

**DANILO DALLAGO DE MARCHI**

**Estudo do peso e do controle glicêmico após gastrectomia vertical  
em ratos com obesidade induzida por dieta cafeteria**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Bruno Zilberstein

São Paulo

2023

**DANILO DALLAGO DE MARCHI**

**Estudo do peso e do controle glicêmico após gastrectomia vertical  
em ratos com obesidade induzida por dieta cafeteria**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Bruno Zilberstein

São Paulo

2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marchi, Danilo Dallago de

Estudo do peso e do controle glicêmico após  
gastrectomia vertical em ratos com obesidade  
induzida por dieta cafeteria / Danilo Dallago de  
Marchi. -- São Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.  
Orientador: Bruno Zilberstein.

Descritores: 1.Obesidade 2.Diabetes mellitus  
3.Manejo da obesidade 4.Procedimentos cirúrgicos do  
sistema digestório 5.Cirurgia bariátrica 6.Dieta  
cafeteria 7.Modelos animais 8.Ratos

USP/FM/DBD-421/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **DEDICATÓRIA**

À minha esposa, Mariana Guimarães De Marchi, meu grande amor e companheira de vida, sempre ao meu lado em todos os momentos trazendo apoio e felicidade, sobretudo, meu porto seguro.

Aos meus pais Gilberto Luis De Marchi e Ema Dallago De Marchi e minha irmã, Vanessa De Marchi Grande, vocês são minha base e alicerce, presentes em todas minhas conquistas.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Dr. Bruno Zilberstein, meu orientador e mentor na cirurgia, com quem tenho o privilégio de aprender diariamente sobre medicina e vida.

Ao Professor Dr. Ozimo Pereira Gama Filho, orientador da etapa experimental deste estudo e grande incentivador do ensino e ciência.

À Liga Acadêmica de Cirurgia Experimental do Maranhão cujo laboratório foi a base deste experimento e onde recebi todo apoio necessário para execução.

A todos os amigos da Gastromed – Instituto Zilberstein, que contribuem diariamente para a minha vida profissional.

A todos os funcionários do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que me ajudaram e orientaram.

Aos Professores Dr. Denis Pajeki, Dr. Flávio Roberto Takeda e Dr. Carlos Alberto Malheiros pelas orientações e sugestões fornecidas durante o exame de qualificação.

*“Valeu a pena? Tudo vale a pena  
Se a alma não é pequena.”  
(Fernando Pessoa)*

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP. Parte IV (Vancouver). Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro (Coordenadora), Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## RESUMO

Marchi DD. Estudo do peso e do controle glicêmico após gastrectomia vertical em ratos com obesidade induzida por dieta cafeteria [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** A gastrectomia vertical (GV) tem sido amplamente difundida como tratamento cirúrgico para a obesidade e comorbidades associadas e atualmente é uma das operações mais realizadas no mundo. Pesquisas experimentais passam a ter muita relevância no sentido de caracterizar os mecanismos fisiopatológicos por ela induzidos. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é padronizar um modelo experimental de gastrectomia vertical em ratos com obesidade induzida por dieta cafeteria e avaliar a variação do peso e controle glicêmico, após gastrectomia vertical, sendo mantida a dieta cafeteria. **Métodos:** Foram utilizados 20 ratos *Rattus norvegicus albinus*, linhagem *Wistar*, com peso médio de 250 gramas. Os animais foram randomizados em dois grupos e passaram por quatro semanas de indução de obesidade antes do procedimento. Nos 10 animais do grupo Gastrectomia Vertical (GV) foi realizada uma gastrectomia vertical e nos 10 animais do Grupo Controle/Sham (C) foi realizada uma cirurgia simulada, consistindo em laparotomia e compressão bi-digital do estômago. Os animais foram acompanhados ao todo por oito semanas, o peso aferido semanalmente e a glicemia de jejum antes do início da dieta cafeteria, no momento da cirurgia e após quatro semanas de pós-operatório quando foram sacrificados. **Resultados:** O grupo gastrectomia vertical apresentou peso médio de 257,8 g antes da indução da obesidade e o grupo controle 266,1 g. Após a indução da obesidade, o grupo GV apresentou peso médio de 384 g e o grupo C 374,8 g. Na quarta semana pós-operatório o grupo gastrectomia vertical apresentou peso médio 391,6 g e o grupo controle 436,6 g. Nos animais do Grupo Gastrectomia Vertical, a média das glicemias foi 88,7, 101,8 e 91,3 mg/dL e no Grupo Controle 86,6, 103,1 e 109,4 mg/dL, respectivamente, antes do início da dieta, na quarta semana pré-operatória e na quarta semana pós-operatória. **Conclusão:** A gastrectomia vertical em ratos é factível e promove o controle glicêmico no pós-operatório. A dieta de cafeteria permite a indução de obesidade e alteração na glicemia.

**Palavras-chave:** Obesidade. Diabetes mellitus. Manejo da obesidade. Procedimentos cirúrgicos do sistema digestório. Cirurgia bariátrica. Dieta cafeteria. Modelos animais. Ratos.

## ABSTRACT

Marchi DD. Weight and glucose control in rats submitted to sleeve gastrectomy with cafeteria diet induced obesity [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introduction:** Sleeve gastrectomy (SG) has been widely disseminated as a surgical treatment for obesity and associated comorbidities, and currently it is one of the most performed surgeries in the world. Experimental research is becoming increasingly relevant to characterize the pathophysiological mechanisms induced by it. **Objective:** The aim of this study was to standardize an experimental model of sleeve gastrectomy in rats with obesity induced by cafeteria diet and evaluate the variation of weight and glycemic control after sleeve gastrectomy, maintaining the cafeteria diet. **Methods:** Twenty *Rattus norvegicus albinus* rats, *Wistar* strain, with an average weight of 250 grams, were used. The animals were randomized into two groups and underwent four weeks of obesity induction prior to the procedure. In 10 animals of the Sleeve Gastrectomy (SG) group, a sleeve gastrectomy was performed, and in 10 animals of the Control/Sham (C) group, a simulated surgery was performed, consisting of laparotomy and bi-digital compression of the stomach. The animals were followed for a total of eight weeks, with the weight assessed weekly and fasting blood glucose before the start of the cafeteria diet, at the time of surgery, and after four weeks of postoperative, when they were sacrificed. **Results:** The SG group had an average weight of 257.8 g before obesity induction and the control group 266.1 g. After obesity induction, the SG group had an average weight of 384 g and the C group 374.8 g. In the fourth postoperative week, the SG group had an average weight of 391.6 g and the control group 436.6 g. In the Sleeve Gastrectomy group animals, the average blood glucose levels were 88.7, 101.8, and 91.3 mg/dL, and in the Control group 86.6, 103.1, and 109.4 mg/dL, respectively, before the start of the diet, in the fourth preoperative week, and in the fourth postoperative week. **Conclusion:** Sleeve gastrectomy in rats is feasible and promotes glycemic control in the postoperative period. Cafeteria diet allows the induction of obesity and changes in blood glucose.

**Keywords:** Obesity. Diabetes mellitus. Obesity management. Gastrointestinal surgery. Bariatric surgery. Cafeteria diet. Animal models. Rats.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>3. MÉTODOS.....</b>	<b>14</b>
3.1 AMOSTRA.....	14
3.2 INDUÇÃO DA OBESIDADE.....	15
3.3 DELINIAMENTO DO ESTUDO.....	17
3.3.1 GRUPOS.....	17
3.3.2 DESENHO EXPERIMENTAL.....	17
3.4 ANESTESIA E ANTIBIÓTICOPROFILAXIA.....	18
3.5 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS.....	18
3.5.1 PROCEDIMENTOS COMUNS AOS GRUPOS.....	18
3.5.2 GRUPO CONTROLE/SHAM.....	18
3.5.3 GRUPO GASTRECTOMIA VERTICAL.....	19
3.6 CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS.....	20
3.7 EUTANÁSIA E DESCARTE DO MATERIAL BIOLÓGICO.....	20
3.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	21
3.8.1 PESO CORPORAL.....	21
3.8.2 GLICEMIA DE JEJUM.....	21
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	21
3.10 FINANCIAMENTO.....	22
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
4.1 ALTERAÇÃO DO PESO CORPORAL NO PERÍODO DE INDUÇÃO DE OBESIDADE.....	23
4.2 ALTERAÇÃO DO PESO CORPORAL NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.....	23
4.3 CONTROLE GLICÊMICO.....	25
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>28</b>
5.1 DIETA CAFETERIA.....	28
5.2 GASTRECTOMIA VERTICAL E ALTERAÇÃO DO PESO CORPORAL NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.....	29
5.3 CONTROLE GLICÊMICO NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.....	30
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade se tornou epidemia mundial com altos índices de morbidade e mortalidade por induzir a afecções como o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) entre outras (VOLACO et al, 2018). A relação entre obesidade e diabetes é uma constante, uma vez que a obesidade frequentemente produz o aparecimento da síndrome metabólica, caracterizada por um conjunto de alterações metabólicas e hormonais como a hipertensão arterial sistêmica, elevação da glicemia, dislipidemia e obesidade abdominal (ALBERT KG, 2006). Sua persistência leva geralmente à instalação do DM2 (ENGIN A., 2017). Observa-se que cerca de 90% dos pacientes portadores de DM2 são obesos ou possuem sobrepeso. A cirurgia bariátrica é uma opção terapêutica para a obesidade, melhorando suas consequências clínicas e controlando as comorbidades (PARK et al, 2019).

