

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta  
tese será disponibilizado  
somente a partir de 30/06/2024.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU



MARIANA PIRANI ROCHA MACHADO

**PARÂMETROS GASTRINTESTINAIS E METABÓLICOS NA OBESIDADE:  
EFEITOS TRANSGERACIONAIS E DE PLICATURA GÁSTRICA EM  
ROEDORES**

Orientadora: Profa. Dra. Madileine F. Américo

BOTUCATU-SP

2022



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU



MARIANA PIRANI ROCHA MACHADO

**PARÂMETROS GASTRINTESTINAIS E METABÓLICOS NA OBESIDADE:  
EFEITOS TRANSGERACIONAIS E DE PLICATURA GÁSTRICA EM  
ROEDORES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Biotecnologia do Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, como exigência parcial para obtenção do título de Doutora em Farmacologia e Biotecnologia.

Orientadora: Profa. Dra. Madileine F. Américo

BOTUCATU-SP

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Machado, Mariana Pirani Rocha.

Parâmetros gastrintestinais e metabólicos na obesidade  
: efeitos transgeracionais e de plicatura gástrica em  
roedores / Mariana Pirani Rocha Machado. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de  
Botucatu

Orientador: Madileine Francely Américo

Capes: 21000000

1. Cirurgia bariátrica. 2. Dieta hiperlipídica. 3.  
Inflamação. 4. Motilidade gastrointestinal.

Palavras-chave: Cirurgia bariátrica; Contratilidade; Dieta  
hiperlipídica; Inflamação; Motilidade.

## **Dedicatória**

*Dedico este trabalho aos meus alunos e a toda minha família, em especial ao meu filho Davi, que ainda irá iniciar a sua jornada estudantil. Este trabalho é uma demonstração de que tudo que almejamos na vida conseguimos por meio de muito esforço e dedicação.  
O conhecimento transforma vidas!*

# Agradecimentos

Agradeço primeiramente à Ele, ao **meu Senhor e Pai**, que me deste fôlego de vida e escreveu a minha história desde o ventre. O Senhor me sustentou diante todas as dificuldades, e eu sou realmente grata por cada uma delas, pois foram elas que me possibilitaram chegar mais forte ao fim de mais uma etapa.

Em segundo agradeço a **minha família** por sempre apoiar todas as minhas escolhas e me auxiliarem para que o caminho fosse mais fácil, cheio de amor e consolo, viabilizando o acontecimento de cada etapa. Obrigada **Dennis**, meu amor, por sempre acreditar no meu potencial, mesmo quando eu mesma não acreditava. **Davi**, meu filho, que eu seja um exemplo para você não só como mãe, mas também como profissional e pesquisadora. **Jacqueline (Mãe)**, obrigada pelas palavras de apoio em muitas vezes, elas foram essenciais. **Angela, sogrinha**, obrigada pela disponibilidade em sempre me ajudar nos cuidados com Davi para que eu pudesse me dedicar a este trabalho. Carinho e amor por vocês: meu paidrasto **Tito**, meu pai **Weber**, meu irmão **Weber**, meus **tios e avós**, obrigada pelas palavras de incentivo e de amor, sempre. Agradecimento especial a minha **avó Maria Helena** que sempre teve muito orgulho do estudo e me incentivou a continuar!

**Aos meus amigos de vida**, obrigada por compreenderem a minha ausência, principalmente quando me mudei do meu conforto e da quente Barra do Garças para conhecer o frio de 5°C em Botucatu. Foram muitas etapas, processos, que serão sempre lembrados como parte da vitória, que é chegar até aqui... **Stéff, Angel e Cadu**, amigos de longa data (de infância), obrigada por sempre me apoiarem e proporcionarem encontros maravilhosos. Em especial, quero agradecer a minha amiga **Verônyca (Vê)**, muito obrigada por ter me acolhido... Você abriu as portas da sua casa inúmeras vezes e os cafés foram sempre presentes, bem como sua amizade e companheirismo, alegria em ter você

como amiga de vida! **Jéssica**, colega de mestrado, depois de UNIVAR, hoje minha amiga científica, aquela que entende todos os meus lados e versões. Aos amigos de faculdade, **Vanessa**, obrigada por sempre me ouvir, me incentivar e muitas vezes fazer companhia durante a jornada árdua. **Pedro e Karen**, obrigada pela troca de experiências que é tão especial sobre a carreira docente, vocês fazem parte do meu crescimento!

**Família Fisiotox**, alunos Madiletes, alunos do prof. Kleber e prof. Gustavo, deixo aqui registrado o meu muito obrigada. **Ana Paula**, obrigada por me ajudar na realização dos experimentos, nas formatações dos artigos e por sempre ter palavras doces. **Wellington** pela disposição de sempre e por ser companheiro nos experimentos por várias vezes até a noite. **Loyane** pelo apoio científico e emocional incontáveis vezes... Sem vocês eu realmente não teria conseguido! **Rafa, Dani, Thaigra, Larissa, Maysa, Cris...** e todos que dividiram comigo tantos cafés, aniversários e momentos juntas!

Aos **professores amados do Fisiotox**, obrigada **Prof. Dr. Kleber** por ter aberto as portas do laboratório em 2011 para mim... Foi a minha melhor experiência durante a faculdade! Meu orientador de TCC e dissertação, como cresci contigo, obrigada! Desde 2011, foram muitos dias de estudos, experimentos, experiências, conversas, aniversários, apresentações, bancas e muitas outras vivências com os colegas e professores do Fisiotox. Depois do Davi a rotina mudou bastante, mas os dias no laboratório serão sempre lembrados com muito carinho! **Prof. Dr. Gustavo**, obrigada pela paciência de sempre e pelos auxílios científicos no desenvolvimento dos papers.

**Professora Dra. Madileine**, obrigada por ter sido sempre compreensiva perante as minhas dificuldades, obrigada pelos puxões de orelha quando necessários e por sempre me incentivar a ir mais longe, e a acreditar que com dedicação e esforço conseguimos mudar as coisas ao nosso redor para melhor! A senhora sempre será um exemplo de pesquisadora ética. Tenho muito orgulho em tê-la presente nesta parte importante da

minha formação! Muito obrigada pelo crescimento proporcionado durante todos estes anos de doutorado, serei sempre grata por ter me acolhido e me dado a chance de continuar a pós-graduação aqui em nosso lar.

Gratidão a todo o pessoal da **UNESP** de Botucatu, Instituto De Biociências, **Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Biotecnologia, Laboratório Biomag** do **prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda**, pelo aprendizado e acolhimento durante a minha estadia em Botucatu. Foram muitos dias de experimento, disciplinas, desafios em aprender uma nova técnica do zero e em um novo ambiente, mas aprendi que o segredo é a persistência e nunca desistir! Obrigada **Profa Dra. Rozemeire Marques** pela dedicação em nosso trabalho e pelo aprendizado durante os dias de cirurgia experimental, que compôs parte importante deste trabalho. À **Profa. Dra. Paula Cristina de Souza Souto** e **profa. Dra. Vanessa Veltrini** por todo suporte técnico-científico essenciais para a etapa final deste trabalho.

Neste período aprendi a respeitar ainda mais os **animais experimentais** e os seus **direitos**, sempre buscando conhecer os preceitos éticos e adotá-los. A ciência é apaixonante e sem os animais, não avançaríamos!

