;

MÉTODO:

O presente projeto foi aprovado ao Comitê de Ética para Uso de Animais em Pesquisa da Universidade São Judas Tadeu, parecer No. 69/2022. Foram utilizados 13 camundongos machos C57BL/6 (com aproximadamente 10 semanas de vida), que são mais responsivos à indução de disfunções metabólicas, provenientes do biotério da Universidade São Judas. Os animais foram divididos em 2 grupos (n=7 e 6) respectivamente, conforme abaixo:

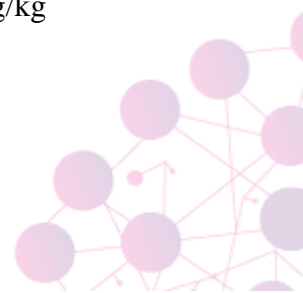
- Controle (C): submetido a cirurgia simulada no início da 5ª semana e monitorados durante 9 semanas.
- Vagotomizado (SV-): submetido à vagotomia anterior gástrica no início da 5ª semana, e monitorados durante 9 semanas.

Dieta. Os grupos submetidos à dieta normolipídica receberam conteúdo calórico de 3.802,8 Kcal/kg, dos quais 76% foi fornecido por carboidratos, 14,5% por proteínas e 9,5% de lipídios (óleo de soja) (REEVES; NIELSEN; FAHEY, 1993).

Peso corporal. O peso corporal dos animais foi mensurado individualmente uma vez por semana, através de balança comercial, sempre no mesmo dia da semana.

Consumo de ração. O consumo da ração foi mensurado 3 vezes por semana em dias alternados. Ao final do estudo, o consumo médio semanal de cada caixa foi calculado, e dividido pela quantidade de animais da caixa para obtenção do valor médio de consumo individual. Além disso, foi realizado o cálculo do consumo calórico de cada animal. Para ração normolipídica, foi calculado 3,8 quilocalorias (kcal) por grama;

Glicemia e tolerância oral à glicose. A medida de glicemia e o teste de tolerância oral à glicose (OGTT) foram realizados no final da 4ª semana e ao final do protocolo (9ª semana). As concentrações sanguíneas de glicose foram determinadas em jejum de 12 horas por meio do aparelho Advantage® da Roche© e suas fitas reagentes. Em seguida, foi realizada a gavagem de uma solução de glicose (1,4g/kg de peso corporal do animal) e dosagem da glicemia após 15, 30, 60, 90 e 120



minutos. Após a tabulação dos dados, foi calculada a área sob a curva da glicemia para comparação entre os grupos (SONG et al., 2017). Uma menor área sob a curva indica melhor capacidade do sistema em mobilizar a glicose.

Vagotomia. A cirurgia de vagotomia ocorreu no início da 5ª semana de protocolo. Os animais foram inicialmente anestesiados com uma mistura de (mistura de 0,5%- 2% de isoflurano e 98% de O₂ a um fluxo de 1,5L/min). Antes da cirurgia, foi aplicada uma solução de álcool iodado (10%) no local da incisão. Os animais foram mantidos em posição supina e as patas foram mantidas afastadas da linha média. A parede abdominal superior foi aberta através de uma incisão abdominal transversa direita de 1 cm. O esôfago foi exposto mantendo cuidadosamente o arco costal, o fígado e o estômago fora de vista. Os ramos ventral e dorsal do nervo vago foram expostos ao longo do esôfago subdiafragmático sob um microscópio cirúrgico. Cada ramo vagal foi ligado duas vezes com um fio cirúrgico em um intervalo de 1 cm, e então dissecado entre as ligaduras. Após reanimação com fluidos com 0,5 mL de solução fisiológica estéril, a parede abdominal foi fechada (ZHANG et al., 2021). Após realização do procedimento cirúrgico, os animais receberam uma dose de antibiótico e uma dose de analgésico e anti-inflamatório.

Teste máximo de corrida. Para determinar a capacidade física de corrida, os animais foram adaptados à caminhada na esteira, em uma velocidade a 0,3 km/h por 10 minutos, durante 4 dias da semana que antecede o teste de esforço máximo na esteira. Após, foi realizado um teste máximo na esteira (FLORES et al., 2010; FLUES et al., 2010; IRIGOYEN et al., 2005a). O teste consistiu em colocar o animal correndo na esteira a 0,3 km/h por 3 minutos, sendo esta carga incrementada em 0,3 km/h a cada 3 minutos até que o animal atingisse a exaustão. Este teste apresenta correlação significativa com a medida de consumo direto de oxigênio (VO₂), evidenciado por Rodrigues et al (2007). Embora essa correlação seja em ratos Wistar, estudos em camundongos a utilizam para prescrição de treinamento aeróbio (DE ANGELIS et al., 2004; HEEREN et al., 2009).

Canulação. Ao final do protocolo, os animais foram anestesiados (mistura de 0,5%- 2% de isoflurano e 98% de O₂ a um fluxo de 1,5L/min)(ABAD et al., 2017) e colocados em decúbito dorsal para que se realizasse uma pequena incisão no pescoço por onde foram implantados cateteres de polietileno (cânulas; tygon P50)



preenchidos com soro fisiológico. Essas cânulas foram posicionadas no interior da artéria carótida e da veia jugular para registro de PA e administração de drogas, respectivamente. Após a correta e firme implantação das cânulas na artéria carótida e veia jugular, estas foram exteriorizadas no dorso do animal na região cervical e fixadas com fio de algodão na pele (HEEREN et al., 2009; IRIGOYEN et al., 2005b; SANCHES et al., 2009; SOUZA et al., 2007). Cada animal foi mantido em uma caixa individual padrão durante a realização das avaliações hemodinâmicas sistêmicas que ocorrerão 24h após a canulação.

Registro da pressão arterial. Com o animal acordado, a cânula arterial foi conectada a uma extensão de 20 cm, permitindo livre movimentação do animal pela caixa durante todo o período do experimento. Esta extensão foi conectada a um transdutor eletromagnético de pressão (Kent Instruments) que, por sua vez, estava conectado a um pré-amplificador (Stemtech). Sinais de PA foram gravados durante um período de 30 minutos em um microcomputador equipado com um sistema de aquisição de dados (CODAS, DATAQ Instruments), permitindo análise dos pulsos de pressão, batimento-a-batimento, com uma frequência de amostragem de 4KHz por canal para estudo dos valores de PA e FC (HEEREN et al., 2009).

Modulação autonômica cardiovascular. A partir do registro basal dos animais acordados, foi utilizada a ferramenta de análise da variabilidade do intervalo de pulso (IP) da pressão arterial sistólica (PAS), que podem ser obtidas no domínio de tempo e frequência.