De acordo com as atuais diretrizes, admite-se realizar cirurgia bariátrica em pacientes obesos com índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup> ou aqueles com IMC entre 35 e 40 kg/m<sup>2</sup> que possuam comorbidades. Deste modo, há grande quantidade de pacientes obesos diabéticos candidatos ao procedimento cirúrgico (STROUD e STUCKE, 2021). Mais recentemente a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) emitiu parecer no qual, por consenso, a cirurgia bariátrica poderia ser indicada em pacientes diabéticos com IMC entre 30 e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, pela eficácia do método já comprovada como cirurgia metabólica e controle do DM2 (JOSEMBERG et al, 2016).

O Diabetes Mellitus (DM) é definido como grupo de distúrbios metabólicos caracterizado por hiperglicemia crônica independentemente de sua etiologia. As principais complicações relatadas são a retinopatia diabética, doença renal crônica, doenças cardiovasculares, maior susceptibilidade às infecções, neuropatia diabética e atraso na cicatrização de feridas (BERTOLUCI MC et al, 2022).

Em 2010, sua prevalência global era estimada em 6,4% da população adulta (20-70 anos), com probabilidade de aumento para 7,7% em 2030 (SHAW JE et al, 2010). Atualmente cerca de 422 milhões de pessoas em todo o mundo são acometidas pelo DM2, sendo responsável por 5,2% de óbitos (5<sup>a</sup> principal causa de morte) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Cerca de 90% dos indivíduos com DM2 têm sobrepeso ou são obesos (MAGGIO CA et al, 2003). Vinte e três por cento das

peças com obesidade mórbida têm DM2 e apenas 8% são diagnosticadas. O custo total do diabetes foi estimado em 2013 em pelo menos US\$ 245 bilhões, US\$ 176 bilhões em custos diretos e US\$ 69 bilhões em perda de produtividade nos Estados Unidos da América (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017).

O DM2 é considerado, na atualidade, uma epidemia de alto impacto em países em desenvolvimento, onde vivem cerca de dois terços das pessoas diagnosticadas no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) a cataloga como uma das quatro doenças não transmissíveis prioritárias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). No Brasil, o comportamento epidemiológico da doença nas últimas décadas caracterizou-se pela elevação exponencial da incidência, em função do aumento da população idosa e da prevalência de obesidade e sedentarismo, equiparando-se ao desafio das doenças infectocontagiosas (BERTOLUCI MC et al, 2022).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD, existem no país atualmente 12.054.827 pessoas diabéticas (SBD, 2017). De acordo com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, no setor público, foram diagnosticadas 1.036.007 pessoas no período de janeiro de 2008 a abril de 2015, com maior incidência na região Sudeste (35% dos casos), seguida pela região Nordeste (31% dos casos); no Estado de São Paulo, foram diagnosticados 164.010 casos no mesmo período (DATASUS, 2015).

Por sua vez, a gastrectomia vertical (GV) tem sido amplamente difundida como tratamento cirúrgico para a obesidade e comorbidades associadas, como o DM2, e atualmente é uma das cirurgias mais realizadas no mundo para este fim (UPDATED SLEEVE, 2012). Os resultados com relação à perda de excesso de peso e consequente diminuição do IMC e tratamento das doenças decorrentes desta afecção são comprovados por diversos estudos (PETERLI et al, 2012; ANDRIANI e NEVES, 2008).

Desta forma, pesquisas experimentais visando demonstrar a efetividade e os mecanismos ligados aos resultados da GV têm papel fundamental para o seu aprimoramento e compreensão dos mecanismos envolvidos na sua atuação.

Na literatura podem ser encontrados diversos modelos para indução de obesidade e diabetes por meio de dieta em ratos (PINTO JÚNIOR e SERAPHIM, 2012; FERNANDES et al, 2016; CESARETTI e KOHLMANN JUNIOR 2006). Há também vários protocolos para a realização de GV nestes animais, fazendo com que

seja viável a reprodução do procedimento cirúrgico (BRUINSMA, UYGUN e YARMUSH, 2015; CASTELAN et al, 2007). Contudo, estes modelos não mimetizam situações que podem levar ao reganho de peso após a GV, como a manutenção da ingestão de líquidos hipercalóricos na dieta.

Neste contexto, a gastrectomia vertical já é reconhecida como um método eficaz no controle do excesso de peso e, conseqüentemente, das comorbidades associadas, como o DM2 (GADIOT, et al., 2017). Porém, o mecanismo metabólico da gastrectomia vertical ainda não é totalmente elucidado, havendo diversas hipóteses para explicá-lo.

Modelos em ratos Goto-Kakizaki, que possuem DM2 induzido geneticamente, corroboram o papel metabólico da GV independente da perda de peso. Já foi demonstrado que a gastrectomia vertical reduz a hemoglobina glicada e melhora o controle glicêmico (GRONG E, et al., 2014). Outra evidência importante é a demonstração que há melhora em relação à tolerância à glicose com a diminuição da grelina (LI F, et al., 2009).

Adicionalmente, outro aspecto de grande relevância é o aumento do glucagon-like-peptide 1 - GLP1 após a gastrectomia vertical, sendo também já demonstrado que há o aumento de GLP1 independente da perda de peso (CHAMBERS AP, et al., 2011). Este aumento pode ser atribuído à diminuição do tempo de esvaziamento gástrico, sendo o GLP1 um dos determinantes para os benefícios metabólicos após a GV (CHAMBERS AP, et al., 2013; WILSON-PEREZ HE, et al., 2013).

Assim sendo, o estudo do peso e do controle glicêmico após GV é de suma importância com o objetivo de padronizar um modelo experimental para avaliação do papel metabólico da GV e a associação entre as variáveis peso e controle glicêmico. Desta forma, a realização de estudo experimental com esta operação, GV, em ratos, poderá trazer benefício ao entendimento da fisiopatologia (KLEINERT E, et al. 2018).

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo deste estudo é padronizar um modelo experimental de gastrectomia vertical em ratos com obesidade induzida por dieta cafeteria e avaliar a capacidade da gastrectomia vertical no controle glicêmico sendo mantida a dieta cafeteria.

### 3. MÉTODOS

Este estudo experimental faz parte da linha de pesquisa *Estudo das alterações morfofuncionais da gastrectomia vertical em ratos com obesidade induzida por dieta cafeteria* do Grupo de Pesquisa das *Alterações Morfofuncionais da Obesidade* da Universidade Federal do Maranhão e foi realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade Federal do Maranhão, após aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Maranhão (Processo número 23115.003386/2020-09) e pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade de São Paulo (Processo número 1390/2020), seguindo os princípios da experimentação animal segundo a legislação aplicável (Lei 11.794 e Resoluções do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA/BRASIL, 2008) e utilizou-se a *Nomina Anatomica Veterinaria* (WAIBL, 2005). Este relatório de pesquisa seguiu as recomendações do *checklist ARRIVE* para estudos em animais da rede EQUATOR (PERCIE DU SERT, et al.2020).

#### 3.1 AMOSTRA

A amostra foi constituída de 20 ratos machos adultos da espécie *Ratus norvegicus albinus*, linhagem *Wistar*, com peso corporal médio de 250 gramas, provenientes do Biotério da Universidade Federal do Maranhão. A definição do número de animais da amostra foi feita com a utilização do programa computacional "*Experimental Design Assistent*", disponível no sítio digital do NC3Rs (*National Centre for Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research*), por meio de análise de poder, com duas extremidades e tamanho do efeito  $|p|$  de 0,5, probabilidade de erro de 0,05 e poder de 0,95 (1- $\beta$  probabilidade de erro), resultando no total de 20 animais, com objetivo da utilização do menor número de animais possível para se obter significado estatístico diante das variáveis estudadas.

Durante todo o experimento os animais foram mantidos sob controle de ruídos e temperatura (23 °C  $\pm$  1 °C), sendo mantido ciclo claro/escuro de 12 horas, e as condições de higiene garantidas com troca sempre que necessária da *Xilana*®, utilizada como forro para as gaiolas.

