



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA
INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA

EXTRATO DE ATA Nº 5/2024/ILACVN

Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO

Foz Do Iguaçu-PR, 17 de setembro de 2024.

EXTRATO DE ATA DA QUADRAGÉSIMA SÉTIMA REUNIÃO ORDINÁRIA DO CONSELHO DO INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA - CONSUNI/ILACVN, REALIZADA EM SEIS DE SETEMBRO DE DOIS MIL E VINTE E QUATRO.....

Aos seis dias do mês de setembro de dois mil e vinte e quatro, os membros do CONSUNI /ILACVN, abaixo descritos, reuniram-se por meio da Plataforma Digital RNP - Rede Nacional de Ensino e Pesquisa, utilizando a ferramenta de conferência web. A reunião foi aberta às 14h30 pelo Presidente do CONSUNI, Diretor Luciano Calheiros Lapas. Estiveram presentes os(as) seguintes membros(as): Representantes docentes: A) José Ricardo C. Salgado (suplente); B) Kelly Sossmeier (suplente); C) Marcela Boroski; D) Cleilton Canal; E) Pablo Nunes; F) Márcia Becker; Representantes TAEs: G) Lígia da Fré Winkert; H) Carla Janaina Skorek Branco. I) Coordenador do CICN: Fábio Melo; J) Coordenadora do CICV: Carmen Justina Gamarra. Representantes discentes: K) Renata Olmeda (suplente); L) Neyser Andres Gomes; M) Vice-Diretor Márcio Goes. Com quórum legal, o Presidente abriu a sessão. **2.2.3 Processo 23422.007039/2021-91** - Aprovar prorrogação relatório final afastamento para Doutorado Antonio Machado - Relatório 5/5 - Presidente Luciano apresentou todo o histórico envolvido na entrega dos relatórios e interrupção do afastamento do Professor Antonio Machado. Conforme orientado pelo setor DDPP, mesmo com a interrupção do afastamento o docente deve entregar os relatórios correspondentes, faltando a entrega da última etapa. Na 45ª reunião ordinária do CONSUNI ILACVN, ocorrida em 09/02/2024, aprovou-se a prorrogação do prazo para entrega do último relatório até 30/06/2024. O professor Antonio Machado solicitou novo prazo. Após deliberações, definiu-se que o relatório pode ser entregue mesmo sem ter finalizado a defesa, e que essa informação deve compor o relatório com o termo de compromisso de entrega do título em até 12 meses. Entendeu-se que o relatório deveria ser entregue ao final do afastamento e não ao final da defesa, desta forma não será aprovada a novo prorrogação solicitada. E nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a reunião às 17h15, da qual eu, Lígia da Fré Winkert, lavrei a presente ata, que uma vez aprovada, será assinada por mim e pelo Presidente do Conselho.

Documento não acessível publicamente

(Assinado digitalmente em 17/09/2024 15:26)

LIGIA DA FRE WINKERT

CHEFE DE DEPARTAMENTO

DAILACVN (10.01.06.03.04.01)

Matrícula: ###502#3

(Assinado digitalmente em 17/09/2024 16:47)

LUCIANO CALHEIROS LAPAS

DIRETOR DE INSTITUTO

ILACVN (10.01.06.03.04)

Matrícula: ###179#7

Processo Associado: 23422.007039/2021-25

Visualize o documento original em <https://sig.unila.edu.br/public/documentos/index.jsp> informando seu número: **5**, ano: **2024**, tipo: **EXTRATO DE ATA**, data de emissão: **17/09/2024** e o código de verificação: **73aaf7d157**

Re: Relatório final afastamento**De :** consuni ilacvn <consuni.ilacvn@unila.edu.br>

Seg, 16 de set de 2024 16:32

Assunto : Re: Relatório final afastamento

📎 2 anexos

Para : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>**Cc :** direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Prezado Prof. Antônio Machado Felisberto Junior,

Com os melhores cumprimentos, informamos que, em decisão da 47ª Reunião Ordinária do CONSUNI/ILACVN, ocorrida em 06 de setembro de 2024, o Conselho entendeu pela não prorrogação do prazo para apresentação do seu relatório final de afastamento. Foram considerados: 1. Ofício nº 121/2024/ILACVN, anexado; 2. Ofício nº 15/2024/DDPP/PROGEPE, anexado; 3. O art. 18 da Resolução nº 35/2021/CONSUN, *in verbis*

"Art. 18. O/a servidor/a deverá entregar relatório final até 30 (trinta) dias após o seu retorno às atividades.

§1º O relatório final deve conter o detalhamento das atividades desenvolvidas durante a execução do programa de pós-graduação stricto sensu (mestrado, doutorado) ou do pós-doutorado, conforme plano de atividades entregue juntamente com a solicitação de afastamento, e das ocorrências que afetaram o seu desenvolvimento, bem como o documento institucional comprobatório da conclusão do curso ou estágio, ou do motivo para a sua não conclusão, nos termos do § 1º. do Artigo 20 do Decreto nº 9.991/2019." [Grifo nosso.]

Ao que se refere a rogativa, consta na Ata da referida reunião:

"2.2.3 Processo 23422.007039/2021-91 - Aprovar prorrogação relatório final afastamento para Doutorado Antonio Machado - Relatório 5/5 – Presidente Luciano apresentou todo o histórico envolvido na entrega dos relatórios e interrupção do afastamento do Professor Antonio Machado. Conforme orientado pelo setor DDPP, mesmo com a interrupção do afastamento o docente deve entregar os relatórios correspondentes, faltando a entrega da última etapa. Na 45ª reunião ordinária do CONSUNI ILACVN, ocorrida em 09/02/2024, aprovou-se a prorrogação do prazo para entrega do último relatório até 30/06/2024. O professor Antonio Machado solicitou novo prazo. Após deliberações, definiu-se que o relatório pode ser entregue mesmo sem ter finalizado a qualificação, e que essa informação deve compor o relatório com o termo de compromisso de entrega do título em até 12 meses. Entendeu-se que o relatório deveria ser entregue ao final do afastamento e não ao final da defesa, desta forma não será aprovada a novo prorrogação solicitada."

Posto isto, informamos que **o relatório final deve ser apresentado brevemente, independentemente da defesa, sendo oportunizado apresentar os motivos para sua não conclusão até o momento.**

A disposição.

Atenciosamente,

Luciano Calheiros Lapas | Presidente do CONSUNI/ILACVN
Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza
Portaria UNILA Nº 280, Art. 1º, de 22 de julho de 2021

Márcio de Sousa Góes | Vice-Presidente do CONSUNI/ILACVN
Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza
Portaria UNILA Nº 600, Art. 1º, de 27 de outubro de 2023



De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Para: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Enviadas: Terça-feira, 20 de agosto de 2024 10:34:51

Assunto: Re: Relatório final afastamento

Bom dia!

Por meio deste e considerando os seguintes motivos, alguns já anteriormente apresentados:

- 1- Conforme relatórios parciais, os experimentos e créditos necessários bem como o exame de qualificação já foram realizados, os comprovantes foram enviados e o primeiro e segundo artigos finalizados e submetidos;
- 2 - Que o primeiro artigo ainda está em análise pela revista, em tempo muito maior que o previsto, e no aguardo do aceite ou resposta para que, de acordo com as normas do programa, seja possível agendamento da defesa da tese (anexo);
- 3 - Que o segundo artigo está sendo submetido para revista diferente visando dar celeridade na avaliação e assim poder agendar a defesa, bem como está em andamento um novo artigo de revisão sistemática a ser submetido ainda como resultado do trabalho de pesquisa;
- 4 - Que o projeto de pesquisa envolveu pesquisa com tratamento crônico de modelo animal com duração de pelo menos 6 meses para cada fase do experimento;
- 5 - Que foi prorrogado junto ao colegiado programa de pós-graduação meu período para integralização do curso;
- 6 - Que, como informado anteriormente, foi interrompido meu afastamento ainda no ano de 2023;
- 7 - Que uma vez que os relatórios bem como os demais documentos comprobatórios devem ser enviados em um mesmo processo e na sua totalidade de itens a PROGEPE para prestação de contas, informo que seria possível enviar o relatório final das atividades realizadas porém algumas atividades bem como os documentos comprobatórios ficariam faltando o que poderia acarretar em pendências e tramitação de processos em maior número que o necessário para o momento.

Assim considerando os motivos apresentados e alguns documentos comprobatórios anexo, respeitosamente, solicito nova prorrogação de prazo para apresentação de relatório final de prestação de contas junto ao CONSUNI por um período de 120 dias, sendo possível que este seja abreviado uma vez que seja aceito algum dos artigos submetidos e a defesa da tese agendada e realizada.

Desde já agradeço pela atenção e compreensão.

Atenciosamente

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Pró-Reitor de Graduação - Portaria UNILA n. 234/2023
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3522-9766

De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Para: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Enviadas: Quarta-feira, 17 de janeiro de 2024 10:48:29

Assunto: Re: Relatório final afastamento

Prezados(as), boa tarde!

Em resposta ao e-mail gostaria de solicitar a prorrogação do prazo para envio do Relatório Final de Afastamento e documentos comprobatórios da conclusão do curso pelos seguintes motivos:

- Conforme relatórios parciais, os experimentos e créditos necessários bem como o exame de qualificação já foram realizados, os comprovantes foram enviados e o primeiro artigo finalizado para submissão;
- Estamos no aguardo do aceite deste para submissão do segundo artigo para que, de acordo com as normas do programa, seja possível agendamento da defesa da tese;
- De acordo com o programa de pós-graduação meu período para integralização do curso é março de 2024, sendo possível também pedido de prorrogação junto ao seu colegiado, pedido este que pode ser justificado pelo motivo acima listado;
- Já solicitei interrupção de meu afastamento ainda no ano de 2023, por não mais necessitar de longos períodos de viagem e realização de mais experimentos ou compromissos do tipo;
- Ao que me consta, os relatórios bem como os demais documentos comprobatórios devem ser enviados em um mesmo processo e na sua totalidade de itens a PROGEPE para prestação de contas. Informo que seria possível enviar o relatório final das atividades realizadas porém algumas atividades bem como os documentos comprobatórios ficariam faltando o que poderia acarretar em pendências e tramitação de processos em maior número que o necessário para o momento.

Assim, respeitosamente, solicito a Direção do ILACVN e ao CONSUNI que apreciem meu pedido de prorrogação de prazo para entrega do Relatório Final de Afastamento e dos documentos comprobatórios para até 31/06/2024 devido aos motivos acima listados. Caso seja necessário preenchimento de documentos adicionais ou que formalizem tal pedido, peço que me enviem e prontamente providenciarei.