Aos membros da banca de qualificação, **Profa. Dra. Claudia Maria Bertan Membrive**, **Prof. Dr. Carlos Alan Cândido Dias Junior** e **Profa Dra. Rozemeire Garcia Marques**, gratidão pelas inúmeras contribuições ao trabalho. Agradeço aos professores da banca de defesa pela disponibilidade e por terem aceitado prontamente.

Agradeço também ao apoio e palavras de motivação provenientes dos meus colegas de trabalho do **UNIVAR** e dos **meus alunos** de vários cursos do qual eu tenho enorme prazer em fazer parte da formação. E não menos importante agradeço ao apoio financeiro da **Capes/CNPq** para a execução deste trabalho.

## RESUMO

A obesidade paterna pode acarretar alterações na função gastrointestinal (GI) e tal efeito pode se manifestar também na prole masculina por questões epigenéticas. Além disso, tratamentos cirúrgicos da obesidade como a Plicatura Gástrica (PG) podem causar alterações no trânsito GI e em níveis hormonais, apesar de reduzirem o peso e quantidade de gordura corporal. Diante do exposto, empregar dois modelos de obesidade experimentais *in vivo* e a técnica biomagnética BAC, pode contribuir para a caracterização da motilidade gastrintestinal e de um tratamento cirúrgico reversível em obesos. Assim, os objetivos desse trabalho foram: 1) Avaliar comparativamente a função gastrointestinal e a morfologia em modelo experimental de obesidade paterna induzido por glutamato monossódico e duas gerações subsequentes de descendentes machos; 2) Verificar as funções metabólicas e gastrintestinais em modelo experimental de obesidade induzida por dieta hiperlipídica (High-Fat Diet - HFD) submetido à cirurgia de plicatura gástrica. Ratos obesos induzidos por MSG (F1) apresentaram diminuição na frequência e amplitude das contrações gástricas, enquanto ratos obesos da geração F2 mostraram MGET acelerado e MCAT e MSITT lentificados. Os níveis de glicose e leptina estavam aumentados em F1 e F2. Os níveis de insulina diminuíram nas gerações F1, F2 e F3. A morfometria duodenal mostrou-se alterada nas três gerações sugerindo que a obesidade pode ter transmissão transgeracional paterna. Em suma, foram observados distúrbios na função gastrointestinal de três gerações, ressaltando a importância de se considerar um ciclo paterno de obesidade para entender a extensão dos distúrbios da doença sobre a fisiologia gastrointestinal. Na segunda parte deste estudo, observou-se que a plicatura gástrica (PG) não foi capaz de reverter o esvaziamento gástrico lentificado presente em obesos e até piorou a variabilidade em torno da frequência média, sugerindo uma disritmia no período analisado após o procedimento. A PG possivelmente desencadeou remodelamento nas camadas mucosas e musculares das mucosas, tornando-se mais espessas e apresentando infiltrados inflamatório. Todavia, houve uma diminuição significativa dos níveis de leptina e do peso corporal, principalmente nos grupos obesos. Este estudo analisou as consequências para o trato GI do desenvolvimento de novas estratégias cirúrgicas para o tratamento, bem como da contribuição transgeracional na obesidade. Desta forma, os modelos de obesidade aqui adotados foram eficazes e ressaltaram a importante contribuição da função gastrointestinal sobre a manutenção do peso corporal e na saúde da prole. Nesse contexto, alterações na motilidade nem sempre são totalmente compreendidas ou consideradas relevantes durante a condução de estudos em obesos.

**Palavras-chave:** Dieta hiperlipídica, cirurgia bariátrica, contratilidade, inflamação, motilidade.

## ABSTRACT

Paternal obesity can lead to changes in gastrointestinal (GI) function and this effect can also be manifested in male offspring due to epigenetic reasons. In addition, surgical treatments for obesity such as Gastric Plication (PG) can cause changes in GI transit and hormone levels, despite reducing weight and the amount of body fat. In view of the above, employing two experimental obesity models *in vivo* and the BAC biomagnetic technique can contribute to the characterization of gastrointestinal motility and a reversible surgical treatment in obese individuals. Thus, the objectives of this work were: 1) Comparatively evaluate gastrointestinal function and morphology in an experimental model of paternal obesity induced by monosodium glutamate and two subsequent generations of male offspring; 2) To verify the metabolic and gastrointestinal functions in an experimental model of obesity induced by a high-fat diet (High-Fat Diet - HFD) submitted to gastric plication surgery. MSG-induced obese rats (F1) showed decreased frequency and amplitude of gastric contractions, while F2-generation obese rats showed accelerated Mean Gastric Emptying Time (MGET) and slowed Mean Cecum Arrival Time (MCAT) and Mean Small Intestine Transit Time (MSITT). Glucose and leptin levels were increased in F1 and F2. Insulin levels decreased in the F1, F2 and F3 generations. Duodenal morphometry was altered in the three generations, suggesting that obesity may have transgenerational paternal transmission. In summary, disturbances in gastrointestinal function over three generations were observed, underscoring the importance of considering a paternal cycle of obesity to understand the extent of disease disturbances on gastrointestinal physiology. In the second part of this study, it was observed that gastric plication (GP) was not able to reverse the slowed gastric emptying present in obese and even worsened the variability around the mean frequency, suggesting a dysrhythmia in the period analyzed after the procedure. GP possibly triggered remodeling in the mucosal and muscular layers of the mucosa, becoming thicker and presenting inflammatory infiltrates. However, there was a significant decrease in leptin levels and body weight, especially in the obese groups. This study analyzed the consequences for the GI tract of the development of new surgical strategies for treatment, as well as the transgenerational contribution to obesity. Thus, the obesity models adopted here were effective and highlighted the important contribution of the gastrointestinal function on the maintenance of body weight and on the health of the offspring. In this context, changes in motility are not always fully understood or considered relevant when conducting studies in obese subjects.

**Key words:** bariatric surgery, contractility, high-fat diet, inflammation, motility.

## LISTA DE FIGURAS

### **CAPÍTULO 1: Paternal obesity and its transgenerational effects on gastrointestinal function in male rat offspring**

**Figure 1.** Glucose (A), insulin (B), and leptin (C) levels for Control group (CONT), monosodium glutamate (MSG)-induced obese rats (F1), obese offspring (F2), and grand offspring (F3)..... 29

**Figure 2.** Gastrointestinal transit parameters evaluated for the Control group (CONT), monosodium glutamate (MSG)-induced obese rats (F1), obese offspring (F2), and grand offspring (F3). Mean Gastric Emptying Time (MGET, A), Mean Cecum Arrival Time (MCAT, B); Mean Small Intestine Transit Time (MSITT) (C) .....30

**Figure 3.** Gastric contractility parameters calculated for the Control group (CONT), monosodium glutamate (MSG)-induced obese rats (F1), obese offspring (F2), and grand offspring (F3). Frequency in contractions per min (cpm) (A) and amplitude (B) of gastric contractions.....30

**Figure 4.** Histological photomicrographs of H&E staining of the duodenum (A–D) of Control (CONT), monosodium glutamate (MSG)- induced obese rats (F1), obese offspring (F2), and grand offspring (F3) (x 10 objective, scale bar, 50 mm). Quantification of the thickness of the duodenal circular muscle layer (E) and longitudinal muscle layer (F), crypt depth, villus height (G), and villus height to crypt depth ratio (H) .....31