Variabilidade no domínio do tempo. O registro do intervalo de pulso foi analisado no domínio do tempo através da análise de variância do intervalo de pulso (VARIP), e o desvio padrão de intervalos de pulso normais (DPIP) que, juntos, compõem a variância total do intervalo de pulso. Além destes, será obtida a raiz quadrada da média dos quadrados da diferença entre intervalos de pulsos consecutivos (RMSSD), parâmetro de modulação parassimpática. A variabilidade da pressão arterial sistólica (PAS) foi analisada através do desvio padrão (DPPAS) e da variância dos valores da pressão arterial sistólica (VARPAS).

Variabilidade no domínio da frequência (análise espectral). A análise no domínio da frequência constitui da decomposição do sistograma pela Transformada Rápida de Fourier (FFT) no software CardioSeries (versão 2.4, Brasil). Após esse remodelamento matemático, a potência espectral total (total power) foi obtida e



subdividida em três faixas absolutas de frequências de interesse: muito baixa frequência (MBFIP: $<0,20$ Hz), baixa frequência do intervalo de pulso (BFIP: entre 0,40 e 1,50 Hz) e alta frequência (AFIP: entre 1,50 e 5,0 Hz). O componente BFIP foi usado como um índice da atividade simpática. O componente AFIP foi usado como um índice da atividade parassimpática. A relação BF/AF indica o balanço simpato-vagal (GEHRMANN et al., 2000; SOARES et al., 2004; THIREAU et al., 2008). A variabilidade da pressão arterial sistólica (PAS), no domínio da frequência, foi analisado o componente da baixa frequência da PAS (BFPAS) em valores absolutos que, em conjunto, representam a modulação simpática para vasos (DA PALMA et al., 2016). As unidades normalizadas (un) foram obtidas dividindo-se a potência de um determinado componente pela potência total (da qual a muito baixa frequência MBF será subtraída) e multiplicada por 100.

Forma de análise dos resultados. A análise dos dados foi realizada através do software GraphPad Prisma (versão 6.0). Os resultados foram apresentados como média e o erro padrão da média. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos resultados. A comparação entre os grupos foi realizada através do teste T de student, seguido do post-hoc de Tukey. O nível de significância utilizado em todas as análises foi inferior a 5%, ou seja, $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

O consumo alimentar e calórico semanal foi maior no grupo vagotomizado (SV-) comparado ao grupo controle até a quarta semana de protocolo, sendo normalizado após a cirurgia (Figura 1 e 2, respectivamente).



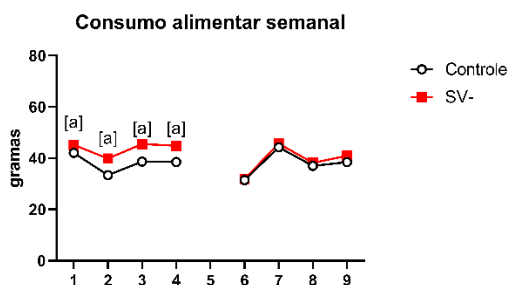


Figura 1. Consumo alimentar semanal durante o protocolo. $a P < 0,05$ vs C. Teste t de student pareado (n = 7 e 6).

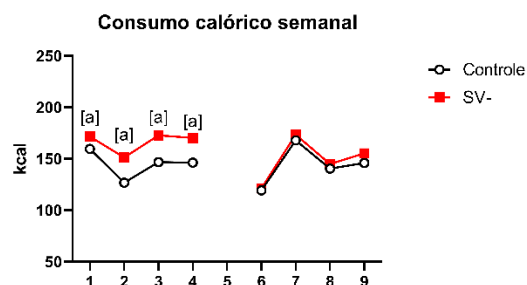


Figura 2. Consumo calórico semanal durante o protocolo. $a P < 0,05$ vs C. Teste t de student pareado (n = 7 e 6).

Os resultados demonstraram que os grupos não apresentavam diferença de peso corporal no início do protocolo, sendo somente observada após a cirurgia de vagotomia gástrica (6^a semana de protocolo). O grupo vagotomizado (SV-) apresentou menor peso corporal ao final do protocolo, bem como menor acúmulo de tecido adiposo, quando comparado ao grupo controle (figuras 3, 4 e 5, respectivamente).

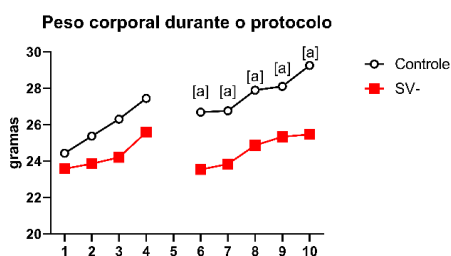


Figura 3. Peso corporal durante o protocolo. $a P < 0,05$ vs SV-. Teste t de student (n = 7 e 6).

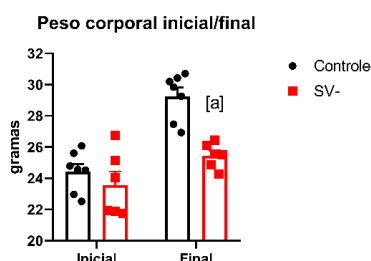


Figura 4. Peso corporal inicial/final. $a P < 0,05$ vs C. Anova two-way. (n = 7 e 6).

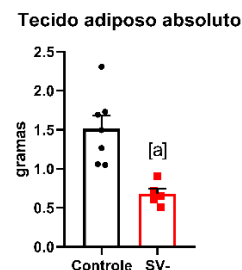


Figura 5. Tecido adiposo absoluto. $a P < 0,05$ vs C. Teste t de student (n = 7 e 6).

Não foram observadas diferenças na glicemia e área sob a curva do teste de curva glicêmica na 4^a semana de protocolo (figuras 6 e 7 respectivamente). Apesar de não ter sido observada diferenças na glicemia basal, o grupo vagotomizado (SNV-) apresentou maior área sob a curva no teste de curva glicêmica após 4 semanas de indução da vagotomia (figura 9).

Glicemia de jejum 4ª semana

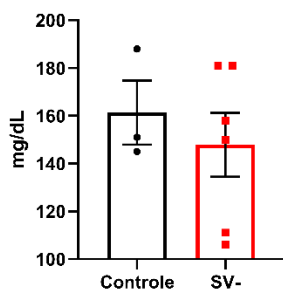


Figura 6. Glicemia de jejum 4ª semana

Área sob a curva OGTT 4ª semana

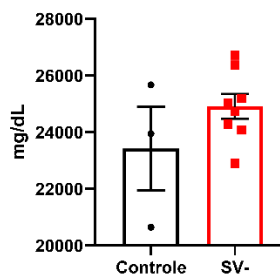


Figura 7. Área sob a curva OGTT 4ª semana.

Glicemia de jejum 9ª semana

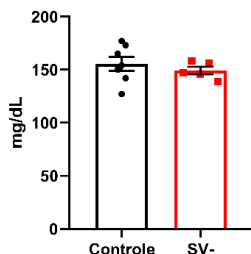


Figura 8. Glicemia de jejum 9ª semana.

