

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CLAUDIA GISSI DA ROCHA FERREIRA

EFEITO DA GASTRECTOMIA VERTICAL SOBRE OS RECEPTORES  
HIPOTALÂMICOS DA GRELINA EM MODELO EXPERIMENTAL DE  
OBESIDADE EM RATOS

CURITIBA

2024

CLAUDIA GISSI DA ROCHA FERREIRA

EFEITO DA GASTRECTOMIA VERTICAL SOBRE OS RECEPTORES  
HIPOTALÂMICOS DA GRELINA EM MODELO EXPERIMENTAL DE  
OBESIDADE EM RATOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Clínica Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde da  
Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial  
à obtenção do título de Doutora em Clínica Cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias

CURITIBA

2024

---

F383

Ferreira, Claudia Gissi da Rocha

Efeito da gastrectomia vertical sobre os receptores hipotalâmicos da grelina em modelo experimental de obesidade em ratos [recurso eletrônico]/ Claudia Gissi da Rocha Ferreira. – Curitiba, 2024.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, 2024.

Orientador: Jorge Eduardo Fouto Matias .

Bibliografia: p. 50-58.

. I. Universidade Federal do Paraná. II. Matias, Jorge Eduardo Fouto. III. Título.

NLMC: WK 515

## TERMO DE APROVAÇÃO



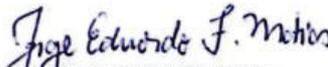
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA (CLÍNICA  
CIRÚRGICA) - 40001016018P0

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA (CLÍNICA CIRÚRGICA) da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de CLÁUDIA ISSI DA ROCHA FERREIRA intitulada: EFEITO DA GASTRECTOMIA VERTICAL SOBRE OS RECEPTORES HIPOTALÂMICOS DA GRELINA EM MODELO EXPERIMENTAL DE OBESIDADE EM RATOS, sob orientação do Prof. Dr. JORGE EDUARDO FOUTO MATIAS, que após terem inquirido a autora e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 19 de Dezembro de 2024.

  
JORGE EDUARDO FOUTO MATIAS  
Presidente da Banca Examinadora

  
LUCIANA WALGE COLLI DE GÓES ROSA  
Avaliador Externo (FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO  
PARANÁ - FEMPAR)

  
MARCOS FABIANO SIGWALT  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

  
BENEDITO POLONIO  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Dedico esse trabalho aos meus pais Olavo e Claudia,  
ao meu marido Vinícius e  
aos meus filhos Gabriela e Marcos.

## AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias**, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná e orientador dessa pesquisa, que possibilitou, com sua dedicação e profundo conhecimento, sua realização, participando ativamente de todas as fases de seu desenvolvimento.

Aos colegas pesquisadores e amigos **Christiane Madrid Fink** e **André Richter**, companheiros maravilhosos e incansáveis, sempre presentes em todos os momentos que mais precisei.

Ao **Prof. Dr. Sérgio Bernardo Tenório**, amigo de todas as horas, que me encaminhou para essa pesquisa.

Aos funcionários do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

*A dúvida é o princípio da sabedoria.*

Aristóteles

## RESUMO

A obesidade apresenta-se atualmente com características de epidemia mundial. Junto ao seu desenvolvimento observa-se o aparecimento de diversas doenças, especialmente, do diabetes melitus tipo II (DMTII). A busca por tratamentos mais eficientes trouxe a implementação das já conhecidas cirurgias bariátricas. Duas técnicas são as mais usadas para tais procedimentos: a gastrectomia vertical e a derivação gástrica em Y de Roux. Ambas as técnicas induzem, além da consistente perda ponderal, a melhora precoce ou até mesmo remissão do DMTII. Tal resposta, tão uniforme, usando-se técnicas cirúrgicas tão diferentes levou à hipótese de alterações nos centros de controle metabólico do hipotálamo. A grelina, único hormônio desencadeador da fome, atua através dos receptores do secretagogo do hormônio do crescimento (GHSR1a), os quais são abundantes no hipotálamo e podem estar envolvidos nos resultados das cirurgias bariátrico-metabólicas. No presente estudo quarenta e dois animais foram randomizados e divididos em dois grandes grupos: em um deles (grupo obeso) foi induzida obesidade através do uso da fórmula enteral líquida Ensure<sup>®Plus</sup>, e o outro manteve dieta de ração padrão, grupo não obeso. Cada grupo foi subdividido para submeter-se à cirurgia controle ou gastrectomia vertical. No momento das cirurgias os animais foram pesados e tiveram a glicemia capilar medida, repetindo-se esse procedimento nos momentos de sacrifício, após 14 ou 28 dias das cirurgias quando foram coletados cérebro e gordura retroperitoneal. Os cortes microscópicos de córtex parietal, tálamo, hipotálamo e hipocampo foram tratados por reação imunoistoquímica com anticorpo policlonal anti-receptor de grelina. A positividade foi avaliada através de marcação de núcleo/citoplasma de células cerebrais. A gastrectomia vertical foi eficiente na redução do peso ( $p < 0,001$ ) sem impactar a glicemia capilar, e demonstrou reduzir também a expressão cerebral do GHSR1a ( $p = 0,04$ ). A redução ponderal não é influenciada pela expressão do receptor. A gastrectomia vertical altera os receptores GHSR1a, diminuindo sua expressão e diminuindo o peso.

Palavras-chave: obesidade ; gastrectomia vertical; grelina; receptor hipotalâmico.

## ABSTRACT

Obesity is currently a worldwide epidemic. Along with its development, we can see the emergence of various diseases, especially type II diabetes mellitus (TIIDM). The search for more effective treatments has led to the implementation of the well-known bariatric surgeries. Two techniques are most widely used for these procedures: sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. Both techniques induce, beside the consistent weight loss, early improvement or even remission of TIIDM. This response, using such different surgical techniques led to the hypothesis of changes in the metabolic control centers of the hypothalamus. Ghrelin, the only hunger triggering hormone, acts through growth hormone secretagogue receptors (GHSR1a), which are abundant in the hypothalamus and may be involved in the results of bariatric-metabolic surgery. In the present study, forty-two animals were randomized and divided into two large groups: in one of them (the obese group) obesity was induced through the use of Ensure®Plus liquid enteral formula, and the other maintained a standard chow diet, the non-obese group. Each group was subdivided to be submitted to control surgery or sleeve gastrectomy. At the time of surgery, the animals were weighed and had their capillary blood glucose measured, and this was repeated at the time of sacrifice, 14 or 28 days after surgery, when brains and retroperitoneal fat were collected microscopic slices of parietal cortex, thalamus, hypothalamus and hippocampus were prepared for immunohistochemical reaction with ghrelin antireceptor polyclonal antibody. Positivity was observed through the stained nucleus and cytoplasm of brain cells. Sleeve gastrectomy was effective in reducing weight ( $p < 0,001$ ), without impact on blood glucose and also reduce brain cells expression of GHSR1a ( $p = 0,04$ ). The weight reduction is not directly related to the receptor expression. Sleeve gastrectomy alters GHSR1a receptors, decreasing their expression and reducing body weight.

Keywords: obesity.;sleeve ;gastrectomy; ghrelin ;hypothalamic receptor.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Esquema das alterações anatômicas realizadas no Procedimento de By-pass gástrico (gastroplastia em Y de Roux).....	24
FIGURA 2 – Esquema das alterações anatômicas realizadas no Procedimento de Gastrectomia Vertical.....	24
FIGURA 3 – Anatomia microscópica do hipotálamo do rato – cortes coronal (A) e sagital(B).....	28
FIGURA 4 – Principais vias hipotalâmicas envolvidas na ingestão de alimentos induzida pela grelina .....	30
FIGURA 5 – Representação das relações entre as dosagens plasmáticas de grelina e insulina no período de 24 horas em humanos.....	31
FIGURA 6 – Localização dos núcleos hipotalâmicos para pesquisa de receptor de grelina.....	37
FIGURA 7 – Imunoistoquímica para receptores de grelina no hipotálamo – Controle negativo.....	37
FIGURA 8 – Imunoistoquímica para receptores de grelina no hipotálamo – Controle positivo.....	38
GRÁFICO 1 – Perda de peso registrada na comparação entre os grupos de acordo com a operação executada.....	42
GRÁFICO 2 –Variação da glicemia capilar na comparação entre os grupos de acordo com a operação executada.....	43
FIGURA 9 – Imunoistoquímica para receptores de grelina no hipotálamo – Resultado Negativo.....	44
FIGURA 10 – Imunoistoquímica para receptores de grelina no hipotálamo – Resultado Positivo.....	44
GRÁFICO 3 – Relação entre a expressão do GHSR1a e a perda de peso entre os grupos de acordo com a operação executada.....	46

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	Classificação da obesidade de acordo com valores de IMC.....	18
TABELA 2 –	Medicamentos propostos para tratamento clínico da obesidade .....	22
TABELA 3 –	Resultado comparativo entre gastroplastia em Y de Roux (By-pass) e gastrectomia vertical no tratamento cirúrgico da obesidade.....	25
TABELA 4 –	Caracterização e dimensionamento dos grupos de estudo.....	35
TABELA 5 –	Subdivisão dos grupos de estudo de acordo com o momento do sacrifício.....	40
TABELA 6 –	Comportamento do peso corporal e gordura retroperitoneal nos grupos de estudo ao longo do tempo.....	41
TABELA 7 –	Análise de variância (3-way ANOVA) para a perda de peso.....	42
TABELA 8 –	Comportamento da glicemia capilar nos grupos de estudo ao longo do tempo.....	43
TABELA 9 –	Análise de variância (3-way ANOVA) para a variação da glicemia capilar.....	43
TABELA 10 –	Comportamento da expressão do GHSR1a nos grupos de estudo ao longo do tempo.....	45
TABELA 11 –	Análise de regressão logística para a presença de expressão do receptor GHSR1a.....	45
TABELA 12 –	Associação entre cirurgia e perda de peso, mediada pela expressão do receptor GHSR1a.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

AgRP	Peptídeo agouti relacionado
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CART	Anorexígeno transcrito regulado pela anfetamina e cocaína
CCQ	Colecistoquinina
DMTII	Diabetes mellitus tipo II
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FPG	Glicose plasmática em jejum
GHSR	Growth Hormone Secretagogue Receptor
GHSR1a	Growth Hormone Secretagogue Receptor – 1a
GIP	Peptídeo inibitório gástrico
GLP1	Glucagon-like peptide-1
HbA <sub>1C</sub>	Hemoglobina glicada A1C
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
MC4R	Receptor 4 da melanocortina
NA	Núcleo arqueado
NAASO	Associação Norte Americana para Estudo da Obesidade
NDM	Núcleo dorsomedial
NHL	Núcleo hipotalâmico lateral
NPV	Núcleo paraventricular
NPY	Neuropeptídeo Y

NSQ	Núcleo supraquiasmático
NVM	Núcleo ventromedial
OMS	Organização Mundial da Saúde
POMC	Pró-opiomelanocortina
TIIDM	Type II Diabetes Mellitus
$\alpha$ -MSH	Hormônio estimulador do $\alpha$ -melanócito

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1	OBJETIVOS.....	16
1.1.1	Objetivo geral .....	16
1.1.2	Objetivos específicos.....	17
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	17
2.1	OBESIDADE .....	17
2.1.1	Classificação da obesidade.....	18
2.1.2	Consequências da obesidade .....	19
2.1.3	Tratamento clínico da obesidade .....	20
2.1.4	Tratamento cirúrgico da obesidade.....	23
2.2	FISIOLOGIA DO APETITE .....	26
2.2.1	Fisiologia da grelina e do seu receptor .....	30
2.3	CIRURGIAS METABÓLICAS E ALTERAÇÕES CEREBRAIS .....	32
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	33
3.1	INDUÇÃO DA OBESIDADE .....	33
3.2	PROCEDIMENTOS OPERATÓRIOS .....	33
3.2.1	Gastrectomia vertical.....	34
3.2.2	Procedimento controle.....	34
3.3	AMOSTRAGEM DO ENCÉFALO .....	35
3.4	IMUNOISTOQUÍMICA .....	36
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	39
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	40
4.1	INDUÇÃO DA OBESIDADE .....	40
4.2	PESO CORPORAL.....	40
4.3	GLICEMIA CAPILAR.....	42
4.4	VARIAÇÃO DOS RECEPTORES GHSR1a AO LONGO DO TEMPO .....	44
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	47
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	51
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	52
	<b>ANEXO 1 – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA</b> .....	61

## 1 INTRODUÇÃO

O aumento da obesidade nas populações ao redor do mundo vem se tornando um grave problema de saúde pública e suas consequências impactam negativamente a saúde da população mundial. (BLUHER, 2019) Recursos financeiros vultosos têm sido empregados para o tratamento das graves doenças associadas à obesidade. (SAEEDI; PETERSOHN; SALPEA; MALANDA *et al.*, 2019).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a obesidade como um acúmulo de gordura corporal que leva a um Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou superior 30 kg/m<sup>2</sup>. (WHO) Esse índice é obtido através do cálculo do peso do indivíduo em quilogramas dividido pela sua altura em metros elevada ao quadrado ( $IMC=P/A^2$ ). Valores de IMC acima de 25 apresentam relação direta com o aumento da mortalidade. (WHITLOCK; LEWINGTON; SHERLIKER *et al.*, 2009) Os números mundiais indicam que a prevalência de obesidade triplicou desde 1975, e a obesidade mórbida, definida como um  $IMC \geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, está presente em 0,64% dos homens e 1,6% das mulheres. (BLUHER, 2019).

No Brasil, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, dados de 2019 revelam que uma em cada quatro pessoas de 18 anos ou mais anos de idade no Brasil estava obesa, o equivalente a 41 milhões de pessoas. Já o excesso de peso atingia 60,3% da população de 18 anos ou mais de idade, o que corresponde a 96 milhões de pessoas, sendo 62,6% das mulheres e 57,5% dos homens. (IBGE, 2021). A obesidade apresenta relação direta com o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo II (DMTII). Em 2021 a *Federação Internacional de Diabetes* estimou no Brasil que 15,8 milhões de pessoas sofriam de diabetes. (PITITTO; BAHIA; MELO, 2018-2019) Globalmente, os números apontam para 578 milhões em 2030 e 700 milhões de pessoas diabéticas em 2045. (BLUHER, 2019; SAEEDI; PETERSOHN; SALPEA; MALANDA *et al.*, 2019) Além do diabetes, encontram-se associados à obesidade alterações do perfil lipídico, doenças cardiovasculares, renais, gastrointestinais, musculoesqueléticas, e alguns tipos de câncer. (BLUHER, 2019)

O tratamento de primeira linha para a obesidade, baseado em dieta alimentar, atividade física e outras mudanças de estilo de vida, conta com baixos índices de sucesso, levando a um modesto emagrecimento entre 3 e 5% do peso corporal. (BRAY; FRUHBECK; RYAN; WILDING, 2016; HALL, 2023; MODI; KABANI; DANG; CHAPELSKY *et al.*, 2020; SCHAUER; BHATT; KIRWAN; WOLSKI *et al.*, 2017)

Apesar da busca incessante por fármacos para o controle da obesidade, a terapia farmacológica permanece ineficaz e controversa. A proposta de medicamentos para tratar a

obesidade, problema de controle metabólico complexo, tem sido profícua devido aos diversos mecanismos de ação envolvidos. (LUCCHETTA; RIVEROS; PONTAROLO; RADOMINSKI *et al.*, 2018; MODI; KABANI; DANG; CHAPELSKY *et al.*, 2020) Podemos citar como exemplos de classes farmacológicas diversas orlistat (inibidor lipase pancreática), topiramato/fentermina (anticonvulsivante/simpatomimético), naltrexona/bupropiona (antagonista opioide/inibidor da recaptção de noradrenalina), sibutramina(simpatomimético), rimonabant (bloqueador do receptor endocanabióide) e mais recentemente, dos agonistas do peptídeo similar ao glucagon 1-(GLP1) liraglutide e semaglutide. (MULLER; BLUHER; TSCHOP; DIMARCHI, 2022)

Entretanto, efeitos colaterais psiquiátricos, cardiovasculares, gastrointestinais e mesmo de dependência química limitaram o uso de diversas medicações. Agências reguladoras da Europa e Estados Unidos não chegaram ao consenso quanto ao uso seguro de vários desses medicamentos. (LUCCHETTA; RIVEROS; PONTAROLO; RADOMINSKI *et al.*, 2018; MULLER; BLUHER; TSCHOP; DIMARCHI, 2022)

Diante da dificuldade de tratamento clínico medicamentoso e/ou comportamental eficientes, as chamadas operações bariátricas para tratamento cirúrgico da obesidade ganharam espaço e adeptos, sendo progressivamente inseridas em todo o mundo como terapêutica eficaz. (MAKARONIDIS; BATTERHAM, 2016) Atualmente denominadas operações metabólicas, tais procedimentos, inicialmente realizados com o objetivo primário da perda de peso e controle lipídico mostraram-se capazes de impactar positivamente o controle glicêmico de maneira rápida e sustentada, além de expressiva melhora na qualidade de vida dos pacientes. (BRAY; FRUHBECK; RYAN; WILDING, 2016; BUCHWALD; BUCHWALD, 2019) A realização desses procedimentos cirúrgicos induz melhora do diabetes antes mesmo de perda substancial de peso, sugerindo que, pelo menos parte da melhora metabólica seja independente da redução ponderal. (MINGRONE; PANUNZI; DE GAETANO; GUIDONE *et al.*, 2012; PAREEK; SCHAUER; KAPLAN; LEITER *et al.*, 2018)

A observação de que técnicas operatórias variadas levam a resultados semelhantes sobre os níveis glicêmicos dos pacientes diabéticos submetidos à cirurgia metabólica, levou à suposição de que poderia haver alterações nos centros de controle metabólico do hipotálamo. Nesses centros são encontrados diversos grupamentos de neurônios responsivos a diferentes hormônios, inclusive aos produzidos no trato gastrointestinal. Dentre estes últimos encontra-se a grelina.