Sem mais para o momento, coloco-me à disposição para maiores informações e esclarecimentos

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente

Pró-Reitor de Graduação - Portaria UNILA n. 234/2023

Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN

(45) 3522-9766

De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Enviadas: Segunda-feira, 15 de janeiro de 2024 10:32:45

Assunto: Relatório final afastamento

Prezado professor Antonio, bom dia.

Venho lembrá-lo sobre a necessidade de apresentar o Relatório Final do seu afastamento.

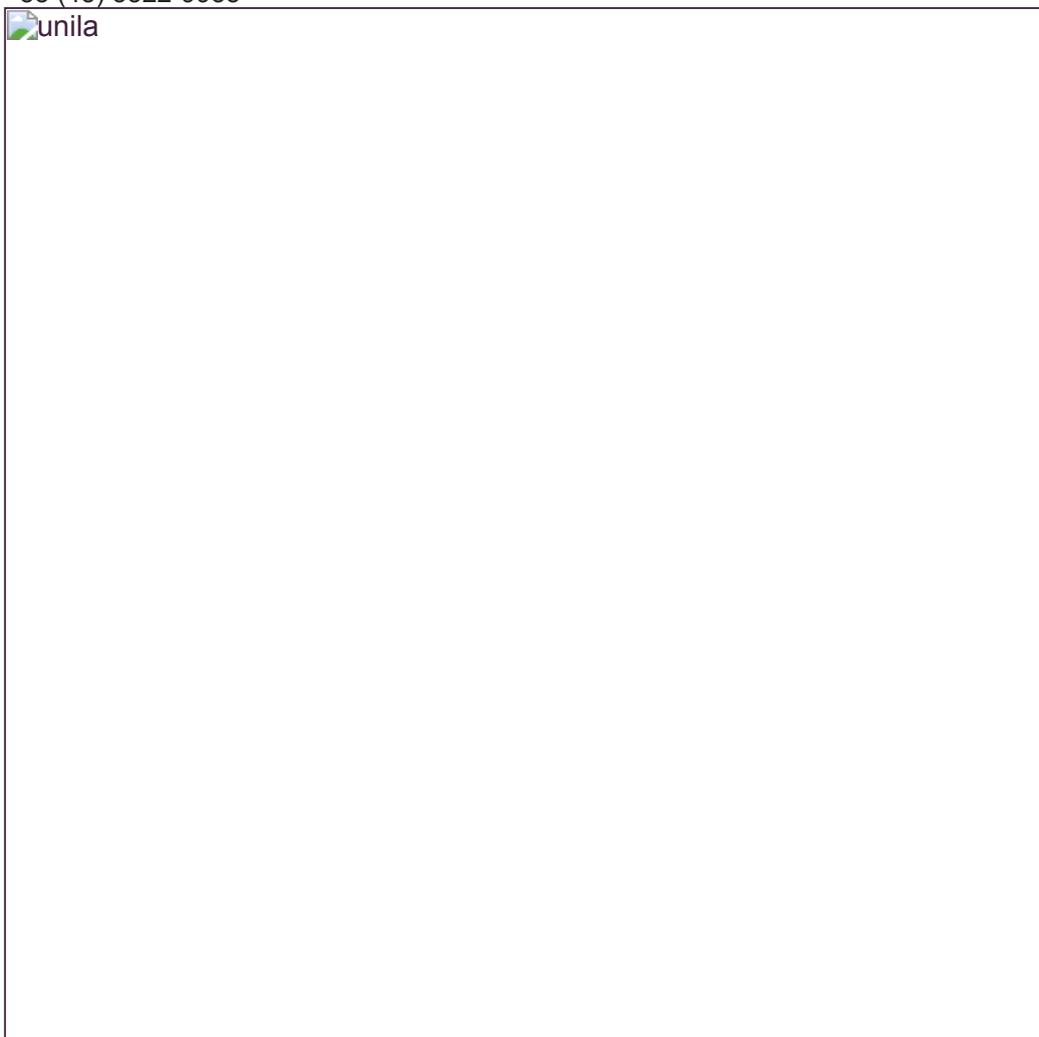
Segue em anexo modelo de relatório.

Atenciosamente;

Francielly Ponzio

Assistente em Administração - D.A. ILACVN
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e da Natureza
Unidade: Jd Universitário
+55 (45) 3522-9955

 unila





berinjela_jardim_universitario.png
20 KB



Emitido em 17/09/2024

CÓPIA DE E-MAIL Nº 29/2024 - ILACVN

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 17/09/2024 15:26)

LIGIA DA FRE WINKERT

CHEFE DE DEPARTAMENTO

DAILACVN (10.01.06.03.04.01)

Matrícula: ###502#3

Visualize o documento original em <https://sig.unila.edu.br/documentos/> informando seu número: 29, ano: 2024, tipo: **CÓPIA DE E-MAIL**, data de emissão: 17/09/2024 e o código de verificação: **d7bee65f2c**

RELATÓRIO FINAL DE ATIVIDADES: AFASTAMENTO DOCENTE
(PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* / PÓS-DOCTORADO)

Orientações:

- **O(a) servidor(a) deverá entregar relatório final e a documentação comprobatória até 30 (trinta) dias da data de retorno às atividades;**
- Os documentos comprobatórios necessários para prestação de contas estão mencionados no Item “Documentos Necessários para Finalização do Processo e Termo de Compromisso” constante neste modelo de relatório.
- O relatório deverá ser assinado digitalmente pelo(a) servidor(a) interessado(a) e supervisor(a) do Pós-Doutorado, se for o caso;
- **O relatório final será submetido à aprovação no Consuni;**
- O relatório deve conter o detalhamento de todas as atividades desenvolvidas durante o programa de pós-graduação ou pós-doutorado, conforme plano de atividades entregue juntamente com a solicitação de afastamento, e das ocorrências que afetaram o seu desenvolvimento com as devidas justificativas, bem como os documento(s) institucional(is) comprobatório(s) da efetiva participação.. No caso do pós-doutorado, devido às características distintas das atividades que podem ser realizadas, a ciência/anuência do supervisor servirá como comprovação;
- O processo deve conter todos os relatórios parciais necessários para o período, devidamente aprovados, semestralmente;
- Qualquer alteração no curso do afastamento deve ter sido informado imediatamente à chefia imediata, ao Departamento Administrativo do Instituto e à PROGEPE/DDPP para que fosse possível fornecer as devidas orientações, conforme a situação. As trocas de e-mails e os procedimentos realizados devem estar junto ao processo para análise e aprovação dos relatórios;
- Documentos em língua estrangeira deverão apresentar tradução, constando identificação do responsável;
- Após a aprovação do relatório final, o processo deverá ser enviado ao DDPP para análise e finalização do processo;
- A não entrega do relatório final à aprovação pelo CONSUNI poderá implicar em ressarcimento total do período usufruído.

Relatório nº :	Final	Ano:	2024
Servidor(a): Antonio Machado Felisberto Junior			
Processo nº: 23422.007039/2021-97			
Afastamento: () Mestrado (X) Doutorado () Pós-Doutorado			
(X) Relatório Final		Referente aos meses: 01/06/2021 a 31/01/2024	

Atividades: (alinhamento entre as atividades planejadas e realizadas, disciplinas cursadas, cursos, eventos científicos, exame de qualificação, alterações, ocorrências, etc..)
<p>Este relatório refere-se ao período de afastamento concedido (01/06/2021 a 31/01/2024) para a realização de Doutorado Interdisciplinar em Biociências e Saúde pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná. O afastamento foi solicitado com o objetivo de desenvolver uma pesquisa na área de ciências biológicas e saúde, especificamente voltada para os efeitos hepáticos e metabólicos da vagotomia em um modelo de obesidade induzida por dieta hiperlipídica, conforme previsto no plano de trabalho aprovado. No entanto foi por este servidor solicitada e autorizada (e-mails anexo – interrupção afastamento) a interrupção de meu afastamento das atividades docentes para realização de pós-graduação <i>stricto sensu</i> (doutorado), pois considerando que houve</p>

uma recente perda de colegas docentes na área acarretando sobrecarga de trabalho para os docentes do curso, a proximidade da visita de reconhecimento do curso de medicina junto ao MEC e a contribuição dada neste momento, foi possível realizar ajustes no cronograma de execução de meu processo de doutoramento sendo possível a realização das tarefas ainda pendentes sem a necessidade de maiores deslocamentos e por vários dias seguidos. O retorno foi autorizado a partir do dia 22/03/2023. A prorrogação do prazo para entrega deste foi aprovado na 45a. Reunião Ordinária do CONSUNI/ILACVN e recentemente solicitado a apresentação deste relatório e demais comprovações ao conselho o mais breve possível faltando apenas apresentar o documento comprobatório de defesa e conclusão do doutorado. Será anexado a este o termo de compromisso de apresentação do mesmo a PROGEPE, conforme orientações.

Atividades Realizadas Durante o Afastamento

Durante o afastamento, foram realizadas as seguintes atividades acadêmicas e científicas:

- **Disciplinas cursadas:**

- Seminários II
- Processo saúde-doença e modelos de atenção à saúde
- Formação Profissional e Prática em Docência no Ensino Superior
- Bioestatística Computacional
- Fisiologia das Doenças Metabólicas
- Escrita Acadêmica em inglês
- Métodos para estudos em Biologia Estrutural e Funcional
- Metodologia da Pesquisa
- Proficiência em língua estrangeira
- Exame de Qualificação

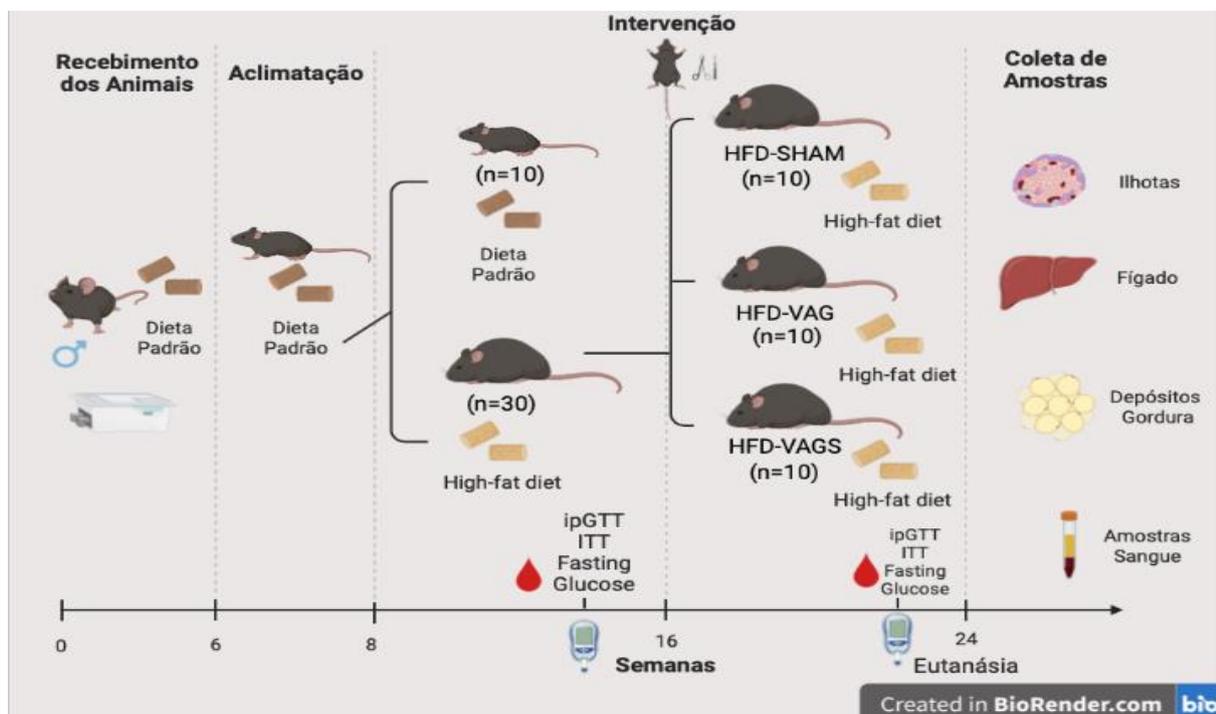
- **Demais atividades realizadas:** Foram desenvolvidas as seguintes atividades laboratoriais/experimentais durante o período e de acordo com o planejamento proposto:

* Planejamento, guarda, tratamento crônico e manutenção dos camundongos solicitados para o experimento junto ao Biotério Central da Unioeste, os quais foram mantidos em dois lotes. Os procedimentos com animais foram realizados no biotério setorial da Unioeste, e ao final do tratamento (5-6 meses para cada lote realizado), os animais foram submetidos aos procedimentos experimentais;

* Realização de experimentos funcionais in vivo com os grupos estudados – realização do teste de tolerância a glicose e o teste de sensibilidade a insulina para determinação da homeostase glicêmica conforme protocolo experimental.

- * Realização de diferentes intervenções cirúrgicas e conforme proposta do projeto de pesquisa sendo realizados diferentes tipos de vagotomia (vagotomia total subdiafragmática e vagotomia seletiva celíaca). Após este procedimento é realizado o acompanhamento pós-operatório permitindo a continuidade do processo;
- * Eutanásia e coleta de tecidos para pesagem e armazenamento em condições adequadas para posterior análises histológicas, dosagens proteicas e moleculares, conforme projeto de pesquisa enviado na requisição de afastamento docente e repetidos devido às dificuldades encontradas, sendo necessário repetir este processo por 2 vezes nos tempos já citados (5-6 meses para cada lote realizado);
- * Avaliação da composição corporal de cada animal, assim como coleta de sangue para avaliação bioquímica (perfil lipídico, glicose e insulina) realizada por meio de Kits comerciais específicos.
- * Avaliação da histoarquitetura do tecido hepático, assim como avaliação dos depósitos de gordura hepático e desenvolvimento de esteatose hepática. Ainda, realização da validação dos métodos supracitados e análise dos mesmos;
- * Isolamento do pâncreas endócrino dos animais e realização de experimentos de secreção de insulina em ex vivo, com quantificação deste hormônio através de parceria realizada com a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)/SP

Fluxograma abaixo representa a organização metodológica do trabalho



Estas e demais atividades estão detalhadas e seus protocolos descritos na tese anexa a este relatório e foram desenvolvidas de maneira presencial na Unioeste – Cascavel mesmo com as restrições impostas pela PANDEMIA DE COVID-19 e considerando condições particulares de restrições relacionadas a minhas comorbidades. As atividades propostas no cronograma foram realizadas de acordo com os relatórios parciais já apresentados.

* * Análise estatística de todos os dados obtidos durante o desenvolvimento do projeto

- **Submissão da pesquisa ao Comitê de Ética:** Aprovada conforme protocolo CEUA nº 22-20 da UNIOESTE.
- **Desenvolvimento da Pesquisa:** O ambiente obesogênico associado ao aumento da ingestão de alimentos calóricos e à redução da atividade física tem contribuído para a pandemia de obesidade. Diversas estratégias têm sido utilizadas no tratamento da obesidade como terapia dietética, farmacoterapia, cirurgia bariátrica e modulação do sistema nervoso autônomo. No entanto, o efeito do sistema nervoso parassimpático no desenvolvimento da obesidade e da esteatose hepática não foi explorado. Nesse sentido, camundongos C57BL6 foram expostos a dieta controle ou hiperlipídica (37,9% de gordura) por 8 semanas. Em seguida, os camundongos foram submetidos à vagotomia total subdiafragmática ou seletiva, e parâmetros metabólicos e corporais analisados após 8 semanas da intervenção cirúrgica. A vagotomia subdiafragmática total em camundongos com dieta rica em gordura reduz o peso corporal, melhora a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina, bem como os níveis plasmáticos de colesterol e triglicerídeos, resultando em redução nos depósitos de gordura hepática e desenvolvimento de esteatose. Esta também foi efetiva em aumentar os depósitos de tecido adiposo marrom, o que pode ter contribuído para uma melhora no metabolismo energético, por se tratar de um tecido termogênico. A vagotomia seletiva altera parcialmente os parâmetros supracitados, sem efeito no peso corporal ou na tolerância à glicose e sensibilidade à insulina, com efeito reduzido na esteatose hepática. Nesse sentido, parece que a modulação do sistema nervoso parassimpático poderia melhorar o metabolismo lipídico e glicídico em camundongos obesos. A pesquisa focou nos efeitos comparativos da vagotomia total subdiafragmática e da vagotomia seletiva celíaca em camundongos obesos, conforme o plano de trabalho inicial.

Por se tratar em um projeto de utiliza modelo animal crônico e considerando o estado de Pandemia de COVID-19, as restrições impostas no período, e que boa parte dos animais não foram entregues ao laboratório de experimentação nas condições solicitadas (idade e peso), houve importante prejuízo no desenvolvimento da obesidade neste modelo e nosso primeiro lote de experimentação não foi bem-sucedido, sendo necessário seu descarte e agendamento de produção de novo lote. Com isso, foi necessário um segundo lote de animais e após 6 meses a repetição de todo processo de indução da obesidade

por dieta hiperlipídica, constatação da obesidade, alterações na homeostase glicêmica, a intervenção cirúrgica e todos os experimentos foram repetidos. Felizmente o segundo lote de experimentação teve um melhor desempenho e desenvolvimento conforme o esperado para a metodologia aplicada, e as amostras e tecidos coletados de forma satisfatória o que permitiu o desenvolvimento das análises propostas na metodologia do projeto de pesquisa e de acordo com os padrões do laboratório. Estas análises envolveram o acompanhamento dos parâmetros biométricos e metabólicos dos animais, além da análise de amostras hepáticas, tecido adiposo e plasma para avaliação do impacto das intervenções cirúrgicas sobre a obesidade e as suas comorbidades, assim como parcerias com outras instituições para conclusão das análises e produção dos dados.

- **Resultados:** O sistema nervoso parassimpático está envolvido na homeostase energética, embora os mecanismos exatos ainda não estejam totalmente entendidos. No presente estudo demonstramos pela primeira vez que a vagotomia total subdiafragmática, após instalação da obesidade, reverte os efeitos deletérios desta doença na morfologia do Tecido Adiposo Marrom e fígado, reduzindo os níveis de esteatose hepática mesmo seguindo com a ingestão de dieta rica em gordura. Além disso, é importante notar que os estoques de gordura corporal foram maiores em camundongos vagotomizados. Portanto, nosso trabalho no campo da ciência básica experimental contribui para a compreensão do papel do nervo vago na fisiopatologia da obesidade, embora os mecanismos moleculares sejam ainda não totalmente compreendidos. Os resultados obtidos indicam que a vagotomia total tem impactos significativos na redução de peso e melhora dos parâmetros metabólicos nos camundongos, enquanto a vagotomia seletiva apresenta resultados mais modestos. Esses achados sugerem que o nervo vago pode desempenhar um papel no desenvolvimento da obesidade, na homeostase da glicose, nos níveis lipídicos, na esteatose e na Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em resposta a dietas ricas em gordura. Este estudo fornece novos insights sugerindo que a vagotomia subdiafragmática total e celíaca podem ter potencial terapêutico para a prevenção e tratamento da obesidade. No entanto, é importante notar que estes resultados foram observados em camundongos, e são necessárias mais pesquisas para determinar se os efeitos semelhantes seriam observados em outros roedores e humanos. Estes dados são detalhados nos artigos produzidos e na tese apresentada. Ainda, na busca de se esclarecer o papel do nervo vago na fisiopatologia da obesidade em humanos e a relação com os dados encontrados neste projeto, iniciou-se uma revisão integrativa a respeito do tema. Tal revisão encontra-se em fase final de redação.

- **Progresso da Tese**

A tese intitulada "**Estudo comparativo dos efeitos hepáticos e metabólicos da vagotomia total subdiafragmática e da vagotomia celíaca em modelo de obesidade induzida por dieta rica em lipídios**" encontra-se concluída e anexada a este relatório. Contudo, para a defesa do doutorado no programa de Biociências da UNIOESTE é necessário o aceite para publicação de ao menos um artigo. Neste sentido, dois artigos já foram submetidos a revistas indexadas e encontram-se em fase de revisão e outro artigo de revisão integrativa está em fase final de produção para envio próximo:

Artigo 1

Submissão do artigo intitulado “ Vagotomy improves brown adipose tissue morphology and reduces steatosis in obese mice” na revista Experimental Biology and Medicine Physiology and Pathophysiology.

Data de submissão: 07/04/2024

Resposta da revista: 02/10/2024

O artigo encontra-se em fase de nova submissão na revista “*Experimental physiology*”

internal-myfrontiers.ebm-journal.org/my-frontiers/overview

EBM All articles Submit your research Search My account

MY ACCOUNT

OVERVIEW MY SUBMISSIONS MY INBOX MY INVOICES

Antonio Machado Felisberto Junior
Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, Brazil
Society For Experimental Biology And Medicine member since: 10 Apr 2024

Available (In the office)

My Editor Roles
No editorial roles in society for experimental biology and medicine yet.