Área sob a curva OGTT 9ª semana

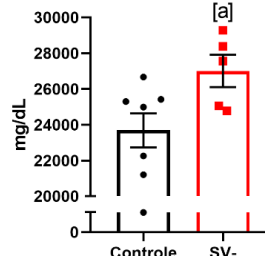


Figura 9. Área sob a curva OGTT 9ª semana. ^a P<0,05 vs C. Teste t de student (n= 7 e 6).

Não foram observadas diferenças entre os grupos tanto no teste máximo em esteira (figura 10), quanto no peso do músculo gastrocnêmio (figura 11). No entanto, o grupo vagotomizado apresentou maior peso do coração comparado ao grupo controle (figura 12).

Teste máximo em esteira

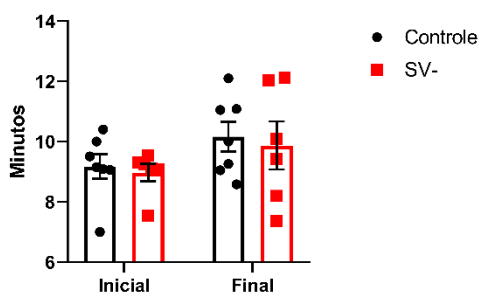


Figura 10. Teste máximo em esteira.

Coração corrigido

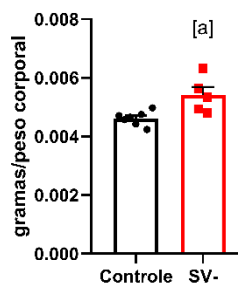


Figura 11. Coração corrigido. ^a P<0,05 vs C.

Com relação aos dados hemodinâmicos, foi observado que a vagotomia subdiafragmática diminui a pressão sistólica, diastólica e média.

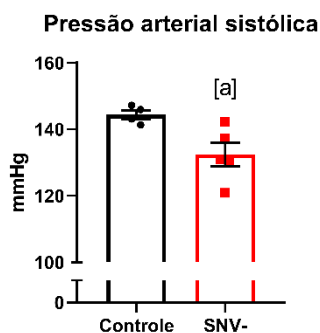


Figura 12. Pressão arterial sistólica. ^a P<0,05 vs C. (n= 4 e 5). Teste t de student (n= 7 e 6).

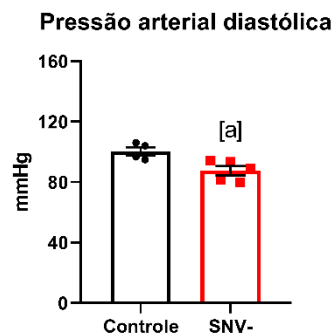


Figura 13. Pressão arterial diastólica. ^a P<0,05 vs. C. (n= 4 e 5). Teste t de student (n= 7 e 6).

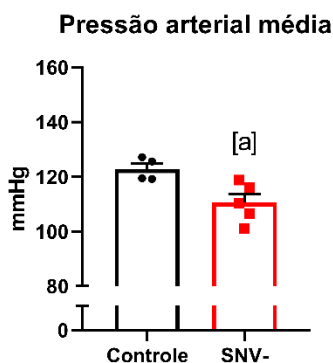


Figura 14. Pressão arterial média. ^a P<0,05 vs C. (n= 4 e 5). Teste t de student (n= 7 e 6).

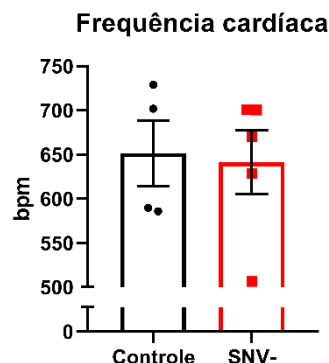


Figura 15. Frequência cardíaca. (n= 4 e 5).

Não foram encontradas alterações estatisticamente significativas na modulação autonômica cardiovascular, embora os animais vagotomizados pareçam ter uma tendência ao aumento da modulação autonômica cardiovascular total (SD-IP/VAR-IP), e relacionada a modulação parassimpática (RMSSD/AF-IP).



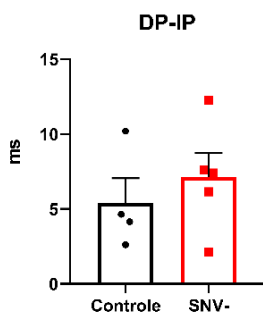


Figura 16. Desvio padrão do intervalo de pulso.

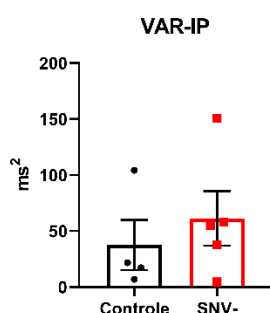


Figura 17. Variabilidade do intervalo de pulso.

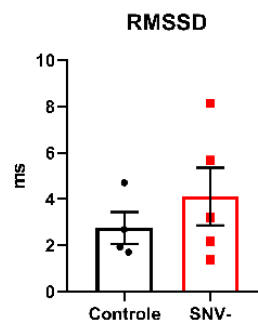


Figura 18. Raiz quadrada média de diferenças sucessivas entre batimentos cardíacos normais (RMSSD).

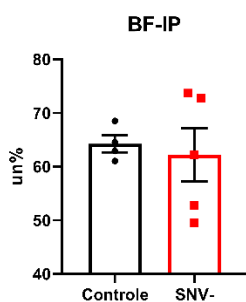


Figura 19. Banda de baixa frequência do intervalo de pulso.

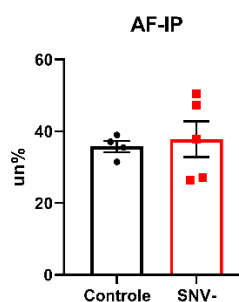


Figura 20. Banda de alta frequência do intervalo de pulso.

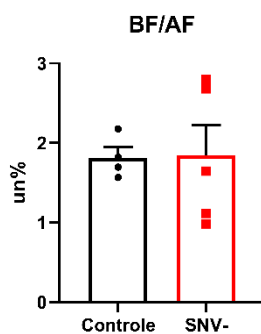


Figura 21. Balanço simpatovagal.



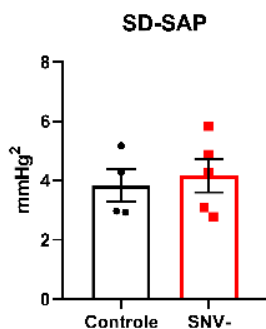


Figura 22. Desvio padrão da pressão arterial sistólica.

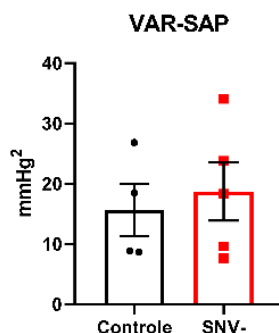


Figura 23. Variabilidade da pressão arterial sistólica.