### **CAPÍTULO 2: Gastric plication surgery: gastrointestinal and metabolic effects in obese rats**

**Figure 1. Timeline of the experiment.** Control (SD: standard diet), Obese (HFD: High-Fat Diet), Control sham and Obese sham (performed a small midline laparotomy and closed immediately), and Control GP and Obese GP (performed the procedure of gastric plication surgery)..... 44

**Figure 2.** Nutritional and murinometric parameters: [A] Body weight gain (g) over thirty days, [B] Total fat (g) and [C] Adiposity index (%) measured at the final of experiment, [D] Feed efficiency (%) and [E] Energy intake (kcal/day) were determined by the mean of thirty days. ....45

**Figure 3.** Gastrointestinal parameters were determined by: [A] Mean Gastric Emptying Time (MGET), [B] Frequency of gastric contractility, [C] Amplitude (dB), [D] Half-bandwidth (cpm)..... 46

**Figure 4.** Serum leptin levels of all experimental groups analyzed thirty days post-surgery: Control sham (n=6); Control GP (n = 10), Obese sham (n = 6), and Obese GP (n = 10).....48

**Figure 5.** Histological photomicrographs [A] from gastric body using H&E stain ( $\times 10$  objective), and [B] Morphometrical quantification of gastric mucosa and muscularis mucosa ..... 49

**Figure 6.** Histological assessment of gastric tissue using H&E stain (X40) of Control Sham (A), Control GP (B), Obese sham (C), and Obese GP (D) and the leukocytes infiltration score (E) showing multiple infiltrates in mucosa layer of gastric body ..... 50

## LISTA DE TABELAS

### **CAPÍTULO 1 – Paternal obesity and its transgenerational effects on gastrointestinal function in male rat offspring**

**Table 1.** Frequency of obesity, Lee index, and body weight of Control (CONT), monosodium glutamate-induced obese rats (F1), obese offspring (F2), and grand offspring (F3) groups..... 29

### **CAPÍTULO 2: Gastric plication surgery: gastrointestinal and metabolic effects in obese rats**

**Table 1.** Histopathological scoring criteria.....44

**Table 2.** Mean of blood glucose levels (mg/dL) obtained by Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) performed thirty days post-surgery: Control sham (n=6); Control GP (n = 10), Obese sham (n = 6), and Obese GP (n = 10). .....47

**Table 3.** Biochemical analyses determined the lipid profile of experimental groups: Control sham (n=6); Control GP (n = 10), Obese sham (n = 6), and Obese GP (n = 10) 48

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

BAC - Biosusceptometria de Corrente Alternada

CB – Cirurgia Bariátrica

CCK - Colecistocinina

cpm – Ciclos por Minuto

DIO – Obesidade Induzida por Dieta

EG – Esvaziamento Gástrico

GI – Gastrintestinal

HFD – High Fat Diet / Dieta hiperlipídica

ICC – Células Intersticiais de Cajal

IMC - Índice de Massa Corporal

MCAT - Mean Cecum Arrival Time / Tempo Médio de Chegada ao Ceco

MGET - Mean Gastric Emptying Time / Tempo Médio de Esvaziamento Gástrico

MSITT - Mean Small Intestine Transit Time/Tempo Médio de Trânsito de Intestino  
Delgado

MSG – Monosodium Glutamate / Glutamato Monossódico

PG – Plicatura Gástrica

PYY - Peptídeo YY

SNE – Sistema Nervoso Entérico

TGI – Trato Gastrointestinal

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
1. Fisiologia do trato gastrointestinal. ....	15
2. Modelos experimentais de obesidade e o TGI .....	18
3. Tratamento da obesidade experimental: protocolos cirúrgicos.....	22
<b>CAPÍTULO 1: Paternal obesity and its transgenerational effects on gastrointestinal function in male rat offspring. ....</b>	<b>27</b>
Abstract.....	27
1. Introduction. ....	27
2. Material and Methods .....	28
3. Results... ..	29
4. Discussion.....	31
5. References... ..	33
<b>CAPÍTULO 2: Gastric plication surgery: gastrointestinal and metabolic effects in obese rats. ....</b>	<b>36</b>
Abstract.....	36
1. Introduction. ....	37
2. Material and Methods .....	38
3. Results... ..	45
4. Discussion.....	51
5. References... ..	56
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>63</b>
<b>REFERÊNCIAS. ....</b>	<b>64</b>

# Introdução

## INTRODUÇÃO

### 1. Fisiologia do trato gastrointestinal

O trato gastrointestinal (TGI) inclui a cavidade oral, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso (REED & WICKHAM, 2009). As paredes do TGI são compostas essencialmente por mucosa (epitélio, lâmina própria e mucosa muscular), submucosa, muscular própria (músculo circular interno e músculo longitudinal externo) e serosa (TREUTING, ARENDS, DINTZIS, 2018). Os músculos lisos responsáveis pelos movimentos do TGI estão dispostos em uma camada circular interna e uma longitudinal externa. A contração da camada circular diminui o diâmetro do lúmen favorecendo digestão e absorção, enquanto a longitudinal encurta o segmento e contribui para a propulsão de força aboral do conteúdo (KUMRAL & ZFASS, 2018).

A regulação da função motora gastrointestinal é um processo complexo que envolve colaboração e comunicação de vários tipos de células, como neurônios entéricos, células intersticiais de Cajal (ICC), células musculares lisas, e ainda, alguns hormônios (AL-SHBOUL, 2013; KITAZAWA & KAIYA, 2019). As ICC são encontradas no TGI agindo como células marcapasso de motilidade intestinal e podem estar associadas a distúrbios de motilidade (SANDERS, WARD & KOH, 2014; WEI, PARSONS & HUIZINGA, 2017). O plexo mioentérico e ICCs atuam sobre as contrações fásicas, alternando entre o relaxamento distal e a contração proximal dos músculos (CAMILLERI et al., 2018; SANDERS, WARD & KOH, 2014; KAJI et al., 2018).

Uma série de funções essenciais são desempenhadas pelo TGI, incluindo digestão, absorção, secreção, peristaltismo, movimentos de mistura e segmentação, excreção e defesa. Muitas dessas funções são controladas por neurônios do sistema nervoso entérico (SNE), com modulação do sistema nervoso simpático e parassimpático, além de neurônios sensoriais (FURNESS et al., 2013; UESAKA et al., 2016). O SNE é composto

pelos plexos submucoso e mioentérico encontrados, respectivamente, entre as camadas submucosa e circular e entre as camadas de músculo liso circular e longitudinal ao longo da parede do intestino. É caracterizado por uma rede altamente conservada, mas complexa, de neurônios e células gliais, responsável por coordenar os processos digestivos e a homeostase gastrointestinal (LIAO, 2009; BREDENOORD; SMOUT; TACK, 2016; HOLLAND et al., 2021).

A motilidade gastrointestinal (GI) é um componente-chave da saúde digestiva e é um processo complexo, governado por muitos fatores fisiológicos (KITAZAWA & KAIYA, 2019). Métricas fisiologicamente relevantes, como frequência, amplitude e índice de motilidade, podem ser testadas *in vivo* e *in vitro* independentemente para quantificar as contrações do músculo liso (DU et al., 2019). Apesar da dificuldade de avaliação da contratilidade do músculo liso gastrointestinal *in vivo* pela dimensão do órgão e natureza relativamente frágil do tecido, é de suma importância para compreensão da função muscular (KITAZAWA & KAIYA, 2019). Existem estudos de contratilidade realizados a partir de preparações *in vitro* de alças isoladas de segmentos intestinais ou tiras das camadas musculares (KADOWAKI; WADE; GERSHON, 1996), e métodos *ex vivo* (LENTLE et al., 2012). Porém, é difícil extrapolar alterações na contratilidade observadas *in vitro* diretamente para condições *in vivo*, já que se deve considerar uma série de influências como nervos entéricos, presença de ICCs e moduladores endócrinos e imunológicos do organismo (KHAN; COLLINS, 2006).