Os animais passaram por um período de adaptação de sete dias, em que receberam ração padrão *Purilab®* e água filtrada *ad libitum*, e em seguida introduzida a dieta hipercalórica do tipo cafeteria (CAF), que foi mantida desde o início da fase de engorda até o momento da última etapa experimental com a eutanásia dos animais, exceto nas oito horas que antecederam os procedimentos cirúrgicos em que os animais permaneceram em jejum e no pós-operatório imediato (primeiras 24 horas) no qual os animais receberam apenas dieta líquida.

Os animais foram randomizados e agrupados em grupos de cinco animais, acomodados em gaiolas do tipo gaveta de polipropileno medindo 40 x 35 x 15 cm, forradas com 2 cm de *Xilana®*, com comedor em aço inoxidável, bebedor de polipropileno de 500 ml com rolha de borracha antiácida e bico de aço inoxidável. As gaiolas foram numeradas e acomodadas em estantes horizontais destinadas a este fim, e os animais de cada gaiola identificados por meio de marcações de cores diferentes realizadas na cauda de cada animal.

O experimento foi realizado no centro cirúrgico experimental do Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade Federal do Maranhão. Após o período de adaptação, os animais foram pesados e distribuídos de forma randomizada para compor os dois grupos de estudo e se iniciou o período de indução de obesidade por meio de dieta hipercalórica do tipo cafeteria.

### 3.2 INDUÇÃO DE OBESIDADE

A dieta padrão utilizada foi ração padrão para ratos, da marca *Purilab®*. De acordo com o fabricante, 100 g dessa dieta contém: 23% de proteína, 49% de carboidrato, 4% de lipídios totais, 5% de fibras, 7% de cinzas, 6% de vitaminas, totalizando 4,07 kcal/g.

Para indução da obesidade nos animais foi utilizada a dieta cafeteria (PINTO JÚNIOR e SERAPHIM, 2012; FERNANDES et al, 2016), assim denominada por conter alimentos hiperenergéticos, constituída de uma parte sólida, a qual foi associada à ração padrão, produzida de maneira artesanal, através de um preparado de mistura de alimentos triturados, contendo 500 gramas de bacon, um quilograma de amendoim torrado, um quilograma de biscoito de milho e 500 gramas de chocolate ao leite, e uma parte líquida, em que foi ofertada aos animais água filtrada e

refrigerante *Guaraná Jesus*®, líquido hipercalórico (Figura 1). Este protocolo para indução de obesidade foi adaptado pelo Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade Federal do Maranhão, com o objetivo principal de introduzir uma parte líquida na dieta, segundo o proposto por ROSINI, SILVA e MORAES, 2012. Este protocolo de dieta hipercalórica foi analisado pelo Laboratório de Fisiologia da Universidade Federal do Maranhão, sendo determinado que este preparado possui 506,2 kcal/100g, e valor nutricional constituído de 35,3% de carboidratos, 34,5% de lipídios e 15,4% de proteínas. Segundo o fabricante, o refrigerante *Guaraná Jesus*® possui 53,1 kcal/100ml e contém 12 g/100ml de carboidratos.

Todos os alimentos, tanto a alimentação padrão quanto à dieta cafeteria, foram oferecidos *ad libitum* aos animais durante todo o experimento, que teve duração de oito semanas, sendo quatro semanas de indução de obesidade e quatro semanas de acompanhamento pós-operatório.

O peso dos animais foi aferido semanalmente durante todo o experimento, sendo considerados ratos obesos aqueles que aumentaram em 30% o peso após o início da dieta hipercalórica (Figura 1).

O cálculo foi realizado através da fórmula:  $\Delta = [( \text{peso final} - \text{peso inicial} ) / \text{peso inicial}] \times 100$  (VON DIEMEN, TRINDADE e TRINDADE, 2006). A aferição do peso de todos os animais foi realizada utilizando-se balança de precisão digital eletrônica *Plenna*®.

Figura 1: A: Alimentos utilizados na produção da dieta cafeteria. B: Oferta dos alimentos aos animais. C: Aferição do peso corporal.



Fonte: O autor.

### 3.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO

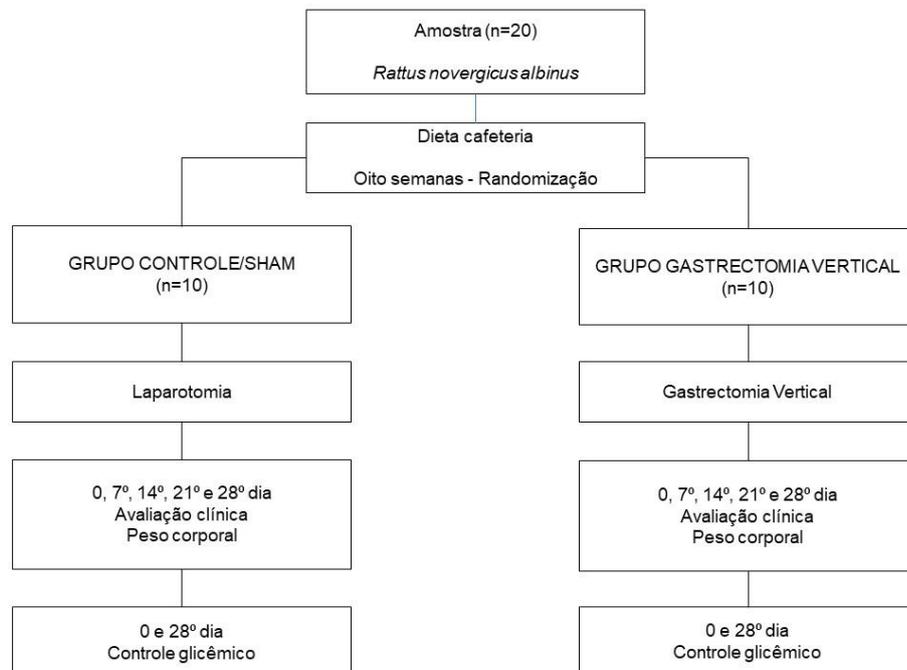
#### 3.3.1 GRUPOS

Todos os animais receberam o tratamento cirúrgico por meio do mesmo pesquisador e auxiliar. O período de indução de obesidade foi de quatro semanas, ou seja, 28 dias, e o acompanhamento pós-operatório também de quatro semanas, quando foram submetidos a eutanásia.

Os ratos foram randomizados e subdivididos em dois grupos: Grupo Controle/Sham (C) com 10 animais e Grupo Gastrectomia Vertical (GV) com 10 animais. Nos animais do Grupo C foi realizada apenas uma operação simulada por meio de uma manipulação bi-digital do estômago e no Grupo GV foi realizada a gastrectomia vertical.

#### 3.3.2 DESENHO EXPERIMENTAL

Figura 2: Desenho Experimental.



Fonte: O autor.

### 3.4 ANESTESIA E ANTIBIOTICOPROFILAXIA

Os animais foram submetidos a jejum de oito horas antes da realização do procedimento cirúrgico que foi executado sob anestesia feita com associação de cloridrato de quetamina 10% na dose de 100 mg/kg e cloridrato de xilazina 2% na dose de 10 mg/kg, aplicada intraperitonealmente, por meio de seringa e agulha de insulina, após o animal ser contido manualmente.

O plano anestésico foi avaliado durante todo procedimento cirúrgico através da análise do estímulo ocular (MASSONE, 1999), garantindo assim que os animais permanecessem anestesiados durante todo o ato operatório. Quando necessário, foi realizada a complementação anestésica utilizando-se um reforço com uma dose de 1/3 da associação anestésica inicial. Imediatamente após a indução anestésica e antes do início do procedimento cirúrgico foi realizada a antibioticoprofilaxia com ceftriaxona intramuscular na dose de 50 mg/kg (RAO, RAO e KINI, 2010).

### 3.5 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

#### 3.5.1 PROCEDIMENTOS COMUNS AOS GRUPOS

Após indução anestésica, os animais foram colocados em decúbito dorsal em uma prancha de madeira de 15 por 15 centímetros e fixados com esparadrapo, sendo então realizada epilação do abdome, antissepsia com polivinilpirrolidona iodo em solução alcoólica a 10% na região operatória e colocado um campo cirúrgico estéril fenestrado sobre o animal.

O acesso à cavidade abdominal foi realizado por laparotomia mediana, por meio de diérese por planos até a abertura da cavidade peritoneal, de aproximadamente cinco centímetros a partir do apêndice xifóide através da linha mediana do abdome, utilizando-se bisturi frio descartável com lâmina número 15.