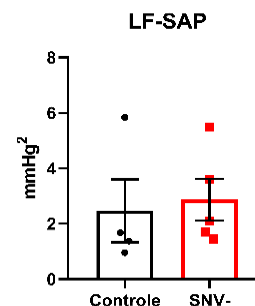


Figura 24. Baixa frequência da pressão arterial sistólica.

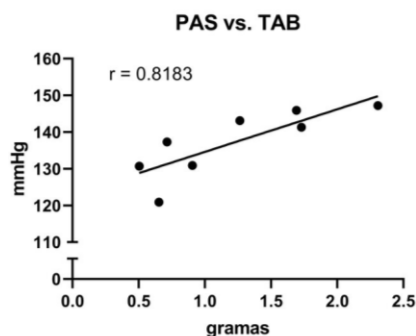


Figura 25. Pressão arterial sistólica vs. Tecido adiposo branco.

O presente estudo teve por objetivo avaliar as alterações metabólicas, hemodinâmicas e autonômicas após a cirurgia de vagotomia anterior gástrica, haja vista poucos estudos se propuseram a avaliar esta forma de vagotomia.

Diante da escassez de estudos sobre as implicações da vagotomia anterior gástrica em parâmetros metabólicos e cardiovasculares, este estudo demonstrou, como principais resultados, que a vagotomia gástrica é eficaz em reduzir o peso corporal e o acúmulo de tecido adiposo, bem como reduzir a pressão arterial, não apresentando, contudo, um efeito estatisticamente significativo na capacidade funcional, frequência cardíaca ou modulação autonômica.

Embora este trabalho não tenha utilizado um modelo de obesidade, os resultados encontrados indicam que a vagotomia gástrica é eficaz em reduzir o peso corporal, bem como o acúmulo de tecido adiposo. Em relação ao consumo alimentar, foi observado que os animais do grupo vagotomizado apresentaram menor consumo



alimentar após a cirurgia de vagotomia. Ademais, os animais submetidos a vagotomia apresentaram menor acúmulo de tecido adiposo em comparação ao grupo controle.

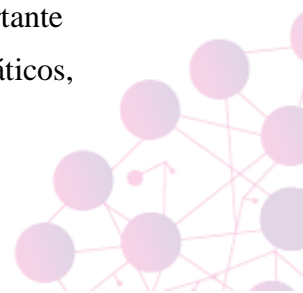
A inervação vagal no intestino desempenha um importante papel na regulação do metabolismo e no comportamento alimentar (BRIERLEY; DE LARTIGUE, 2022; DE LARTIGUE, 2016). A ingestão crônica de dietas hipercalóricas reduz a sinalização aferente vagal, na medida em que diminui a sensibilidade vagal aos sinais periféricos, bem como reduz a expressão de receptores neuropeptídeos orexígenos e, nesse sentido, o bloqueio vagal pode ser capaz de inibir os sinais orexígenos aberrantes que surgem na obesidade, promovendo, portanto, perda de peso significativa (DE LARTIGUE, 2016).

Ademais, a influência do nervo vago no controle da ingestão de alimentos pode ser mediada pelos receptores de CCK e leptina nos neurônios aferentes vagais, proporcionando controle na produção de saciedade através da inibição do esvaziamento gástrico e da supressão de curto prazo da ingestão de alimentos (ÇAKIR et al., 2007). A deleção da sinalização da leptina nos neurônios aferentes vagais resulta em hiperfagia e obesidade, enquanto a sinalização da leptina no NTS pode reduzir a ingestão de alimentos, aumentando a sensibilidade do NTS às entradas vagais (NEYENS et al., 2020).

Os primeiros estudos em animais experimentais relataram pouco efeito da vagotomia na absorção de gordura (Doty e Meyer, 1988 , Edwards et al., 1974 , Inberg et al., 1971) , entretanto, a redução do acúmulo de tecido adiposo observado no presente estudo, pode ser explicada, ao menos em parte, pela menor ingestão alimentar em comparação às quatro primeiras semanas de protocolo.

Embora os resultados deste estudo apontem para uma diminuição da glicemia basal no grupo vagotomizado, foi demonstrado, através do teste de curva glicêmica, uma pior metabolização de glicose nos animais submetidos a vagotomia gástrica.

Apesar do estômago e da junção gastroduodenal consistirem nos órgãos abdominais mais densamente inervados pelo vago, já foi demonstrado que o pâncreas do rato também possui inervação vagal aferente e eferente, o que pode afetar sua função endócrina e exócrina (BERTHOUD; NEUHUBER, 2019). De fato, os aferentes vagais concentram-se nas ilhotas pancreáticas, o que sugere um importante papel do nervo vago como detector de concentração local de hormônios pancreáticos,



especialmente a insulina (BERTHOUD; NEUHUBER, 2019; NEUHUBER, 1989), este dado é importante, na medida em que o bloqueio do nervo vago pode resultar em prejuízo na detecção da alta concentração de insulina, o que pode explicar o efeito deletério na metabolização da glicose após a cirurgia de vagotomia, encontrado neste estudo.

Embora a obesidade seja reconhecida como fator de risco para o prejuízo no metabolismo de carboidratos, podendo levar ao desenvolvimento de hiperglicemia e resistência à insulina (SINGLA, 2010), os mecanismos pelos quais o acúmulo de tecido adiposo culmina na resistência sistêmica à insulina permanecem desconhecidos.

A insulina promove a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros, culminando na transcrição de genes e na expressão de proteínas específicas, como o transportador de glicose sensível à insulina GLUT-4, ácido graxo sintase e glicerol-2-fosfato desidrogenase (KLEMM et al., 2001), bem como estimula a atividade da lipoproteína lipase no tecido adiposo (KERSHAW et al., 2006; SADUR; ECKEL, 1982).

Os animais submetidos a vagotomia gástrica apresentaram menores valores de pressão arterial sistólica e média.

Além da redução dos níveis pressóricos, a redução do peso corporal e do acúmulo de tecido adiposo também foi observada no presente estudo, apontando para uma possível associação entre essas duas variáveis. Há uma importante correlação na literatura atual entre a obesidade, a diabetes e a elevação da pressão arterial com o tecido adiposo perivascular (SAXTON et al., 2019), e a remodelação anormal do tecido adiposo que envolve os vasos sanguíneos contribui criticamente para o desenvolvimento da hipertensão, disfunção endotelial e rigidez vascular (KOENEN et al., 2021).

A distribuição e morfologia do tecido adiposo desempenham um papel fundamental na determinação do grau de efeitos adversos da obesidade (SAXTON et al., 2019). O tecido adiposo perivascular (PVAT) é um importante órgão termogênico que aumenta o gasto de energia (DAS et al., 2018), e compartilha várias características com o tecido adiposo marrom (HILDEBRAND; STÜMER; PFEIFER, 2018), além de fornecer proteção mecânica e regulação do tônus dos vasos



sanguíneos, liberando, normalmente, substâncias vasodilatadoras, como a angiotensina e o óxido nítrico (KOENEN et al., 2021).