A grelina é o único hormônio conhecido, até o momento, envolvido diretamente no processo desencadeador da sensação de fome. (MULLER; BLUHER; TSCHOP; DIMARCHI,

2022) Além disso, a grelina pode agir sobre o controle metabólico de longo prazo através de mecanismos que incluem a modulação da ingestão alimentar, gasto energético, partição de nutrientes, metabolismo dos adipócitos e atividade locomotora. (EDWARDS; ABIZAID, 2017; MANI; ZIGMAN, 2017; PEREZ-TILVE; HEPPNER; KIRCHNER; LOCKIE *et al.*, 2011; THEANDER-CARRILLO; WIEDMER; CETTOUR-ROSE; NOGUEIRAS *et al.*, 2006; TSCHÖP; SMILEY; HEIMAN, 2000) As ações da grelina ocorrem via ligação ao receptor do secretagogo do hormônio do crescimento 1a (GHSR1a), distribuídos por diversos órgãos, e particularmente no sistema nervoso central. (CAMINA, 2006; LAVIANO; MOLFINO; RIANDA; ROSSI FANELLI, 2012) O aprofundamento do conhecimento sobre esse receptor poderá orientar diferentes estratégias terapêuticas quer seja para a obesidade ou a caquexia. (MULLER; BLUHER; TSCHOP; DIMARCHI, 2022; VON HAEHLING; ANKER, 2015)

A larga utilização de operações bariátricas na atualidade trouxe informações conflitantes e muitas dúvidas quanto aos seus mecanismos de ação. As duas principais técnicas atualmente em uso (gastroplastia em Y de Roux e gastrectomia vertical), apesar de distintas em termos de modificações anatômicas apresentam resultados cirúrgicos similares, tais como a redução do excesso de peso que pode chegar até 80%, e a remissão dos casos de DMII em até 38%, com variações de resultados entre técnicas cirúrgicas e tempo decorrido de pós-operatório. (CHACON; BERNARDINO; GERAGHTY; CARRION RODRIGUEZ *et al.*, 2022; MAKARONIDIS; BATTERHAM, 2016; PAREEK; SCHAUER; KAPLAN; LEITER *et al.*, 2018). Atualmente a realização da gastrectomia vertical superou a gastroplastia em Y de Roux como a operação bariátrica mais executada no mundo. (WANG, R.; MIJITI, S.; XU, Q.; LIU, Y. *et al.*, 2024) A melhor compreensão das repercussões que um procedimento bariátrico-metabólico exerce sobre os receptores de grelina no sistema nervoso central pode contribuir para elucidação dos mecanismos de ação envolvidos na perda ponderal e regulação metabólica desencadeadas pós procedimentos bariátricos.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Caracterizar as alterações de expressão dos receptores hipotalâmicos da grelina (GHSR 1a) ao longo do tempo após indução experimental de obesidade e seu tratamento cirúrgico através da técnica de gastrectomia vertical.

### 1.1.2 Objetivos específicos

Correlacionar o comportamento do peso ao longo do período pós-operatório com as alterações dos receptores hipotalâmicos da grelina.

Correlacionar o comportamento da glicemia ao longo do período pós-operatório com as alterações dos receptores hipotalâmicos da grelina.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 OBESIDADE

A obesidade é o resultado do desequilíbrio de longa duração entre consumo e gasto de energia pelo organismo. Esse desequilíbrio, manifesta-se pelo acúmulo de gordura corporal que pode prejudicar a saúde. (SCHWARTZ; SEELEY; ZELTSER; DREWNOWSKI *et al.*, 2017) Em termos de evolução, a capacidade de comer mais, mais rápido, gastar menos energia e tender a menos atividade física levaria a maior possibilidade de sobrevivência para vencer longos períodos de fome. Desse modo, ocorreu na humanidade uma pressão evolutiva para um genótipo que tende a armazenar energia. (BLUHER, 2019) Crianças que tem 1 dos pais obesos terá uma chance de 3 a 4 vezes maior de se tornarem obesas; se ambos os pais forem obesos essa chance aumenta em 10 vezes. A exposição do feto tanto à desnutrição quanto à obesidade da mãe durante a gestação poderá aumentar suas chances de desenvolvimento de obesidade. (ROHDE; KELLER; LA COUR POULSEN; BLÜHER *et al.*, 2019; WHITAKER; JARVIS; BEEKEN; BONIFACE *et al.*, 2010)

Problemas genéticos podem contribuir para o surgimento da obesidade e estão presentes em síndromes tais como Prader-Willi e Bardet-Biedl, além das obesidades monogênicas tais como deficiência de receptor de melanocortina 4 (a mais comum), deficiências de leptina e dos receptores de leptina, e deficiência de proopiomelanocortina (POMC). Tanto as obesidades sindrômicas quanto monogênicas tipicamente se apresentam como quadros graves de obesidade de início precoce (<5 anos de idade). (HEITMANN; WESTERTERP; LOOS; SORENSEN *et al.*, 2012) Outro fator que contribui para a obesidade é o uso de algumas medicações antipsicóticas; antidepressivas; anticonvulsivantes; hipoglicemiantes e contraceptivas. (APOVIAN; ARONNE; BESSESEN; MCDONNELL *et al.*, 2015; HEITMANN; WESTERTERP; LOOS; SORENSEN *et al.*, 2012; HUVENNE; DUBERN; CLÉMENT; POITOU, 2016)

As mudanças alimentares e de estilo de vida apresentam-se fortemente relacionadas ao surgimento da obesidade. (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017) As tecnologias de produção alimentar cresceram substancialmente, no entanto, a qualidade nutricional dos alimentos caiu. O grande consumo de alimentos processados e ultraprocessados relaciona-se diretamente com seu baixo preço. A adição de conservantes, corantes, substâncias estimulantes do paladar, excesso de sal e gorduras saturadas, transforma esses alimentos em corresponsáveis pelo desenvolvimento da obesidade, inclusive por possivelmente causar mudança na flora microbiana intestinal. (FLECHTNER-MORS; DITSCHUNEIT; JOHNSON; SUCHARD *et al.*, 2000; SJOBLAD, 2019) Políticas públicas visando um maior controle sobre os produtos alimentares esbarram em grandes interesses políticos e principalmente financeiros. (HEITMANN; WESTERTERP; LOOS; SORENSEN *et al.*, 2012; MARKS, 2015; SWINBURN; KRAAK; ALLENDER; ATKINS *et al.*, 2019) Junte-se a isso a diminuição de atividade física, as alterações do sono e aumento sustentado do estresse cotidiano e teremos os níveis alarmantes de obesidade na população global. (HEITMANN; WESTERTERP; LOOS; SORENSEN *et al.*, 2012; TOMIYAMA, 2019)

### 2.1.1 Classificação da obesidade

A Organização Mundial da Saúde, já em 1997, definiu a obesidade como o maior problema mundial de saúde pública. (WHO TECHNICAL REPORT, 2000). Além das suas consequências sobre a morbimortalidade da população, os gastos relativos ao tratamento da obesidade e suas complicações são da monta de 2,8% do Produto Interno Bruto mundial. (MARKS, 2015)

O Índice de Massa Corporal (IMC) é mundialmente aceito como parâmetro de triagem e classificação da obesidade, apesar de não distinguir entre gordura e massa magra. (BRAY; FRUHBECK; RYAN; WILDING, 2016)

Os valores de IMC obtidos são usados para classificar a obesidade (tabela 1), seguindo os critérios da Associação Norte Americana para Estudo da Obesidade (NAASO) e da Universidade de Cambridge. (EXECUTIVE SUMMARY, 1998; XAVIER PI-SUNYER, 2000)

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO DA OBESIDADE DE ACORDO COM VALORES DE IMC

VALOR DO IMC	CLASSIFICAÇÃO
< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	Abaixo do peso
18,5 a 24,9 kg/m <sup>2</sup>	Peso normal
25 a 29,9 kg/m <sup>2</sup>	Sobrepeso
30 a 34,9 kg/m <sup>2</sup>	Obesidade (Classe 1)

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO DA OBESIDADE DE ACORDO COM VALORES DE IMC

VALOR DO IMC	CLASSIFICAÇÃO
35,0 a 39,9 kg/m <sup>2</sup>	Obesidade (Classe 2)
≥ 40 kg/m <sup>2</sup>	Obesidade (Classe 3)

NOTA: IMC – Índice de Massa Corporal.

FONTE: O Autor (2024)

A prevalência da obesidade em crianças e adolescentes pode aquilatar sua disseminação nas gerações futuras. Nos Estados Unidos, em 2030, quase 1 em cada 2 adultos terá obesidade (48,9%; intervalo de confiança de 95% [IC], 47,7 a 50,1). Ainda mais alarmante é a projeção de que quase 1 em cada 4 adultos tenha obesidade grave até 2030 (24,2%; IC 95%, 22,9 a 25,5). (WARD; BLEICH; CRADOCK; BARRETT *et al.*, 2019) No Brasil a obesidade atinge 6,7 milhões de pessoas. (IBGE, 2021)

O combate contra a obesidade é urgente pois, exceto pela África subsaariana e a Ásia, há mais pessoas com obesidade do que com baixo peso em todo o resto do mundo. (BLUHER, 2019)

### 2.1.2 Consequências da obesidade

Diversas morbidades estão associadas ao aumento de peso. Na obesidade o depósito de gorduras, especialmente sob a forma de triglicerídeos, ocorrerá não só no tecido adiposo, mas também no fígado, musculatura esquelética, gordura visceral (omento e mesentério), tecidos moles da faringe, gordura peri-renal e outros. As consequências dessa distribuição da gordura virão sob diversas formas como: sobrecarga articular, apneia do sono, hipertensão arterial, refluxo gastroesofágico, favorecendo o esôfago de Barrett e o adenocarcinoma de esôfago. O tecido adiposo também se comportará como fonte de substâncias inflamatórias produzidas pelos macrófagos nele infiltrados. Essas citocinas inflamatórias contribuem para a resistência à insulina. A hidrólise dos triglicerídeos acumulados liberará ácidos graxos livres na circulação. O acúmulo de lipídeos em tecidos não adiposos poderá levar à disfunção celular e apoptose. Além disso, as gorduras serão armazenadas também em lipossomas, geralmente situados próximos às mitocôndrias das células. Com a progressão da obesidade os lipossomas podem aumentar de tamanho, levando ao acúmulo de gordura nos hepatócitos e até mesmo à cirrose não alcoólica. A dislipidemia favorece o surgimento das doenças coronarianas, insuficiência cardíaca, acidentes vasculares encefálicos e insuficiência renal. A soma da elevação dos ácidos graxos livres, das citocinas inflamatórias e dos lipídeos prejudica a sinalização da insulina. (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017)

As já denominadas epidemias gêmeas, diabetes mellitus tipo II (DMTII) e obesidade, tem como ponto em comum a resistência à insulina e sua deficiência. Os níveis elevados constantes de ácidos graxos livres levam ao acúmulo de triglicerídeos no fígado e nas células beta, com conseqüente disfunção hepática e pancreática. Ocorre simultaneamente inibição do transporte da glicose com diminuição de sua captação pelos músculos que usarão os lipídeos em seu metabolismo, levando à hiperglicemia sustentada. Essa hiperglicemia mantida resultará em hipersecreção de insulina, diminuição de sensibilidade à mesma, evoluindo para resistência à insulina e, deficiência de produção de insulina, culminando no diabetes. (VERMA; HUSSAIN, 2017) O DMTII é definido como uma hemoglobina A1C (HbA<sub>1C</sub>) maior que 6,5%, glicose plasmática em jejum (FPG) maior que 126 mg/dL ou glicose plasmática superior a 200 mg/dL após um teste de tolerância à glicose de duas horas. A instalação da doença levará ao comprometimento tanto micro quanto macrovascular, resultando em retinopatia, nefropatia, neuropatia e aumento do risco cardiovascular. (BHUPATHIRAJU; HU, 2016; GOYAL; SINGHAL; JIALAL, 2024)

A obesidade é o maior fator de risco para o diabetes. (BHUPATHIRAJU; HU, 2016; HU; MANSON; STAMPFER; COLDITZ *et al.*, 2001; TWIG; YANIV; LEVINE; LEIBA *et al.*, 2016) O sobrepeso e a obesidade estão associados ao aumento de risco de mortalidade constatado inclusive em estudo que reuniu mais de 30 milhões de participantes e 3.740.000 mortes. (AUNE; SEN; PRASAD; NORAT *et al.*, 2016) A obesidade na adolescência também se associa com significativo aumento de mortalidade cardiovascular na idade adulta. (TWIG; YANIV; LEVINE; LEIBA *et al.*, 2016)

### 2.1.3 Tratamento clínico da obesidade

Obesidade e DMTII dividem como tratamento inicial a perda de peso, modificação de dieta, aumento de atividade física, melhora da qualidade do sono e terapia comportamental. (AUNE; SEN; PRASAD; NORAT *et al.*, 2016; HEYMSFIELD; WADDEN, 2017)

A perda inicial de 5% do peso resulta em melhora significativa nos riscos metabólicos associados a obesidade. No entanto, ao longo do tempo, a perda de peso diminui progressivamente, dificultando a continuidade do emagrecimento. Pode -se observar até mesmo a recuperação do peso perdido. Além da diminuição da adesão às dietas e atividades físicas, após a perda de peso inicial constata-se também comportamento metabólico compensatório, com a diminuição dos gastos de energia. Esse processo é regulado pelo hipotálamo. (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017) Esse comportamento protetor do hipotálamo levará à

diminuição da secreção de leptina, peptídeo YY, amilina e colecistocinina, além de aumento na secreção de grelina, todos hormônios reguladores do apetite. Com a restrição da dieta esse comportamento hormonal e de redução dos gastos de energia se perpetua, levando a recuperação do peso. Em estudo de Sumithran (2011) e colaboradores realizado em 2011 essa alteração hormonal após a dieta restritiva manteve-se por 12 meses, elucidando em parte os mecanismos de recuperação do peso. Nesse contexto, entram o uso de medicamentos e a realização de operações bariátricas, recentemente também denominadas operações metabólicas. (SUMITHRAN; PRENDERGAST; DELBRIDGE; PURCELL *et al.*, 2011)

Vários aspectos relacionados aos tipos de tratamento medicamentoso da obesidade foram recentemente esclarecidos atualmente e são relevantes para a compreensão dos resultados alcançados:

1. a resposta aos medicamentos é individual;
2. após o efeito terapêutico máximo, normalmente se alcança um *plateau* e a perda de peso inicialmente diminui e depois cessa, a partir desse ponto novas estratégias devem ser associadas para manter a perda de peso;
3. quando se suspende o medicamento o ganho de peso é esperado;
4. a segurança para o uso de medicamentos por período muito prolongado não está clara;
5. há medicamentos (topiramato) que aumentam os riscos de teratogenia, devendo-se informar pacientes femininas em idade reprodutiva. (BUNETTO; BETTINI; MAKARONIDIS; ROBERTS *et al.*, 2021; GREENWAY, 2015)

A aprovação para o uso de medicamentos, diverge entre as entidades reguladoras à nível mundial, sendo, de modo geral, as entidades europeias (EUROPEAN MEDICINES AGENCY) mais conservadoras que as americanas (FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION). (LUCCHETTA; RIVEROS; PONTAROLO; RADOMINSKI *et al.*, 2018)

Em geral, são candidatos ao tratamento medicamentoso da obesidade pacientes com IMC > 30kg/m<sup>2</sup> ou com IMC entre 27 e 29,9kg/m<sup>2</sup>, com comorbidades relacionadas, que não conseguiram atingir a perda de 5% do peso corporal em período de 6 meses com as mudanças de estilo de vida.