#### 3.5.2 GRUPO CONTROLE/SHAM

Nos 10 animais do Grupo Controle/Sham, após o acesso à cavidade abdominal, foi realizada a canulação orogástrica por meio de sonda de *nelaton*® número oito, sendo assim identificado o estômago e realizada uma manipulação bi-digital das

paredes ventral e dorsal do corpo gástrico. A seguir, foi realizado o fechamento da parede abdominal por meio de sutura contínua utilizando-se fio 4.0 de poliglactina *Vicryl – Ethicon®* e fechamento da pele por meio de sutura contínua intradérmica com fio 4.0 de poliglactina *Vicryl – Ethicon®* (Figura 3).

Figura 3: A: Animal pronto para o início do procedimento. B: Canulação oro-gástrica para identificação do estômago. C: Estômago exposto para manipulação bi-digital no Grupo Controle.

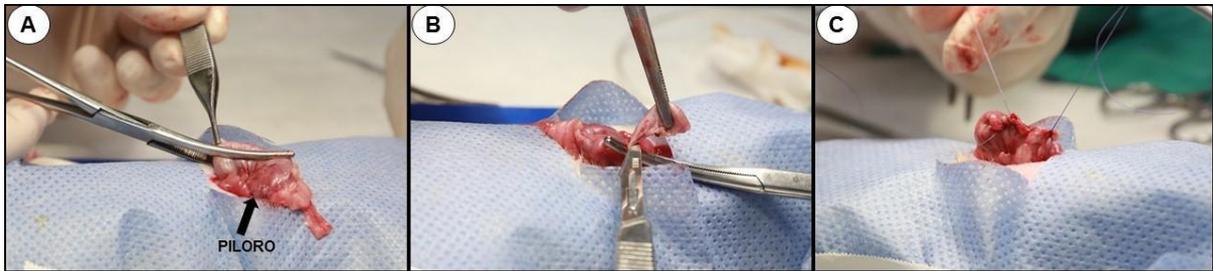


Fonte: O autor.

### 3.5.3 GRUPO GASTRECTOMIA VERTICAL

Nos 10 animais do Grupo Gastrectomia Vertical, após o acesso à cavidade abdominal, foi realizada a canulação orogástrica por meio de sonda de *nelaton®* número oito, sendo assim identificado e calibrado com o diâmetro desta sonda o estômago. Foi utilizado como ponto de referência anatômica um ponto proximal situado no fundo gástrico justa-esofágico e outro distal situado a 15 mm do piloro. O plano de excisão gástrica foi demarcado por meio de pinça hemostática tipo *Crile*, realizando-se a seguir a diérese e exérese do fundo gástrico, parte do corpo e antro na grande curvatura do estômago, com posterior fechamento da linha de diérese com sutura contínua extramucosa com fio 5.0 de poliglactina *Vicryl – Ethicon®*. A seguir, foi realizado o fechamento da parede abdominal por meio de sutura contínua utilizando-se fio 4.0 de poliglactina *Vicryl – Ethicon®* e fechamento da pele por meio de sutura contínua intradérmica com fio 4.0 de poliglactina *Vicryl – Ethicon®* (Figura 4).

Figura 4: A: Demarcação do plano de exérese da GV. B: Exérese do estômago. C: Aspecto final da GV.



Fonte: O autor.

### 3.6 CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS

Durante o processo de recuperação anestésica os animais foram mantidos aquecidos por meio de lâmpada incandescente vermelha, com intuito de evitar o *stress*, sendo então realocados nas respectivas gaiolas após a recuperação total da anestesia e mantidos sob as mesmas condições de cuidado e higiene já descritas acima.

No pós-operatório imediato (primeiras 24 horas), os animais permaneceram sob jejum de sólidos, com acesso a água com glicose (duas ampolas a 50% em 500 ml de água), *ad libitum*. A partir do primeiro dia pós-operatório foi reintroduzida toda a dieta, ou seja, ração padrão e água filtrada e dieta cafeteria sólida e líquida.

Foi realizada analgesia pós-operatória nas primeiras 72 horas após o procedimento, por meio de paracetamol via oral na dose de uma gota (10 mg) para cada 25 ml de água, oferecidos aos animais seguindo o protocolo do Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade Federal do Maranhão.

### 3.7 EUTANÁSIA E DESCARTE DO MATERIAL BIOLÓGICO

A eutanásia ocorreu no término da oitava semana de experimento, após a coleta dos dados e aferições das variáveis de estudo, em ambiente silencioso, realizado por equipe treinada, de forma individual e isolada dos demais animais, por meio de sobredosagem de anestésico. Foi aplicada uma sobredose de três vezes a dosagem anestésica de cloridrato de quetamina 10% na dose de 100 mg/kg e

cloridrato de xilazina 2% na dose de 10 mg/kg, administrada intraperitonealmente. A confirmação da morte do animal foi pela observação dos sinais de apneia, assistolia, palidez das mucosas e ausência de reflexo corneal. As carcaças foram colocadas em saco plástico branco, devidamente identificado e congelado em freezer até serem entregues para o Biotério Central da Universidade Federal do Maranhão para posterior incineração pela empresa de coleta seletiva de resíduos biológicos da unidade.

### 3.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO

#### 3.8.1 PESO CORPORAL

Todos os animais foram pesados semanalmente em todo o período de estudo, ou seja, no momento da randomização e início da indução da obesidade por meio da dieta cafeteria, e em todas as semanas subsequentes até o momento da eutanásia. O peso foi aferido por meio de balança de precisão digital eletrônica *Plenna®*, e anotado na ficha de coleta de dados padronizada para cada animal (Figura 5).

#### 3.8.2 GLICEMIA DE JEJUM

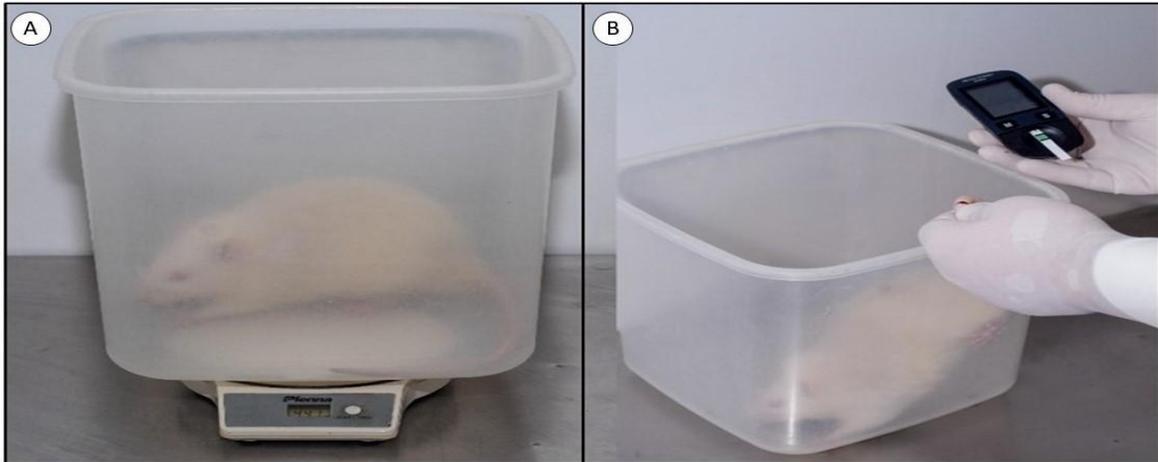
Para aferir a glicemia de jejum foi utilizada a glicemia capilar, após oito horas de jejum, por meio de glicosimêtro *Active Accu-Check®*, e anotado na ficha de coleta de dados padronizada para cada animal. A glicemia de jejum foi aferida antes do início da dieta hipercalórica, antes da indução anestésica no dia da cirurgia, e quatro semanas após a realização do procedimento (Figura 5).

### 3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados pelo programa *Jamovi* 2021. Para avaliar o efeito em relação as variáveis dependentes peso e glicemia nos dois grupos e nas semanas estudadas foi realizado inicialmente o teste de normalidade de *Shapiro Wilk*. Como todas as medidas apresentaram distribuição normal ( $p > 0,05$ ), aplicou-se o teste t de *Student* para a comparação das variáveis quantitativas em dois grupos independentes. O nível de significância para se rejeitar a hipótese de nulidade foi de

5%, ou seja, considerou-se como estatisticamente significante um valor de  $p < 0,05$  (MONTGOMERY, 2009).

Figura 5: A: Aferição do peso. B: Controle glicêmico.



Fonte: O autor.

### 3.10 FINANCIAMENTO

O projeto foi realizado utilizando-se os recursos e materiais disponíveis no Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Maranhão. Os animais e os insumos necessários para a manutenção dos animais foram cedidos pelo Biotério da Universidade Federal do Maranhão e os custos com materiais cuja aquisição foi necessária ficaram a cargo dos pesquisadores.