Embora não tenham sido encontrados na literatura estudos que analisam os efeitos da vagotomia no tecido adiposo perivascular, a insulina está associada a regulação do tecido adiposo, promovendo a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros (KLEMM et al., 2001), e evidências apontam para a relação entre a diminuição da sensibilidade à insulina e a disfunção do tecido adiposo (LIU et al., 2020), destacando a necessidade de estudos que se proponham a investigar o papel regulador da insulina na morfologia e função do PVAT após a cirurgia de vagotomia.

Apesar da redução dos níveis pressóricos observada neste estudo, a vagotomia anterior gástrica não resultou em alterações significativas na modulação autonômica cardíaca.

As complexas interações entre os mecanismos de controle neural periférico e central são coordenadas pelo nervo vago, responsável por fornecer a inervação parassimpática para o trato GI (BROWNING; VERHEIJDEN; BOECKXSTAENS, 2018). A coordenação eficaz do nervo vago sobre tais mecanismos, portanto, depende da integridade do sistema nervoso parassimpático. Nesse sentido, obesos jovens com parâmetros de composição corporal mais elevados podem apresentar reativação parassimpática mais lenta após teste de exercício (OSAILAN; ALQAHTANI; ELNAGGAR, 2020). Além de regular a pressão arterial, o SNA é responsável pela regulação do peso corporal, saciedade e homeostase energética (RUSSO et al., 2021), e o desequilíbrio simpátovagal na obesidade, representado pelo aumento da atividade simpática e diminuição da atividade vagal, está associado aos parâmetros cardiovasculares anormais que contribuem para a resistência à insulina, dislipidemia e inflamação de baixo grau encontrados na obesidade. A perda de peso é capaz de reverter as alterações metabólicas e autonômicas associadas à obesidade (GUARINO et al., 2017; KHORGAMI et al., 2019; SIMMONDS et al., 2016).

Nesse sentido, a perda de peso promovida pela vagotomia pode reverter as alterações autonômicas observadas em pacientes obesos. Entretanto, a ausência de resultados estatisticamente significativos na modulação autonômica cardíaca observada no presente estudo, pode sugerir que embora a vagotomia possa reverter as



alterações do SNA em modelos que apresentam desequilíbrio simpátovagal anterior à cirurgia, alterações na modulação autonômica cardíaca podem não ser encontradas em modelos saudáveis submetidos à vagotomia anterior gástrica.

O aumento progressivo e a secreção defeituosa de insulina aparecem prematuramente em pacientes obesos (GOLAY; YBARRA, 2005), e a obesidade é apontada como o principal fator de risco para o desenvolvimento da diabetes tipo II que, por sua vez, está associada a um risco aumentado de mortalidade por doença cardiovascular (GLOVACI; FAN; WONG, 2019).

Os múltiplos efeitos adversos associados à obesidade podem ser revertidos ou melhorados pela perda de peso. A cirurgia bariátrica é o tratamento mais eficaz para a obesidade (LUPOLI et al., 2017) e, além da perda de peso, alcança um alto percentual de remissão das comorbidades associadas à obesidade, estando associada a melhorias na hipertensão, hiperlipidemia e saúde cardiovascular geral, oferecendo efeito protetor contra desfechos cardiovasculares, especialmente em pacientes com diabetes tipos II (ROTH; THORNLEY; BLACKSTONE, 2020).

O efeito superior e persistente da cirurgia bariátrica em comparação ao tratamento farmacológico em pacientes com diabetes tipo II foi demonstrado em uma recente meta-análise, onde os pacientes submetidos ao bypass gástrico apresentaram melhor controle glicêmico, e melhores níveis de HDL e triglicérides, com efeitos significativos mesmo após 5 anos de cirurgia (KHORGAMI et al., 2019). De fato, ensaios clínicos randomizados demonstraram que a bariátrica promove melhoria dos níveis glicêmicos e lipídicos, bem como remissão da síndrome metabólica, em um nível estatisticamente superior quando comparada ao tratamento medicamentoso (HALPERIN et al., 2014; SCHAUER; NOR HANIPAH; RUBINO, 2017).

Embora a relação entre obesidade e desenvolvimento da diabetes esteja bem estabelecida, e a remissão da diabetes tipo II seja observada em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, as mudanças na resistência à insulina após a bariátrica são observadas antes que uma perda de peso substancial ocorra, apontando para um mecanismo hormonal que emana do trato gastrointestinal (WICKREMESEKERA et al., 2005). A contribuição de um mecanismo hormonal na alteração da resistência à insulina também pode ser observada após a gastrectomia vertical, ocorrendo melhora na ação da insulina de forma rápida e independente da perda de peso (RIZZELLO et al., 2010).



Mecanismos vagais desempenham um importante papel em sustentar os efeitos benéficos do bypass gástrico e de outras bariátricas (BERTHOUD; NEUHUBER, 2019).

A melhora no metabolismo da glicose observada após a bariátrica pode ser explicada pelo aumento da sinalização endógena do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), e os efeitos reguladores do GLP-1 produzido periférica e centralmente podem ocorrer através da mediação do nervo vago, promovendo alteração do comportamento alimentar e do balanço energético (BRIERLEY; DE LARTIGUE, 2022)

O GLP-1 produzido na mucosa intestinal, nas células alfa das ilhotas pancreáticas e nos neurônios do núcleo do trato solitário, é essencial para a tolerância normal à glicose (D'ALESSIO, 2016), e seus agonistas aumentam a liberação de insulina e suprimem a secreção de glucagon, promovendo controle glicêmico com baixa incidência de hipoglicemia (HOLST, 2013).

O esvaziamento gástrico e a ingestão de alimentos também podem ser inibidos pelo GLP-1, o que maximiza a absorção de nutrientes enquanto o ganho de peso é limitado (DRUCKER, 2022). Os níveis circulantes de GLP-1 são baixos em condições de jejum e aumentam de três a quatro vezes em resposta a uma refeição (ØRSKOV; WETTERGREN; HOLST, 1996), e após uma cirurgia de bypass gástrico, a concentração plasmática de peptídeo semelhante ao glucagon 1 pode aumentar em até 10 vezes (HINDSØ et al., 2021).

Embora o controle da glicose mediada pelos análogos do GLP-1 tenha sido, por muito tempo, associado à sua capacidade de aumentar os níveis periféricos de insulina, evidências recentes apontam para uma regulação central do GLP-1 na homeostase da glicose, e para uma conexão entre o SNC, o GLP-1 e o intestino (SANDOVAL et al., 2012).