Os medicamentos mais atuais para redução do peso pertencem ao grupo de agonistas do receptor semelhante ao glucagon (GLP1) ou do peptídeo inibitório gástrico (GIP) que possuem o chamado efeito incretínico, ou seja, aumentam a produção de insulina mais intensamente quando o aporte de glicose se dá por via oral do que por via intravenosa. (ELRICK; STIMMLER; HLAD; ARAI, 1964; MCINTYRE; HOLDSWORTH; TURNER, 1965) Além

desse efeito, ambas incretinas parecem estimular também a proliferação de células beta. (CHACRA, 2006)

Na tabela 2 estão relacionados alguns medicamentos indicados atualmente para o controle da obesidade, seus mecanismos básicos de ação e a estimativa de perda de peso relacionada a cada um deles. (MULLER; BLUHER; TSCHOP; DIMARCHI, 2022; SON; KIM, 2020)

TABELA 2 – MEDICAMENTOS PROPOSTOS PARA TRATAMENTO CLÍNICO DA OBESIDADE

<b>Medicamento</b>	<b>Ano</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Perda de Peso (%)</b>
Orlistat	1999	Inibidor de lipase pancreática	6,1-10
Fertermina/topiramato	2012	Simpatomimetico/anticonvulsivante	1,2-9,3*
Naltrexona/bupropiona	2014	Antagonista de receptor opioide/inibidor de recaptção dopamina e noradrenalina	1,3-6*
Liraglutide	2014	Agonista GLP1	2,5-8
Semaglutide	2021	Agonista GLP1	2,4-14,9

NOTA: \*Dose dependente

FONTE: Adaptada de Muller; Bluher; Tschop; Dimarch (2022)

Aparentemente os resultados com uso dos agonistas GIP e GLP1 são promissores. O Semaglutide, agonista GLP1, parece ser o medicamento com melhores resultados relacionados à perda de peso, apesar de manter os efeitos colaterais de náusea, diarreia, vômitos e constipação. Algumas drogas anteriormente testadas apresentaram graves efeitos colaterais, tais como a metanfetamina (vício/abuso), fenfluramina (insuficiência de válvulas cardíacas /hipertensão pulmonar), sibutramina (infarto agudo do miocárdio/acidente vascular cerebral) e ribonabamt (depressão e ideação suicida). (MÜLLER; BLÜHER; TSCHÖP; DIMARCHI, 2022)

A nova droga tirzepatide está sendo considerada pela agência reguladora americana (FDA) para o tratamento da obesidade. Seu mecanismo de ação seria como duplo agonista GIP/GLP1 tendo efeito incretínico e também agindo centralmente no hipotálamo. O tizerpatide já foi aprovado em 2022 para o tratamento do DMTII como monoterapia ou terapia associada e tem apresentado melhores resultados na redução da hemoglobina glicosilada e na dosagem da glicemia de jejum e pós-prandial. (CHAKHTOURA; HABER; GHEZZAWI; RHAYEM *et al.*, 2023; DUTTA; KUMAR; BABU; GIRI RAVINDRAN *et al.*, 2023)

#### 2.1.4 Tratamento cirúrgico da obesidade

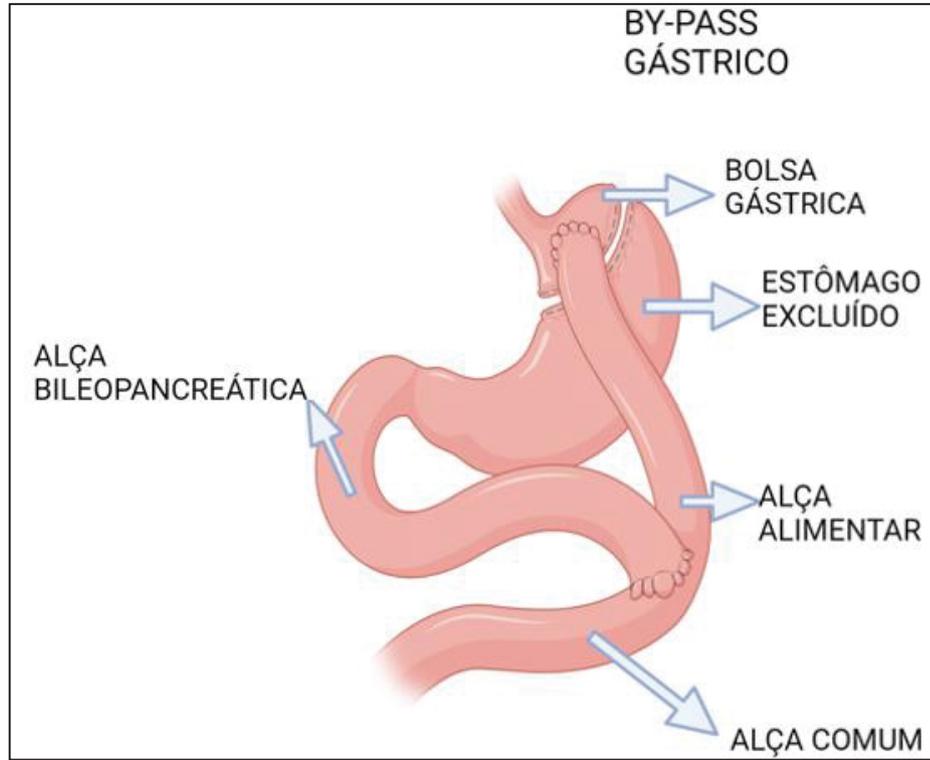
Diversas técnicas cirúrgicas desenvolvidas a partir da década de 1950 resultaram em perda considerável de peso dos pacientes e seus benefícios secundários quanto às comorbidades associadas à obesidade. (MASON; ITO, 1967; SUGERMAN, 2002) De forma inesperada, esses procedimentos revelaram-se muito eficientes para o controle e até mesmo remissão do diabetes. (DIXON; LE ROUX; RUBINO; ZIMMET, 2012)

De maneira didática, as técnicas para cirurgia bariátrico-metabólica, podem ser divididas em desabsortivas, restritivas e mistas. As técnicas mais utilizadas na atualidade são a gastroplastia com desvio intestinal em Y de Roux (Gastric Bypass) e a gastroplastia vertical (Sleeve Gastrectomy).

Na gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux” (Gastric Bypass) (restritivo/desabsortivo), é feita uma pequena bolsa gástrica que pode variar entre 20 a 50 ml de capacidade com a porção mais proximal do estômago junto ao esôfago. A seguir o jejuno é seccionado a cerca de 100 cm do ângulo de Treitz. O segmento distal do jejuno é trazido em direção à bolsa gástrica e anastomosado a esta como alça alimentar. O tamanho desta alça em Y de Roux fica entre 75 e 150 cm e em seu ponto distal e a alça bileopancreática é reanastomosada à alça alimentar. (MAKARONIDIS; BATTERHAM, 2016). O volume da bolsa gástrica e o comprimento das alças tanto alimentar quanto bileopancreática podem variar consideravelmente. Essas variações representam a falta de consenso sobre os melhores resultados sobre o emagrecimento necessário, o reganho de peso e complicações como deficiências nutritivas. (HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ & CALVO-ROS, 2011; BESTOUN AHMED *et al.*, 2019; RUIZ-TOVAR *et al.* 2019; SHAH *et al.*, 2023; KRALJEVIĆ *et al.*, 2020).

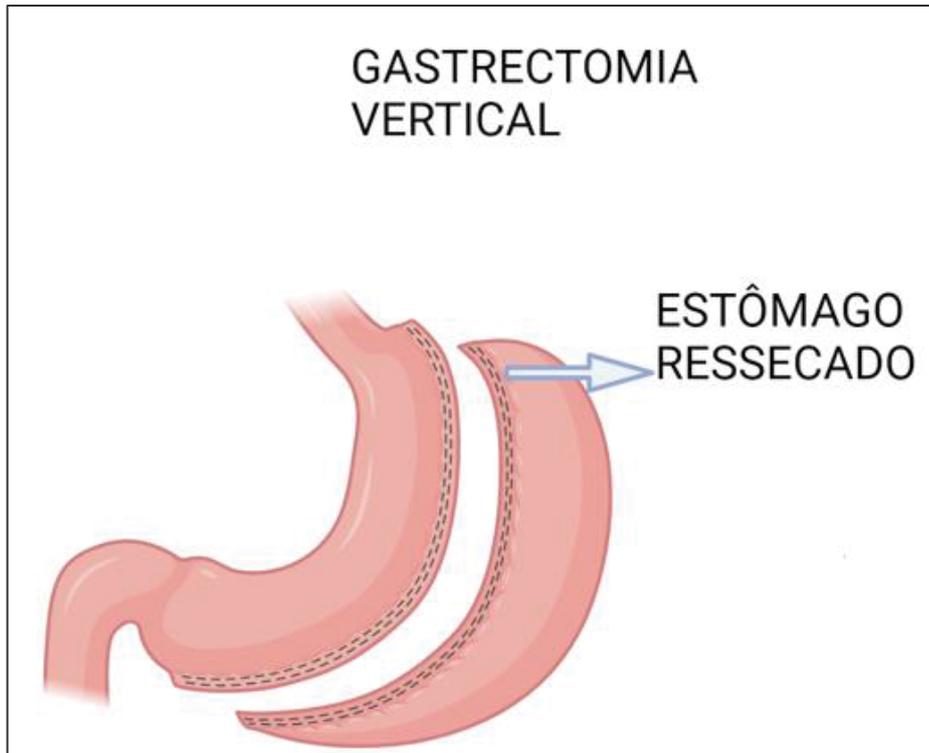
Na gastrectomia vertical a grande curvatura gástrica é removida, transformando o estômago em um tubo com capacidade de 80 a 100ml, sem outras intervenções sobre o trato gastrointestinal.

FIGURA 1 – ESQUEMA DAS ALTERAÇÕES ANATÔMICAS REALIZADAS NO PROCEDIMENTO DE BY-PASS GÁSTRICO (GASTROPLASTIA EM Y DE ROUX)



FONTE: O Autor (2024)

FIGURA 2 – ESQUEMA DAS ALTERAÇÕES ANATÔMICAS REALIZADAS NO PROCEDIMENTO DE GASTRECTOMIA VERTICAL



FONTE: O Autor (2024)

Estudos demonstram que, apesar da gastroplastia ter desempenho superior no controle ponderal e na remissão do diabetes ao longo do tempo, os resultados entre as duas técnicas são muito similares (tabela 3). (CHACON; BERNARDINO; GERAGHTY; CARRION RODRIGUEZ *et al.*, 2022; LAGER; ESFANDIARI; SUBAUSTE; KRAFTSON *et al.*, 2017; OSLAND; YUNUS; KHAN; MEMON *et al.*, 2017; MAKARONIDIS; BATTERHAM, 2016)

TABELA 3 – RESULTADO COMPARATIVO ENTRE GASTROPLASTIA EM Y DE ROUX (BY PASS) E GASTRECTOMIA VERTICAL NO TRATAMENTO CIRÚGICO DA OBESIDADE

	By Pass	Gastrectomia vertical
Perda do excesso de peso % (até 5 anos)	47,7 – 72,5%	47,3-68,8%
Remissão do diabetes (até 3 anos)	38%	24%
Complicações	10%	6,3%

FONTE: O autor (2024)

São candidatos a realizar procedimentos cirúrgicos bariátricos: adultos com IMC 35kg/m<sup>2</sup> ou superior, mesmo na ausência de comorbidades severas; adultos com IMC entre 30 e 34,9 kg/m<sup>2</sup> com DMTII e adultos com IMC entre 30 e 34,9kg/m<sup>2</sup> que não alcançam o controle do peso com métodos não cirúrgicos. Pacientes asiáticos apresentam mais DMTII e doenças cardiovasculares com IMC menos elevado. Nesses pacientes a indicação cirúrgica pode ser feita com elevação menor de IMC. Assim, nesses pacientes, o IMC pode ser reduzido em 2,5kg/m por categoria, e aqueles com IMC  $\geq 27,5$  kg/m poderiam submeter-se a cirurgia bariátrica.

Apesar dos benefícios da cirurgia bariátrica, os procedimentos possuem contraindicações a serem observadas e respeitadas, tais como:

- Depressão maior ou psicose não tratada
- Distúrbios alimentares não controlados e não tratados (por exemplo, bulimia)
- Abuso atual de drogas e álcool
- Doença cardíaca grave com riscos anestésicos proibitivos
- Coagulopatia grave
- Incapacidade de cumprir os requisitos nutricionais, incluindo a reposição vitamínica ao longo da vida. (MECHANICK; YODIM; JONES; GARVEY *et al.*, 2013)

Após a operação, além dos fatores mecânicos de restrição e/ou desabsorção, ocorre alteração no comportamento alimentar. Diversas teorias foram formuladas para explicar os efeitos da cirurgia bariátrica sobre a obesidade e o DMTII.

Modificações do esvaziamento gástrico relacionam-se com mudanças da atividade vagal. O aumento dos ácidos biliares no plasma coincidem com picos de secreção de GLP1, o que sugere sua ação direta sobre a secreção desse. (PAREEK; SCHAUER; KAPLAN; LEITER *et al.*, 2018) Há ainda teoria que sugere que esse aumento dos ácidos biliares no plasma poderia atuar sobre genes envolvidos no metabolismo da glicose, tanto no fígado quanto no cérebro. (WILSON-PÉREZ; CHAMBERS; SANDOVAL; STEFATER *et al.*, 2013)

## 2.2 FISILOGIA DO APETITE

A descoberta dos hormônios gastrointestinais e de suas ações contribuiu para o esclarecimento da fisiologia do apetite e da fisiopatologia da obesidade. A regulação do comportamento alimentar dependerá dos sinais do ambiente e do meio interno para atingir o equilíbrio. Esses sinais convergem para o sistema nervoso central especificamente no hipotálamo, onde foram definidas as regiões estimuladoras e inibidoras da fome. Em seus núcleos encontram-se neurônios sensíveis aos nutrientes, à distensão do trato gastrointestinal e aos hormônios produzidos nesse trato. A expressão de diferentes hormônios gastrointestinais exibe um padrão característico dentro do trato gastrointestinal. Dessa forma a grelina, a somatostatina e a gastrina são principalmente produzidas no estômago; o GLP1 no jejuno, íleo e cólon; o GIP no duodeno; a colecistoquinina (CCQ) no duodeno e jejuno e o PYY no íleo distal e cólon, respectivamente. (MEEK; LEWIS; REIMANN; GRIBBLE *et al.*, 2016) Com exceção das células produtoras de grelina, que não entram em contato direto com lúmen gástrico (referido como estruturas de tipo fechado), outras células enteroendócrinas são estruturas de tipo aberto com uma parte apical estreita voltada para o lúmen. (STEINERT; BEGLINGER, 2011)

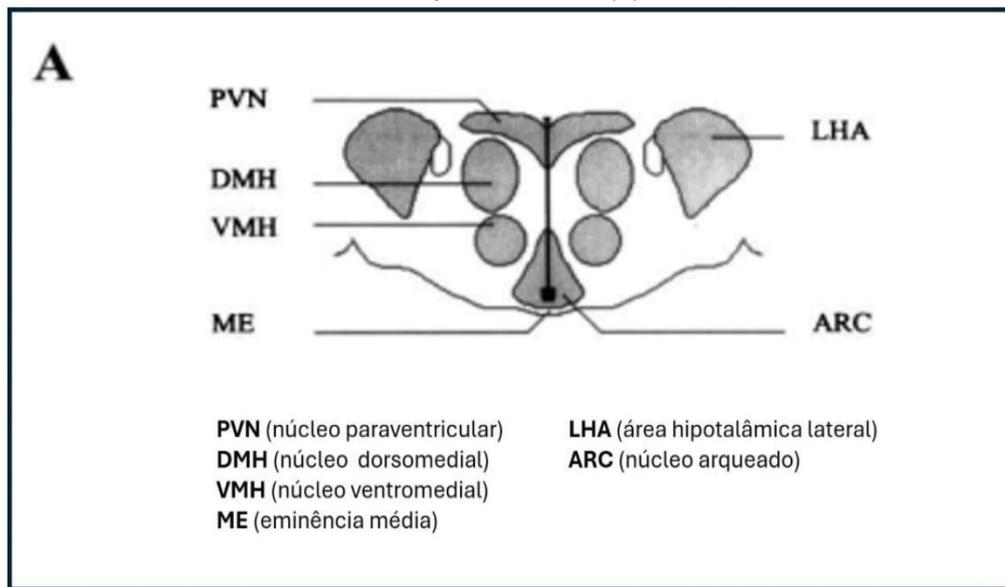
Esses hormônios gastrointestinais exercem ações endócrinas quando caem na circulação, ações parácrinas atuando sobre células vizinhas e ações neurais, ativando neurônios vagais, entéricos ou medulares. A leptina e a adiponectina, também hormônios ligados ao controle metabólico, são produzidas essencialmente no tecido adiposo.

A flora intestinal também apresenta ação sobre a absorção dos alimentos, gasto de energia e sobre o sistema imunológico (TAN; MCKENZIE; MARINO; MACIA *et al.*, 2017;

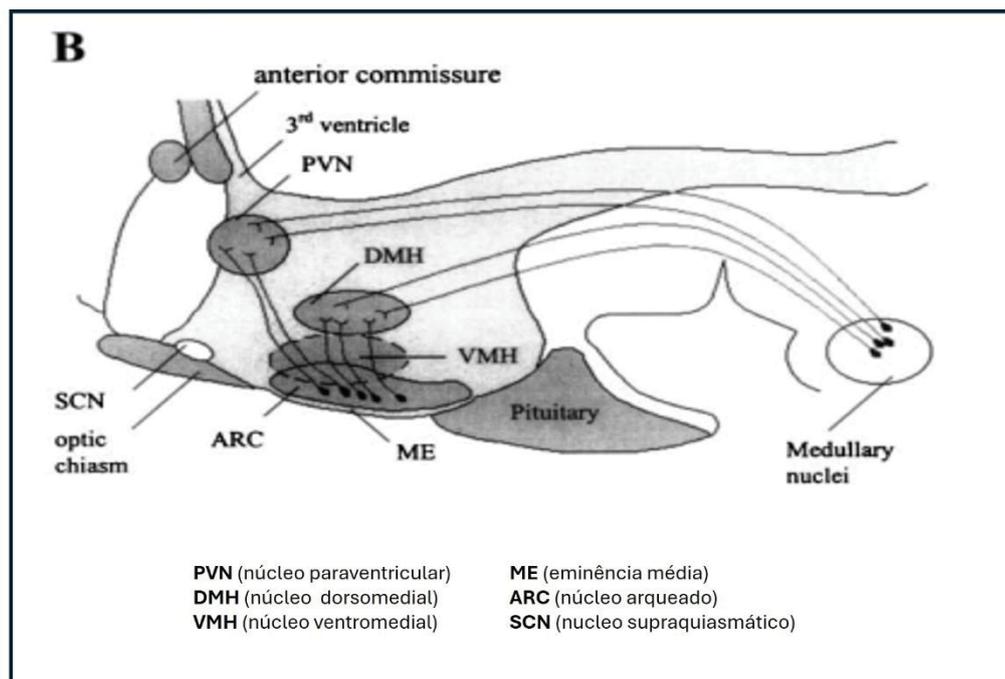
TRAN; PARK; KIM; LEE *et al.*, 2022). As investigações sobre os mecanismos da homeostasia de curto e longo prazo ainda carecem de muitas respostas.

O controle metabólico do apetite a nível hipotalâmico ocorre através de neurônios situados em diversos núcleos. Dentre esses, encontramos núcleos que seriam predominantemente responsáveis pela saciedade (núcleo ventromedial-NVM), ou pela fome, (núcleo hipotalâmico lateral -NHL), além dos núcleos arqueado (NA), dorsomedial (NDM), paraventricular (NPV) e núcleos supraquiasmáticos (NSQ). Esses centros foram identificados através de lesões ou estímulos elétricos das regiões hipotalâmicas e apresentam conexões recíprocas. Desse modo regulam o consumo de alimentos e o gasto de energia, mantendo o peso corporal. Além dessa função, outras também imprescindíveis para a manutenção da vida encontram-se sob o controle do hipotálamo, como os controles hídrico, térmico, neuroendócrino, reprodutor e emocional (ANAND; BROBECK, 1951; DALVI; NAZARIANS-ARMAVIL; TUNG; BELSHAM, 2011). É possível a identificação precisa desses núcleos em animais de experimentação, como pode ser observado na figura 3. Tal precisão é fundamental e necessária para as pesquisas que visem responsabilizar determinado grupo de neurônios por determinada reação ou atividade (WILLIAMS; BING; CAI; HARROLD *et al.*, 2001).