## 4. RESULTADOS

As etapas experimentais ocorreram de acordo com o delineamento do estudo sem impedimentos para a execução do experimento. Os procedimentos cirúrgicos se deram conforme o planejado e não houve óbito de animais ou perda amostral, intercorrências e complicações durante a evolução pós-operatória até o momento da eutanásia. O plano anestésico para a realização do ato operatório e a recuperação pós-anestésica foram adequados em todos os animais.

### 4.1 ALTERAÇÃO DO PESO CORPORAL NO PERÍODO DE INDUÇÃO DE OBESIDADE

O peso médio dos animais antes do início do período da indução da obesidade foi de 266,1 g no Grupo Controle e 257,8 g ( $p$  0,240) no Grupo Gastrectomia Vertical. Após quatro semanas/28 dias de alimentação com a dieta hipercalórica do tipo cafeteria, os animais atingiram peso médio de 383,9 g e 384 g ( $p$  0,993) representando um ganho de 38,73% e 48,95% em comparação ao peso inicial, respectivamente nos Grupo Controle e Gastrectomia Vertical. Desta forma, todos os animais foram considerados obesos após o período de indução e estavam aptos ao estudo. O ganho de peso semanal foi equivalente em todos os grupos, não havendo diferença estatística na comparação intergrupos de acordo com o teste t de *Student* (Tabela 1). A evolução da média do peso corporal de cada grupo ao longo do período de indução da obesidade encontra-se expressa no Gráfico 1.

### 4.2 ALTERAÇÃO DO PESO CORPORAL NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

O peso médio dos animais na primeira semana pós-operatória foi de 395,1 g no Grupo Controle e 358,7 g no Grupo Gastrectomia Vertical ( $p$  0,006). Após quatro semanas/28 dias de seguimento pós-operatório, os animais atingiram peso médio de 436,6 g e 391,6 g, respectivamente nos Grupo C e GV ( $p$  0,001). Os resultados da análise estatística por meio do teste t de *Student* estão descritos na Tabela 1. A evolução da média do peso corporal ao longo do seguimento pós-operatório encontra-

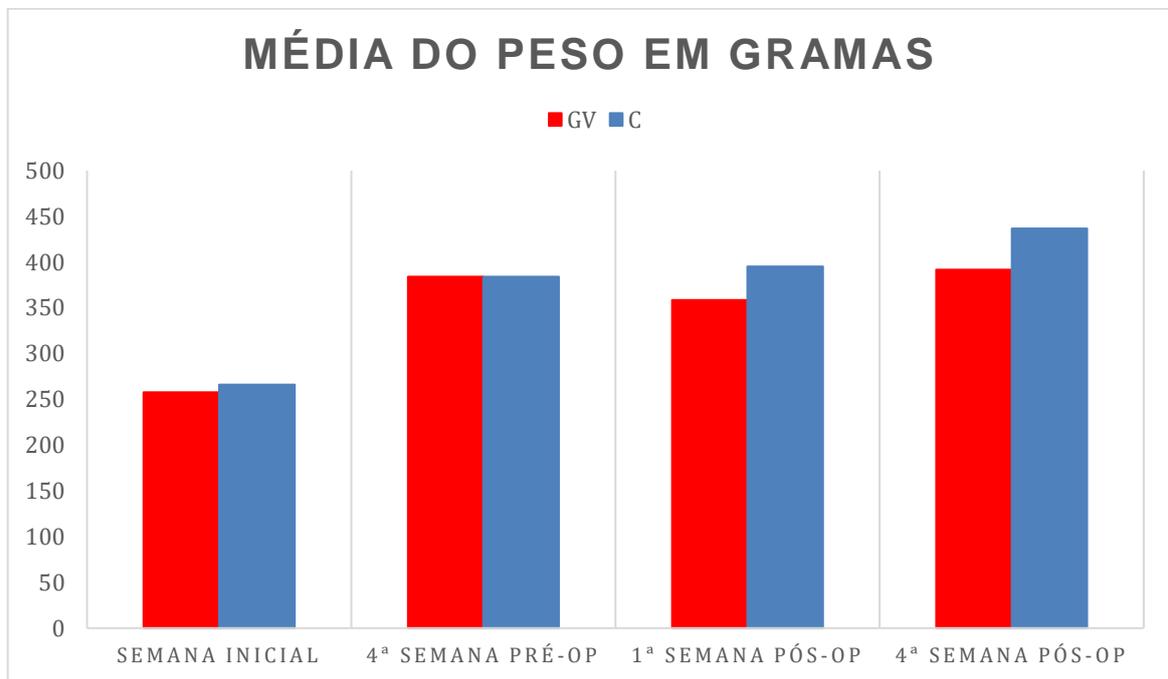
se expressa no Gráfico 1 e a análise descritiva com a comparação das medianas no Gráfico 2.

Tabela 1: Análise comparativa da média do peso dos animais em gramas.

SEMANA	GV	DP	C	DP	p-Valor
SEMANA INICIAL	257,8	±19	266,1	±10,3	0,240
4ª SEMANA PRÉ-OP	384	±24,7	383,9	±28	0,993
1ª SEMANA PÓS-OP	358,7	±25,3	395,1	±26,7	0,006
4ª SEMANA PÓS-OP	391,6	±29,9	436,6	±32,2	0,001

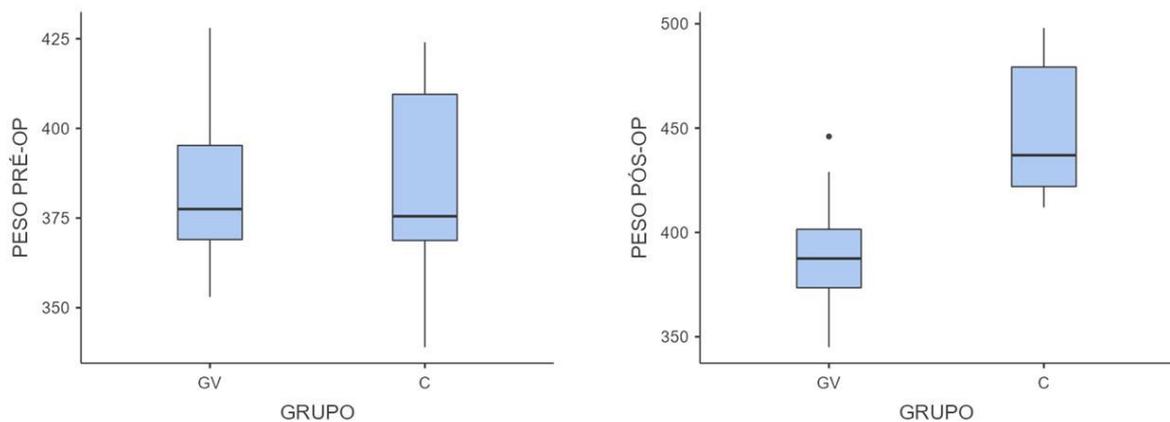
GV: Grupo Gastrectomia Vertical. C: Grupo Controle/Sham. DP: Desvio Padrão. PRÉ-OP: Pré-operatório. PÓS-OP: Pós-operatório. Fonte: O autor.

Gráfico 1: Evolução do peso corporal durante os períodos de indução de obesidade e pós-operatório nos Grupos Controle/Sham (C) e Gastrectomia Vertical (GV).



PRÉ-OP: Pré-operatório. PÓS-OP: Pós-operatório. 1ª SEMANA PÓS-OP  $p$  0,006. 4ª SEMANA PÓS-OP  $p$  0,001. Fonte: O autor.

Gráfico 2: Análise descritiva do peso no momento da cirurgia e na quarta semana de seguimento pós-operatório nos Grupos Controle/Sham (C) e Gastrectomia Vertical (GV).



BOXPLOT: Variação do peso nos grupos. PRÉ-OP: Pré-operatório. PÓS-OP: Pós-operatório. Fonte: O autor.

### 4.3 CONTROLE GLICÊMICO

A média da glicemia de jejum dos animais antes do início da indução da obesidade foi de 86,6 mg/dL no Grupo Controle e 88,7 mg/dL no Grupo Gastrectomia Vertical ( $p$  0,285), sendo que todos os animais apresentavam valores de glicemia de jejum abaixo de 100 mg/dL. Após quatro semanas/28 dias de alimentação com a dieta hipercalórica do tipo cafeteria a média da glicemia de jejum foi de 103,1 e 101,8 mg/dL, respectivamente nos Grupo C e GV (Tabela 2). A elevação da glicemia de jejum no período de indução foi equivalente em todos os grupos ( $p$  0,879). Os resultados da análise estatística por meio do teste t de *Student* estão descritos na Tabela 2. A evolução da média da glicemia de jejum ao longo de todo o período de estudo encontra-se expressa no Gráfico 3 e a análise descritiva com a comparação das medianas no Gráfico 4.