A secreção aumentada de GLP-1 e insulina, bem como melhora na sensibilidade hepática à insulina, foi observada em ratos obesos submetidos a bypass gástrico e gastrectomia vertical, constituindo efeitos independentes da perda de peso (CHAMBERS et al., 2012). Embora a liberação pós-prandial de GLP-1 não tenha sido analisada no presente estudo, o bloqueio do nervo vago através da cirurgia de vagotomia pode ter sido um mecanismo possível pelo qual a metabolização de



glicose foi prejudicada, reduzindo o nível pós-prandial de GLP-1 e a liberação de insulina.

CONCLUSÕES:

Originalmente, a vagotomia foi proposta como um tratamento eficaz para a obesidade. Entretanto, seus efeitos adicionais na regulação do metabolismo revelam um uso potencial no controle das comorbidades associadas ao acúmulo de tecido adiposo. Semelhantemente, os resultados empolgantes da cirurgia bariátrica para redução das comorbidades associadas à obesidade farão com que no futuro, através da modulação neuro-hormonal relacionada ao intestino, cirurgias metabólicas não sejam mais focadas na perda de peso, mas sim no tratamento da diabetes tipo II (BUCHWALD; BUCHWALD, 2019). Entretanto, os mecanismos subjacentes a tais abordagens continuam pouco compreendidos.

Neste estudo, foi demonstrado que a vagotomia anterior gástrica é eficaz na promoção da redução do peso corporal e do acúmulo de tecido adiposo, bem como dos níveis de pressão arterial e da glicemia de jejum, embora prejudique a metabolização da glicose em camundongos C5BL6J; estes resultados podem servir de direcionamento para futuros estudos, e apontam para a necessidade, especialmente, de uma investigação mais aprofundada da influência que o bloqueio do nervo vago exerce na regulação da glicose, sobretudo a longo prazo. Ademais, embora não tenham sido observadas diferenças significativas na modulação autonômica cardíaca nos modelos saudáveis utilizados nesse estudo, a perda de peso induzida pelo bloqueio do nervo vago pode reverter as alterações do SNA encontrados em modelos de obesidade, o que aponta para a necessidade de estudos que se proponham a investigar as implicações da vagotomia anterior gástrica, e dos demais tipos de vagotomia, sobre a modulação autonômica cardíaca na obesidade.

REFERÊNCIAS:

ABAD, Cesar Cavinato Cal et al. Interval and continuous aerobic exercise training similarly increase cardiac function and autonomic modulation in infarcted mice. *Journal of Exercise Rehabilitation*, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 257–265, 2017. DOI: 10.12965/jer.1734914.457.



- ANDREWS, P. L.; ROTHWELL, N. J.; STOCK, M. J. Effects of subdiaphragmatic vagotomy on energy balance and thermogenesis in the rat. **The Journal of Physiology**, v. 362, n. 1, p. 1–12, 1985.
- BERTHOUD, H. R.; NEUHUBER, W. L. Vagal mechanisms as neuromodulatory targets for the treatment of metabolic disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1454, n. 1, p. 42–55, 2019.
- BRIERLEY, D. I.; DE LARTIGUE, G. Reappraising the role of the vagus nerve in GLP-1-mediated regulation of eating. **British Journal of Pharmacology**, v. 179, n. 4, p. 584–599, 2022.
- BROWNING, K. N.; VERHEIJDEN, S.; BOECKXSTAENS, G. E. Mood and Intestinal Inflammation. v. 152, n. 4, p. 730–744, 2018.
- BUCHWALD, H.; BUCHWALD, J. N. Metabolic (bariatric and nonbariatric) surgery for type 2 diabetes: A personal perspective review. **Diabetes Care**, v. 42, n. 2, p. 331–340, 2019.
- CANNON, W. B. The mechanical factors of digestion (International medical monographs). [s.l.] : London : Edward Arnold ; New York : Longmans, Green, 1911
- ÇAKIR, B. et al. Leptin inhibits gastric emptying in rats: Role of CCK receptors and vagal afferent fibers. **Physiological Research**, v. 56, n. 3, p. 315–322, 2007.
- CHAMBERS, A. P. et al. NIH Public Access. v. 141, n. 3, p. 950–958, 2012.
- DA PALMA, Renata K. et al. Resistance or aerobic training decreases blood pressure and improves cardiovascular autonomic control and oxidative stress in hypertensive menopausal rats. **Journal of Applied Physiology**, [S. l.], v. 121, n. 4, p. 1032–1038, 2016. DOI: 10.1152/jappphysiol.00130.2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339182>. Acesso em: 17 mar. 2018.
- DAS, E. et al. Adipose Tissue and Modulation of Hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 11, p. 17–19, 2018.
- D’ALESSIO, D. Is GLP-1 a hormone: Whether and When? **Journal of Diabetes Investigation**, v. 7, n. April, p. 50–55, 2016.
- DAS, E. et al. Adipose Tissue and Modulation of Hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 11, p. 17–19, 2018.
- DE ANGELIS, K.; WICHI, R. B.; JESUS, W. R. a; MOREIRA, E. D.; MORRIS, M.; KRIEGER, E. M.; IRIGOYEN, M. C. Exercise training changes autonomic



cardiovascular balance in mice. In: **Journal of applied physiology** (Bethesda, Md. : 1985)., 2004.

DE ANGELIS, Kátia; SANTOS, Maria do Socorro Brasileiro; IRIGOYEN, Maria Cláudia. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, [S. l.], v. 13, n. 03, p. 1–7, 2004.

DE LARTIGUE, G. Role of the vagus nerve in the development and treatment of diet-induced obesity. **Journal of Physiology**, v. 594, n. 20, p. 5791–5815, 2016.

DE LARTIGUE, Guillaume; DE LA SERRE, Claire Barbier; ESPERO, Elvis; LEE, Jennifer; RAYBOULD, Helen E. Diet-induced obesity leads to the development of leptin resistance in vagal afferent neurons. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 301, n. 1, 2011. DOI: 10.1152/ajpendo.00056.2011.

DINSA, G. D.; GORYAKIN, Y.; FUMAGALLI, E.; SUHRCKE, M. Obesity and socioeconomic status in developing countries: A systematic review. **Obesity Reviews**, [S. l.], v. 13, n. 11, p. 1067–1079, 2012. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2012.01017.x. Disponível em: /pmc/articles/PMC3798095/. Acesso em: 24 fev. 2021.

DREWNOWSKI, Adam. Fat and sugar: An economic analysis. In: JOURNAL OF NUTRITION 2003, Anais [...]. : **American Institute of Nutrition**, 2003. DOI: 10.1093/jn/133.3.838s. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12612164/>. Acesso em: 25 mar. 2021.

DRUCKER, D. J. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. **Molecular Metabolism**, v. 57, n. October 2021, p. 101351, 2022.