FIGURA 3 – ANATOMIA MICROSCÓPICA DO HIPOTÁLAMO DO RATO. SEÇÃO CORONAL(A) E SEÇÃO SAGITAL(B)



FONTE: Adaptado de Williams (2001)



Principais vias que contêm neuropeptídeo y (NPY) no hipotálamo, com entradas NPYérgicas que ascendem na medula. Potenciais inibidores (-) e estimuladores (+) dos neurônios ARC-NPY .

FONTE: Adaptado de Williams (2001)

Nos neurônios do núcleo arqueado (NA), localizado na base do terceiro ventrículo, encontraremos tanto os peptídeos orexígenos neuropeptídeo Y (NPY) e proteína agouti relacionada (AgRP) quanto os anorexígenos pró-opiomelanocortina (POMC), precursor do hormônio estimulador do  $\alpha$ -melanócito ( $\alpha$ -MSH) e o também anorexígeno transcrito regulado pela anfetamina e cocaína (CART). A ação dos neurônios POMC faz diminuir a ingesta e

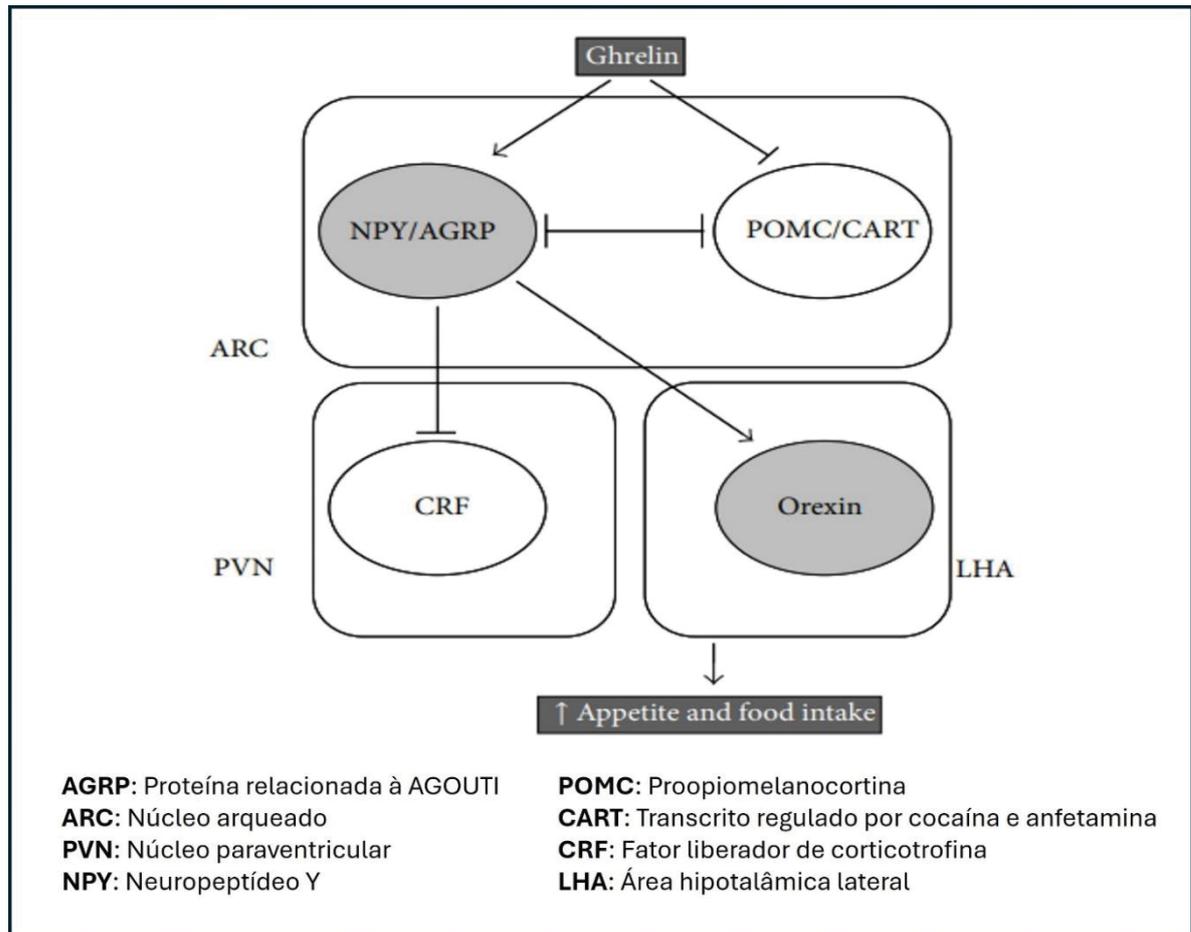
aumentar o gasto de energia através da liberação do hormônio estimulador do  $\alpha$ -melanócito ( $\alpha$ -MSH) que ativa o receptor 4 da melanocortina (MC4R). Para o resultado orexígeno da homeostasia, NPY e AgRP inibem a sinalização da melanocortina inativando o POMC. Além desse mecanismo acredita-se que os neurônios que contém o NPY e AgRP tem sua atividade aumentada pela grelina, especialmente na porção terminal dos neurônios. Desse modo ocorre a liberação de neurotransmissores e neuropeptídeos dos neurônios NPY/AgRP que agem de modo integrado para aumentar o consumo de alimentos e diminuir o gasto de energia. (COWLEY; SMITH; DIANO; TSCHÖP *et al.*, 2003) Devido à sua localização, o núcleo arqueado apresenta capilares que escapam à organização da barreira hematoencefálica, tornando-o mais acessível às substâncias presentes na corrente sanguínea, entre elas os hormônios metabólicos produzidos pelo trato gastrointestinal. (HOWICK; GRIFFIN; CRYAN; SCHELLEKENS, 2017)

De maneira simplificada, o hipotálamo receberá informações do estado nutricional, sinais aferentes do trato gastrintestinal via nervo vago e sinalização hormonal periférica e promoverá a integração desses dados no sistema nervoso central, adequando suas respostas com vistas ao equilíbrio metabólico.

Dentre os diversos hormônios e outros peptídeos envolvidos nesse complexo controle apenas a grelina é reconhecida como desencadeadora da fome. Sua atividade orexígena é alcançada através do estímulo dos neurônios NPY/AgRP no hipotálamo. Esses neurônios tanto estimulam diretamente ações orexígenas no hipotálamo lateral quanto promovem a liberação de GABA, neurotransmissor inibitório, que por sua vez inibirá os neurônios POMC adjacentes. (ANDREWS, 2011; DELPORTE, 2013)

Na figura 4 apresentamos de forma esquemática o mecanismo de ação da grelina no cérebro.

FIGURA 4 – PRINCIPAIS VIAS HIPOTALÂMICAS ENVOLVIDAS NA INGESTÃO DE ALIMENTOS INDUZIDA PELA GRELINA.



Nota: As setas e linhas indicam estimulação e inibição, respectivamente.

FONTE: Adaptado de Delporte (2013)

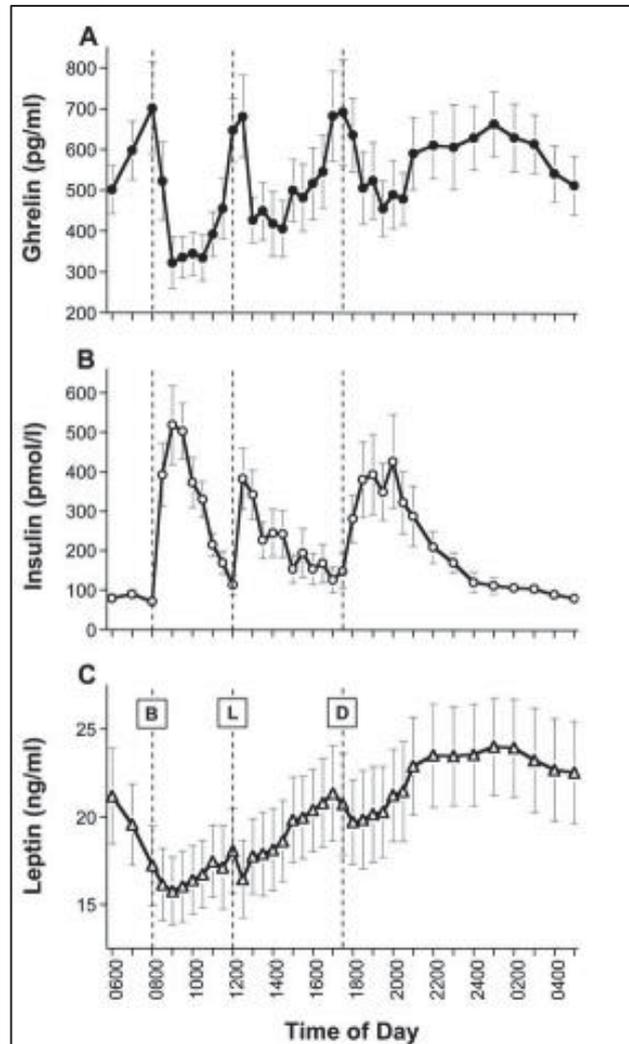
### 2.2.1 Fisiologia da grelina e do seu receptor

A descoberta da grelina em 1999 finalmente revelou o ligante endógeno do receptor que estimula a liberação do hormônio do crescimento (GHSR) (KOJIMA; HOSODA; DATE; NAKAZATO *et al.*, 1999). Este receptor apresentará duas formas: GHSR1a e GHSR1b. A primeira forma, sendo a funcional e a segunda ainda sob investigação de suas possíveis funções.

A constatação de seu principal local de produção ser o estômago e de suas ações periféricas e centrais influenciarem no controle do consumo e gasto de energia, inclusive em relação a secreção de insulina, tornaram a grelina alvo de interesse para o controle da obesidade e do DMTII (CHURM; DAVIES; STEPHENS; PRIOR, 2017). A grelina é atualmente o único hormônio comprovadamente desencadeador da fome. Seu comportamento de elevação antes das refeições e queda após a alimentação apresenta íntima e inversa relação com os níveis de insulina (CUMMINGS; PURNELL; FRAYO; SCHMIDOVA *et al.*, 2001). Esse

comportamento está claramente descrito no gráfico 1 reproduzido da publicação de Cummings (2001).

FIGURA 5 - REPRESENTAÇÃO DAS RELAÇÕES ENTRE AS DOSAGENS PLASMÁTICAS DE GRELINA E INSULINA NO PERÍODO DE 24 HORAS EM HUMANOS



FONTE: Cummings et al., (2001).

Essencialmente, a grelina é produzida nas células do fundo gástrico e atuará sobre neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo. Esses neurônios liberam então neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo agouti relacionado (AgRP) que estimulam a ingestão de alimentos. Além dos efeitos da grelina sobre o controle alimentar ela também atua sobre o metabolismo da glicose, inibindo a produção de insulina e tem efeitos sobre a adiposidade que podem ser independentes das suas vias orexígenas (THEANDER-CARRILLO; WIEDMER; CETTOUR-ROSE; NOGUEIRAS *et al.*, 2006). Esse mecanismo parece favorecer o uso de carboidratos no lugar das gorduras como fonte preferencial de energia (HEPPNER; MÜLLER; TONG; TSCHÖP, 2012).

As ações da grelina se fazem através do seu receptor GHSR1a. Seu ciclo natural envolve sinalização, dessensibilização e "down regulation" que protege a célula de hiperestimulação (CAMIÑA; CARREIRA; EL MESSARI; LLORENS-CORTES *et al.*, 2004). É característica desse receptor sua atividade constitutiva, ou seja, iniciar resposta intracelular mesmo sem ligação da grelina (XIAO; BI; JIAO; CHEN *et al.*, 2020).

### 2.3 CIRURGIAS METABÓLICAS E ALTERAÇÕES CEREBRAIS

A qualidade e duração dos resultados obtidos pela cirurgia metabólica sobre o tratamento convencional é indiscutível (NGUYEN; MASOOMI; MAGNO; NGUYEN *et al.*, 2011; PATTERSON; URBACH; SWANSTRÖM, 2003). Chama a atenção que mudanças comportamentais e metabólicas semelhantes ocorram com técnicas cirúrgicas muito diferentes (PAREEK; SCHAUER; KAPLAN; LEITER *et al.*, 2018).

A ideia de que a exclusão de porções do duodeno e do jejuno, realizadas na cirurgia de derivação gástrica com Y de Roux, teriam ação direta sobre o tratamento do diabetes não explicam os resultados obtidos com a cirurgia de gastrectomia vertical (RUBINO; MARESCAUX, 2004). A variação dos níveis dos hormônios relacionados às cirurgias metabólicas é inconstante (DIMITRIADIS; RANDEVA; MIRAS, 2017).

Os mecanismos sobre os quais as cirurgias metabólicas influenciam o comportamento da grelina não estão esclarecidos.

Diante da sua exclusividade no papel de início da fome e de diversas publicações desvinculando a presença da grelina para desencadear fenômenos metabólicos, chegamos à atividade intrínseca de seu receptor GHSR1a.

A avaliação da relação entre o receptor GHSR1a no hipotálamo com as cirurgias metabólicas não está estabelecida.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com animais da UFPR (CEUA, BIO - UFPR) e aprovado sob o parecer número 894 (anexo 1). Ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), adultos, machos pesando entre 250 e 300g, com idades entre 12 e 16 semanas de vida, foram acondicionados em gaiolas metabólicas individuais, em ambiente de temperatura e umidade controladas e ciclo dia-noite de 12 horas. Os animais receberam ração sólida própria para roedores (Nuvilab®) composta de 63 % carboidratos, 26% proteínas 11%, gorduras e 3.36 calorias por grama) em pellets e água *Ad libitum*. Após 15 dias de aclimação, sob efeito de anestesia inalatória com isoflurano 4%, os animais foram pesados, a glicemia capilar foi aferida (Accu-Chek [Roche®]) em gota de sangue da cauda e foram randomizados para indução ou não de obesidade por meio de dieta hipercalórica.

#### 3.1 INDUÇÃO DA OBESIDADE

A obesidade foi induzida pela oferta via oral de fórmula de nutrição enteral hipercalórica (1,5 kcal/ml - Ensure<sup>®Plus</sup>) com 54% de carboidratos, 17% de proteínas, 30% de gorduras e 1.5kcal/ml. Todos os animais foram pesados e tiveram a glicemia capilar aferida a cada 4 semanas. Ao longo do período de indução da obesidade os animais foram classificados como obesos quando superassem em 25% o peso médio dos animais em dieta padrão. Todos os animais obesos e não obesos foram divididos para se submeterem à gastrectomia vertical (*sleeve procedure*) ou ao procedimento controle (*sham procedure*) na proporção de 2:1 respectivamente.

#### 3.2 PROCEDIMENTOS OPERATÓRIOS

Após jejum de 24 horas, mantido acesso à água, todos os animais tiveram anestesia inalatória induzida em câmara fechada com isoflurano vaporizado em concentração de 4%. A manutenção anestésica foi realizada sob ventilação espontânea, em máscara com inalação de isoflurano a 2% e O<sub>2</sub> a fluxo de 1 a 2 litros por minuto.

Após fixação em mesa cirúrgica e tricotomia da parede abdominal anterior, foi realizada a antisepsia da pele com solução de iodopovidona a 10% e aplicados campos

cirúrgicos. Em seguida procedeu-se a laparotomia longitudinal mediana de 4-5 cm de comprimento para acesso à cavidade peritoneal.

### 3.2.1 Gastrectomia vertical

Nos animais submetidos à gastrectomia vertical, liberou-se e exteriorizou-se o estômago. Um cateter de polietileno número 6 French foi introduzida por via oral até o duodeno. O estômago era clampeado ao lado da sonda instalada, excluindo a grande curvatura gástrica que foi ressecada em cerca de 80% de sua extensão, preservando a junção esofagogástrica e o piloro. Em seguida as paredes gástricas posterior e anterior eram suturadas em 2 planos contínuos de Vycril® 6-0. Após a revisão da hemostasia, o estômago era retornado à cavidade e realizava-se o fechamento da incisão através de suturas contínuas com Vicryl® 4-0 no plano músculo aponeurótico e Monocryl® 4-0 na pele.

### 3.2.2 Procedimento controle

Nos animais do grupo controle, o estômago foi liberado, tracionado e exteriorizado, e o cateter de polietileno 06 French foi introduzida por via oral até a cavidade gástrica e direcionada ao duodeno. Após a manipulação de alças intestinais e inspeção do conteúdo da cavidade peritoneal, a sonda era retirada, o estômago retornado à cavidade abdominal e o procedimento era finalizado com sutura de parede abdominal de maneira idêntica ao executado nos animais submetidos à gastrectomia vertical.

Ao final de cada procedimento foram administradas, no subcutâneo, solução fisiológica 0,9% 20 ml por quilograma de peso e dipirona na dose de 160 mg por quilograma de peso.

Todos os animais operados foram mantidos em jejum por 24 horas com acesso à água e no segundo dia pós-operatório foi reiniciada a alimentação líquida com - Ensure® plus por 24 horas. No terceiro dia foi reintroduzida para todos a dieta sólida com ração própria. Os animais foram observados e monitorados no peso corporal e glicemia capilar até o momento do sacrifício.

Todos os animais, independentemente do tipo de operação realizada, foram sacrificados após período pós-operatório de 14 ou 28 dias para coleta de amostras, resultando nos seguintes grupos:

TABELA 4 – CARACTERIZAÇÃO E DIMENSIONAMENTO DOS GRUPOS DE ESTUDO

	<b>Grupo Controle</b>	<b>Grupo Gastrectomia Vertical</b>
Obesos	8	16
Não Obesos	6	12

FONTE: O autor (2024)

No dia correspondente ao sacrifício, sob o mesmo protocolo anestésico já descrito, foi realizada incisão abdominal mediana, tração cranial do apêndice xifoide, abertura das cavidades pleurais através de incisão oblíqua bilateral sobre os arcos costais direito e esquerdo, rebatimento da parede torácica anterior para acesso ao coração.