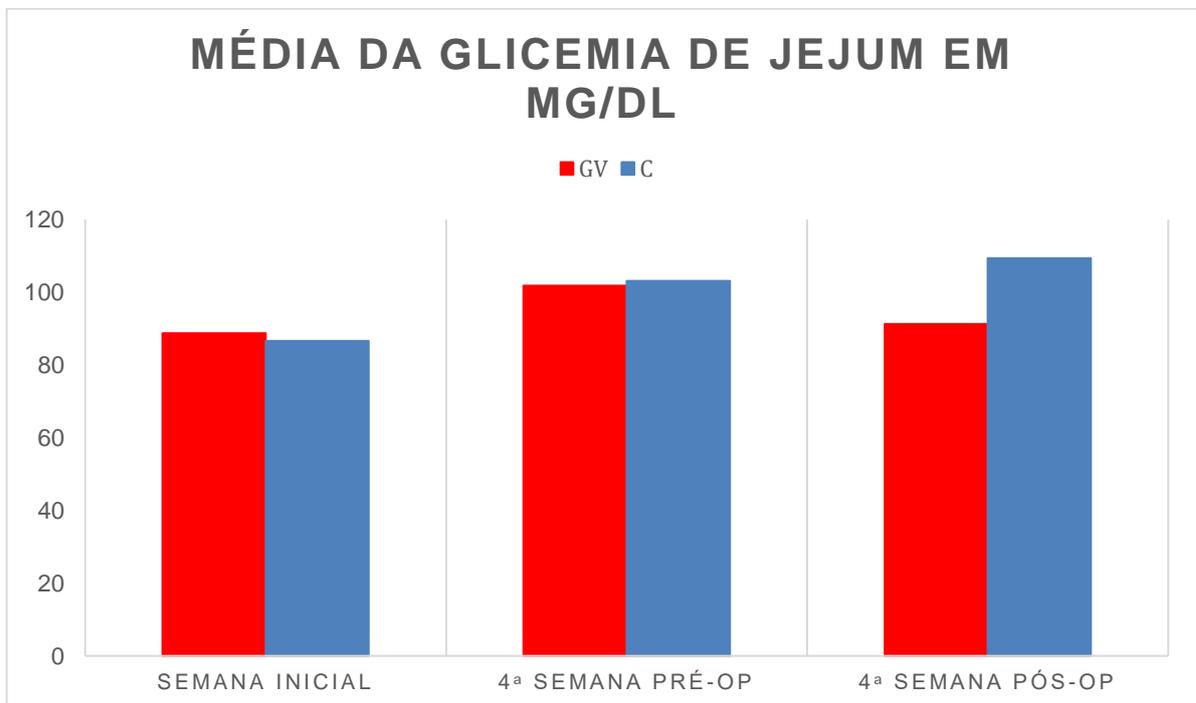
Na quarta semana pós-operatória, o Grupo GV apresentou diminuição na média da glicemia de jejum com valor de 91,3 mg/dL, enquanto o Grupo C mostrou elevação nesta média apresentando valor de 109,4 mg/dL ( $p$  0,029). Os resultados da análise estatística por meio do teste t de *Student* estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Análise comparativa das médias de glicemia de jejum em mg/dL.

SEMANA	GV	DP	C	DP	$p$ -Valor
SEMANA INICIAL	88,7	±5,1	86,6	±3,2	0,285
4ª SEMANA PRÉ-OP	101,8	±19,9	103,1	±17,8	0,879
4ª SEMANA PÓS-OP	91,3	±12,7	109,4	±20,5	0,029

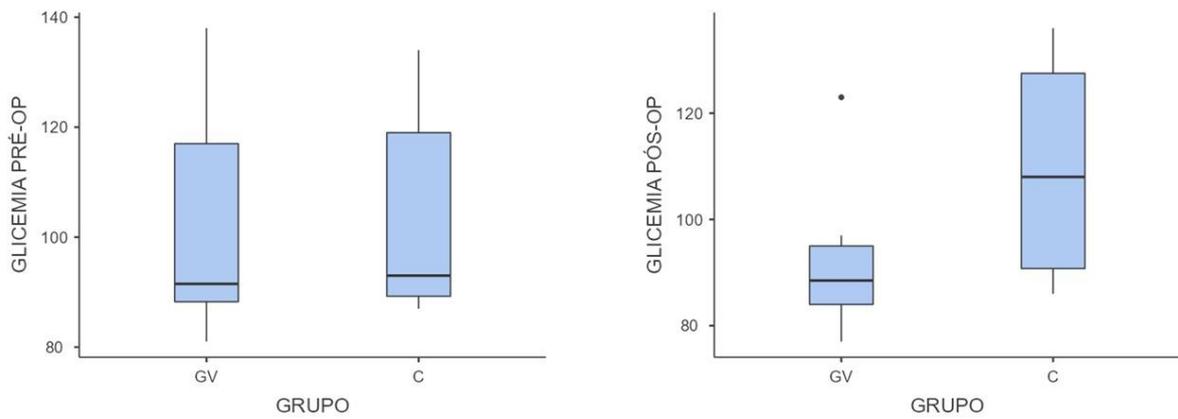
GV: Grupo Gastrectomia Vertical. C: Grupo Controle/Sham. DP: Desvio Padrão. PRÉ-OP: Pré-operatório. PÓS-OP: Pós-operatório. Fonte: O autor.

Gráfico 4: Evolução glicemia de jejum durante o período de estudo nos Grupos Controle/Sham (C) e Gastrectomia Vertical (GV).



PRÉ-OP: Pré-operatório. PÓS-OP: Pós-operatório. 4ª SEMANA PÓS-OP  $p$  0,029. Fonte: O autor.

Gráfico 4: Análise descritiva da glicemia no momento da cirurgia e na quarta semana de seguimento pós-operatório nos Grupos Controle/Sham (C) e Gastrectomia Vertical (GV).



BOXPLOT: Variação da glicemia nos grupos. PRÉ-OP: Pré-operatório. PÓS-OP: Pós-operatório.

Fonte: O autor.

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 DIETA CAFETERIA

O protocolo de dieta cafeteria para indução da obesidade e alteração glicêmica adaptado pelo Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade Federal do Maranhão utilizado neste experimento foi idealizado com o objetivo de mimetizar os hábitos que levam a obesidade humana com composição de parte sólida diversificada e líquida por meio de refrigerante.

LALANZA e SNOEREN (2021) demonstram que uma dieta cafeteria (CAF) ideal deve diversificar os alimentos com oferta de doces e salgados, além de texturas diferentes, fazendo que haja aumento no aporte energético da dieta associado ao aumento na quantidade de alimento ingerido pelos animais, simulando o comportamento dietético humano que leva a obesidade. A dieta ofertada neste experimento possui uma variedade de alimentos palatáveis, com alto índice glicêmico e energético, fazendo assim com que haja aumento da ingesta alimentar e como consequência ganho de peso corporal e indução da obesidade, além da elevação da glicemia.

Outro aspecto relevante neste protocolo é o líquido hipercalórico que juntamente com os demais alimentos ricos principalmente em lipídios e carboidratos se assemelham ainda mais à dieta humana se comparada com modelos que o acréscimo energético é feito apenas através de sobrecarga de gordura ou carboidrato (SAMPEY et al., 2011). O componente líquido da dieta, por meio do refrigerante *Guaraná Jesus®*, aumentou de maneira significativa o aporte energético da dieta (53,1 kcal/100ml). Dietas cafeterias com líquidos hipercalóricos têm sido empregadas em experimentos (BEILHARZ et al., 2018; LEWIS, SINGH e YOUSSEF 2019; MUCELLINI et al., 2019) com objetivo de estudar diversas doenças e repercussões da obesidade, contudo, não em cirurgia bariátrica.

Desta forma, o modelo empregado se mostrou eficaz na indução da obesidade e elevação da glicemia, sendo que após o período de 28 dias/quatro semanas, todos os animais desenvolveram obesidade e estavam aptos ao experimento. Houve eficácia de 100% na indução de obesidade e houve variação significativa no índice

glicêmico em ambos os grupos, com 40% dos animais apresentando valores de glicemia de jejum acima de 100 mg/dL.

## 5.2 GASTRECTOMIA VERTICAL E ALTERAÇÃO DO PESO CORPORAL NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

A realização da gastrectomia vertical se deu sem intercorrências, afirmando a eficácia da reprodução desta operação em cirurgia experimental com ratos, de forma segura e com baixo índice de complicações pós-operatórias.