Quaisquer alterações no funcionamento do TGI comprometem a farmacocinética de medicamentos e a absorção de nutrientes, tornando assim relevantes os estudos que avaliem a motilidade do TGI por meio de técnicas seguras e eficazes (MONTORO-HUGUET, BELLOC & DOMÍNGUEZ-CAJAL, 2021). O trânsito GI pode ser quantificado em modelos experimentais por meio de análise de substâncias incorporadas

à refeição teste como o deslocamento de carvão vegetal, corantes e substâncias não-absorvíveis (PADMANABHAN et al., 2013). Estudos de distribuição de refeições em modelos animais permitem realizar uma avaliação cuidadosa do trânsito do TGI (deslocamento de conteúdo ao longo dos segmentos), sendo útil para identificar vários distúrbios de motilidade (PINTO et al., 2021). Essas avaliações têm um papel importante, pois representam uma visão global das funções GI, podendo ser utilizadas para quantificação do esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal (QUINI et al., 2012). Nesse sentido, o esvaziamento gástrico (EG) é um dos processos fisiológicos de deslocamento com controle mais complexo e que tem por finalidade a transferência do conteúdo alimentar do estômago para o duodeno (CAMILLERI, 2019).

Existem vários métodos para quantificar o EG em animais e humanos, mas é importante que estes sejam padronizados para estudos *in vivo* em modelos de doenças e tratamento por drogas, devendo atender ao máximo os preceitos éticos dos 3R. Para avaliação do EG, classicamente é realizado pela comparação do conteúdo residual de corante gástrico, como por exemplo pelo uso de compostos radioativos (cintilografia) ou vermelho de fenol, porém estes métodos requerem excisão do estômago do animal experimental (JORDI, VERRY & LUZ, 2014). A cintilografia tem sido considerada padrão-ouro para avaliar o EG tanto na pesquisa quanto na prática clínica (LEE et al., 2019). Todavia, devido à exposição à radiação ionizante, outros métodos validados foram desenvolvidos para roedores, sendo não letais e/ou que não utilizam radiação ionizante como por exemplo o teste de absorção de paracetamol e testes respiratórios com acetato de carbono 13 (CREEDON et al., 2013; MÜLLER, CANFORA & BLAAK, 2018). No entanto, ambos são indiretos e limitados pelo fato do metabolismo e da cinética de absorção entre os grupos experimentais.

Apesar de amplamente utilizadas, as técnicas supracitadas contrariam alguns preceitos éticos da experimentação animal devido ao uso de radiação, grande número de morte de animais, dentre outros (SANGNES et al., 2020). Por outro lado, a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) é uma técnica capaz de registrar a variação de fluxo magnético obtida a partir de material magnético ingerido e/ou fixado à parede do TGI do animal (QUINI, 2015; PINTO et al., 2021). A BAC permite a detecção e monitoramento de rastreadores magnéticos em sistemas biológicos, permitindo analisar a contratilidade gástrica, o esvaziamento e o trânsito gastrointestinal em humanos, cães e roedores (AMÉRICO et al., 2009; AMÉRICO et al., 2010; QUINI et al., 2012; GAMA et al., 2020; PINTO et al., 2021). Com essa técnica biomagnética é possível repetir análises em um mesmo animal, constituindo uma alternativa interessante para o estudo das propriedades do TGI devido à sua segurança e eficácia.

## **2. Modelos experimentais de obesidade e o TGI**

O TGI é a interface chave entre nutrientes ingeridos e o corpo, desempenhando um papel principalmente na regulação da homeostase energética. Isto acontece a partir de sinais derivados do intestino, que transmitem informações sobre a entrada de nutrientes para o cérebro, ocasionando mudanças no comportamento alimentar e no gasto energético (MONTEIRO & BATTERHAM, 2017). Desta forma, o TGI tem sido considerado como iniciador dos eventos que contribuem para a inflamação sistêmica associada à obesidade, já que é uma região exposta a nutrientes excessivos e prejudiciais ingeridos, como o excesso de carboidratos e gordura que levam ao aumento da adiposidade (MAGNUSON et al., 2015; OZCAN et al., 2017).

A pesquisa sobre obesidade abrange modelos animais que apresentam vantagens e deficiências distintas (KLEINERT et al., 2018). Desta forma, para selecionar o melhor

modelo, deve-se considerar que cada espécie e gênero responde de forma diferente ou nem mesmo responde à obesidade induzida, seja pela dieta ou pelo uso de substâncias químicas como o glutamato monossódico (MSG) (DE MOURA E DIAS et al., 2021).

Os modelos animais mais comuns de obesidade podem ser induzidos por dieta, modificação genética e por administração de MSG (LIANG et al., 2021). O momento da exposição dos animais a essas dietas e o tipo de dieta são cruciais, influenciando claramente os resultados. Em estudos para verificar influência da obesidade paterna, os efeitos são observados na geração F1 (transmissão intergeracional) e nas subsequentes (transmissão transgeracional) (DIMOFSKI et al., 2021).

A obesidade induzida por MSG pode desencadear efeitos tóxicos em vários sistemas biológicos na geração induzida (F1) (UTI et al., 2020; AFIFI et al., 2011), de modo que uma estratégia adotada é estudar sua prole. Nessa segunda geração, a toxicidade encontra-se diminuída, mas ainda há consequências no que se refere ao metabolismo e ao peso corporal destes. A obesidade induzida por MSG é considerada de início precoce, resultante de lesões no núcleo arqueado no hipotálamo de ratos neonatos causando danos ao centro de saciedade (YULYANINGSIH et al., 2017; LIANG et al., 2021). Estudos recentes buscam explorar os efeitos epigenéticos relacionados à obesidade em células espermáticas que podem causar doenças na prole (MCPHERSON et al., 2014; BELLASTELLA et al., 2019; HADDAD, ESMAIL & KHAZALI, 2021). Estado nutricional e a exposição ambiental (incluindo poluentes e produtos químicos) dos pais durante a infância e/ou o período periconcepcional têm consequências transgeracionais significativas (DIMOFSKI et al., 2021). No estudo de Zhou e colaboradores demonstraram efeitos intergeracionais da obesidade paterna na função cognitiva da prole por meio de modificações epigenéticas nos espermatozoides. Filhos de pais obesos pré-

concepcionais são propensos a desenvolver obesidade e/ou disfunção metabólica independente do peso da mãe (CAMPBELL & MCPHERSON, 2019; SHARP & LAWLOR, 2019).