O ápice do ventrículo esquerdo era puncionado com agulha 25X7 e coletava-se sangue para dosagens bioquímicas. A seguir o átrio direito era incisado para servir de saída à perfusão iniciada através da agulha já instalada no ventrículo esquerdo. Com uso de bomba infusora peristáltica, perfundia-se solução fisiológica 0,9% durante 10 minutos, seguida da infusão de formol tamponado a 4% por mais 10 minutos. Após o término da perfusão procedeu-se à remoção do cérebro e outros órgãos e tecidos.

### 3.3 AMOSTRAGEM DO ENCÉFALO

Para a coleta do cérebro a cabeça do animal foi removida e procedeu-se da seguinte maneira:

1. Incisão da linha média posterior ao longo das camadas do pescoço até o nariz para exposição do crânio;
2. Incisão craniana mediana cuidadosa, à tesoura, da calota craniana a partir do forame magno até a região das órbitas oculares;
3. Afastamento lateral cuidadoso e remoção delicada dos segmentos da calota craniana;
4. Por dissecção fina e romba, através do uso de espátula, realizou-se a mobilização delicada e remoção íntegra do cérebro, pesagem e seu acondicionamento em solução de formol à 10% para posterior estudo histológico.

### 3.4. IMUNOISTOQUÍMICA

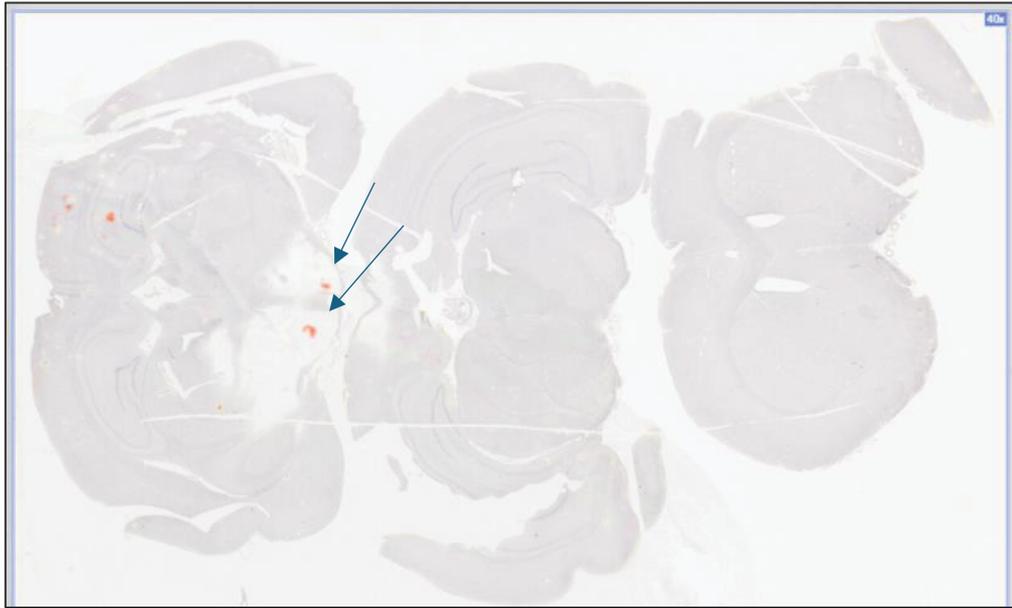
Foram realizados cortes coronais seriados de 4 µm de espessura com enfoque em secções córtex parietal, tálamo, hipotálamo e hipocampo. Todas as fatias obtidas foram submetidas a processamento histológico para análise (RAO; LITTLE; MALARKEY; HERBERT *et al.*, 2011).

Seguiu-se o preparo das reações de imunoistoquímica, submetendo as lâminas preparadas à desparafinação, à desidratação e à reidratação. A desparafinação foi realizada com xilol em temperatura ambiente seguido por banhos de álcool etílico absoluto e álcool etílico 80%. Procedeu-se o bloqueio da peroxidase endógena imergindo as lâminas em água destilada e peróxido de hidrogênio a 5% por 15 minutos e posterior lavagem em água destilada. Para recuperação antigênica as lâminas foram mergulhadas em recuperador Imuno Retrifer pH 9 à cuba de banho-maria (96 a 99° C) por 30 minutos. Seguiu-se a incubação com os anticorpos primários escolhidos para o estudo: anticorpo policlonal de coelho anti-Ghrelin Receptor (diluição 1:100/ Abcam) overnight com temperatura entre 2 e 8°C, em câmara úmida. O anticorpo secundário (Mouse/Rabbit PolyDetector DAB HRP Brown Detection System-Bio SB®), foi incubado com o material por 40 minutos, em temperatura ambiente. Para a revelação, foi adicionado o complexo DAB + substrato (tampão para diluição do DAB) sobre as lâminas e a contra-coloração foi realizada com hematoxilina de Harris, seguida de desidratação com banhos de álcool etílico 100% e clarificação com xilol PA. Para a montagem das lâminas permanentes foi utilizada a resina histológica própria para microscopia (Entellan, Merck®).

A seleção de áreas (núcleos hipotalâmicos) foi criteriosamente indicada pela anatomia microscópica (Figura 6) e orientada por imagens específicas (Atlas) da neuroanatomia do animal empregado (SCIENCE, 2024). Controles negativos (Figura 7) e positivos (Figura 8) foram executados em paralelo com todas as reações (GARMAN; LI; KAUFMANN; AUER *et al.*, 2016).

A avaliação da positividade foi feita através da identificação da marcação positiva no citoplasma/núcleo das células cerebrais e localização da área anatômica segundo histologia dos animais.

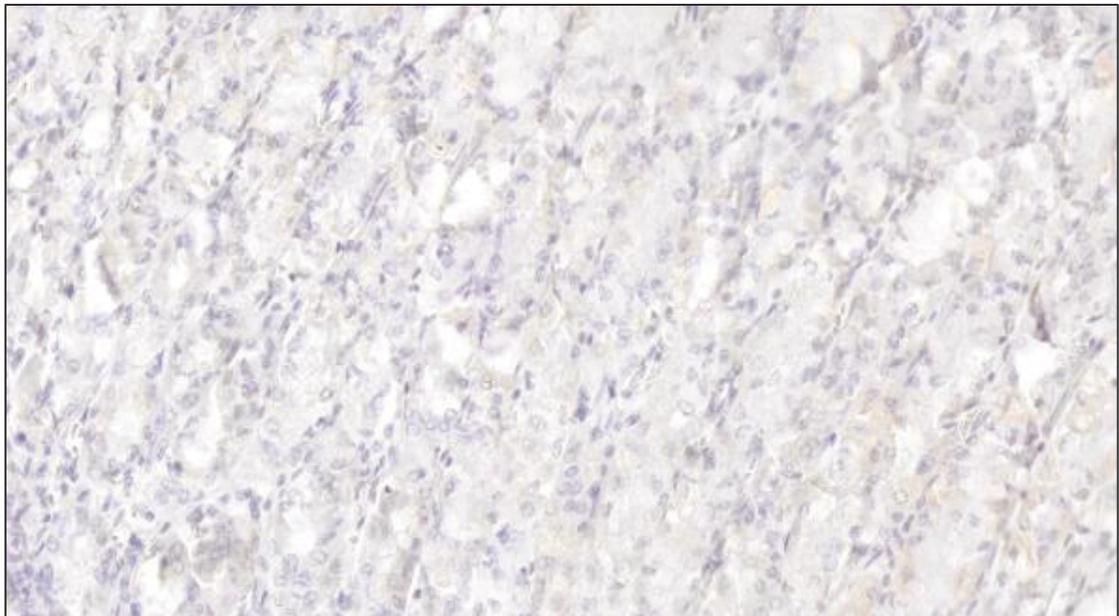
FIGURA 6 – LOCALIZAÇÃO DOS NÚCLEOS HIPOTALÂMICOS PARA PESQUISA DO RECEPTOR DA GRELINA



FONTE: O autor (2024).

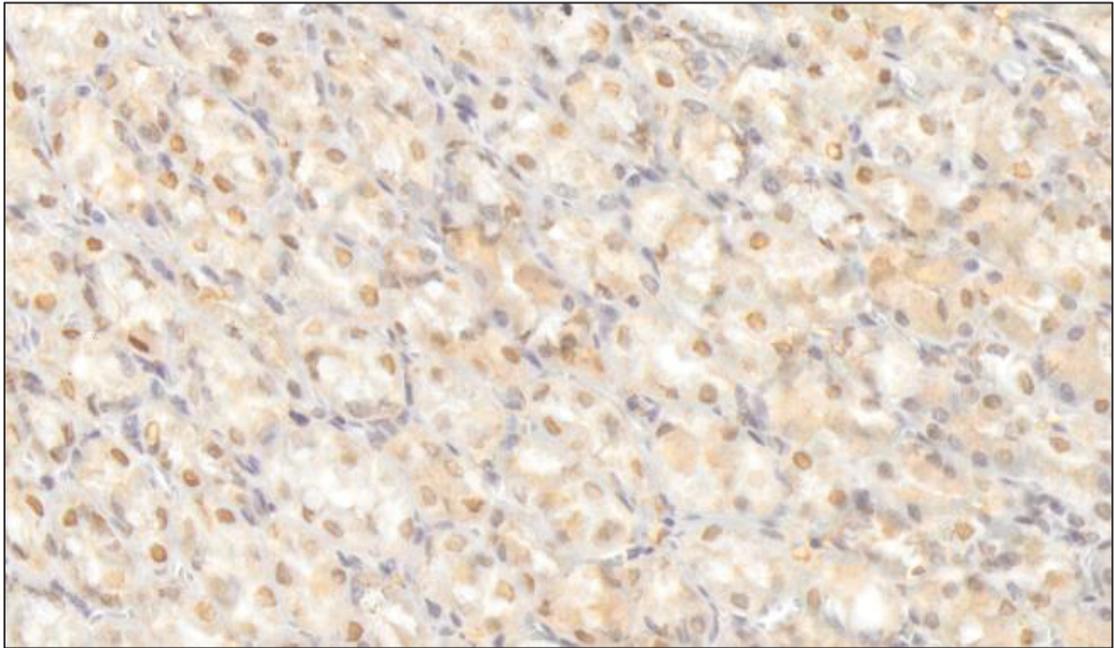
As imagens para controle negativo e positivo da imunistoquímica estão respectivamente nas figuras 7 e 8.

FIGURA 7 – IMUNOISTOQUÍMICA PARA RECEPTORES DE GRELINA NO HIPOTÁLAMO – CONTROLE NEGATIVO



FONTE: O autor (2024)

FIGURA 8 – IMUNOISTOQUÍMICA PARA RECEPTORES DE GRELINA NO HIPOTÁLAMO – CONTROLE POSITIVO



FONTE: O autor (2024)

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis quantitativas foram descritas pela média e desvio padrão, e variáveis qualitativas pelas frequências absoluta e relativa. A análise estatística foi realizada com base em um delineamento experimental fatorial  $3^2$ , em que os fatores foram: a obesidade (obesos e não obesos), a cirurgia (gastrectomia vertical ou controle) e o tempo (14 ou 28 dias).

Para análise das variáveis quantitativas (perda de peso [em g], diminuição da glicemia [em mg/dl] e total de gordura [em g]), foi utilizada a ANOVA, em que as interações entre os fatores permaneceram apenas quando significativas ao nível de 5% de significância. Para análise das variáveis qualitativas (presença de espaço porta positivo, lóbulo positivo, presença de receptor GHS e presença de receptor GLP), foi utilizada a regressão logística, com os fatores obesidade, tipo de cirurgia e tempo após a cirurgia, conforme descrito anteriormente. As interações entre estes três fatores como covariáveis seriam inseridas apenas se tivessem significância ao nível de 5%. A partir dos modelos ajustados, foram calculados os contrastes entre grupos dentro de cada cenário, com p-valores corrigidos para múltiplas comparações utilizando o método de Bonferroni.

Para verificar diferenças entre animais com GHSR1a negativo e positivo, foi utilizado o teste t de Student.

Para verificar o efeito direto da cirurgia e o efeito mediado pela presença do receptor GHSR1a sobre a perda de peso e diminuição da glicemia dos animais, foram realizadas análises de mediação.

A análise estatística foi realizada no software R versão 4.2.3. Valores de p iguais ou menores do que 0,05 foram considerados significativos.

## 4 RESULTADOS

A caracterização dos grupos de estudo de acordo com a presença de obesidade, o tipo de operação e o tempo de sacrifício encontra-se na tabela 5.

TABELA 5 – SUBDIVISÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO DE ACORDO COM O MOMENTO DO SACRIFÍCIO

	<b>Controle (n=14)</b>	<b>Gastrectomia vertical (n=28)</b>
<b>Obesos</b>		
Sacrifício 14 dias	n=4	n=8
Sacrifício 28 dias	n=4	n=8
<b>Não obesos</b>		
Sacrifício 14 dias	n=3	n=6
Sacrifício 28 dias	n=3	n=6

FONTE: O Autor (2024)

### 4.1 INDUÇÃO DA OBESIDADE

Todos os animais submetidos à alimentação hipercalórica atingiram a meta de peso de 25% acima da média do peso dos animais de mesma idade e alimentados com ração padrão entre o período de 12 e 14 semanas de dieta líquida hipercalórica (Ensure<sup>®Plus</sup>).

### 4.2 PESO CORPORAL

A avaliação do peso dos animais e da gordura retroperitoneal foi realizada no momento da cirurgia e nos sacrifícios, aos 14 dias de pós-operatório e após 28 dias de pós-operatório. A comparação encontra-se na tabela 6.

O gráfico 1 apresenta a variação do peso e gordura retroperitoneal registradas na comparação entre todos os grupos.

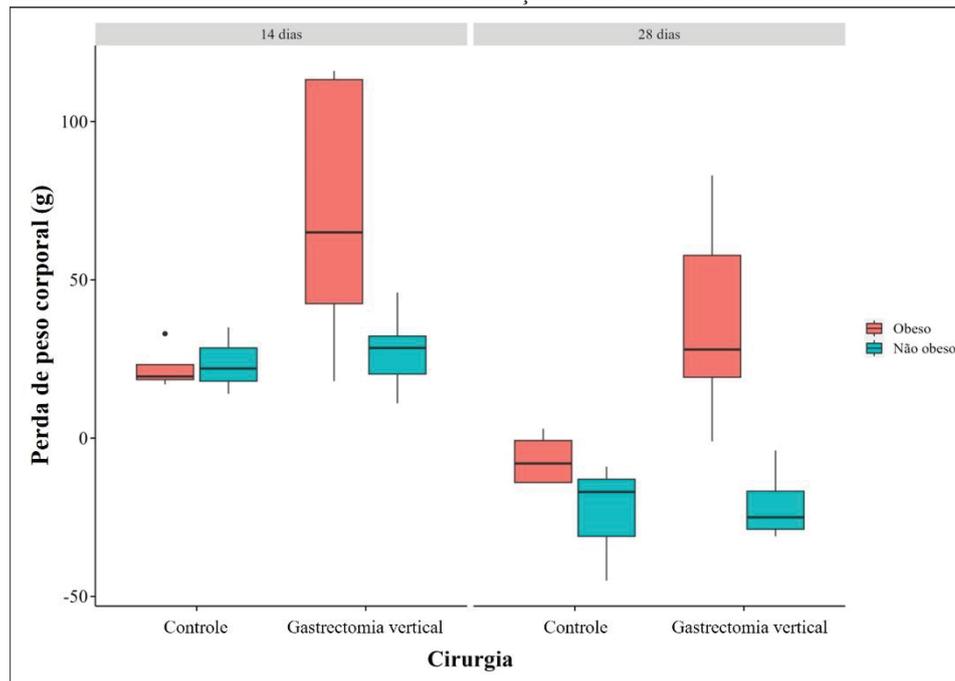
TABELA 6 – COMPORTAMENTO DO PESO CORPORAL E GORDURA RETROPERITONEAL NOS GRUPOS DE ESTUDO AO LONGO DO TEMPO

	Peso corporal Inicial (cirurgia) 14 dias/28 dias	Peso corporal Sacrifício 14 dias	Peso corporal Sacrifício 28 dias	Gordura retroperitoneal Sacrifício 14 dias	Gordura retroperitoneal Sacrifício 28 dias
<b>Obesos</b>					
Gastrectomia vertical (n=16)	460.0 (22.3) / 446.3 (79.7)	388.1 (41.6) n=8	444.1 (32.8) n=8	14.9 (4.9) n=8	20.0 (4.90) n=8
Controle (n=8)	404.2 (10.7) / 427.5 (19.8)	382.0 (16.1) n=4	434.2 (27.2) n=4	14.3(3.7) n=4	15.9 (2.6) n=4
<b>Não obesos</b>					
Gastrectomia vertical (n=12)	359.0 (22.5) / 379.8 (8.8)	331.5 (20.5) n=6	401.3 (15.0) n=6	9.1 (1.7) n=6	12.5 (1.7) n=6
Controle (n=6)	486.0 (57.1) / 446.3 (79.7)	462.3 (48.4) n=3	470.0 (96.6) n=3	19.9 (12.4) n=3	15.0 (1.7) n=3

Nota: <sup>1</sup>Média (Desvio Padrão); Peso corporal (g ± D.P); Gordura retroperitoneal (g=-/D.P)

FONTE: O Autor (2024)

GRÁFICO 1 – PERDA DE PESO REGISTRADA NA COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE ACORDO COM A OPERAÇÃO EXECUTADA



FONTE: O autor (2024)

Na tabela 7 está demonstrada a tabela de variância entre os grupos.