EDVELL, Anders; LINDSTRÖM, Per. Vagotomy in young obese hyperglycemic mice: Effects on syndrome development and islet proliferation. **American Journal of Physiology**, [S. l.], v. 274, n. 6 PART 1, 1998. DOI: 10.1152/ajpendo.1998.274.6.e1034.

ELECTROPHYSIOLOGY, European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, [S. l.], v. 93, n. 5, p. 1043–65, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068>. Acesso em: 26 nov. 2019.



FISCHER, U.; HOMMEL, H.; NOWAK, W.; VON DORSCH, H. H.; SILL, U.; LIPPERT, H. Influence of vagotomy on glucose tolerance and on the responses of plasma insulin and exocrine pancreatic function followed glucose load or food ingestion in dogs]. **Acta biologica et medica Germanica**, [S. l.], v. 35, n. 10, p. 1279–91, 1976. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1020564>. Acesso em: 26 jan. 2020.

FLORES, Lucinar J.; FIGUEROA, Diego; SANCHES, Iris C.; JORGE, Luciana; IRIGOYEN, Maria-Cláudia; RODRIGUES, Bruno; DE ANGELIS, Kátia. Effects of exercise training on autonomic dysfunction management in an experimental model of menopause and myocardial infarction. **Menopause**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 1, 2010.

DOI: 10.1097/gme.0b013e3181cdebc9. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20577132>. Acesso em: 14 jun. 2017.

FLUES, Karin; PAULINI, Janaina; BRITO, Sebastião Sebastião; SANCHES, Iris Callado; CONSOLIM-COLOMBO, Fernanda; IRIGOYEN, Maria-Cláudia Cláudia Cláudia; DE ANGELIS, Kátia Kátia. Exercise training associated with estrogen therapy induced cardiovascular benefits after ovarian hormones deprivation.

Maturitas, [S. l.], v. 65, n. 3, p. 267–71, 2010. DOI:

10.1016/j.maturitas.2009.11.007.

GEHRMANN, J.; HAMMER, P. E.; MAGUIRE, C. T.; WAKIMOTO, H.; TRIEDMAN, J. K.; BERUL, C. I. Phenotypic screening for heart rate variability in the mouse. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, [S. l.], v. 279, n. 2 48-2, 2000. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.279.2.h733.

HAN, L. et al. Effects and mechanisms of auricular vagus nerve stimulation on high-fat-diet-induced obese rats. **Nutrition**, v. 31, n. 11–12, p. 1416–1422, 2015.

GLOVACI, D.; FAN, W.; WONG, N. D. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. **Current Cardiology Reports**, v. 21, n. 4, p. 1–8, 2019.

GOLAY, A.; YBARRA, J. Link between obesity and type 2 diabetes. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 19, n. 4, p. 649–663, 2005.

GUARINO, D. et al. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. **Frontiers in Physiology**, v. 8, n. SEP, p. 1–16, 2017.



- HALPERIN, F. et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: Feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. **JAMA Surgery**, v. 149, n. 7, p. 716–726, 2014.
- HAN, L. et al. Effects and mechanisms of auricular vagus nerve stimulation on high-fat-diet-induced obese rats. **Nutrition**, v. 31, n. 11–12, p. 1416–1422, 2015.
- HEEREN, Marcelo Velloso; DE SOUSA, Leandro Eziquiel; MOSTARDA, Cristiano; MOREIRA, Edson; MACHERT, Henrique; RIGATTO, Katya Vianna; WICHI, Rogério Brandão; IRIGOYEN, M. C.; DE ANGELIS, Kátia. Exercise improves cardiovascular control in a model of dislipidemia and menopause. **Maturitas**, [S. l.], v. 62, n. 2, p. 200–204, 2009. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.12.011.
- HILDEBRAND, S.; STÜMER, J.; PFEIFER, A. PVAT and its relation to brown, beige, and white adipose tissue in development and function. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. FEB, p. 1–10, 2018.
- HINDSØ, M. et al. The role of GLP-1 in postprandial glucose metabolism after bariatric surgery: a narrative review of human GLP-1 receptor antagonist studies. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 17, n. 7, p. 1383–1391, 2021.
- HOLST, J. J. Rationales and Clinical Findings. p. 3–14, 2013.
- IKEDA, K.; YAMADA, T. UCP1 Dependent and Independent Thermogenesis in Brown and Beige Adipocytes. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, n. July, p. 1–6, 2020.
- IRIGOYEN, M. C. C. et al. Exercise Training Improves Baroreflex Sensitivity Associated With Oxidative Stress Reduction in Ovariectomized Rats. **Hypertension**, [S. l.], v. 46, n. 4, p. 998–1003, 2005. a. DOI: 10.1161/01.HYP.0000176238.90688.6b.
- IRIGOYEN, M. C.; PAULINI, J.; FLORES, L. J. F.; FLUES, K.; BERTAGNOLLI, M.; MOREIRA, E. D.; CONSOLIM-COLOMBO, F.; BELLO-KLEIN, A.; DE ANGELIS, K. Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. **Hypertension**, [S. l.], v. 46, n. 4, 2, S, p. 998–1003, 2005. b. DOI: 10.1161/01.HYP.0000176238.90688.6b.
- KENTISH, Stephen J.; RATCLIFF, Kyle; LI, Hui; WITTERT, Gary A.; PAGE, Amanda J. High fat diet induced changes in gastric vagal afferent response to adiponectin. **Physiology & Behavior**, [S. l.], v. 152, n. Pt B, p. 354–362, 2015. DOI:

10.1016/j.physbeh.2015.06.016. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26074203>. Acesso em: 28 jun. 2019.

KERSHAW, E. E. et al. Adipose triglyceride lipase: Function, regulation by insulin, and comparison with adiponutrin. **Diabetes**, v. 55, n. 1, p. 148–157, 2006.

KHORGAMI, Z. et al. Outcomes of Bariatric Surgery Versus Medical Management for Type 2 Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

Obesity Surgery, v. 29, n. 3, p. 964–974, 2019.

KIM, Yong-Ku; SHIN, Cheolmin. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments.

Current Neuropharmacology, [S. l.], v. 15, n. 5, p. 559, 2018. DOI:

10.2174/1570159x15666170915141036. Disponível em:

</pmc/articles/PMC5997867/>. Acesso em: 12 abr. 2021.

KLEMM, D. J. et al. Insulin-induced adipocyte differentiation: Activation of CREB rescues adipogenesis from the arrest caused by inhibition of prenylation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 30, p. 28430–28435, 2001.

KOENEN, M. et al. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. **Circulation Research**, v. 128, n. 7, p. 951–968, 2021.

KRAL, J. G. Vagotomy for Treatment of Severe Obesity. **The Lancet**, v. 311, n. 8059, p. 307–308, 1978.

KRIEGER, J. P. et al. Knockdown of GLP-1 receptors in vagal afferents affects normal food intake and glycemia. **Diabetes**, v. 65, n. 1, p. 34–43, 2016.