Modelos animais de obesidade induzida por dieta (DIO) podem reproduzir o sobrepeso humano e a obesidade, e existem muitos protocolos usados para levar ao excesso de deposição de gordura (BORTOLIN et al., 2018). O modelo atual mais utilizado é induzido por dieta rica em calorias provenientes de lipídios/gorduras (conhecida como High Fat Diet – HFD), culminando em obesidade de início tardio causado pela ingestão excessiva de calorias (LIANG et al., 2021). Pais roedores alimentados com HFD podem transmitir disfunção das células  $\beta$  pancreáticas e intolerância à glicose para sua prole F1 fêmea (NG et al., 2010), e uma resposta alterada à insulina na prole de machos F1 (GRANDJEAN et al., 2016). Além disso, a exposição paterna à HFD pode levar a um risco aumentado de doença renal crônica (CHOWDHURY et al., 2016) e ao desenvolvimento de um fenômeno semelhante à síndrome metabólica (MASUYAMA et al., 2016).

Por sua vez, a obesidade pode alterar padrões da motilidade gastrointestinal (JACOBSON et al., 2006; NILSSON et al., 2003; FRIEDENBERG et al., 2008). Por exemplo, a taxa de EG é conhecida por ter influência na sensação de plenitude e saciedade e, portanto, tem sido sugerida estar associada à obesidade. Alguns estudos mostraram que o EG está aumentado em pacientes humanos obesos (WRIGHT et al., 1983; TOSETTI et al., 1996) e em modelo de obesidade experimental (LI, MA & WANG, 2011; LI, 2013; WAN, YIN, CHEN, 2019), e em outros estudos o EG apresentou-se reduzido na clínica (MADDOX et al., 1989), e em animais (VAZQUEZ et al., 2006; LI, MA & WANG, 2011). Em um estudo foi examinado o efeito do MSG sobre o EG e motilidade duodenal,

através de ressonância magnética rápida, como resultado foi observado que o MSG acelerou o EG facilitando a motilidade duodenal (NAKAYAMA & TERAMOTO, 2016). O TGI desempenha um papel fundamental na obesidade através de suas contribuições quanto à saciedade, produção de incretinas (GLP-1 - peptídeo-1 semelhante a glucagon) e hormônios intestinais (como grelina, colecistocinina - CCK, e peptídeo YY) que influenciam o apetite. Estes fatores, por sua vez, podem afetar a glicemia pós-prandial, a absorção de nutrientes e por último determinam o balanço energético positivo que pode resultar em obesidade, além de alterações nos ácidos biliares, no microbioma e em produtos metabólicos da digestão de nutrientes (ácidos graxos de cadeia curta) que modificam fatores metabólicos associados à obesidade (ADAMSKA et al., 2014; CAMILLERI et al., 2017).

Vários hormônios medeiam a resposta do corpo à gordura na dieta. A CCK, o Peptídeo YY e a leptina inibem o apetite e induzem atraso no esvaziamento gástrico, enquanto a grelina é um estimulador do apetite e causa esvaziamento gástrico mais rápido (HELLSTRÖM et al., 2006; CAMILLERI, 2009). Em alguns animais induzidos por DIO apresentaram esvaziamento gástrico mais lento, sendo associado à redução dos níveis de grelina e aumento dos níveis de colecistocinina e leptina. Li e colaboradores (2011) sugeriram uma possível compensação com aumento da saciedade e diminuição da ingestão de alimentos para equilibrar o ganho de peso. Outro estudo com machos e dieta rica em gordura durante quatorze dias, demonstrou esvaziamento gástrico acelerado, mas sem alterações nos níveis de hormônios leptina, CCK, PYY e grelina (MUSHREF & SRINIVASAN, 2013). Enquanto Boyd e colaboradores defenderam que a dieta rica em gordura pode ter induzido mudanças na sensibilidade a esses hormônios ao invés de mudanças em suas taxas de secreção. Vázquez e colaboradores estudaram a associação entre o esvaziamento gástrico mais rápido em obesos e os níveis de leptina, PYY e grelina

e encontraram níveis mais elevados de leptina (possível resistência à leptina) e menor redução pós-prandial de grelina com níveis semelhantes de PYY em ambos os grupos.

Os impactos da DIO materna na adiposidade e no metabolismo da prole já estão bem estabelecidos, enquanto a extensão de qualquer contribuição de pais obesos não é clara (MORRIS, 2009; SOUBRY 2018; NG et al., 2010). Nesse sentido, é importante avaliar como a função do TGI pode ser afetada pela obesidade paterna transgeracional. Estudos em animais têm relatado que a obesidade induzida por HFD, bem como várias exposições ambientais pré-concepcionais afetam o desenvolvimento de células germinativas masculinas. Desta forma, epimutações adquiridas neste estágio pré-concepcional de desenvolvimento podem influenciar a saúde futura da prole (SOUBRY 2018).

### **3. Tratamento da obesidade experimental: protocolos cirúrgicos**

As adaptações fisiológicas à perda de peso favorecem a recuperação do peso, devido a distúrbios nos níveis circulantes de hormônios relacionados ao apetite e homeostase energética, além de alterações no apetite e no metabolismo de nutrientes (ANASTASIOU, KARFOPOULOU, YANNAKOULIA, 2015). No tratamento da obesidade, para a manutenção da perda de peso efetiva e controle dessas adaptações fisiológicas, na maioria das vezes apenas modificações de dieta e exercício físico não são sustentáveis a longo prazo. Logo, medicamentos para perda de peso e procedimentos cirúrgicos como a cirurgia bariátrica (CB) por alterarem a fisiologia da regulação do peso corporal são a melhor chance de sucesso a longo prazo (GREENWAY 2015).

A era da CB se desenvolveu na década de 1950, quando inicialmente se observou perda de peso após ressecções do intestino delgado (ANGRISANI et al., 2017). O refinamento das técnicas cirúrgicas, principalmente das minimamente invasivas, levou a

um aumento dos procedimentos cirúrgicos bariátricos na década de 2000. A banda gástrica, gastrectomia vertical, bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) e derivação biliopancreática (DBP), com ou sem duodenal switch (DS), são os procedimentos bariátricos mais comumente realizados atualmente na prática clínica (Wu et al., 2019). Essas operações têm sido tradicionalmente categorizadas como procedimentos restritivos (banda e manga), disabsortivos (BPD, DS) ou procedimentos combinados restritivos e disabsortivos (RYGB) (LE ROUX & HENEGHAN, 2018). O bypass gástrico Roux-en-Y envolve a criação de uma pequena bolsa gástrica conectada ao intestino delgado para impedir boa parte da absorção de nutrientes (BUETER et al., 2012; MITCHELL & GUPTA, 2020).

A gastrectomia vertical ou sleeve gástrico (SG), consiste na remoção cirúrgica de 80% do estômago ao longo da grande curvatura, incluindo fundo, corpo e antro, com preservação do piloro, deixando um reservatório gástrico estreito. Isso restringe a distensão e promove a saciedade precoce, levando a tamanhos de porções drasticamente reduzidos (SHI et al., 2010). Comparada a RYGB, as cirurgias de banda gástrica e SG podem ter um risco maior de reganho de peso no acompanhamento a longo prazo, porém alcançam melhorias significativas no controle glicêmico, que se correlacionam diretamente com a quantidade de peso perdido (BUCHWALD, ESTOK, FAHRBACH et al., 2009; PATROKAKOS et al., 2009).