My manuscript tracking

In Preparation Initial Validation **Authoring 1** Editorial Assignment Independent Review Interactive Review Review Finalized Final Validation

Authoring

Vagotomy improves brown adipose tissue morphology and reduces steatosis in obese mice

Antonio Machado Felisberto Junior, Andresa Jesica Zamoner, Jean Francisco Vettorazzi, Vanessa Cristina De Souza Melo, Izadora Redivo, Amanda Gotz Lopes, Joseane Morari, Rosane Aparecida Ribeiro, Paulo Roberto Ribeiro, Antonio Carlos Boschero

View all my Submissions Go to Review Forum

ebm-journal.org/my-frontiers/submissions

EBM All articles Submit your research Search My account

MY ACCOUNT

OVERVIEW **MY SUBMISSIONS** MY INBOX MY INVOICES

My Submissions

Search by title or ID Status: All Article types: All

1 All 0 In Preparation 0 Initial Validation 1 Editorial Assignment 0 Independent Review 0 Interactive Review 0 Review Finalized 0 Accepted 0 Published 0 Rejected 0 Deleted

Editorial Assignment
Original Research

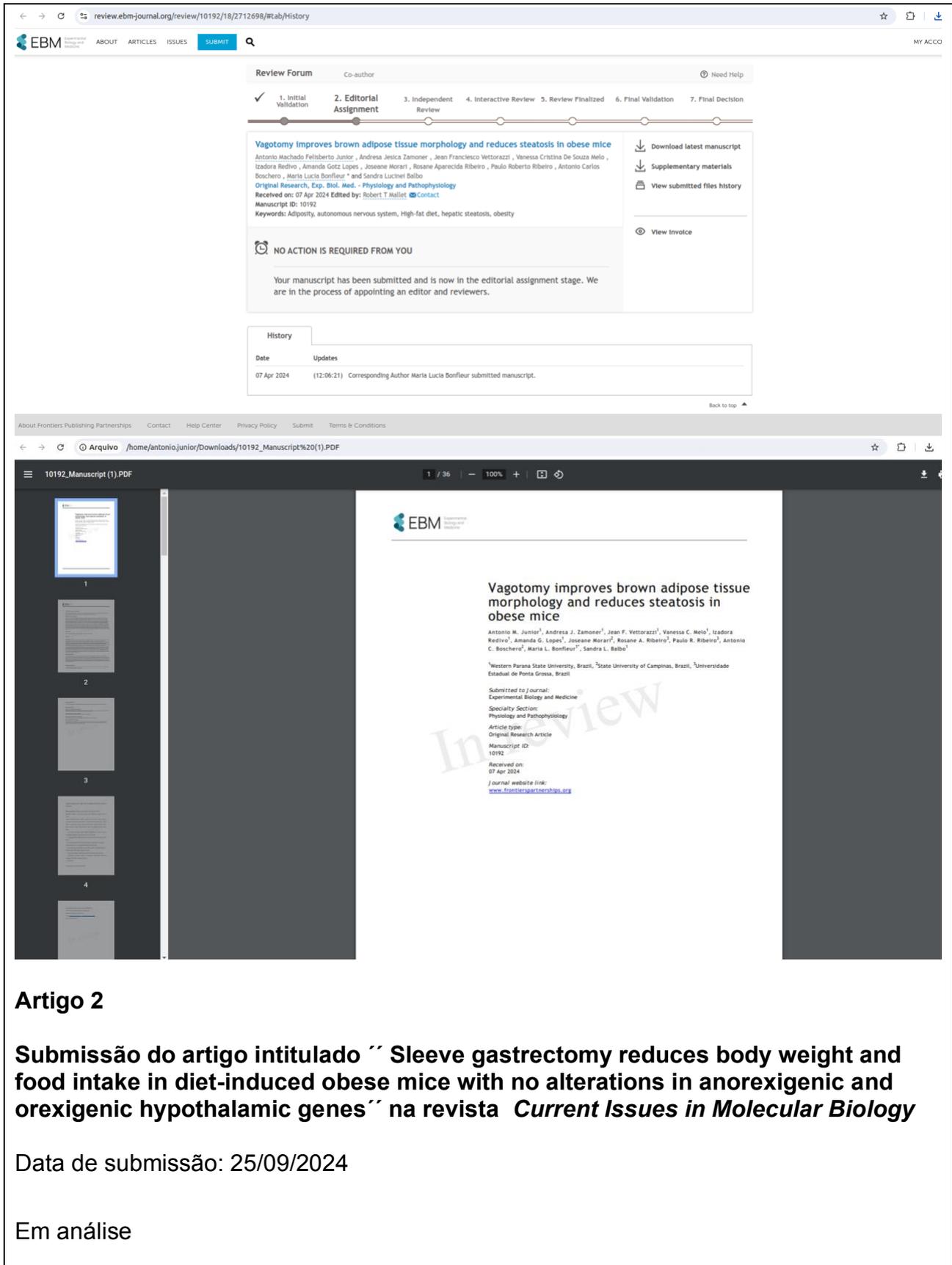
Vagotomy improves brown adipose tissue morphology and reduces steatosis in obese mice

Antonio Machado Felisberto Junior, Andresa Jesica Zamoner, Jean Francisco Vettorazzi, Vanessa Cristina De Souza Melo, Izadora Redivo, Amanda Gotz Lopes, Joseane Morari, Rosane Aparecida Ribeiro, Paulo Roberto Ribeiro, Antonio Carlos Boschero, Maria Lucia Bonifleur and Sandra Lucinei Balbo

Experimental Biology and Medicine
Physiology and Pathophysiology

Submitted on 07/04/2024 Editorial Assignment on 10/04/2024

Go to Review Forum



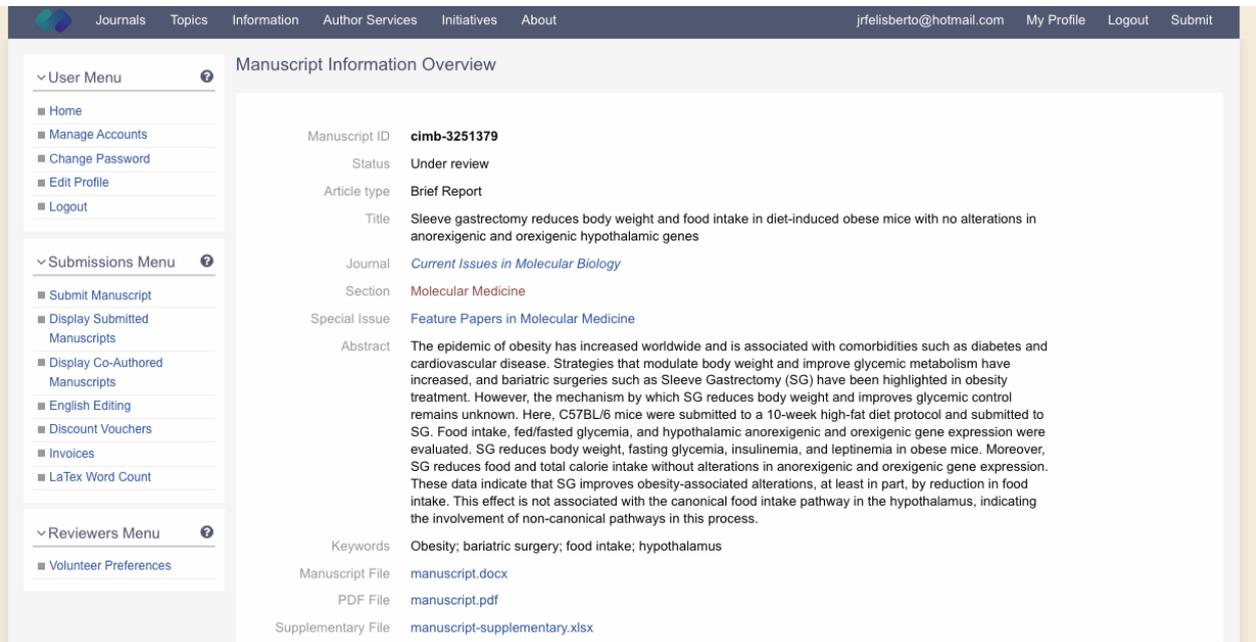
The image shows two screenshots from a web browser. The top screenshot is the submission status page for a manuscript on the EBM journal website. The status is '2. Editorial Assignment'. The article title is 'Vagotomy improves brown adipose tissue morphology and reduces steatosis in obese mice'. The authors listed are Antonio Machado Felisberto Junior, Andressa Jessica Zamoner, Jean Francisco Vettorazzi, Vanessa Cristina De Souza Melo, Izadora Redivo, Amanda Gotz Lopes, Joseane Morari, Rosane Aparecida Ribeiro, Paulo Roberto Ribeiro, Antonio Carlos Boschero, Maria Lucia Bonfleur, and Sandra Lucinei Balbo. The manuscript ID is 10192. A 'History' table shows the submission on 07 Apr 2024 at 12:06:21 by Corresponding Author Maria Lucia Bonfleur. The bottom screenshot shows a PDF preview of the manuscript, displaying the title, authors, and journal information.

Artigo 2

Submissão do artigo intitulado “ Sleeve gastrectomy reduces body weight and food intake in diet-induced obese mice with no alterations in anorexigenic and orexigenic hypothalamic genes” na revista *Current Issues in Molecular Biology*

Data de submissão: 25/09/2024

Em análise



The screenshot shows a web interface for a manuscript submission system. The top navigation bar includes 'Journals', 'Topics', 'Information', 'Author Services', 'Initiatives', and 'About'. The user's email 'jrfelisberto@hotmail.com' and options for 'My Profile', 'Logout', and 'Submit' are visible. The main content area is titled 'Manuscript Information Overview' and displays the following details:

- Manuscript ID:** cimb-3251379
- Status:** Under review
- Article type:** Brief Report
- Title:** Sleeve gastrectomy reduces body weight and food intake in diet-induced obese mice with no alterations in anorexigenic and orexigenic hypothalamic genes
- Journal:** *Current Issues in Molecular Biology*
- Section:** Molecular Medicine
- Special Issue:** Feature Papers in Molecular Medicine
- Abstract:** The epidemic of obesity has increased worldwide and is associated with comorbidities such as diabetes and cardiovascular disease. Strategies that modulate body weight and improve glycemic metabolism have increased, and bariatric surgeries such as Sleeve Gastrectomy (SG) have been highlighted in obesity treatment. However, the mechanism by which SG reduces body weight and improves glycemic control remains unknown. Here, C57BL/6 mice were submitted to a 10-week high-fat diet protocol and submitted to SG. Food intake, fed/fasted glycemia, and hypothalamic anorexigenic and orexigenic gene expression were evaluated. SG reduces body weight, fasting glycemia, insulinemia, and leptinemia in obese mice. Moreover, SG reduces food and total caloric intake without alterations in anorexigenic and orexigenic gene expression. These data indicate that SG improves obesity-associated alterations, at least in part, by reduction in food intake. This effect is not associated with the canonical food intake pathway in the hypothalamus, indicating the involvement of non-canonical pathways in this process.
- Keywords:** Obesity; bariatric surgery; food intake; hypothalamus
- Manuscript File:** manuscript.docx
- PDF File:** manuscript.pdf
- Supplementary File:** manuscript-supplementary.xlsx



*current issues in
molecular biology*



Brief report

Sleeve gastrectomy reduces body weight and food intake in diet-induced obese mice with no alterations in anorexigenic and orexigenic hypothalamic genes

Outro artigo de revisão esta em fase de finalização para submissão na revista “ Revista Varia Scientia – Ciências da Saúde”, intitulado: PAPEL DO NERVO VAGO NA MELHORA METABÓLICA APÓS DIFERENTES PROCEDIMENTOS BARIÁTRICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

Uma vez que dois artigos se encontram em fase de revisão/resposta, e outro artigo será submetido para avaliação, espera-se a realização da defesa da tese até o mês de dezembro de 2024.