TABELA 7 – ANÁLISE DE VARIÂNCIA (3-WAY ANOVA) PARA A PERDA DE PESO

Características	Beta	IC 95% <sup>1</sup>	Valor p
Tempo (28 dias)	-30.35	-58.81, -1.89	0.037
Obeso (sim)	-0.16	-29.85, 29.54	0.991
Cirurgia (sleeve)	48.61	22.76, 74.46	<0.001
Tempo (28 dias) * Obeso (sim)	-15.8	-44.88, 14.51	0.306
Tempo (28 dias) * Cirurgia (sleeve)	-4.35	-35.52, 26.82	0.779
Obeso (sim) * Cirurgia (sleeve)	-43.43	-74.93, -11.93	0.008

Nota: <sup>1</sup>IC = Intervalo de Confiança

FONTE: O Autor (2024)

### 4.3 GLICEMIA CAPILAR

A tabela 8 apresenta os valores da glicemia medidos no dia das cirurgias e nos sacrifícios aos 14 e 28 dias pós-operatórios.

TABELA 8 – COMPORTAMENTO DA GLICEMIA CAPILAR NOS GRUPOS DE ESTUDO AO LONGO DO TEMPO

	Inicial (cirurgia) (mg/dl ≤ D.P) 14 dias/28 dias	Glicemia (mg/dl ≤ D.P) 14 dias (n=8)	Glicemia (mg/dl ≤ D.P) 28 dias (n=8)
<b>Obesos</b>			
Gastrectomia vertical (n=16)	112.2 (10.0)/96.0 (23.5)	98.9 (15.8) n=4	99.1 (13.6) n=4
Controle (n=8)	99.2 (12.8)/104.8 (6.7)	90.0(12.2) n=4	99.2 (8.5) n=4
<b>Não obesos</b>			
Gastrectomia vertical (n=12)	92.4 (24.7)/102.8 (12.6)	91.8(12.7) n=6	107.5 (9.8) n=6
Controle (n=6)	119.7 (7.8)/88.7 (14.2)	103.3(17.6) n=3	97.7 (16.3) n=6

FONTE: O Autor (2024)

Na tabela 9 encontramos a análise de variância para diminuição da glicemia.

TABELA 9 – ANÁLISE DE VARIÂNCIA (3-WAY ANOVA) PARA A VARIAÇÃO DA GLICEMIA CAPILAR

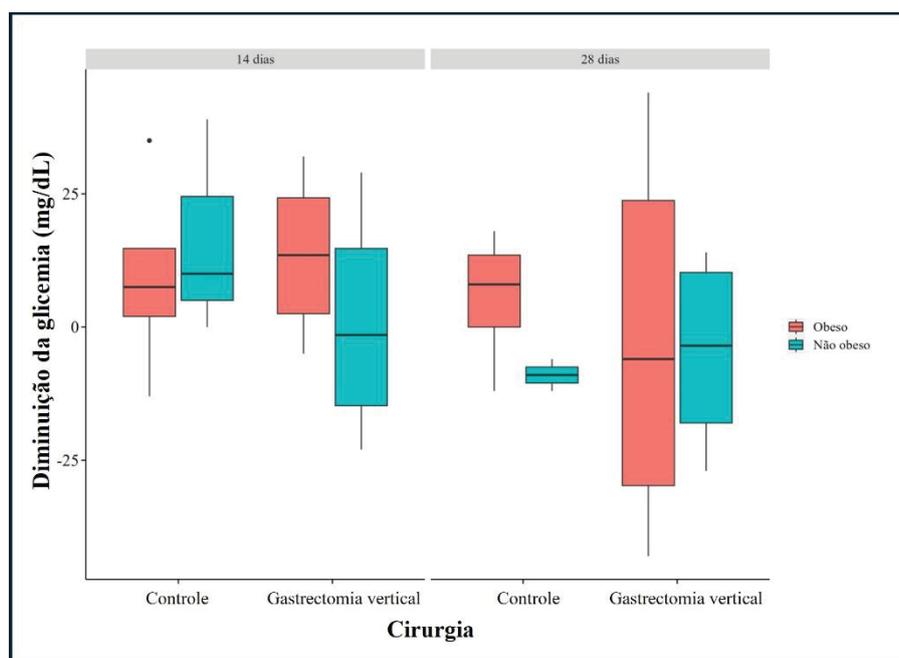
Características	Beta	IC 95% <sup>1</sup>	Valor p
Tempo (28 dias)	-12.14	-24.61, 0.32	0.056
Obeso (sim)	-5.99	-18.58, 6.61	0.342
Cirurgia (Sleeve)	-3.71	-16.94, 9.51	0.573

Nota: <sup>1</sup>IC = Intervalo de confiança

FONTE: O Autor (2024)

Não houve alteração significativa da glicemia em nenhum dos momentos estudados, como está demonstrado no gráfico 2.

GRÁFICO 2 – VARIAÇÃO DA GLICEMIA CAPILAR NA COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE ACORDO COM A OPERAÇÃO EXECUTADA

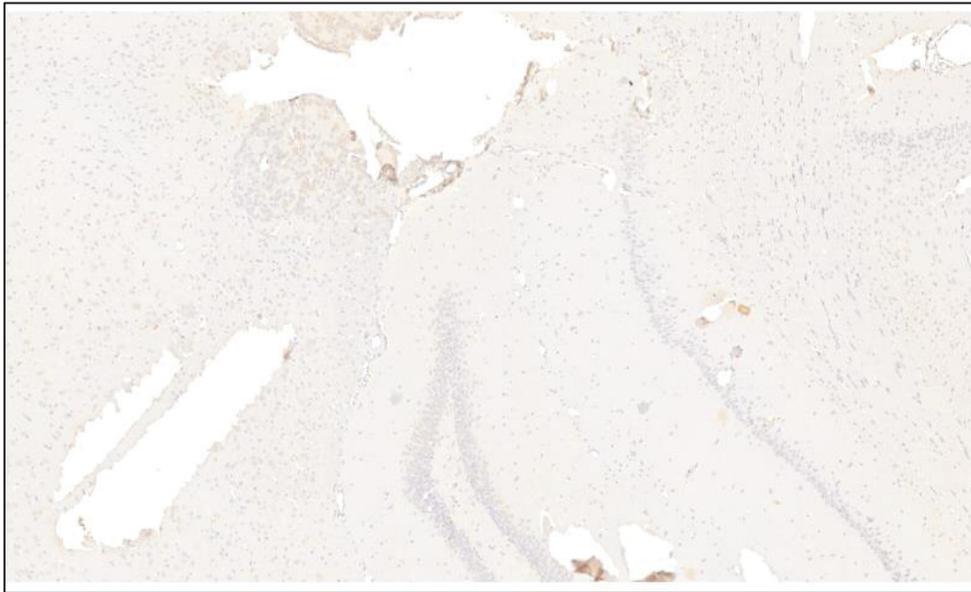


FONTE: O autor (2024)

#### 4.4 VARIAÇÃO DOS RECEPTORES GHSR1a AO LONGO DO TEMPO

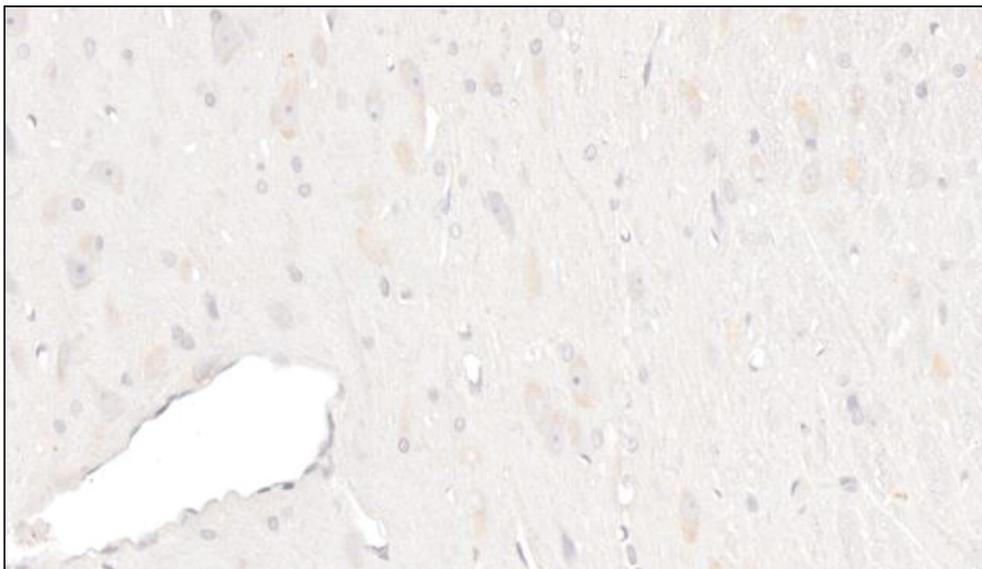
As figuras 9 e 10 ilustram, respectivamente, o resultado negativo e positivo da pesquisa imunohistoquímica da expressão do receptor GHSR1a em núcleos hipotalâmicos dos animais do estudo.

FIGURA 9 - IMUNOISTOQUÍMICA PARA RECEPTORES DE GRELINA NO HIPOTÁLAMO – RESULTADO NEGATIVO



FONTE: O autor (2024)

FIGURA 10 - IMUNOISTOQUÍMICA PARA RECEPTORES DE GRELINA NO HIPOTÁLAMO – RESULTADO POSITIVO



FONTE: O autor (2024)

A presença do receptor GHSR1a em animais obesos submetidos à cirurgia de gastrectomia vertical foi de 37.5% tanto para o período de 14 quanto de 28 dias após a cirurgia. Os animais obesos que sofreram a cirurgia controle apresentaram os receptores GHSR1a em 100% dos animais aos 14 dias e 75% aos 28 dias (tabela 10).

TABELA 10 – COMPORTAMENTO DA EXPRESSÃO DO GHSR1a NOS GRUPOS DE ESTUDO AO LONGO DO TEMPO

<b>Grupos</b>	<b>GHSRa 14 dias</b>	<b>GHSR1a 28 dias</b>
<b>Obesos</b>		
Gastrectomia vertical (n=16)	3 (37.5%) n=8	3 (37.5%) n=8
Controle (n=8)	4 (100%) n=4	3 (75%) n=4
<b>Não obesos</b>		
Gastrectomia vertical (n=12)	1 (16.7%) n=6	2 (33.3%) n=6
Controle (n=6)	2 (66.7%) n=3	0 (0%) n=3

Nota: Média (Desvio Padrão); n (%)

FONTE: O Autor (2024)

A análise de regressão logística demonstrou que a cirurgia de gastrectomia vertical se associou à menor chance de GHSR1a positivo, quando ajustada para momento de sacrifício e obesidade (OR = 0,23; IC 95%; 0,05-0,92; p = 0,046<sup>a</sup>) (Tabela 11).

TABELA 11 – ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA A PRESENÇA DE EXPRESSÃO DO RECEPTOR GHSR1a

<b>Características</b>	<b>OR<sup>1</sup></b>	<b>IC 95%<sup>2</sup></b>	<b>Valor p</b>
Tempo (28 dias)	0.63	0.16, 2.40	0.497
Obeso (sim)	3.57	0.92, 16.4	0.078
Cirurgia (Sleeve)	0.23	0.05, 0.92	0,046

Nota: <sup>1</sup>OR = Razão de chances, <sup>2</sup>IC = Intervalo de confiança

FONTE: O Autor (2024)

Na análise de mediação realizada para todos os animais, o efeito da cirurgia na perda de peso foi apenas direto, sem efeito mediado pela presença de GHSR1a (Tabela 12), conforme demonstrado na tabela 12 e gráfico 3.

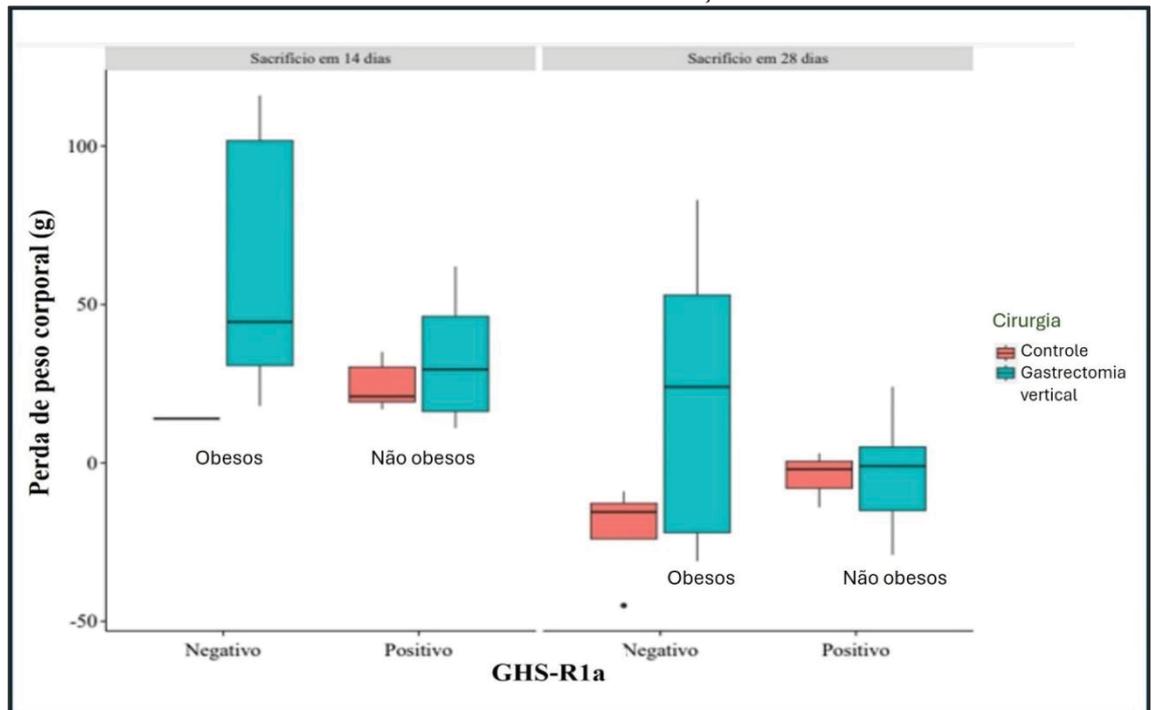
TABELA 12 – ASSOCIAÇÃO ENTRE CIRURGIA E PERDA DE PESO, MEDIADA PELA EXPRESSÃO DO RECEPTOR GHSR1a

<b>Efeitos</b>	<b>Estimativa <sup>1</sup>g <sup>2</sup>(IC)</b>	<b>Valor p</b>
Efeito direto	25.03 (2.86, 45.66)	0.026
Efeito indireto	3.52 (-4.96, 15.60)	0.462
Efeito total	28.55 (9.81, 46.84)	<0.001
Proporção do efeito total mediado	0.123 (-0.212, 0.760)	0.462

<sup>1</sup>g = grama, <sup>2</sup>IC= Intervalo de confiança

FONTE: O Autor (2024)

GRÁFICO 3 – RELAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO DO GHSR1a E A PERDA DE PESO ENTRE OS GRUPOS DE ACORDO COM A OPERAÇÃO EXECUTADA



FONTE: O autor (2024)

## 5 DISCUSSÃO

A relação entre o desenvolvimento da obesidade e o tipo de dieta vem sendo investigada através de diversos modelos animais. A relevância da padronização da dieta, assim como a presença de grupo controle não obeso como critérios nas pesquisas sobre obesidade tem sido reafirmada. (BORTOLIN; VARGAS; GASPAROTTO; CHAVES *et al.*, 2018; DE MOURA; DOS REIS; DA CONCEIÇÃO; SEDIYAMA *et al.*, 2021) O uso da dieta líquida Ensure Plus para indução da obesidade está presente com sucesso em diversos trabalhos científicos. (ARCHER; BROWN; RAYNER; STUBBS *et al.*, 2006) Ratos Wistar são particularmente sensíveis ao desenvolvimento de obesidade, sendo os animais machos e jovens os mais sujeitos ao desenvolvimento de comorbidades associadas. (DE MOURA; DOS REIS; DA CONCEIÇÃO; SEDIYAMA *et al.*, 2021; MIRANDA; ESEBERRI; LASA; PORTILLO, 2018)

Desse modo, a indução da obesidade à base de fórmula enteral reconhecida, a inserção de grupo controle com e sem obesidade e o uso da linhagem Wistar como modelos adequados para o desenvolvimento da obesidade formam a base sólida da presente pesquisa, apresentando concordância com outros estudos tanto quanto ao grau de desenvolvimento da obesidade quanto com o tempo para alcançá-la. (DE MOURA; DOS REIS; DA CONCEIÇÃO; SEDIYAMA *et al.*, 2021) Além disso, o protocolo rigoroso de amostragem e preservação cerebral para realização da imunistoquímica garantiu, qualidade na avaliação da presença ou ausência dos receptores específicos da grelina.

No presente estudo, em concordância com a literatura, observamos a indução da obesidade através de dieta hipercalórica e da eficácia da gastrectomia vertical na perda de peso. (HAN; JIA; WANG; CAO *et al.*, 2020; LEVIN; DUNN-MEYNELL, 2002; VALADÃO; LEAL; OLIVEIRA; TORRES *et al.*, 2020) Observamos também a atenuação da perda de peso ao longo do tempo tanto entre animais obesos quanto não obesos, novamente em alinhamento com outros estudos existentes. (OSLAND; YUNUS; KHAN; MEMON *et al.*, 2017; VALADÃO; LEAL; OLIVEIRA; TORRES *et al.*, 2020) Contudo, não foi observada alteração significativa da glicemia de jejum nos animais que atingiram o desenvolvimento da obesidade. Sadie-Van Gijsen e Kotzé-Hörstmann (2023) analisando 102 estudos, notaram ausência de alterações na glicemia de jejum em 33% dos trabalhos, o que representa uma divergência expressiva de dados relacionados ao comportamento do metabolismo da glicose em comparação ao resultado esperado.

A obesidade induz modificações no sistema nervoso central (hipotálamo) assim como nos níveis plasmáticos de hormônios e peptídeos envolvidos no controle do metabolismo e gasto de energia. (FARIAS; NETTO; BETTINI; DÂMASO *et al.*, 2017; LI; SHAN; LIANG; NIE *et al.*, 2018; LIN; QU, 2020; SPYRIDAKI; AVGOUSTINAKI; MARGIORIS, 2016; THALER; YI; SCHUR; GUYENET *et al.*, 2012) Mecanismos que expliquem as alterações cerebrais induzidas pela realização de cirurgias bariátricas permanecem desconhecidos, ou, quando muito, incompletos.