Estima-se que a obesidade seja responsável por 16,5% de todos os gastos médicos por ano para o sistema de saúde, sendo que possivelmente hoje as CB representam economia à saúde (WEINER et al., 2013; SCHROEDER, HARRISON, MCGRAW, 2016). Apesar das CB serem ainda o tratamento mais eficaz na obesidade, convém lembrar que estas induzem muitas vezes processo inflamatório, grandes mudanças na anatomia e na função do sistema digestivo, podendo gerar, conseqüentemente, numerosas

complicações, tanto gastrointestinais quanto nutricionais (BAPTISTA & WASSEF, 2013; PICHE et al., 2015). Para isto, novos métodos cirúrgicos menos invasivos têm sido desenvolvidos para promover tratamento eficaz (RAMOS, 2010; MÜLLER et al., 2017). Recentemente, por exemplo, tem sido utilizada a plicatura da grande curvatura gástrica ou plicatura gástrica (PG) para redução do volume gástrico, sendo considerada menos invasiva e menos dispendiosa do que outros procedimentos cirúrgicos bariátricos (EL SOUEIDY et al., 2021). A PG utiliza suturas que invaginam a grande curvatura, evitando grampeamento ou ressecção gástrica, e visa reduzir a morbidade (FRIED, 2012), permitindo a restrição mecânica à ingestão de alimentos (MÜLLER et al., 2017). A PG é uma técnica de CB baseada nos princípios anatômicos da videolaparoscopia gastrectomia vertical e pode produzir efeitos semelhantes na perda de peso, na regulação da ingestão e o metabolismo de carboidratos. Além disso, alguns estudos analisaram alterações seguindo a PG por certo tempo e relataram melhorias na homeostase da glicose juntamente com diminuições na hemoglobina glicosilada, insulina e grelina (BRADNOVA et al., 2014; CABRERA et al., 2018).

Metabolicamente, de forma geral, em todos os tipos de cirurgias bariátricas são encontradas quedas significativas na insulina, hemoglobina glicosilada (HbA1c), índice de massa corporal, triglicérides, colesterol e pressão arterial após cirurgia bariátrica (JI et al., 2021). E ainda, sabe-se que a obesidade é uma doença complexa associada ao aumento de vários marcadores inflamatórios, o que induz o quadro de inflamações crônicas de baixo grau da doença (KHANNA et al., 2022).

O estado inflamatório em indivíduos obesos pode ser medido pela quantificação de vários marcadores inflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral- $\alpha$  e interleucina-6), número de leucócitos e várias adipocinas (LAUTENBACH et al., 2021). No entanto, os estudos sobre as concentrações de citocinas/marcadores

inflamatórios após a cirurgia bariátrica têm sido inconsistentes. Enquanto alguns estudos observaram reduções nos níveis desses marcadores inflamatórios após cirurgia metabólica, outros não relataram tal declínio (BIOBAKU et al., 2020).

Finalmente, uma vez que vários estudos observaram um componente inflamatório na dualidade obesidade e estômago pós plicatura gástrica, as alterações nos parâmetros gastrointestinais e histológicos nestas condições devem ser analisadas com atenção. E mais, uma maior compreensão da fisiologia da perda/recuperação do peso aliadas aos mecanismos de regulação gastrointestinal através de procedimentos cirúrgicos podem compor um importante pilar para o desenvolvimento de estratégias para apoiar indivíduos com sobrepeso e obesos em seus esforços para alcançar e manter a perda de peso.

Os efeitos da obesidade transgeracional e de procedimentos cirúrgicos novos como a plicatura gástrica sobre a função GI não foram elucidados em termos motores e morfológicos, e ainda precisam ser adequadamente caracterizados. A obesidade paterna acarreta alterações na função gastrointestinal e tal efeito pode se manifestar também na prole masculina. A PG pode causar alterações no trânsito do TGI e em níveis hormonais, enquanto reduz o peso e quantidade de gordura corporal. Diante do exposto, o estudo de modelos de obesidade experimentais *in vivo*, empregando a técnica biomagnética BAC, podem trazer muitas contribuições para a caracterização da motilidade gastrintestinal e tratamentos em obesos. Assim, os objetivos desse trabalho foram:

- 1) *Avaliar comparativamente a função gastrointestinal e a morfologia em modelo experimental de obesidade paterna induzido por glutamato e duas gerações subsequentes de descendentes machos (Capítulo 1).*
- 2) *Verificar as funções metabólicas e gastrointestinais em modelo experimental de obesidade induzida por dieta hiperlipídica (HFD) submetido à cirurgia de plicatura gástrica (Capítulo 2).*

# Capítulo 1

## CONCLUSÕES

A partir do modelo de obesidade paterna foram observadas diferenças no trânsito gastrointestinal, na contratilidade duodenal e na morfologia do TGI associado ao aumento dos níveis de glicose e leptina e redução da insulina em pais e filhos. Por outro lado, as variáveis gastrointestinais dos netos foram semelhantes a registradas nos animais controle, apesar da morfometria apresentar-se alterada nas três gerações. Nossos dados trouxeram novas perspectivas sobre a importância de se considerar um ciclo paterno de obesidade para entender a extensão dos distúrbios de obesidade na fisiologia gastrointestinal.

A plicatura gástrica avaliada após 30 dias mostrou-se eficaz na perda de peso tanto de animais controle quanto de obesos, bem como foi capaz de diminuir os níveis de leptina em obesos. Em relação a motilidade gastrointestinal, observou-se que os obesos com plicatura gástrica apresentaram esvaziamento gástrico mais lento o que influenciou diretamente nos níveis glicêmicos. Nota-se que a glicemia elevada possivelmente conduziu à saciedade e a alta eficiência alimentar nos obesos.

Os modelos de obesidade adotados foram eficazes e ressaltaram a importante contribuição da função gastrointestinal sobre a manutenção do peso corporal e na saúde da prole. Nesse contexto, alterações na motilidade nem sempre são totalmente compreendidas ou consideradas relevantes durante a condução de estudos em obesos. Assim, este estudo apresentou uma temática em potencial para o desenvolvimento de novas estratégias cirúrgicas para o tratamento, bem como contribuição transgeracional na obesidade.

## REFERÊNCIAS

- ADAMSKA, E. et al. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. **Przegląd gastroenterologiczny**, v. 9, n. 2, p. 69, 2014.
- AFIFI, M.; ABBAS, A. Monosodium glutamate versus diet induced obesity in pregnant rats and their offspring. **Acta Physiologica Hungarica**, v. 98, n. 2, p. 177-188, 2011.
- MUSHREF, M.; SRINIVASAN, S. Effect of high fat-diet and obesity on gastrointestinal motility. **Annals of translational medicine**, v. 1, n. 2, 2013.
- AL-SHBOUL, O. The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract. **Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association**, v. 19, n. 1, p. 3, 2013.
- AMÉRICO, M. et al. The ACB technique: a biomagnetic tool for monitoring gastrointestinal contraction directly from smooth muscle in dogs. **Physiological measurement**, v. 31, n. 2, p. 159, 2009.
- AMERICO, M. et al. Validation of ACB in vitro and in vivo as a biomagnetic method for measuring stomach contraction. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 22, n. 12, p. 1340-e374, 2010.
- ANASTASIOU, C.; KARFOPOULOU, E.; YANNAKOULIA, M. Weight regaining: from statistics and behaviors to physiology and metabolism. **Metabolism**, v. 64, n. 11, p. 1395-1407, 2015.
- ANGRISANI, L. et al. Bariatric surgery and endoluminal procedures: IFSO worldwide survey 2014. **Obesity surgery**, v. 27, n. 9, p. 2279-2289, 2017.
- BAPTISTA, V; WASSEF, W. Bariatric procedures: an update on techniques, outcomes and complications. **Current opinion in gastroenterology**, v. 29, n. 6, p. 684-693, 2013.
- BELLASTELLA G, MENAFRA D, PULIANI G, COLAO A, SAVASTANO S; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) Group. How much does obesity affect the male reproductive function? **Int J Obes Suppl.** 2019 Apr;9(1):50-64. doi: 10.1038/s41367-019-0008-2.
- BIOBAKU, F. et al. Bariatric surgery: remission of inflammation, cardiometabolic benefits, and common adverse effects. **Journal of the Endocrine Society**, v. 4, n. 9, p. bvaa049, 2020.
- BORTOLIN, 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. **International Journal of Obesity**, v. 42, n. 3, p. 525-534, 2018.