Em acordo com minha orientadora, a Profa. Dra. Sandra Lucinei Balbo foi solicitado prorrogação do prazo para defesa a partir das situações já aqui citadas e tão logo seja

aceito qualquer um dos artigos enviados, brevemente iremos agendar a defesa e apresentar os documentos comprobatórios da mesma. Cabe lembrar que já foi vencida e etapa da Qualificação e cumprimento das demais exigências do programa.

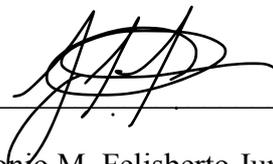
Benefícios para a UNILA

O período de afastamento foi fundamental para a qualificação docente, permitindo o desenvolvimento de novas competências em pesquisa na área de saúde, com foco em metodologias experimentais aplicadas à obesidade. Tal formação possibilitará a integração desses conhecimentos às atividades de ensino e pesquisa da UNILA, beneficiando diretamente o curso de medicina e as áreas correlatas.

Considerações Finais

Apesar dos atrasos ocorridos devido a elementos de natureza diversa e já apresentadas, consideramos que o afastamento cumpriu seus objetivos de capacitação em nível de doutorado, conforme o plano de desenvolvimento institucional da UNILA. A conclusão da tese e os artigos resultantes contribuirão significativamente para a área de biociências e saúde. Agradeço a UNILA e ao ILACVN e Curso de Medicina pela oportunidade formativa e desenvolvimento pessoal e profissional proporcionado pelo afastamento concedido e progressão em minha carreira docente.

Sem mais para o momento, firmo o presente relatório final de atividades.



Antonio M. Felisberto Junior

Docente

SIAPE 2140244

Resolução	Stricto Sensu e Pós-doutorado
Nº 035/2021*	Artigos 16, 17 e 18
*O conteúdo dos relatórios, documentos comprobatórios, os encaminhamentos, aprovações e disseminações deverão atender ao disposto na Resolução Consun 35/2021.	
*Disponível na página do DDPP: Desenvolvimento Profissional e Pessoal	

DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA FINALIZAÇÃO DO PROCESSO E TERMO DE COMPROMISSO

Além dos relatórios parciais (semestrais) devidamente aprovados e deste relatório final, os documentos necessários para finalização do processo são: Ata de Defesa, Diploma e Cópia ou o link de acesso ao trabalho (dissertação de mestrado, tese de doutorado ou documento do estágio pós-doutoral) no repositório institucional (se for o caso).

Caso já possua o(s) documento(s) mencionados e tenha juntado ao processo, desconsidere.

~~Documentos pendentes de entrega para finalização do processo:~~

Assinale os documentos pendentes para finalização do processo e respectivo termo de compromisso de entrega.

(x) **Ata de Defesa. Termo de Compromisso:** Comprometo-me a apresentar ao Departamento de Desenvolvimento Profissional e Pessoal – DDPP a Ata de Defesa do Programa *Stricto Sensu* no qual cursei, imediatamente após sua realização. Previsão da data de defesa: dezembro de 2024. (Assinale caso não tenha sido entregue ou caso já possua o diploma).

(x) **Diploma. Termo de Compromisso:** Após a entrega da Ata de Defesa ao DDPP, comprometo-me a anexar ao processo o termo de compromisso de entrega do Diploma (modelo disponível na página do DDPP), no prazo máximo de 12 meses após a data de defesa da dissertação ou da tese. (Assinale caso não tenha sido entregue).

(x) **Cópia ou o link de acesso ao repositório institucional do trabalho final aprovado.** Termo de Compromisso: Comprometo-me a apresentar ao DDPP a cópia ou o link de acesso ao trabalho no repositório institucional (dissertação de mestrado, tese de doutorado ou documento do estágio pós-doutoral), imediatamente após a entrega do documento. (Assinale caso não tenha sido entregue ou informado).

**No caso de Afastamento fora do País (realizado em instituição estrangeira).
Documentos pendentes de entrega para finalização do processo:**

Assinale apenas os documentos pendentes, no caso de Programa *Stricto Sensu* realizado em instituição estrangeira.

Informe os documentos pendentes para finalização do processo e respectivo termo de compromisso de entrega.

() **Documento comprobatório do reconhecimento do Diploma. Termo de Compromisso:** Comprometo-me a apresentar ao DDPP o documento comprobatório do reconhecimento do Diploma do Programa *Stricto Sensu*, no prazo máximo de 12 meses, a contar da data de expedição do diploma.

() **Diploma revalidado. Termo de Compromisso:** Comprometo-me a apresentar ao DDPP o Diploma revalidado, no prazo máximo de 12 meses, a contar a partir da data do pedido de reconhecimento do diploma.

AValiação DA AÇÃO DE DESENVOLVIMENTO

* Avaliação extraída do guia disponibilizado pelo Sistema de Pessoal Civil da Administração Federal - SIPEC.

Avaliação de efetividade – grau de atendimento da necessidade: Esta avaliação de efetividade tem por objetivo identificar se o problema de desempenho que originou a necessidade de desenvolvimento foi resolvido.

(x) **Necessidade atendida integralmente:** Foi possível aprender no nível (esforço) e o conteúdo (objeto) que precisava, conseguiu desenvolver a capacidade esperada (capacidade humana) para seu desempenho profissional E entrega com o efeito positivo pretendido para a organização (resultado organizacional).

() **Necessidade atendida parcialmente:** Foi possível aprender no nível (esforço) e o conteúdo (objeto) que precisava E conseguiu desenvolver a capacidade esperada (capacidade humana) para seu desempenho profissional.

() **Necessidade atendida limitadamente:** Foi possível aprender no nível (esforço) e o conteúdo (objeto) que precisava.

() **Necessidade não atendida:** A aprendizagem necessária, a capacidade esperada e o efeito positivo pretendido não foram alcançados.

Avaliação de execução (fornecedor): Avalie a satisfação com a solução de desenvolvimento implementada pelo fornecedor (instituição que ofertou a ação).

- () Muito Insatisfeito.
() Insatisfeito.
() Satisfeito.
() Muito Satisfeito.

APROVAÇÃO DO RELATÓRIO FINAL*

***Relatório final: Aprovação pelo Consuni. (O servidor deverá entregar relatório final e a documentação comprobatória até 30 (trinta) dias da data de retorno às atividades).**

***Deverá ser incluído nos autos a ata de aprovação do relatório pela instância cabível.**

- O relatório final deverá ser submetido ao CONSUNI, por meio de sua Secretaria, para que o/a presidente deste colegiado faça a designação de relator para fazer a relatoria do processo de afastamento que deverá ser aprovada pelo CONSUNI.

- O/a relator/a do processo deve ser:

- docente com nível de qualificação no mínimo equivalente ao do curso sendo realizado;
- Para avaliação dos relatórios semestral e final, assim como a relatoria do processo, referentes a afastamento para realização de estágio pós-doutoral, poderão ser feitos por docentes com titulação mínima de doutorado.

Após a inserção da documentação necessária e aprovações pelas devidas instâncias, o processo deverá ser encaminhado ao DDPP/PROGEPE.

Ressarcimento: Resolução nº35/2021, Art. 22.

O relatório deverá ser assinado digitalmente pelo(a) servidor(a) interessado(a).



Emitido em 07/10/2024

RELATÓRIO - AFASTAMENTO STRICTO SENSU / PÓS-DOCTORADO Nº 1/2024 - ILACVN

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 07/10/2024 16:05)
ANTONIO MACHADO FELISBERTO JUNIOR
PROFESSOR DO MAGISTÉRIO SUPERIOR
PROGRAD (10.01.05.17)
Matrícula: ###402#4

Visualize o documento original em <https://sig.unila.edu.br/documentos/> informando seu número: **1**, ano: **2024**, tipo: **RELATÓRIO - AFASTAMENTO STRICTO SENSU / PÓS-DOCTORADO**, data de emissão: **07/10/2024** e o código de verificação: **b630af998c**



unioeste

Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Reitoria

CNPJ 78.680.337/0001-84

Rua Universitária, 1619, Jardim Universitário

Tel.: (45) 3220-3000 - Fax: (45) 3225-4590 - www.unioeste.br

CEP: 85819-110 - Cx. P.: 701

Cascavel - PARANÁ



DECLARAÇÃO

Declaramos que o(a) aluno(a) **ANTONIO MACHADO FELISBERTO JUNIOR**, portador(a) do RG N°: 7.647.930-5 está **MATRICULADO** no **Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde - Doutorado - Área de Concentração: Biologia, processo saúde-doença e políticas de saúde, Linha de Pesquisa: Fatores que influenciam a morfofisiologia orgânica** reconhecido pela Portaria Ministerial Não informado.

Cascavel, 22 de maio de 2023.



unioeste

Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Reitoria

CNPJ 78.680.337/0001-84

Rua Universitária, 1619, Jardim Universitário

Tel.: (45) 3220-3000 - Fax: (45) 3225-4590 - www.unioeste.br

CEP: 85819-110 - Cx. P.: 701

Cascavel - PARANÁ



PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO

Histórico Escolar

Campus de Cascavel

Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde - Doutorado

Área de Concentração: Biologia, processo saúde-doença e políticas de saúde

Linha de Pesquisa: Fatores que influenciam a morfofisiologia orgânica

Reconhecido pela Portaria: null

Nome: Antonio Machado Felisberto Junior

Matrícula: 28989

RA: 184134

01 - Dados Pessoais

CPF: 03861684900

RG: 7.647.930-5

Org. Exp.: IIPR

Nascimento: 17/06/1982

Naturalidade: Curitiba/PR

Sexo: Masculino

Nacionalidade: brasileira

02 - Escolaridade Anterior

Graduação

Curso: Ciências Biológicas

Ano de Conclusão: 2004

Localidade: Cascavel/PR.

Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE

Mestrado

Curso: Ciências Biológicas

Ano de Conclusão: 2008

Localidade:

Instituição: Universidade Estadual de Maringá - UEM

03 - Ingresso e Conclusão do Doutorado

PPP: Resolução nº 141/2019-CEPE

Data da Matrícula: 03/03/2020

Data Conclusão/Defesa Doutorado: Não concluído

Orientador(a) Dr(a): Sandra Lucinei Balbo

Título obtido: Não Concluído

Título da Tese: AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS METABÓLICOS EM CAMUNDONGOS OBESOS POR DIETÁ HIPERLIPÍDICA SUBMETIDOS A VAGOTOMIA TOTAL SUBDIAFRAGMÁTICA E A VAGOTOMIA CELÍACA

Emitido em 25/05/2023 às 15h47 Identificador: BOM1F.5JU05.4ZM57.Y4END.A4IJ

A autenticidade do documento poderá ser confirmada em <https://www.unioeste.br/documentos/validar>

**unioeste**Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Reitoria

CNPJ 78.680.337/0001-84

Rua Universitária, 1619, Jardim Universitário

Tel.: (45) 3220-3000 - Fax: (45) 3225-4590 - www.unioeste.br

CEP: 85819-110 - Cx. P.: 701

Cascavel - PARANÁ

**PARANÁ**
GOVERNO DO ESTADO

Nome: Antonio Machado Felisberto Junior

Matrícula: 28989

RA: 184134

04 - Atividades Realizadas

DISCIPLINAS CURSADAS - Atividades Obrigatórias

Atividade	Data/Período	Crédito	Carga Horária	% de Frequência	Conceito	Resultado
348	Proficiência em língua estrangeira	2019/2				Aprovado
334	Metodologia da pesquisa	2020/1	4	60	A	Aprovado
2014	Processo saúde-doença e modelos de atenção à saúde	2020/2	3	45	A	Aprovado
2016	Formação profissional e prática em docência no ensino superior	2021/1	4	60	A	Aprovado
2092	Seminários II	2021/1	3	45	A	Aprovado
349	Exame de qualificação	2022/2				Aprovado
Total		14	210			

DISCIPLINAS CURSADAS - Atividades Eletivas

Atividade	Data/Período	Crédito	Carga Horária	% de Frequência	Conceito	Resultado
**A9905	Métodos para estudos em Biologia Estrutural e Funcional	2019/1	4	60	A	Aproveitamento
**A9904	Escrita Acadêmica em Inglês	2020/1	4	60	B	Aproveitamento
2088	Fisiologia de doenças metabólicas	2021/1	4	60	A	Aprovado
2011	Bioestatística computacional	2021/2	4	60	A	Aprovado
Total		16	240			

05 - Aproveitamento

Código	Programa onde foi realizada a Disciplina	Observações
**A9904:	Disciplina cursada como aluno especial no Doutorado UFPR Memorando 42/2022 - PPG-BCS	
**A9905:	Disciplina cursada como aluno especial no Mestrado UNIOESTE Memorando 42/2022 - PPG-BCS	

06 - Situação**Situação do Discente: Matriculado**

	Exigido	Cumprido
Total de crédito:	70	30
Total carga horária:	1050 h/a	450 h/a



unioeste

Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Reitoria

CNPJ 78.680.337/0001-84

Rua Universitária, 1619, Jardim Universitário

Tel.: (45) 3220-3000 - Fax: (45) 3225-4590 - www.unioeste.br

CEP: 85819-110 - Cx. P.: 701

Cascavel - PARANÁ



Nome: Antonio Machado Felisberto Junior

Matrícula: 28989

RA: 184134

07 - Sistema de Avaliação e Promoção

A frequência mínima exigida nas disciplinas é de 75% (setenta e cinco por cento).

Conceitos:

A - Excelente	(90 - 100)	- Com direito a créditos
B - Bom	(80 - 89)	- Com direito a créditos
C - Regular	(70 - 79)	- Com direito a créditos
D - Deficiente	(0 - 69)	- Sem direito a créditos
I - Incompleto		

08 - Observações

Proficiência em Língua

Cascavel, PR, 25 de maio de 2023

Emitido em **25/05/2023** às **15h47** Identificador: **BOM1F.5JU05.4ZM57.Y4END.A4IJ**

A autenticidade do documento poderá ser confirmada em <https://www.unioeste.br/documentos/validar>

Zimbra

antonio.junior@unila.edu.br

Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

De : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Sex, 26 de mai de 2023 15:10

Assunto : Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Para : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

Olá, boa tarde

Recebido e inserido no SIPAC para sua assinatura.

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

3522 - 9959



De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Para: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Enviadas: Quinta-feira, 25 de maio de 2023 15:51:38
Assunto: Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Boa tarde!
Envio relatório atualizado e com a devidas comprovações.
Obrigado
At.te

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3529-2857 / (45) 99135-9969



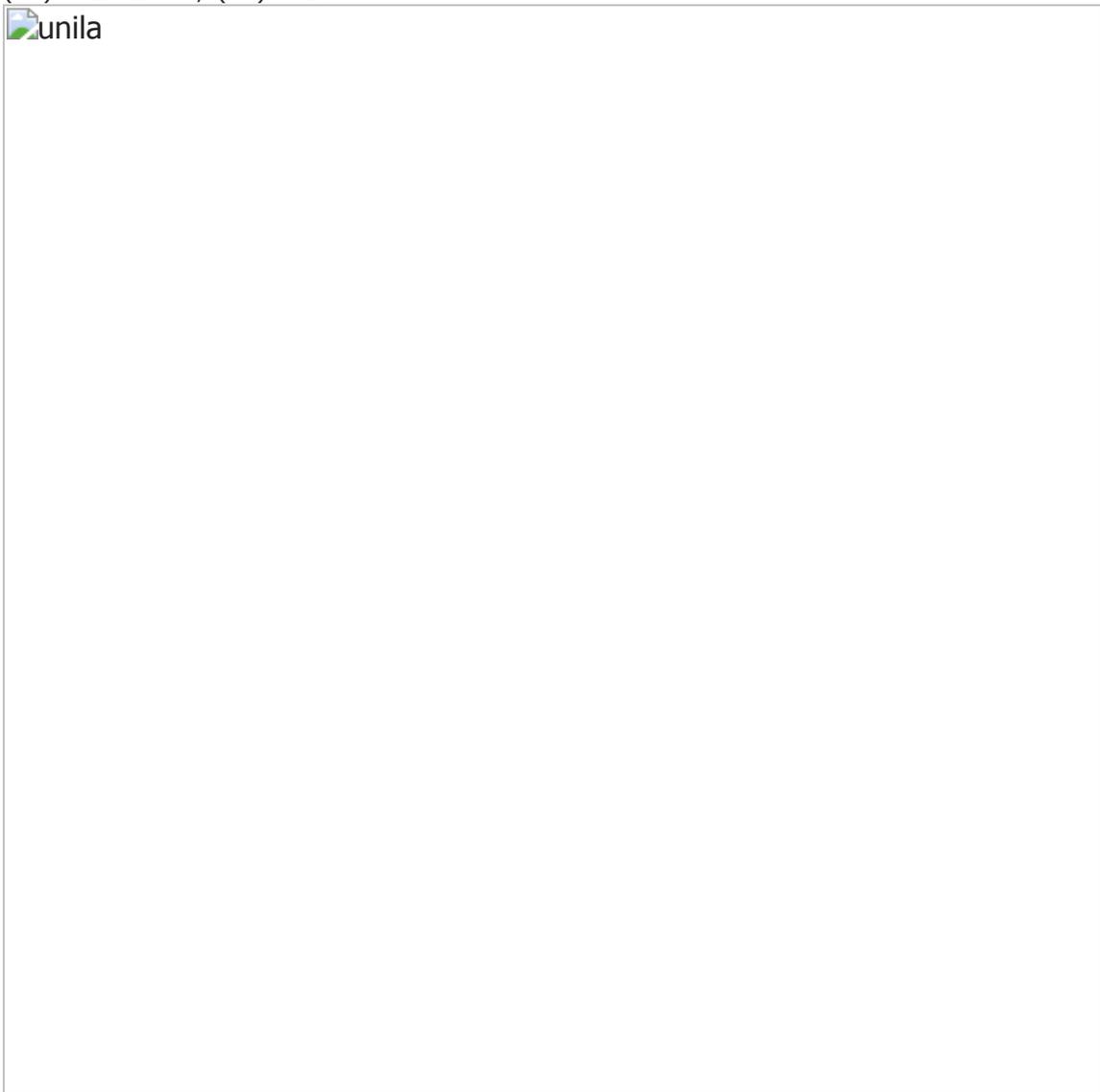
De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Para: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Enviadas: Segunda-feira, 22 de maio de 2023 14:38:31
Assunto: Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Boa tarde!
Segue comprovante de matrícula atualizado e parte do manuscrito do artigo, que está em fase de revisão para ser submetido a revista na sequência. Após submetido o comprovante poderá ser enviado, caso necessário.
Obrigado

At.te

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3529-2857 / (45) 99135-9969

 unila



De : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

Qui, 25 de mai de 2023 15:51

 4 anexos

Assunto : Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Para : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Boa tarde!

Envio relatório atualizado e com a devidas comprovações.

Obrigado

At.te

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3529-2857 / (45) 99135-9969



De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Para: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Enviadas: Segunda-feira, 22 de maio de 2023 14:38:31

Assunto: Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Boa tarde!

Segue comprovante de matrícula atualizado e parte do manuscrito do artigo, que está em fase de revisão para ser submetido a revista na sequência. Após submetido o comprovante poderá ser enviado, caso necessário.