Em cuidadosa revisão realizada por Gu (2021) as dosagens periféricas de grelina apresentam -se diminuídas após a gastrectomia vertical, em seguimento de até 12 meses, e inalteradas ou mesmo elevadas nas gastroplastias com derivação em Y de roux, essas com segmento de até 24 meses pós-operatórios. Essa diferença corresponde à retirada de grande parte do estômago realizada na gastrectomia, pois este é o principal órgão produtor de grelina. No caso da gastroplastia, ocorrendo apenas a exclusão do estômago, é mantida a principal fonte produtora desse hormônio. No entanto nos 45 trabalhos com seguimentos de 1 a 24 meses após RYGB avaliados por Gu (2021) os níveis plasmáticos da grelina, inalterados ou até mesmo aumentados, mantém o questionamento sobre as consequências hormonais periféricas nos procedimentos bariátricos. Do mesmo modo, o intrincado funcionamento do GHSR1a, que inclui atividade independente do ligante e capacidade de dimerização com diversos outros receptores, representa grande desafio e obstáculo a busca de seu entendimento pormenorizado. (YANAGI; SATO; KANGAWA; NAKAZATO, 2018)

Já foi demonstrado que a gastrectomia vertical pode produzir modificações na expressão central dos receptores cerebrais de grelina, GHSR1a, estando essa técnica relacionada com a menor expressão central desse receptor. (FEDONIDIS; ALEXAKIS; KOLIOU; ASIMAKI *et al.*, 2014) Como resultados da atual pesquisa, a queda na expressão do receptor relaciona-se aos intervalos de tempo de modo significativo ( $p < 0.045$ ), encontrando-se menos receptores aos 14 dias do que aos 28 dias após a realização da gastrectomia vertical. Através da análise de mediação, observamos que essa redução do receptor não se correlaciona diretamente à perda de peso, ou seja, o efeito da técnica cirúrgica sobre o peso se faz de maneira direta, ocorrendo principalmente em momento precoce (14 dias) e independentemente do receptor de grelina. Até o presente momento não foram localizados outros estudos que dissociem a perda de peso da presença do GHSR1a após a realização da gastrectomia vertical.

Apesar do grande número de publicações que avaliam a fisiologia e fisiopatologia do controle metabólico exercido pelo sistema nervoso central, a correlação entre as alterações cerebrais desencadeadas pelas cirurgias bariátricas e as modificações dos receptores cerebrais

de controle metabólico e comportamental ainda não está clara. (BROBECK, 1946; DALVI; NAZARIANS-ARMAVIL; TUNG; BELSHAM, 2011; SHIN; BERTHOUD, 2013) Especialmente os estudos de imagem revelam que as cirurgias bariátricas diminuem o processo inflamatório desencadeado pela obesidade no SNC, recuperam a função cognitiva, modificam as relações quanto à escolha dos alimentos e relacionam -se até mesmo ao desenvolvimento de transtornos mentais e alcoolismo. (BROWN; GUERRERO-HREINS; BROWN; LE ROUX *et al.*, 2021; DONG; GUPTA; JACOBS; LAGISHETTY *et al.*, 2020; GROSS; ZHOU; BARAK; CARON, 2023; LI; JI; HU; LIU *et al.*, 2019; SIERRA; ABIEGA; SHAHRAZ; NEUMANN, 2013) Portanto, o entendimento do comportamento dos receptores cerebrais do metabolismo, pode trazer o desenvolvimento de moléculas ligadas não somente ao tratamento da obesidade, mas também de doenças relacionadas ao abuso de drogas. (CORNEJO; MUSTAFÁ; BARRILE; CASSANO *et al.*, 2021)

Em nosso estudo não detectamos alteração significativa dos níveis glicêmicos dos grupos em nenhum momento das dosagens, o que impede comparações com o controle da glicemia decorrente das cirurgias bariátricas e a presença do GHSR1a no hipotálamo .A não inclusão de grupos de animais submetidos à técnica cirúrgica de gastroplastia em Y de Roux para comparações quanto à alteração dos receptores GHSR1a e outros parâmetros estudados limitou a possibilidade de nossos dados a serem investigados e avaliados.

O papel dos receptores GHSR1a na perda de peso e controle da glicemia continua incerto, bem como a possibilidade do seu uso para tratamentos contra a diabetes, obesidade, caquexia e anorexia. (LIU; GARCIA; KORBONITS, 2011; PFLUGER; KIRCHNER; GÜNNEL; SCHROTT *et al.*, 2008) A avaliação da presença do GHSR1a poderá ser mais significativa do que a sua relação com os níveis de grelina plasmática ou sua ligação à essa proteína, devido à alta atividade intrínseca desse receptor. Os resultados contraditórios que tentam compreender essas relações grelina plasmática/apetite/emagrecimento/glicemia/ tipo de cirurgia sugerem a necessidade de profundo conhecimento da atividade do receptor . Sendo a grelina o principal hormônio que se liga ao GHSR1a e tendo a mesma íntima relação com a manutenção de níveis adequados de glicemia, especialmente em situações de estresse, não é infundado buscar-se relação do binômio grelina/GHSR1a com os receptores cerebrais de insulina. (MITCHELL; BEGG, 2021; RAMALINGAM; KIM, 2014)

É provável que estudos que relacionem as operações de gastrectomia vertical e derivação gástrica em Y de Roux com os receptores cerebrais não apenas de grelina (GHSR1a), mas também com os receptores cerebrais de insulina, possam fornecer dados para a elucidação das relações das cirurgias metabólicas com a melhora do DMTII.

Há ainda uma demanda reprimida em protocolos de pesquisa que visem angariar novos conhecimentos capazes de alicerçar hipóteses mais robustas sobre o papel dos vários agentes bioquímicos e moleculares envolvidos nos efeitos e regulações das respostas orgânicas aos procedimentos cirúrgicos metabólicos determinantes de comportamentos ainda surpreendentes para a ciência atual relacionados ao controle da obesidade, diabetes e outros distúrbios metabólicos em potencial.

## 6 CONCLUSÕES

A gastrectomia vertical reduz a expressão dos receptores hipotalâmicos para a grelina (GHSR1a). Este efeito sofre influência do tempo decorrido após o tratamento cirúrgico da obesidade.

A perda ponderal ocorrida após a gastrectomia vertical não é mediada pela redução da expressão do GHSR1a no hipotálamo.

A variação da glicemia ao longo do estudo e dos grupos não sofreu influência da redução da expressão do GHSR1a.

## REFERÊNCIAS

- ANAND, B. K.; BROBECK, J. R. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. **Yale J Biol Med**, 24, n. 2, p. 123-140, Nov 1951.
- ANDREWS, Z. B. Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin. **Peptides**, 32, n. 11, p. 2248-2255, 2011/11/01/ 2011.
- APOVIAN, C. M.; ARONNE, L. J.; BESSESEN, D. H.; MCDONNELL, M. E. *et al.* Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, 100, n. 2, p. 342-362, Feb 2015.
- ARCHER, Z. A.; BROWN, Y. A.; RAYNER, D. V.; STUBBS, R. J. *et al.* Effect of flavour of liquid Ensure diet supplement on energy intake in male SD rats. **Physiol Behav**, 89, n. 3, p. 414-419, Oct 30 2006.
- AUNE, D.; SEN, A.; PRASAD, M.; NORAT, T. *et al.* BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. **BMJ**, 353, p. i2156, May 4 2016.
- AHMED, B.; KING, W.; GOURASH, W.; HINERMAN, A. *et al.* Proximal Roux-en-Y gastric bypass: Addressing the myth of limb length. **Surgery**, 166, n. 4, p. 445-455, October 2019.
- BHUPATHIRAJU, S. N.; HU, F. B. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. **Circ Res**, 118, n. 11, p. 1723-1735, May 27 2016.
- BLUHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nat Rev Endocrinol**, 15, n. 5, p. 288-298, May 2019.
- BORTOLIN, R. C.; VARGAS, A. R.; GASPAROTTO, J.; CHAVES, P. R. *et al.* A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. **Int J Obes (London)**, v. 42, n. 3, p. 525-534, Mar 2018.
- BRAY, G. A.; FRUHBECK, G.; RYAN, D. H.; WILDING, J. P. Management of obesity. **Lancet**, 387, n. 10031, p. 1947-1956, May 7 2016.
- BROBECK, J. R. Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions. **Physiol Rev**, 26, n. 4, p. 541-559, Oct 1946.
- BROWN, R. M.; GUERRERO-HREINS, E.; BROWN, W. A.; LE ROUX, C. W. *et al.* Potential gut-brain mechanisms behind adverse mental health outcomes of bariatric surgery. **Nat Rev Endocrinol**, 17, n. 9, p. 549-559, Sep 2021.
- BUCHWALD, H.; BUCHWALD, J. N. Metabolic (Bariatric and Nonbariatric) Surgery for Type 2 Diabetes: A Personal Perspective Review. **Diabetes Care**, 42, n. 2, p. 331-340, Feb 2019.

BUSETTO, L.; BETTINI, S.; MAKARONIDIS, J.; ROBERTS, C. A. *et al.* Mechanisms of weight regain. **Eur J Inter Med**, 93, p. 3-7, 2021.

CAMIÑA, J. P. Cell biology of the ghrelin receptor. **J Neuroendocrinol**, 18, n. 1, p. 65-76, Jan 2006.

CAMIÑA, J. P.; CARREIRA, M. C.; EL MESSARI, S.; LLORENS-CORTES, C. *et al.* Desensitization and Endocytosis Mechanisms of Ghrelin-Activated Growth Hormone Secretagogue Receptor 1a. **Endocrinology**, 145, n. 2, p. 930-940, 2004.

CHACON, D.; BERNARDINO, T.; GERAGHTY, F.; CARRION RODRIGUEZ, A. *et al.* Bariatric Surgery With Roux-En-Y Gastric Bypass or Sleeve Gastrectomy for Treatment of Obesity and Comorbidities: Current Evidence and Practice. **Cureus**, 14, n. 6, p. e25762, Jun 2022.

CHACRA, A. R. Efeito fisiológico das incretinas. **Johns Hopkins Adv Stud Med**, 6, n. 7B, p. 613-617, 2006.

CHAKHTOURA, M.; HABER, R.; GHEZZAWI, M.; RHAYEM, C. *et al.* Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. **E Clin Med**, 58, p. 101882, Apr 2023.

CHURM, R.; DAVIES, J. S.; STEPHENS, J. W.; PRIOR, S. L. Ghrelin function in human obesity and type 2 diabetes: a concise review. **Obes Rev**, 18, n. 2, p. 140-148, Feb 2017.

CORNEJO, M. P.; MUSTAFÁ, E. R.; BARRILE, F.; CASSANO, D. *et al.* The intriguing ligand-dependent and ligand-independent actions of the growth hormone secretagogue receptor on reward-related behaviors. **Neurosci & Biobehav Rev**, 120, p. 401-416, 2021/01/01/ 2021.

COWLEY, M. A.; SMITH, R. G.; DIANO, S.; TSCHÖP, M. *et al.* The Distribution and Mechanism of Action of Ghrelin in the CNS Demonstrates a Novel Hypothalamic Circuit Regulating Energy Homeostasis. **Neuron**, 37, n. 4, p. 649-661, 2003.

CUMMINGS, D. E.; PURNELL, J. Q.; FRAYO, R. S.; SCHMIDOVA, K. *et al.* A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. **Diabetes**, 50, n. 8, p. 1714-1719, Aug 2001.

DALVI, P. S.; NAZARIANS-ARMAVIL, A.; TUNG, S.; BELSHAM, D. D. Immortalized neurons for the study of hypothalamic function. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 300, n. 5, p. R1030-1052, May 2011.

DE MOURA, E. D. M.; DOS REIS, S. A.; DA CONCEIÇÃO, L. L.; SEDIYAMA, C. *et al.* Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers. **Diabetol Metab Syndr**, 13, n. 1, p. 32, Mar 18 2021.

DELPORTE, C. Structure and Physiological Actions of Ghrelin. **Scientifica**, 2013, n. 1, p. 518909, 2013/01/01 2013.

DIMITRIADIS, G. K.; RANDEVA, M. S.; MIRAS, A. D. Potential Hormone Mechanisms of Bariatric Surgery. **Curr Obes Rep**, 6, n. 3, p. 253-265, Sep 2017.

DIXON, J. B.; LE ROUX, C. W.; RUBINO, F.; ZIMMET, P. Bariatric surgery for type 2 diabetes. **Lancet**, 379, n. 9833, p. 2300-2311, Jun 16 2012.

DONG, T. S.; GUPTA, A.; JACOBS, J. P.; LAGISHETTY, V. *et al.* Improvement in Uncontrolled Eating Behavior after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Is Associated with Alterations in the Brain–Gut–Microbiome Axis in Obese Women. **Nutrients**12, n. 10, p. 2924, 2020.

DUTTA, P.; KUMAR, Y.; BABU, A. T.; GIRI RAVINDRAN, S. *et al.* Tirzepatide: A Promising Drug for Type 2 Diabetes and Beyond. **Cureus**, 15, n. 5, p. e38379, May 2023.

EDWARDS, A.; ABIZAID, A. Clarifying the Ghrelin System's Ability to Regulate Feeding Behaviours Despite Enigmatic Spatial Separation of the GHSR and Its Endogenous Ligand. **Int J Mol Sci**, 18, n. 4, Apr 19 2017.

ELRICK, H.; STIMMLER, L.; HLAD, C. J., Jr.; ARAI, Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. **J Clin Endocrinol Metab**, 24, p. 1076-1082, Oct 1964.

EXECUTIVE Summary. **Obes Res**, v. 6, suppl. 2, sept, 1998, p. 51 a 179.

FARIAS, G.; NETTO, B. D. M.; BETTINI, S. C.; DÂMASO, A. R. *et al.* Neuroendocrine regulation of energy balance: Implications on the development and surgical treatment of obesity. **Nutr Health.**, 23, n. 3, p. 131-146, 2017.

FEDONIDIS, C.; ALEXAKIS, N.; KOLIOU, X.; ASIMAKI, O. *et al.* Long-term changes in the ghrelin-CB1R axis associated with the maintenance of lower body weight after sleeve gastrectomy. **Nutr Diabetes**, 4, n. 7, p. e127, Jul 14 2014.

FLECHTNER-MORS, M.; DITSCHUNEIT, H. H.; JOHNSON, T. D.; SUCHARD, M. A. *et al.* Metabolic and weight loss effects of long-term dietary intervention in obese patients: four-year results. **Obes Res**, 8, n. 5, p. 399-402, Aug 2000.

GARMAN, R. H.; LI, A. A.; KAUFMANN, W.; AUER, R. N. *et al.* Recommended Methods for Brain Processing and Quantitative Analysis in Rodent Developmental Neurotoxicity Studies. **Toxicol Pathol**, 44, n. 1, p. 14-42, 2016.

GOYAL, R.; SINGHAL, M.; JIALAL, I. Type 2 Diabetes. *In: StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Mayank Singhal declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Ishwarlal Jialal declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC., 2024.

GREENWAY, F. L. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. **Int J Obes**, 39, n. 8, p. 1188-1196, 2015/08/01 2015.

GROSS, J. D.; ZHOU, Y.; BARAK, L. S.; CARON, M. G. Ghrelin receptor signaling in health and disease: a biased view. **Trends Endocrinol Metab**, 34, n. 2, p. 106-118, Feb 2023.

GU, L.; LIN, K.; DU, N.; NG, D. M. *et al.* Differences in the effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on gut hormones: systematic and meta-analysis. **Surg Obes Rel Dis**, 17, n. 2, p. 444-455, 2021.

HALL, J. E. H. M. E. Ed. Guyton & Hall. **Fundamentos de Fisiologia 14ª Edição**. 2023. 9788595159501.

HAN, Y.; JIA, Y.; WANG, H.; CAO, L. *et al.* Comparative analysis of weight loss and resolution of comorbidities between laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass: A systematic review and meta-analysis based on 18 studies. **Int J Surg**, 76, p. 101-110, Apr 2020.

HEITMANN, B. L.; WESTERTERP, K. R.; LOOS, R. J.; SORENSEN, T. I. *et al.* Obesity: lessons from evolution and the environment. **Obes Rev**, 13, n. 10, p. 910-922, Oct 2012.

HEPPNER, K. M.; MÜLLER, T. D.; TONG, J.; TSCHÖP, M. H. Ghrelin in the control of energy, lipid, and glucose metabolism. **Methods Enzymol**, 514, p. 249-260, 2012

HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, J., CALVO-ROS, M.Á. Gastric By-pass with Fixed 230-cm-Long Common Limb and Variable Alimentary and Biliopancreatic Limbs in Morbid Obesity. **Obes Surg**, v. 21, n. 12, p. 1879-1886, Dec 2011.

HEYMSFIELD, S. B.; WADDEN, T. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. **N Engl J Med**, 376, n. 3, p. 254-266, Jan 19 2017.

HOWICK, K.; GRIFFIN, B. T.; CRYAN, J. F.; SCHELLEKENS, H. From Belly to Brain: Targeting the Ghrelin Receptor in Appetite and Food Intake Regulation. **Int J Mol Sci**, 18, n. 2, Jan 27 2017.

HU, F. B.; MANSON, J. E.; STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. *et al.* Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. **N Engl J Med**, 345, n. 11, p. 790-797, Sep 13 2001.

HUVENNE, H.; DUBERN, B.; CLÉMENT, K.; POITOU, C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. **Obes Facts**, 9, n. 3, p. 158-173, 2016.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019 Ciclos de vida**. 2021. ISSN 978-65-87201-76-4. Disponível em: <https://www.pns.icict.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/12/liv101846.pdf>.

KOJIMA, M.; HOSODA, H.; DATE, Y.; NAKAZATO, M. *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, 402, n. 6762, p. 656-660, Dec 9 1999.