BRADNOVA, O. et al. Laparoscopic greater curvature plication in morbidly obese women with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, postprandial triglyceridemia and selected gut hormones. **Obesity surgery**, v. 24, n. 5, p. 718-726, 2014.

BREDENOORD, A.; SMOUT, A.; TACK, J. A guide to gastrointestinal motility disorders. **Springer**, 2016.

BUCHWALD, H. et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. **The American journal of medicine**, v. 122, n. 3, p. 248-256. e5, 2009.

BUETER, M. et al. Roux-en-Y gastric bypass operation in rats. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, n. 64, p. e3940, 2012.

CABRERA, A. et al. Gastric plication and sleeve gastrectomy in an experimental model of obesity: New insights into weight loss, intake and metabolic results. **Obesity Surgery**, v. 28, n. 10, p. 3259-3267, 2018.

CAMILLERI, M. et al. Gastroparesis. **Nature reviews Disease primers**, v. 4, n. 1, p. 1-19, 2018.

CAMILLERI, M.; MALHI, H.; ACOSTA, A. Gastrointestinal complications of obesity. **Gastroenterology**, v. 152, n. 7, p. 1656-1670, 2017.

CAMPBELL, J.; MCPHERSON, N. Influence of increased paternal BMI on pregnancy and child health outcomes independent of maternal effects: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 13, n. 6, p. 511-521, 2019.

CHOWDHURY, S. et al. Paternal high fat diet in rats leads to renal accumulation of lipid and tubular changes in adult offspring. **Nutrients**, v. 8, n. 9, p. 521, 2016.

CREEDON, C. et al. Assessment of gastric emptying in non-obese diabetic mice using a [13C]-octanoic acid breath test. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, n. 73, p. e50301, 2013.

DE MOURA E DIAS, M. et al. Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 13, n. 1, p. 1-14, 2021.

DIMOFSKI, P et al. Consequences of paternal nutrition on offspring health and disease. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2818, 2021.

DU, P. et al. A Method for Multi-day Tracking of Gastrointestinal Smooth Muscle Contractile Patterns in Organotypic Culture. **Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)**, p. 4791-4794, 2019.

EL SOUEIDY, T. et al. Laparoscopic greater curvature plication for the treatment of obesity: a systematic review. **Obesity surgery**, v. 31, n. 3, p. 1168-1182, 2021.

FRIEDENBERG, F. et al. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. **Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG**, v. 103, n. 8, p. 2111-2122, 2008.

FURNESS, J. et al. The gut as a sensory organ. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 10, n. 12, p. 729-740, 2013.

GAMA, L. et al. Gastrointestinal motility and morphology in mice: Strain-dependent differences. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 32, n. 6, p. e13824, 2020.

GÓMEZ-LADO, N. et al. Gastrointestinal tracking and gastric emptying of coated capsules in rats with or without sedation using CT imaging. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 1, p. 81, 2020.

GRANDJEAN, V. et al. RNA-mediated paternal heredity of diet-induced obesity and metabolic disorders. **Scientific reports**, v. 5, n. 1, p. 1-9, 2015.

GREENWAY, F. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. **International journal of obesity**, v. 39, n. 8, p. 1188-1196, 2015.

HADDAD, M.; ESMAIL, R.; KHAZALI, H. Reporting the effects of exposure to monosodium glutamate on the regulatory peptides of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. **International Journal of Fertility & Sterility**, v. 15, n. 4, p. 246, 2021.

HELLSTRÖM, P.; GRYBÄCK, P.; JACOBSSON, H. The physiology of gastric emptying. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 20, n. 3, p. 397-407, 2006.

HIERONIMUS, B.; ENSENAUER, R. Influence of maternal and paternal pre-conception overweight/obesity on offspring outcomes and strategies for prevention. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, n. 12, p. 1735-1744, 2021.

HOLLAND, A. et al. The enteric nervous system in gastrointestinal disease etiology. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 78, n. 10, p. 4713-4733, 2021.

JACOBSON, B. et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 22, p. 2340-2348, 2006.

Jl, Y. et al. Effect of Bariatric Surgery on Metabolic Diseases and Underlying Mechanisms. **Biomolecules**, v. 11, n. 11, p. 1582, 2021.

JORDI, J.; VERREY, F.; LUTZ, T. Simultaneous assessment of gastric emptying and secretion in rats by a novel computed tomography-based method. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 306, n. 3, p. G173-G182, 2014.

KADOWAKI, M.; WADE, P.; GERSHON, M. Participation of 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, and nicotinic receptors in the peristaltic reflex of guinea pig distal colon. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 271, n. 5, p. G849-G857, 1996.

KHAN, W.; COLLINS, S. Gut motor function: immunological control in enteric infection and inflammation. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 143, n. 3, p. 389-397, 2006.

KHANNA, D. et al. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. **Cureus**, v. 14, n. 2, 2022.

KISHI, K. et al. Development of a quantitative method for evaluating small intestinal motility using ultrasonography in mice. **Experimental animals**, p. 19-0030, 2019.

KITAZAWA, T.; KAIYA, H. Regulation of gastrointestinal motility by motilin and ghrelin in vertebrates. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, p. 278, 2019.

KLEINERT, M. et al. Animal models of obesity and diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 3, p. 140-162, 2018.

KUMRAL, D.; ZFASS, A. Gut movements: a review of the physiology of gastrointestinal transit. **Digestive diseases and sciences**, v. 63, n. 10, p. 2500-2506, 2018.

LAUTENBACH, A. et al. Long-term improvement of chronic low-grade inflammation after bariatric surgery. **Obesity Surgery**, v. 31, n. 7, p. 2913-2920, 2021.

LE ROUX, C.; HENEGHAN, H. Bariatric surgery for obesity. **Medical Clinics**, v. 102, n. 1, p. 165-182, 2018.

LEE, A. et al. Validation of diagnostic and performance characteristics of the wireless motility capsule in patients with suspected gastroparesis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 17, n. 9, p. 1770-1779. e2, 2019.

LENTLE, R. et al. A comparison of the organization of longitudinal and circular contractions during pendular and segmental activity in the duodenum of the rat and guinea pig. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 24, n. 7, p. 686-e298, 2012.

LI F, JIANG C, KRAUSZ KW, LI Y, ALBERT I, HAO H, FABRE KM, MITCHELL JB, PATTERSON AD, GONZALEZ FJ. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity. **Nature communications**. 2013; 4:2384. doi: 10.1038/ncomms3384.

LI, J.; MA, W.; WANG, S. Slower gastric emptying in high-fat diet induced obese rats is associated with attenuated plasma ghrelin and elevated plasma leptin and cholecystokinin concentrations. **Regulatory peptides**, v. 171, n. 1-3, p. 53-57, 2011.