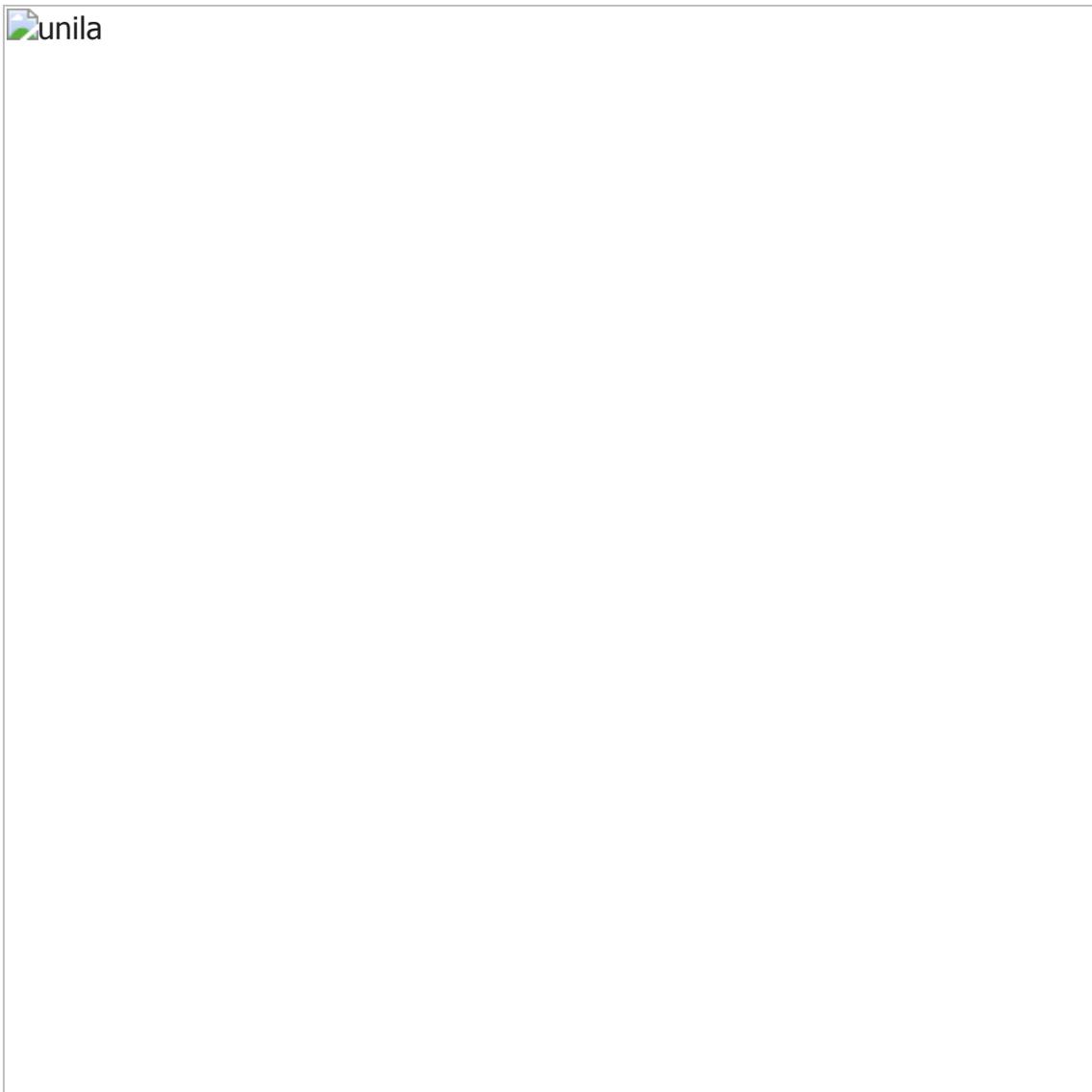
Obrigado

At.te

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente

Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN

(45) 3529-2857 / (45) 99135-9969



 **Relatório semstral 2023-1 Antonio M F JR.odt**
80 KB

 **Artigo 1 Antonio.pdf**
234 KB

 **Relatorio_rlt_948 (1).pdf**
115 KB

 **Relatorio_rlt_1005.pdf**
252 KB

De : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

Seg, 22 de mai de 2023 14:38

 2 anexos

Assunto : Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Para : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Boa tarde!

Segue comprovante de matrícula atualizado e parte do manuscrito do artigo, que está em fase de revisão para ser submetido a revista na sequência. Após submetido o comprovante poderá ser enviado, caso necessário.

Obrigado

At.te

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3529-2857 / (45) 99135-9969

 unila

De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Enviadas: Sexta-feira, 19 de maio de 2023 16:10:09
Assunto: Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Olá

Poderia mandar as comprovações das atividades listadas ? pode ser a primeira página do artigo / submissão e o comprovante de matrícula atualizado.

aguardo

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

3522 - 9959



 **Relatorio_rlt_948.pdf**
115 KB

 **Artigo 1 Antonio.pdf**
234 KB

De : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Sex, 19 de mai de 2023 16:10

Assunto : Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Para : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

Olá

Poderia mandar as comprovações das atividades listadas ? pode ser a primeira página do artigo / submissão e o comprovante de matrícula atualizado.

aguardo

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

3522 - 9959



De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Para: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Enviadas: Sexta-feira, 19 de maio de 2023 14:03:59

Assunto: Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Boa tarde!

Anexo o relatório do período solicitado para continuidade do processo.

Quaisquer dúvidas ou maiores informações coloco-me à disposição.

At.te

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente

Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN

(45) 3529-2857 / (45) 99135-9969



De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Enviadas: Quinta-feira, 18 de maio de 2023 14:53:40
Assunto: Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Boa tarde

Considerando que após os procedimentos de interrupção do afastamento, seu processo retornou para continuidade em 28/04/2023, reforça-se a necessidade do relatório final, visto que de acordo com a Resolução 35/2021/Consun:

Art. 18. O/a servidor/a deverá entregar relatório final até 30 (trinta) dias após o seu retorno às atividades.

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

3522 - 9959



De : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

Sex, 19 de mai de 2023 14:03

 1 anexo

Assunto : Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Para : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Boa tarde!

Anexo o relatório do período solicitado para continuidade do processo.

Quaisquer dúvidas ou maiores informações coloco-me à disposição.

At.te

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3529-2857 / (45) 99135-9969



De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Enviadas: Quinta-feira, 18 de maio de 2023 14:53:40
Assunto: Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Boa tarde

Considerando que após os procedimentos de interrupção do afastamento, seu processo retornou para continuidade em 28/04/2023, reforça-se a necessidade do relatório final, visto que de acordo com a Resolução 35/2021/Consun:

Art. 18. O/a servidor/a deverá entregar relatório final até 30 (trinta) dias após o seu retorno às atividades.

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

3522 - 9959



Relatório semstral 2023-1 Antonio M F JR.odt

56 KB

De : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

Sex, 19 de mai de 2023 09:51

Assunto : Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Para : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Olá!

Enviarei ainda hoje, desculpe.

Obrigado

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3529-2857 / (45) 99135-9969



De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Enviadas: Quinta-feira, 18 de maio de 2023 14:53:40
Assunto: Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Boa tarde

Considerando que após os procedimentos de interrupção do afastamento, seu processo retornou para continuidade em 28/04/2023, reforça-se a necessidade do relatório final, visto que de acordo com a Resolução 35/2021/Consun:

Art. 18. O/a servidor/a deverá entregar relatório final até 30 (trinta) dias após o seu retorno às atividades.

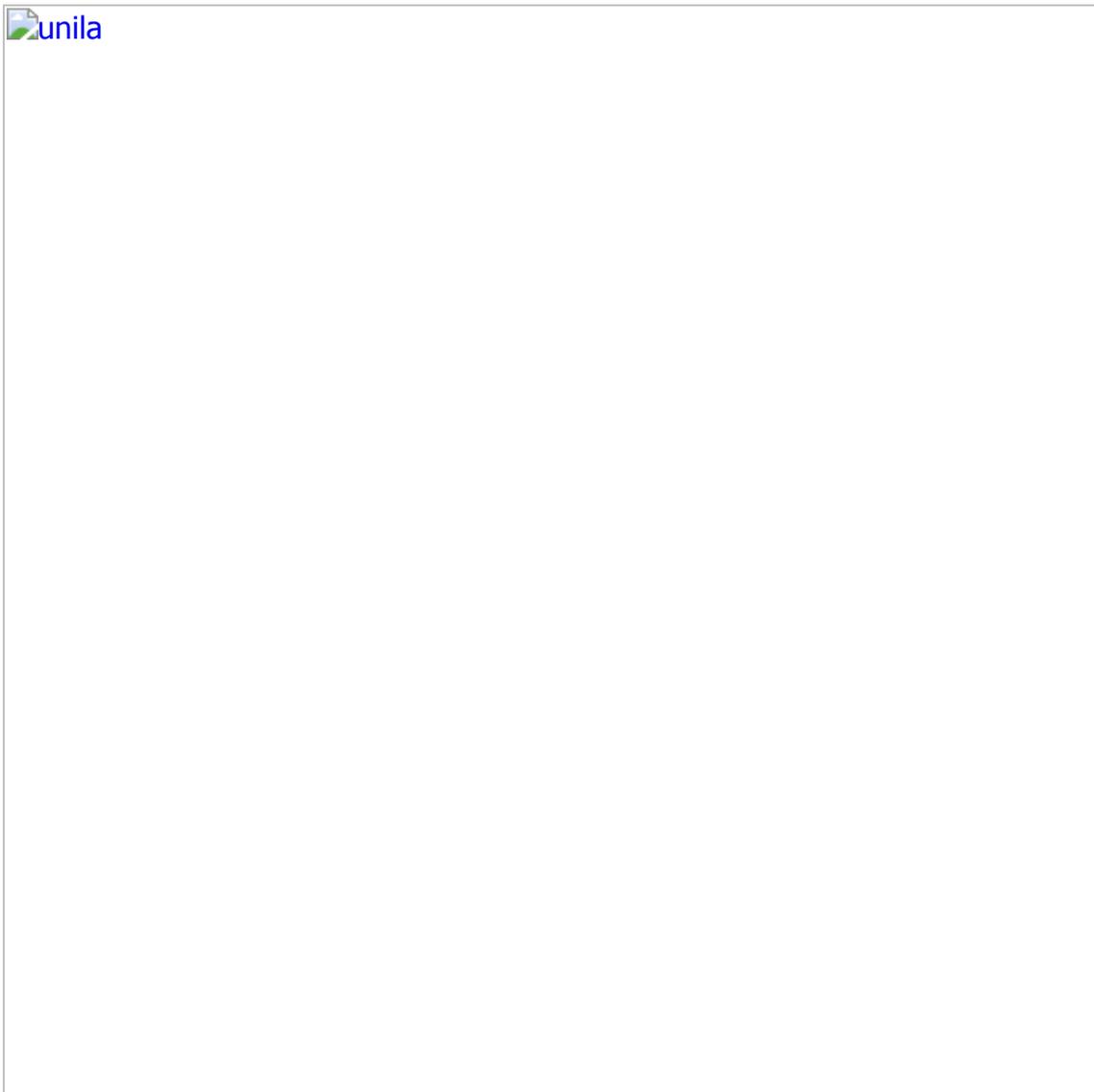
grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

3522 - 9959



De : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Qui, 18 de mai de 2023 14:53

Assunto : Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Para : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

Boa tarde

Considerando que após os procedimentos de interrupção do afastamento, seu processo retornou para continuidade em 28/04/2023, reforça-se a necessidade do relatório final, visto que de acordo com a Resolução 35/2021/Consun:

Art. 18. O/a servidor/a deverá entregar relatório final até 30 (trinta) dias após o seu retorno às atividades.

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

3522 - 9959



De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Para: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Enviadas: Sexta-feira, 28 de abril de 2023 10:09:05

Assunto: Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Bom dia!

Vou providenciar e logo envio.