LIU, F. et al. Adipose Morphology: a Critical Factor in Regulation of Human Metabolic Diseases and Adipose Tissue Dysfunction. **Obesity Surgery**, v. 30, n. 12, p. 5086–5100, 2020.

LUPOLI, R. et al. World Journal of Diabetes. **World Journal of Diabetes**, v. 8, n. 11, p. 26–32, 2017.

NÄSLUND, Erik; HELLSTRÖM, Per M. Appetite signaling: From gut peptides and enteric nerves to brain. **Physiology and Behavior**. Elsevier Inc., , 2007. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.05.017.

NEUHUBER, W. L. Vagal afferent fibers almost exclusively innervate islets in the rat pancreas as demonstrated by anterograde tracing. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 29, n. 1, p. 13–18, 1989.



NEYENS, D. et al. Leptin sensitizes NTS neurons to vagal input by increasing postsynaptic NMDA receptor currents. **Journal of Neuroscience**, v. 40, n. 37, p. 7054–7064, 2020.

ØRSKOV, C.; WETTERGREN, A.; HOLST, J. J. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 31, n. 7, p. 665–670, 1996.

OSAILAN, A. M.; ALQAHTANI, B.; ELNAGGAR, R. Obesity and parasympathetic reactivation of the heart following exercise testing in young male adults: A pilot study. **Annals of Saudi Medicine**, v. 40, n. 2, p. 113–119, 2020.

RIZZELLO, M. et al. Early postoperative insulin-resistance changes after sleeve gastrectomy. **Obesity Surgery**, v. 20, n. 1, p. 50–55, 2010.

REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY, G. C. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. **The Journal of nutrition**, [S. l.], v. 123, n. 11, p. 1939–51, 1993.

RODRIGUES, Bruno; FIGUEROA, Diego M.; MOSTARDA, Cristiano T.; HEEREN, Marcelo V; IRIGOYEN, Maria-Cláudia; DE ANGELIS, Kátia. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. **Cardiovascular Diabetology**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 38, 2007. DOI: 10.1186/1475-2840-6-38. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18078520>. Acesso em: 10 abr. 2018.

ROTH, A. E.; THORNLEY, C. J.; BLACKSTONE, R. P. Outcomes in Bariatric and Metabolic Surgery: an Updated 5-Year Review. **Current obesity reports**, v. 9, n. 3, p. 380–389, 2020.

ROSINI, Tiago Campos; DA SILVA, Adelino Sanchez Ramos; MORAES, Camila De. Obesidade induzida por consumo de dieta: modelo em roedores para o estudo dos distúrbios relacionados com a obesidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S. l.], v. 58, n. 3, p. 383–387, 2012. DOI: 10.1590/S0104-42302012000300021.

RUSSO, B. et al. Autonomic nervous system in obesity and insulin-resistance— the complex interplay between leptin and central nervous system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 10, 2021.



SADUR, C. N.; ECKEL, R. H. Insulin stimulation of adipose tissue lipoprotein lipase. Use of the euglycemic clamp technique. **Journal of Clinical Investigation**, v. 69, n. 5, p. 1119–1125, 1982.

SANCHES, I. C.; SARTORI, M.; JORGE, L.; IRIGOYEN, M. C.; ANGELIS, K. De. Tonic and reflex cardiovascular autonomic control in trained-female rats. October, [S. l.], v. 42, n. October, 2009.

SANDOVAL, D. et al. The Anorectic Effect of GLP-1 in Rats Is Nutrient Dependent. **PLoS ONE**, v. 7, n. 12, p. 2–8, 2012.

SANTOS, R. D. et al. I DIRETRIZ SOBRE CONSUMO DE GORDURAS E SAÚDE CARDIOVASCULAR. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v. 100, n. 1, p. 1–40, 2013. DOI: 10.1590/s0066-782x2013000900001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013000900001. Acesso em: 7 jul. 2017.

SAXTON, S. N. et al. Mechanistic links between obesity, diabetes, and blood pressure: Role of perivascular adipose tissue. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 4, p. 1701–1763, 2019.

SCHAUER, P. R.; NOR HANIPAH, Z.; RUBINO, F. Metabolic surgery for treating type 2 diabetes mellitus: Now supported by the world’s leading diabetes organizations. **Cleveland Clinic journal of medicine**, v. 84, n. 7, p. S47–S56, 2017.

SOARES, PP; NÓBREGA, AC; USHIZIMA, MR; IRIGOYEN, MC. Cholinergic stimulation with pyridostigmine increases heart rate variability and baroreflex sensitivity in rats. **Autonomic Neuroscience**, [S. l.], v. 113, n. 1–2, p. 24–31, 2004. DOI: 10.1016/j.autneu.2004.05.002.

SONG, Jun-Xian; REN, Hui; GAO, Yuan-Feng; LEE, Chong-You; LI, Su-Fang; ZHANG, Feng; LI, Long; CHEN, Hong. Dietary Capsaicin Improves Glucose Homeostasis and Alters the Gut Microbiota in Obese Diabetic ob/ob Mice. **Frontiers in physiology**, [S. l.], v. 8, p. 602, 2017. DOI: 10.3389/fphys.2017.00602.

SOUZA, Silvia B. C. et al. Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. **Hypertension**, [S. l.], v. 50, n. 4, p. 786–791, 2007. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095000.

SIMMONDS, M. et al. Predicting adult obesity from childhood obesity: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 17, n. 2, p. 95–107, 2016.



SINGLA, P. Metabolic effects of obesity: A review. **World Journal of Diabetes**, v. 1, n. 3, p. 76, 2010.

THIREAU, J.; ZHANG, B. L.; POISSON, D.; BABUTY, D. Heart rate variability in mice: A theoretical and practical guide. **Experimental Physiology**, [S. l.], v. 93, n. 1, p. 83–94, 2008. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.040733.

WICKREMESEKERA, K. et al. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: A time course study. **Obesity Surgery**, v. 15, n. 4, p. 474–481, 2005.

ZHANG, Yujing; XIE, Bing; CHEN, Xiaoyan; ZHANG, Jiancheng; YUAN, Shiyong. A key role of gut microbiota-vagus nerve/spleen axis in sleep deprivation-mediated aggravation of systemic inflammation after LPS administration. **Life Sciences**, [S. l.], v. 265, 2021. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118736. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176177/>. Acesso em: 22 mar. 2021.

FOMENTO

O trabalho foi fomentado pelo programa de bolsas de iniciação científica do Instituto Ânima Educação, Pró-Ciência 2022/2, e também do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - Edital Universal CHAMADA CNPq/MCTI/FNDCT No 18/2021 - UNIVERSAL (Processo 422837/2021-0). O trabalho também contou com recursos externos oriundos de instituições parceiras, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (InCor) - Cirurgias de vagotomia e canulação, assim como as avaliações hemodinâmicas e autonômicas cardiovascular.