Após a realização da GV, ocorreu perda ponderal apenas na primeira semana de pós-operatório, ao passo que a partir da segunda semana os animais passaram a ter ganho de peso, chegando ao final de oito semanas com peso semelhante ao momento da cirurgia. Fato relevante a ser destacado é a manutenção da dieta cafeteria em todo o experimento, sendo que a parte líquida hipercalórica por meio de refrigerante permitiu um grande aporte calórico aos animais mesmo com o componente restritivo da cirurgia, observando-se aumento no consumo de refrigerante e diminuição do consumo de água nos animais do grupo GV. Outro aspecto de grande relevância é a comparação do grupo GV em relação ao grupo C, uma vez que os animais que passaram apenas pela cirurgia simulada evoluíram com ganho linear de peso durante todo experimento, corroborando o papel restritivo da gastrectomia vertical no controle do excesso de peso, o que não ocorreu no grupo controle, havendo desta forma, diferença significativa entre o peso nos dois grupos ( $p < 0,001$ ).

Com os dados obtidos, este estudo corrobora a replicabilidade da gastrectomia vertical em laboratório. Encontra-se na literatura pesquisas experimentais atuais com GV não apenas visando demonstrar e elucidar a eficácia em relação ao controle da obesidade e comorbidades associadas, mas também às repercussões pós-operatórias da operação, como os estudos para avaliação do refluxo gastroesofágico de GIMENEZ 2022 e VALDÃO et al. 2020.

Contudo, os nossos resultados divergem dos resultados encontrados na literatura que demonstram perda de peso após a realização de gastrectomia vertical, tanto os realizados sem grameador/sutura mecânica (KODAMA, ZHAO e KULSENG, 2010; LOPEZ et al., 2009; STEFATER et al., 2010; VALENTÍ et al., 2011), quanto os realizados com emprego de sutura mecânica (PATRIKAKOS et al., 2009 e SAEDI et

al., 2012). Destaque se dá à comparação com a pesquisa realizada por VALENTÍ et al. (2011), que mostra a capacidade de perda de peso com e sem a manutenção de dieta cafeteria em ratos submetidos a gastrectomia vertical. A grande diferença entre este estudo e os relatados na literatura é a oferta do líquido hipercalórico no protocolo da dieta cafeteria utilizado neste experimento, o que permite explicar a divergência dos resultados encontrados.

Por outro lado, os resultados obtidos nesta pesquisa, em relação a GV, se assemelham aos encontrados por BIELOHUBY et al. (2011), em que é demonstrado que dieta hipercalórica rica em lipídios e carboidratos é capaz de levar ao reganho de peso em ratos submetidos a gastrectomia vertical, indicando que a ingestão energética cumulativa é responsável pelo aumento da massa corporal.

### 5.3 CONTROLE GLICÊMICO NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

A análise da glicemia no pós-operatório demonstrou que a GV foi capaz de diminuir os níveis glicêmicos nos animais deste grupo, enquanto os níveis glicêmicos dos animais submetidos apenas a cirurgia simulada foram ainda mais elevados após as quatro semanas de seguimento no pós-operatório, havendo diferença estatística na comparação entre os dois grupos ( $p$  0,029).

Assim sendo, o reganho de peso encontrado em todos animais submetidos a gastrectomia vertical e a evidência de controle glicêmico à revelia da perda de peso neste experimento, serve como estímulo à linha de pesquisa, abrindo ensejo para busca dos efeitos metabólicos da gastrectomia vertical, sobretudo de forma independente da perda de peso, uma vez que o papel metabólico deste procedimento tem sido objeto de diversos estudos experimentais encontrados na literatura (LOPES et al., 2009; LI et al., 2009; CHAMBERS et al., 2011; CHAMBERS et al., 2013; GRONG et al., 2014), que apontam o aumento do tempo de esvaziamento gástrico e estímulo do íleo distal com conseqüente aumento de GLP 1 como principal mecanismo metabólico pós GV. Porém, estes estudos não apresentam indução de obesidade e reganho de peso no período pós-operatório e utilizam animais com diabetes melitus congênito para avaliação dos efeitos metabólicos da GV.

Trung et al (2013) demonstrou em seu experimento que a gastrectomia vertical em ratos Goto-Kakizaki (animais diabéticos tipo II sem obesidade) e obesos induzidos

por dieta pode melhorar tolerância a glicose com o aumento da ação da insulina em ambos os grupos, corroborando com o papel metabólico da GV e reforçando a necessidade de experimentos para a elucidação deste efeito. Tavella (2018) estudou o metabolismo da glicose em ratos mantidos sob CAF e concluiu que após a GV há aumento da insulina basal e sérica pós-prandial e com esta alteração nos hormônios atuantes no metabolismo da glicose melhora da disglucemia, corroborando com os achados desta pesquisa.

## **6. CONCLUSÕES**

- 1 - A gastrectomia vertical em ratos é uma intervenção factível.
- 2 - A dieta cafeteria permite a indução da obesidade e alteração na glicemia em animais de experimentação.
- 3 - A gastrectomia vertical permitiu controlar os níveis glicêmicos em ratos com obesidade induzida pela dieta cafeteria.

## REFERÊNCIAS

ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J. Metabolic Syndrome - a new world-wide definition  
A Consensus statement from the International Diabetes Federation. **Diabetes Med.**  
2006, 23 (6): 579-93.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Statistics About Diabetes: American  
Diabetes Association®. **ADA.** 2017.

ANDRIANI AC, NEVES TT. A gastroplastia em manga (sleeve gastrectomy) e o  
diabetes mellitus. **ABCD Arq Bras Cir Dig.** 2008;21(3):133-135.

BEILHARZ JE, KAAKOUSH NO, MANIAM J, MORRIS MJ. Cafeteria diet and probiotic  
therapy: cross talk among memory, neuroplasticity, serotonin receptors and gut  
microbiota in the rat. **Mol Psychiatry.** 2018 Feb;23(2):351-361.

BERTOLUCI, MC et al. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes.** [s.l.]  
Conectando Pessoas, 2022.

BIELOHUBY M, STEMMER K, BERGER J, RAMISCH J, SMITH K, HOLLAND J,  
PARKS K, PFLUGER PT, HABEGGER KM, TSCHÖP MH. Carbohydrate Content of  
Post-operative Diet Influences the Effect of Vertical Sleeve Gastrectomy on Body  
Weight Reduction in Obese Rats. **Obes Surg.** v. 22, n. 1, p. 140-151, 5 out. 2011.

BRUINSMA BG, UYGUN K, YARMUSH ML, SAEIDI N. Surgical models of Roux-en-Y  
gastric bypass surgery and sleeve gastrectomy in rats and mice. **Nat Protoc.**  
2015;10(3):495-507.

CASTELAN F° JB, BETTIOL J, D'ACAMPORA AJ, CASTELAN JVE, SOUZA JC,  
BRESSIANI V et al. Sleeve Gastrectomy Model in Wistar Rats. **Obes Surg.**  
2007;17(7):957-961.

CESARETTI MLR, KOHLMANN JUNIOR O. Modelos experimentais de resistência à  
insulina e obesidade: lições aprendidas. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2006;50(2):  
190-197.

CHAMBERS AP, JESSEN L, RYAN KK, SISLEY S, WILSON-PÉREZ HE, STEFATER MA ET AL. Weight-Independent Changes in Blood Glucose Homeostasis After Gastric Bypass or Vertical Sleeve Gastrectomy in Rats. **Gastroenterol.** 2011;141(3):950-958.

CHAMBERS AP, SMITH EP, BEGG DP, GRAYSON BE, SISLEY S, GREER T ET AL. Regulation of gastric emptying rate and its role in nutrient-induced GLP-1 secretion in rats after vertical sleeve gastrectomy. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 2013;306(4):E424-E432.

DIRETRIZES SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2017-2018. **SDB.** 2017.

ENGIN A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. In: Obesity and Lipotoxicity. **Adv Exp Med Biol.** [s.l.] Springer, 2017. p. 1–17.

FERNANDES MR, LIMA NV, REZENDE KS, SANTOS ICM, SILVA IS, GUIMARÃES RCA. Animal models of obesity in rodents. An integrative review. **Acta Cir Bras.** 2016;31(12):840-844.

GADIOT RP, BITER LU, VAN MIL S, ZENGERINK HF, APERS J, MANNAERTS GH. Long-Term Results of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity: 5 to 8-Year Results. **Obes Surg.** 27(1):59-63; 2017.