LI, J.; MA, W.; WANG, S. Slower gastric emptying in high-fat diet induced obese rats is associated with attenuated plasma ghrelin and elevated plasma leptin and cholecystokinin concentrations. **Regulatory peptides**, v. 171, n. 1-3, p. 53-57, 2011.

LIANG, J. et al. Prdm16-Mediated Browning is Involved in Resistance to Diet-Induced and Monosodium Glutamate-Induced Obesity. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 14, p. 4351, 2021.

LIAO, D.; ZHAO, J.; GREGERSEN, H. Gastrointestinal tract modelling in health and disease. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 15, n. 2, p. 169, 2009.

LU, K. et al. Acute effects of vagus nerve stimulation parameters on gastric motility assessed with magnetic resonance imaging. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 32, n. 7, p. e13853, 2020.

MADDOX, A. et al. Gastric and oesophageal emptying in obesity. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 24, n. 5, p. 593-598, 1989.

MAGNUSON, A. et al. Obesity-induced chronic low grade inflammation: gastrointestinal and adipose tissue crosstalk. **Integr Obes Diabetes**, v. 1, n. 5, 2015.

MASUYAMA, H. et al. The effects of paternal high-fat diet exposure on offspring metabolism with epigenetic changes in the mouse adiponectin and leptin gene promoters. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 311, n. 1, p. E236-E245, 2016.

MCPHERSON, N. et al. Paternal obesity, interventions, and mechanistic pathways to impaired health in offspring. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 64, n. 3-4, p. 231-238, 2014.

MITCHELL, Benjamin G.; GUPTA, Nishant. Roux-en-y gastric bypass. 2020.

MONTEIRO, M.; BATTERHAM, R. The importance of the gastrointestinal tract in controlling food intake and regulating energy balance. **Gastroenterology**, v. 152, n. 7, p. 1707-1717. e2, 2017.

MONTEIRO, R.; AZEVEDO, I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. **Mediators of inflammation**, v. 2010, 2010.

MONTORO-HUGUET, M.; BELLOC, B; DOMÍNGUEZ-CAJAL, M. Small and large intestine (I): malabsorption of nutrients. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1254, 2021.

MORRIS, M.; CHEN, H. Established maternal obesity in the rat reprograms hypothalamic appetite regulators and leptin signaling at birth. **International journal of obesity**, v. 33, n. 1, p. 115-122, 2009.

MÜLLER, M; CANFORA, E.; BLAAK, E. Gastrointestinal transit time, glucose homeostasis and metabolic health: modulation by dietary fibers. **Nutrients**, v. 10, n. 3, p. 275, 2018.

MÜLLER, V. et al. Nova técnica para a cirurgia da obesidade: plicatura intragástrica single port intragástrico (igs-igp) reduz em média 51% do volume gástrico em modelo experimental. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 30, p. 60-64, 2017.

NAKAYAMA, S.; TERAMOTO, H. Numerical evaluation of the effect of glutamate on gastrointestinal motility: Study by high-speed MRI. **Yakugaku zasshi**, v. 136, n. 10, p. 1345-1354, 2016.

NG, S. et al. Chronic high-fat diet in fathers programs  $\beta$ -cell dysfunction in female rat offspring. **Nature**, v. 467, n. 7318, p. 963-966, 2010.

NG, S. et al. Chronic high-fat diet in fathers programs  $\beta$ -cell dysfunction in female rat offspring. **Nature**, v. 467, n. 7318, p. 963-966, 2010.

NILSSON, M. et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. **Jama**, v. 290, n. 1, p. 66-72, 2003.

PADMANABHAN, P. et al. Gastrointestinal transit measurements in mice with <sup>99m</sup>Tc-DTPA-labeled activated charcoal using NanoSPECT-CT. **EJNMMI research**, v. 3, n. 1, p. 1-8, 2013.

PATRIKAKOS, P. et al. A surgical rat model of sleeve gastrectomy with staple technique: long-term weight loss results. **Obesity surgery**, v. 19, n. 11, p. 1586-1590, 2009.

PICHE, M. et al. How to choose and use bariatric surgery in 2015. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 31, n. 2, p. 153-166, 2015.

PINTO, L. et al. An easy and low-cost biomagnetic methodology to study regional gastrointestinal transit in rats. **Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik**, v. 66, n. 4, p. 405-412, 2021.

QUINI, C. et al. Employment of a noninvasive magnetic method for evaluation of gastrointestinal transit in rats. **Journal of biological engineering**, v. 6, n. 1, p. 1-6, 2012.

QUINI, C. et al. Renal perfusion evaluation by alternating current biosusceptometry of magnetic nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 380, p. 2-6, 2015.

RAMOS, A. et al. Laparoscopic greater curvature plication: initial results of an alternative restrictive bariatric procedure. **Obesity surgery**, v. 20, n. 7, p. 913-918, 2010.

REED, K.; WICKHAM, R. Review of the gastrointestinal tract: from macro to micro. **In Seminars in oncology nursing**, v. 25, n. 1, p. 3-14, 2009.

SANGNES, D. et al. Wireless motility capsule compared with scintigraphy in the assessment of diabetic gastroparesis. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 32, n. 4, p. e13771, 2020.

SCHROEDER, R.; HARRISON, T.; MCGRAW, S. Treatment of adult obesity with bariatric surgery. **American Family Physician**, v. 93, n. 1, p. 31-37, 2016.

SHARP, G.; LAWLOR, D. Paternal impact on the life course development of obesity and type 2 diabetes in the offspring. **Diabetologia**, v. 62, n. 10, p. 1802-1810, 2019.

SHI, X. et al. A review of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. **Obesity surgery**, v. 20, n. 8, p. 1171-1177, 2010.

SOUBRY, A. POHaD: why we should study future fathers. **Environmental epigenetics**, v. 4, n. 2, p. dvy007, 2018.

TOSETTI, C. et al. Gastric emptying of solids in morbid obesity. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 20, n. 3, p. 200-205, 1996.

TREUTING, P.; DINTZIS, S.; MONTINE, K. Comparative anatomy and histology: a mouse, rat, and human atlas. **Academic Press**, 2017.

UESAKA, T. et al. Development of the intrinsic and extrinsic innervation of the gut. **Developmental biology**, v. 417, n. 2, p. 158-167, 2016.

UTI, D. et al. African Walnuts (*Tetracarpidium conophorum*) Modulate Hepatic Lipid Accumulation in Obesity via Reciprocal Actions on HMG-CoA Reductase and Paraoxonase. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)**, v. 20, n. 3, p. 365-379, 2020.

WAN, X.; YIN, J.; CHEN, J. Characteristics of intestinal myoelectrical and motor activities in diet-induced obese rats: obesity and motility. **Digestive diseases and sciences**, v. 64, n. 6, p. 1478-1485, 2019.

WEINER, J. et al. Impact of bariatric surgery on health care costs of obese persons: a 6-year follow-up of surgical and comparison cohorts using health plan data. **JAMA surgery**, v. 148, n. 6, p. 555-561, 2013.

WRIGHT, R. et al. Gastric emptying and obesity. **Gastroenterology**, v. 84, n. 4, p. 747-751, 1983.

XAVIER, H. T. et al . V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo , v. 101, n. 4, supl. 1, p. 1-20, Oct. 2013

YULYANINGSIH, E. et al. Acute lesioning and rapid repair of hypothalamic neurons outside the blood-brain barrier. **Cell reports**, v. 19, n. 11, p. 2257-2271, 2017.