KRALJEVIĆ, M., KÖSTLER, T., SÜSSTRUNK, J. *et al.* Revisional Surgery for Insufficient Loss or Regain of Weight After Roux-en-Y Gastric Bypass: Biliopancreatic Limb Length Matters. **Obes Surg**, v. 30, n. 3, p. 804-811, Mar 2020.

LAGER, C. J.; ESFANDIARI, N. H.; SUBAUSTE, A. R.; KRAFTSON, A. T. *et al.* Roux-En-Y Gastric Bypass Vs. Sleeve Gastrectomy: Balancing the Risks of Surgery with the Benefits of Weight Loss. **Obes Surg**, 27, n. 1, p. 154-161, Jan 2017.

LAVIANO, A.; MOLFINO, A.; RIANDA, S.; ROSSI FANELLI, F. The growth hormone secretagogue receptor (Ghs-R). **Curr Pharm Des**, 18, n. 31, p. 4749-4754, 2012.

LEVIN, B. E.; DUNN-MEYNELL, A. A. Defense of body weight depends on dietary composition and palatability in rats with diet-induced obesity. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 282, n. 1, p. R46-54, Jan 2002.

LI, G.; JI, G.; HU, Y.; LIU, L. *et al.* Reduced plasma ghrelin concentrations are associated with decreased brain reactivity to food cues after laparoscopic sleeve gastrectomy. **Psychoneuroendocrinol**, 100, p. 229-236, 2019/02/01/ 2019.

LI, P.; SHAN, H.; LIANG, S.; NIE, B. *et al.* Sleeve Gastrectomy Recovering Disordered Brain Function in Subjects with Obesity: a Longitudinal fMRI Study. **Obes Surg**, 28, n. 8, p. 2421-2428, 2018/08/01 2018.

LIN, Z.; QU, S. Legend of Weight Loss: a Crosstalk Between the Bariatric Surgery and the Brain. **Obes Surg**, 30, n. 5, p. 1988-2002, 2020/05/01 2020.

LIU, B.; GARCIA, E. A.; KORBONITS, M. Genetic studies on the ghrelin, growth hormone secretagogue receptor (GHSR) and ghrelin O-acyl transferase (GOAT) genes. **Peptides**, 32, n. 11, p. 2191-2207, Nov 2011.

LUCCHETTA, R. C.; RIVEROS, B. S.; PONTAROLO, R.; RADOMINSKI, R. B. *et al.* Quality of evidence of anti-obesity pharmacotherapy: an overview of systematic reviews. **Rev Cien Farm Bas Aplic**, 39, p. 1-11, 2018.

MAKARONIDIS, J. M.; BATTERHAM, R. L. Potential Mechanisms Mediating Sustained Weight Loss Following Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 45, n. 3, p. 539-552, Sep 2016.

MANI, B. K.; ZIGMAN, J. M. Ghrelin as a Survival Hormone. **Trends Endocrinol Metab**, 28, n. 12, p. 843-854, Dec 2017.

MARKS, D. F. Homeostatic theory of obesity. **Health Psychol Open**, 2, n. 1, p. 2055102915590692, Jan 2015.

MASON, E. E.; ITO, C. Gastric bypass in obesity. **Surg Clin North Am**, 47, n. 6, p. 1345-1351, Dec 1967.

MCINTYRE, N.; HOLDSWORTH, C. D.; TURNER, D. S. Intestinal factors in the control of insulin secretion. **J Clin Endocrinol Metab**, 25, n. 10, p. 1317-1324, Oct 1965.

MECHANICK, J. I.; YODIM, A.; JONES, D. B.; GARVEY, W. T. *et al.* Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update. **Endocr Pract**, 19, n. 2, p. 337-372, Mar-Apr 2013.

MEEK, C. L.; LEWIS, H. B.; REIMANN, F.; GRIBBLE, F. M. *et al.* The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. **Peptides**, 77, p. 28-37, Mar 2016.

- MINGRONE, G.; PANUNZI, S.; DE GAETANO, A.; GUIDONE, C. *et al.* Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. **New Engl J Med**, 366, n. 17, p. 1577-1585, 2012/04/26 2012.
- MIRANDA, J.; ESEBERRI, I.; LASA, A.; PORTILLO, M. P. Lipid metabolism in adipose tissue and liver from diet-induced obese rats: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley strains. **J Physiol Biochem**, 74, n. 4, p. 655-666, Nov 2018.
- MITCHELL, C. S.; BEGG, D. P. The regulation of food intake by insulin in the central nervous system. **J Neuroendocrinol**, 33, n. 4, p. e12952, 2021.
- MODI, R.; KABANI, R.; DANG, J.; CHAPELSKY, S. *et al.* Anti-Obesity Medications: An Update for Canadian Physicians. **Can J Gen Int Med**, 15, n. 4, p. 5-12, 11/18 2020.
- MÜLLER, T. D.; BLÜHER, M.; TSCHÖP, M. H.; DIMARCHI, R. D. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. **Nat Rev Drug Discov**, 21, n. 3, p. 201-223, Mar 2022.
- NGUYEN, N. T.; MASOOMI, H.; MAGNO, C. P.; NGUYEN, X. M. *et al.* Trends in use of bariatric surgery, 2003-2008. **J Am Coll Surg**, 213, n. 2, p. 261-266, Aug 2011.
- OSLAND, E.; YUNUS, R. M.; KHAN, S.; MEMON, B. *et al.* Diabetes improvement and resolution following laparoscopic vertical sleeve gastrectomy (LVSG) versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) procedures: a systematic review of randomized controlled trials. **Surg Endosc**, 31, n. 4, p. 1952-1963, 2017/04/01 2017.
- PAREEK, M.; SCHAUER, P. R.; KAPLAN, L. M.; LEITER, L. A. *et al.* Metabolic Surgery: Weight Loss, Diabetes, and Beyond. **J Am Coll Cardiol**, 71, n. 6, p. 670-687, Feb 13 2018.
- PATTERSON, E. J.; URBACH, D. R.; SWANSTRÖM, L. L. A comparison of diet and exercise therapy versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery for morbid obesity: a decision analysis model. **J Am Coll Surg**, 196, n. 3, p. 379-384, Mar 2003.
- PEREZ-TILVE, D.; HEPPNER, K.; KIRCHNER, H.; LOCKIE, S. H. *et al.* Ghrelin-induced adiposity is independent of orexigenic effects. **Faseb J**, 25, n. 8, p. 2814-2822, Aug 2011.
- PFLUGER, P. T.; KIRCHNER, H.; GÜNNEL, S.; SCHROTT, B. *et al.* Simultaneous deletion of ghrelin and its receptor increases motor activity and energy expenditure. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, 294, n. 3, p. G610-G618, 2008.
- PITITTO, B. de A.; BAHIA, L.; MELO, K. **Dados epidemiológicos do diabetes mellitus no Brasil**. diabetes.org.br, 2018-2019. Disponível em: [https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/06/SBD-Dados\\_Epidemiologicos\\_do\\_Diabetes\\_-\\_High\\_Fidelity.pdf](https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/06/SBD-Dados_Epidemiologicos_do_Diabetes_-_High_Fidelity.pdf). Acesso em: 23/09/2024.
- RAMALINGAM, M.; KIM, S.-J. Mechanisms of action of brain insulin against neurodegenerative diseases. **J Neur Trans**, 121, n. 6, p. 611-626, 2014/06/01 2014.
- RAO, D. B.; LITTLE, P. B.; MALARKEY, D. E.; HERBERT, R. A. *et al.* Histopathological Evaluation of the Nervous System in National Toxicology Program Rodent Studies:A Modified Approach. **Toxicol Pathol**, 39, n. 3, p. 463-470, 2011.

ROHDE, K.; KELLER, M.; LA COUR POULSEN, L.; BLÜHER, M. *et al.* Genetics and epigenetics in obesity. **Metabolism**, 92, p. 37-50, Mar 2019.

RUBINO, F.; MARESCAUX, J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. **Ann Surg**, 239, n. 1, p. 1-11, Jan 2004.

RUIZ-TOVAR, J.; VORWALD, P.; GONZALEZ-RAMIREZ, G. *et al.* Impact of Biliopancreatic Limb Length (70 cm vs 120 cm), with Constant 150 cm Alimentary Limb, on Long-Term Weight Loss, Remission of Comorbidities and Supplementation Needs After Roux-En-Y Gastric Bypass: a Prospective Randomized Clinical Trial. **Obes Surg**, v. 29, n. 8, p. 2367–2372, Aug 2019.

SADIE-VAN GIJSEN, H.; KOTZÉ-HÖRSTMANN, L. Rat models of diet-induced obesity and metabolic dysregulation: Current trends, shortcomings and considerations for future research. **Obes Res & Clin Pract**, 17, n. 6, p. 449-457, 2023.

SAEEDI, P.; PETERSOHN, I.; SALPEA, P.; MALANDA, B. *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. **Diabetes Res Clin Pract**, 157, p. 107843, Nov 2019.

SCHAUER, P. R.; BHATT, D. L.; KIRWAN, J. P.; WOLSKI, K. *et al.* Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. **N Engl J Med**, 376, n. 7, p. 641-651, Feb 16 2017.

SCHWARTZ, M. W.; SEELEY, R. J.; ZELTSER, L. M.; DREWNOWSKI, A. *et al.* Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. **Endocr Rev**, 38, n. 4, p. 267-296, Aug 1 2017.

SCIENCE, A. I. f. B. **Allen Brain Atlas**. 2024. Disponível em: <https://atlas.brain-map.org/>.

SHAH, K., NERGÅRD, B. J., FAGERLAND, M. W. *et al.* Failed Roux-en-Y Gastric Bypass—Long-Term Results of Distalization with Total Alimentary Limb Length of 250 or 300 cm. **Obes surg**, v. 33, n. 1, p. 293–302, Jan 2023.

SHIN, A. C.; BERTHOUD, H.-R. Obesity surgery: happy with less or eternally hungry? **Trends Endocrinol Metab**, 24, n. 2, p. 101-108, 2013.

SIERRA, A.; ABIEGA, O.; SHAHRAZ, A.; NEUMANN, H. Janus-faced microglia: beneficial and detrimental consequences of microglial phagocytosis. **Front Cell Neurosci**, 7, p. 6, 2013.

SJOBLAD, S. Could the high consumption of high glycaemic index carbohydrates and sugars, associated with the nutritional transition to the Western type of diet, be the common cause of the obesity epidemic and the worldwide increasing incidences of Type 1 and Type 2 diabetes? **Med Hypotheses**, 125, p. 41-50, Apr 2019.

- SON, J. W.; KIM, S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. **Diabetes Metab J**, 44, n. 6, p. 802-818, Dec 2020.
- SPYRIDAKI, E. C.; AVGOUSTINAKI, P. D.; MARGIORIS, A. N. Obesity, inflammation and cognition. **Curr Opin Behav Sci**, 9, p. 169-175, 2016/06/01/ 2016.
- STEINERT, R. E.; BEGLINGER, C. Nutrient sensing in the gut: interactions between chemosensory cells, visceral afferents and the secretion of satiation peptides. **Physiol Behav**, 105, n. 1, p. 62-70, Nov 30 2011.
- SUGERMAN, H. J. Gastric bypass surgery for severe obesity. **Semin Laparosc Surg**, 9, n. 2, p. 79-85, Jun 2002.
- SUMITHRAN, P.; PRENDERGAST, L. A.; DELBRIDGE, E.; PURCELL, K. *et al.* Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. **N Engl J Med**, 365, n. 17, p. 1597-1604, Oct 27 2011.
- SWINBURN, B. A.; KRAAK, V. I.; ALLENDER, S.; ATKINS, V. J. *et al.* The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. **Lancet**, 393, n. 10173, p. 791-846, Feb 23 2019.
- TAN, J. K.; MCKENZIE, C.; MARINO, E.; MACIA, L. *et al.* Metabolite-Sensing G Protein-Coupled Receptors-Facilitators of Diet-Related Immune Regulation. **Annu Rev Immunol**, 35, p. 371-402, Apr 26 2017.
- THALER, J. P.; YI, C. X.; SCHUR, E. A.; GUYENET, S. J. *et al.* Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. **J Clin Invest**, 122, n. 1, p. 153-162, Jan 2012.
- THEANDER-CARRILLO, C.; WIEDMER, P.; CETTOUR-ROSE, P.; NOGUEIRAS, R. *et al.* Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. **J Clin Invest**, 116, n. 7, p. 1983-1993, Jul 2006.
- TOMIYAMA, A. J. Stress and Obesity. **Annu Rev Psychol**, 70, p. 703-718, Jan 4 2019.
- TRAN, L. T.; PARK, S.; KIM, S. K.; LEE, J. S. *et al.* Hypothalamic control of energy expenditure and thermogenesis. **Exp Mol Med**, 54, n. 4, p. 358-369, Apr 2022.
- TSCHÖP, M.; SMILEY, D. L.; HEIMAN, M. L. Ghrelin induces adiposity in rodents. **Nature**, 407, n. 6806, p. 908-913, Oct 19 2000.
- TWIG, G.; YANIV, G.; LEVINE, H.; LEIBA, A. *et al.* Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. **N Engl J Med**, 374, n. 25, p. 2430-2440, Jun 23 2016.
- VALADÃO, J. A.; LEAL, P. d. C.; OLIVEIRA, E. J. S. G. d.; TORRES, O. J. M. *et al.* Vertical gastrectomy vs. Extended vertical gastrectomy: what is the impact on gastroesophageal reflux disease in obese rats? **ABCD. Arq Bras Cir Digest**, 33, 2020.
- VERMA, S.; HUSSAIN, M. E. Obesity and diabetes: An update. **Diabetes Metab Syndr**, 11, n. 1, p. 73-79, Jan-Mar 2017.

VON HAEHLING, S.; ANKER, S. D. Treatment of cachexia: An overview of recent developments. **Int J Cardiol**, 184, p. 736-742, Apr 1 2015.

WANG, R.; MIJITI, S.; XU, Q.; LIU, Y. *et al.* The Potential Mechanism of Remission in Type 2 Diabetes Mellitus After Vertical Sleeve Gastrectomy. **Obes Surg**, 34, n. 7, p. 3071-3083, Jul 01 2024.

WARD, Z. J.; BLEICH, S. N.; CRADOCK, A. L.; BARRETT, J. L. *et al.* Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. **N Engl J Med**, 381, n. 25, p. 2440-2450, Dec 19 2019.

WHITAKER, K. L.; JARVIS, M. J.; BEEKEN, R. J.; BONIFACE, D. *et al.* Comparing maternal and paternal intergenerational transmission of obesity risk in a large population-based sample. **Am J Clin Nutr**, 91, n. 6, p. 1560-1567, Jun 2010.

WHITLOCK, G.; LEWINGTON, S.; SHERLIKER, P.; PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION *et al.* Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. **Lancet**, 373, n. 9669, p. 1083-1096, Mar 28 2009.

WHO. World Health Organization. Obesity. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/obesity>.

WHO. World Health Organization. Report of a Consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. **World Health Organ Tech Rep Ser**. 2000;894:i-xii, 1-253.

WILLIAMS, G.; BING, C.; CAI, X. J.; HARROLD, J. A. *et al.* The hypothalamus and the control of energy homeostasis: Different circuits, different purposes. **Physiology & Behavior**, 74, n. 4, p. 683-701, 2001/11/12/ 2001.

WILSON-PÉREZ, H. E.; CHAMBERS, A. P.; SANDOVAL, D. A.; STEFATER, M. A. *et al.* The effect of vertical sleeve gastrectomy on food choice in rats. **Int J Obes (Lond)**, 37, n. 2, p. 288-295, Feb 2013.

XAVIER PI-SUNYER, F. Obesity: criteria and classification. **Proc Nutr Soc**, 59, n. 4, p. 505-509, 2000.

XIAO, X.; BI, M.; JIAO, Q.; CHEN, X. *et al.* A new understanding of GHSR1a -- independent of ghrelin activation. **Ageing Res Rev**, 64, p. 101187, 2020/12/01/ 2020.

YANAGI, S.; SATO, T.; KANGAWA, K.; NAKAZATO, M. The Homeostatic Force of Ghrelin. **Cell Metabolism**, 27, n. 4, p. 786-804, 2018.

## ANEXO 1 – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA



Ministério da Educação  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
Setor de Ciências Biológicas  
Comissão de Ética no Uso de Animais  
(CEUA)



Nº 894

### CERTIFICADO

A Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná (CEUA/BIO – UFPR), instituída pela Resolução Nº 86/11 do Conselho de Ensino Pesquisa e Extensão (CEPE), de 22 de dezembro de 2011, **CERTIFICA** que os procedimentos utilizando animais no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para fins Científicos e Didáticos (DBCA) estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e com as normas internacionais para a experimentação animal.

### STATEMENT

The Ethics Committee for Animal Use from the Biological Sciences Section of the Federal University of Paraná (CEUA/BIO – UFPR), established by the Resolution Nº 86/11 of the Teaching Research and Extension Council (CEPE) on December 22<sup>nd</sup> 2011, **CERTIFIES** that the procedures using animals in the research project specified below are in agreement with the Brazilian Guidelines for Care and Use of Animals for Scientific and Teaching purposes established by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA) and with the international guidelines for animal experimentation.

**PROCESSO/PROCESS:** 23075.079636/2015-09

**APROVADO/APPROVAL:** 08/07/2015 – R.O. 06/2015

**TÍTULO:** Avaliação das ações das cirurgias metabólicas sobre os receptores cerebrais de grelina e do GLP1.

**TITLE:** Evaluate the actions of metabolic surgeries on brain receptors of ghrelin and GLP1.

**AUTORES/AUTHORS:** Jorge Eduardo Fouto Matias, Sergio Bernardo Tenório, Cláudia Gissi da Rocha Ferreira, André Richter, Valmir Mocelim.

**DEPARTAMENTO/DEPARTMENT:** Clínica Cirúrgica

*Ana Vitória Fischer da Silva*  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Ana Vitória Fischer da Silva  
Coordenadora da CEUA