GIMENEZ M. Gastrectomia vertical com piloroplastia em ratos Wistar: avaliação do esvaziamento gástrico, do trânsito intestinal e do possível refluxo alcalino duodeno-gástrico. 2022. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) - **Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

GRONG E, ARBO IB, THU OKF, KUHR Y E, KULSENG B, MÅRVIK R. The effect of duodenojejunosomy and sleeve gastrectomy on type 2 diabetes mellitus and gastrin secretion in Goto-Kakizaki rats. **Surg Endosc.** 2014;29(3):723-733.

JOSEMBERG C, RAMOS A, SZEGO T, ZILBERSTEIN B, FEITOSA H, COHEN R. The role of metabolic surgery for patients with obesity grade i and type 2 diabetes not controlled clinically. **ABCD. Arq Bras Cir Dig.** 2016;29(1):102-106.

KLEINERT M, CLEMMENSEN C, HOFMANN SM, MOORE MC, RENNER S, WOODS SC, HUYPENS P, BECKERS J, DE ANGELIS MH, SCHÜRMAN A, BAKHTI M, KLINGENSPOR M, HEIMAN M, CHERRINGTON AD, RISTOW M, LICKERT H, WOLF E, HAVEL PJ, MÜLLER TD, TSCHÖP MH. Animal models of obesity and diabetes mellitus. **Nat Rev Endocrinol**. v. 14, n. 3, p. 140–162, 19 mar. 2018.

KODAMA Y, ZHAO C, KULSENG B. Eating behavior in rats subject to vagotomy, sleeve gastrectomy and duodenal switch. **J Gastroint Surg**. 14: 1502-1510; 2010.

LALANZA JF, SNOEREN EMS. The cafeteria diet: a standardized protocol and its effects on behavior. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 122, p. 92-119, mar. 2021.

LEWIS AR, SINGH S, YOUSSEF FF. Cafeteria-diet induced obesity results in impaired cognitive functioning in a rodent model. **Heliyon**. 2019 Mar 28;5(3):e01412.

LI F, ZHANG G, LIANG J, DING X, CHENG Z, HU S. Sleeve Gastrectomy Provides a Better Control of Diabetes by Decreasing Ghrelin in the Diabetic Goto–Kakizaki Rats. **J Gastrointest Surg**. 2009;13(12):2302-2308.

LOPEZ PP, NICHOLSON SE, BURKHARDT GE, JOHNSON RA, K. JOHNSON F. Development of a sleeve gastrectomy weight-loss model in obese Zucker rats. **J Surg Res**. 157(2): 243–250; 2009.

MAGGIO CA, PI-SUNYER, FX. Obesity and type 2 diabetes. **Endocrinol Metab Clin North Am**. 2003; 32(4):805-22.

MASSONE F. Técnicas anestésicas em animais de pequeno e médio porte. **Anestesiologia Veterinária – Farmacologia e Técnicas**. 3ª ed. Rio de Janeiro; 1999. p.791-7.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **DATASUS**. Informações de Saúde (TABNET). Portal da Saúde. 2015.

MONTGOMERY, DC. Estatística Aplicada e Probabilidade. 4 ed. 2009.

MUCCELLINI AB, LAUREANO DP, SILVEIRA PP, SANVITTO GL. Maternal and post-natal obesity alters long-term memory and hippocampal molecular signaling of male rat. **Brain Res.** 2019 Apr 1;1708:138-145.

PATRIKAKOS P, TOUTOUZAS K, PERREA D, MENENAKOS E, PERREA D, MENEAKOS E. A surgical rat model of sleeve gastrectomy with staple technique: long-term weight loss results. **Obes Surg.** (19): 1586-1590; 2009.

PARK CH, NAM SJ, CHOI HS, KIM KO, KIM DH, KIM JW, SOHN W, YOON JH, JUNG SH, HYUN YS, LEE HL. Comparative Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Morbid Obesity and Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Obes Surg.** v. 29, n. 7, p. 2180–2190, 29 jul. 2019.

PERCIE DU SERT N. et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. **PLOS Biology**, v. 18, n. 7, p. e3000410, 14 jul. 2020.

PETERLI R, STEINERT RE, WOELNERHANSEN B, PETERS T, CHRISTOFFEL-COURTIN C, GASS M et al. Metabolic and Hormonal Changes After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: a Randomized, Prospective Trial. **Obes Surg.** 2012;22(5):740-748.

PINTO JÚNIOR DAC, SERAPHIM PM. Cafeteria diet intake for fourteen weeks can cause obesity and insulin resistance in Wistar rats. **Rev Nutr.** 2012;25(3):313-319.

RAO RS, RAO V, KINI S. Animal Models in Bariatric Surgery—A Review of the Surgical Techniques and Postsurgical Physiology. **Obes Surg.** 20: 1293–1305; 2010.

ROSINI TC, SILVA ASR, MORAES C. Obesidade induzida por consumo de dieta: modelo em roedores para o estudo dos distúrbios relacionados com a obesidade. **Rev Ass Med Bras.** 58(3): 383-387; 2012.

SAEDI N, NESTORIDI E, KUCHARCZYK J, UYGUN MK, YARMUSH ML, STYLOPOULOS N. Sleeve gastrectomy and roux-en-y gastric bypass exhibit differential effects on food preferences, nutrients absorption and energy expendury in obese rats. **Int J Obes.** 36(11): 1396-1402; 2012.

SAMPEY BP, VANHOOSE AM, WINFIELD HM, FREEMERMAN AJ, MUEHLBAUER MJ, FUEGER PT, NEWGARD CB, MAKOWSKI L. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. **Obesity**. 19(6): 1109-1117; 2011.

SHAW JE, SICREE RA, ZIMMET PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. **Diabetes Res Clin Pract**. 87(1):4-14; 2010.

STEFATER MA, PÉREZ-TILVE D, CHAMBERS AP, WILSON-PÉREZ HE, SANDOVAL DA, BERGER J, TOURE M, TSCHÖP M, WOODS SC, SEELEY RJ. Sleeve gastrectomy induces loss of weight and fat mass in obese rats, but not affect leptin sensitivity. **Gastroenterol**. 138(7): 2426-2436; 2010.

STROUD A, STUCKE R. Diabetes as an Indication for Bariatric Surgery. In: **Difficult Decisions in Surgery: An Evidence-Based Approach**. [s.l.] Springer, Cham., 2021. p. 25–38.

TAVELLA, R. Análise dos efeitos da gastrectomia vertical no metabolismo da glicose em ratos Wistar obesos. **Universidade Positivo**. Curitiba, 2018.

TRUNG N, YAMAMOTO H, YAMAGUCHI T, MURATA S, AKABORI H, UGI S, MAEGAWA H, TANI T. Effect of sleeve gastrectomy on body weight, food intake, glucose tolerance, and metabolic hormone level in two different rat models: goto-kakizaki and diet-induced obese rat. **J Surg Res**. (185): 159-165; 2013.

THE JAMOVI PROJECT (2021). jamovi. (Version 2.2) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.

UPDATED POSITION STATEMENT ON SLEEVE GASTRECTOMY AS A BARIATRIC PROCEDURE. **Surg Obes Relat Dis**. 2012;8(3):e21-e26.

VALADÃO JA, LEAL PC, DE OLIVEIRA EJSG, TORRES O, PINTO LEV, DE MARCHI DD, GAMA-FILHO OP, SANTO MA, NASSIF PAN. Gastrectomia vertical vs.

Gastrectomia vertical ampliada: qual o impacto na doença do refluxo gastroesofágico em ratos obesos?. **ABCD Arq Bras Cir Dig.** 2020;33(2):e1513.

VALENTÍ V, MARTIN M, RAMÍREZ B, GÓMEZ-AMBROSI J, RODRÍGUEZ A, CATALÁN V, BECERRIL S, LANCHA A, FERNÁNDEZ S, CIENFUEGOS JÁ, BURREL MA, FRÜHBECK G. Sleeve gastrectomy induces weight loss in diet induced obese rats even if high-fat feeding is continued. **Obes Surg.** 21: 1438-1443; 2011.

VOLACO A, CAVALCANTI AM, FILHO RP, PRÉCOMA DB. Socioeconomic Status: The Missing Link Between Obesity and Diabetes Mellitus? **Curr Diabetes Rev.** v. 14, n. 4, p. 321–326, 28 jun. 2018.

VON DIEMEN V, TRINDADE EN, TRINDADE MR. Experimental model to induce obesity in rats. **Acta Cir Bras.** (21): 6-18; 2006.

WAIBL H. Nomina Anatomical Veterinarian. **International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature.** 2005. p. 160.

WILSON-PEREZ HE, CHAMBERS AP, RYAN KK, LI B, SANDOVAL DA, STOFFERS D ET AL. Vertical Sleeve Gastrectomy Is Effective in Two Genetic Mouse Models of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Deficiency. **Diabetes.** 2013;62(7):2380-2385.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Report on Diabetes.** Vol. 978, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva; 2016.