Obrigado

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente

Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN

(45) 3529-2857 / (45) 99135-9969



De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Cc: "Centro Interdisciplinar de Ciencias da Vida" <coordenacao.cicv@unila.edu.br>
Enviadas: Sexta-feira, 28 de abril de 2023 9:31:59
Assunto: Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Bom dia Professor

Seu processo de afastamento retornou com a portaria de interrupção. Para continuidade necessitamos do relatório do período de 01/2023 a 03/2023.

a disposição,

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

3522 - 9959



De : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

Sex, 28 de abr de 2023 10:09

Assunto : Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Para : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Bom dia!
Vou providenciar e logo envio.
Obrigado

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3529-2857 / (45) 99135-9969



De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Cc: "Centro Interdisciplinar de Ciencias da Vida" <coordenacao.cicv@unila.edu.br>
Enviadas: Sexta-feira, 28 de abril de 2023 9:31:59
Assunto: Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Bom dia Professor

Seu processo de afastamento retornou com a portaria de interrupção. Para continuidade necessitamos do relatório do período de 01/2023 a 03/2023.

a disposição,

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

3522 - 9959



De : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Assunto : Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento
Para : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>
Cc : Centro Interdisciplinar de Ciencias da Vida
<coordenacao.cicv@unila.edu.br>

Sex, 28 de abr de 2023 09:31

Bom dia Professor

Seu processo de afastamento retornou com a portaria de interrupção. Para continuidade necessitamos do relatório do período de 01/2023 a 03/2023.

a disposição,

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

3522 - 9959



De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Cc: "Centro Interdisciplinar de Ciencias da Vida" <coordenacao.cicv@unila.edu.br>, "Coordenacao do Curso de Medicina" <coordenacao.medicina@unila.edu.br>, "E-mail Área de Medicina" <area.medicina@unila.edu.br>
Enviadas: Terça-feira, 21 de março de 2023 13:46:38
Assunto: Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Olá Professor

Encaminharemos seu processo para continuidade pelo DDPP com data de interrupção 22/03/2023. Área, Centro e Direção assinarão o despacho de concordância.

O relatório do período de 01/01/2023 a 21/03/2023 poderá ser entregue após o retorno do processo com a portaria de interrupção do afastamento.

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN



De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Para: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>, "Centro Interdisciplinar de Ciencias da Vida" <coordenacao.cicv@unila.edu.br>, "Coordenacao do Curso de Medicina" <coordenacao.medicina@unila.edu.br>, "E-mail Área de Medicina" <area.medicina@unila.edu.br>

Enviadas: Terça-feira, 21 de março de 2023 13:08:51

Assunto: Solicitação de Interrupção de Afastamento

Prezados(as), bom dia!

Venho por meio deste solicitar a interrupção de meu afastamento das atividades docentes para realização de pós-graduação *stricto sensu* (doutorado), pois em tempo próximo e motivado por conversas com colegas da área de Medicina da universidade e considerando que houve uma recente perda de colegas docentes na área acarretando sobrecarga de trabalho para os docentes do curso, a proximidade da visita de reconhecimento do curso de medicina junto ao MEC penso ser importante meu retorno para contribuir neste momento. Somado a isso foi possível realizar ajustes no cronograma de execução de meu processo de doutoramento sendo possível a realização das tarefas ainda pendentes sem a necessidade de maiores deslocamentos e por vários dias.

Assim, me comprometo a cumprir todas as exigências constantes da regras e do edital de afastamento, bem como entregar todos os comprovantes solicitados e relatórios necessários.

Certo de sua compreensão agradeço a atenção coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos e procedimentos necessários.

Obrigado

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente

Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3529-2857 / (45) 99135-9969

The logo for UNILA (Universidade Nove de Julho) is located in the top left corner of the email body. It consists of a small square icon with a green and blue design, followed by the text 'unila' in a lowercase, sans-serif font.

De : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br> Ter, 21 de mar de 2023 13:46
Assunto : Re: Solicitação de Interrupção de Afastamento
Para : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>
Cc : Centro Interdisciplinar de Ciências da Vida
<coordenacao.cicv@unila.edu.br>, Coordenacao do
Curso de Medicina
<coordenacao.medicina@unila.edu.br>, E-mail Área
de Medicina <area.medicina@unila.edu.br>

Olá Professor

Encaminharemos seu processo para continuidade pelo DDPP com data de interrupção 22/03/2023. Área, Centro e Direção assinarão o despacho de concordância.

O relatório do período de 01/01/2023 a 21/03/2023 poderá ser entregue após o retorno do processo com a portaria de interrupção do afastamento.

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

3522 - 9959



De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>**Para:** "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>, "Centro Interdisciplinar de Ciencias da Vida" <coordenacao.cicv@unila.edu.br>, "Coordenacao do Curso de Medicina" <coordenacao.medicina@unila.edu.br>, "E-mail Área de Medicina" <area.medicina@unila.edu.br>**Enviadas:** Terça-feira, 21 de março de 2023 13:08:51**Assunto:** Solicitação de Interrupção de Afastamento

Prezados(as), bom dia!

Venho por meio deste solicitar a interrupção de meu afastamento das atividades docentes para realização de pós-graduação *stricto sensu* (doutorado), pois em tempo próximo e motivado por conversas com colegas da área de Medicina da universidade e considerando que houve uma recente perda de colegas docentes na área acarretando sobrecarga de trabalho para os docentes do curso, a proximidade da visita de reconhecimento do curso de medicina junto ao MEC penso ser importante meu retorno para contribuir neste momento. Somado a isso foi possível realizar ajustes no cronograma de execução de meu processo de doutoramento sendo possível a realização das tarefas ainda pendentes sem a necessidade de maiores deslocamentos e por vários dias.

Assim, me comprometo a cumprir todas as exigências constantes da regras e do edital de afastamento, bem como entregar todos os comprovantes solicitados e relatórios necessários.

Certo de sua compreensão agradeço a atenção coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos e procedimentos necessários.

Obrigado

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente

Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN

(45) 3529-2857 / (45) 99135-9969



Zimbra

antonio.junior@unila.edu.br

Re: Relatório final afastamento

De : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

Qua, 25 de set de 2024 09:50

📎 1 anexo

Assunto : Re: Relatório final afastamento

Para : consuni ilacvn <consuni.ilacvn@unila.edu.br>

Cc : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Prezados(as), bom dia!

Farei o envio do solicitado o mais breve possível assim como as justificativas para caso. Agradeço desde já a atenção e as orientações enviadas.

At.te

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Pró-Reitor de Graduação - Portaria UNILA n. 234/2023
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3522-9766



Av. Tarquínio Joslin dos Santos, 1000 - Jardim Universitário
Foz do Iguaçu - Paraná - Brasil | CEP 85870-901

[f /unila.oficial](#) [@/instaunila](#) [/unila](#)

De: "consuni ilacvn" <consuni.ilacvn@unila.edu.br>

Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Cc: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Enviadas: Segunda-feira, 16 de setembro de 2024 16:32:55

Assunto: Re: Relatório final afastamento

Prezado Prof. Antônio Machado Felisberto Junior,

Com os melhores cumprimentos, informamos que, em decisão da 47ª Reunião Ordinária do CONSUNI/ILACVN, ocorrida em 06 de setembro de 2024, o Conselho entendeu pela não prorrogação do prazo para apresentação do seu relatório final de afastamento. Foram considerados: 1. Ofício nº 121/2024/ILACVN, anexado; 2. Ofício nº 15/2024/DDPP/PROGEPE, anexado; 3. O art. 18 da Resolução nº 35/2021/CONSUN, *in verbis*

"Art. 18. O/a servidor/a deverá entregar relatório final até 30 (trinta) dias após o seu retorno às atividades.

§1º O relatório final deve conter o detalhamento das atividades desenvolvidas durante a execução do programa de pós-graduação stricto sensu (mestrado, doutorado) ou do pós-doutorado, conforme plano de atividades entregue juntamente com a solicitação de afastamento, e das ocorrências que afetaram o seu desenvolvimento, bem como o documento institucional comprobatório da conclusão do curso ou estágio, ou do motivo para a sua não conclusão, nos termos do § 1º. do Artigo 20 do Decreto nº 9.991/2019." [Grifo nosso.]

Ao que se refere a rogativa, consta na Ata da referida reunião:

"2.2.3 Processo 23422.007039/2021-91 - Aprovar prorrogação relatório final afastamento para Doutorado Antonio Machado - Relatório 5/5 – Presidente Luciano apresentou todo o

histórico envolvido na entrega dos relatórios e interrupção do afastamento do Professor Antonio Machado. Conforme orientado pelo setor DDPP, mesmo com a interrupção do afastamento o docente deve entregar os relatórios correspondentes, faltando a entrega da última etapa. Na 45ª reunião ordinária do CONSUNI ILACVN, ocorrida em 09/02/2024, aprovou-se a prorrogação do prazo para entrega do último relatório até 30/06/2024. O professor Antonio Machado solicitou novo prazo. Após deliberações, definiu-se que o relatório pode ser entregue mesmo sem ter finalizado a qualificação, e que essa informação deve compor o relatório com o termo de compromisso de entrega do título em até 12 meses. Entendeu-se que o relatório deveria ser entregue ao final do afastamento e não ao final da defesa, desta forma não será aprovada a novo prorrogação solicitada."

Posto isto, informamos que **o relatório final deve ser apresentado brevemente, independentemente da defesa, sendo oportunizado apresentar os motivos para sua não conclusão até o momento.**

A disposição.

Atenciosamente,

Luciano Calheiros Lapas | Presidente do CONSUNI/ILACVN
Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza
Portaria UNILA N° 280, Art. 1º, de 22 de julho de 2021

Márcio de Sousa Góes | Vice-Presidente do CONSUNI/ILACVN
Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza
Portaria UNILA N° 600, Art. 1º, de 27 de outubro de 2023



berinjela_jardim_universitario.png

20 KB

De : consuni ilacvn <consuni.ilacvn@unila.edu.br>

Seg, 16 de set de 2024 16:32

Assunto : Re: Relatório final afastamento

2 anexos

Para : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

Cc : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Prezado Prof. Antônio Machado Felisberto Junior,

Com os melhores cumprimentos, informamos que, em decisão da 47ª Reunião Ordinária do CONSUNI/ILACVN, ocorrida em 06 de setembro de 2024, o Conselho entendeu pela não prorrogação do prazo para apresentação do seu relatório final de afastamento. Foram considerados:

1. Ofício nº 121/2024/ILACVN, anexado; 2. Ofício nº 15/2024/DDPP/PROGEPE, anexado; 3. O art. 18 da Resolução nº 35/2021/CONSUN, *in verbis*

"Art. 18. O/a servidor/a deverá entregar relatório final até 30 (trinta) dias após o seu retorno às atividades.

*§1º **O relatório final deve conter o detalhamento das atividades desenvolvidas durante a execução do programa de pós-graduação stricto sensu (mestrado, doutorado) ou do pós-doutorado, conforme plano de atividades entregue juntamente com a solicitação de afastamento, e das ocorrências que afetaram o seu desenvolvimento, bem como o documento institucional comprobatório da conclusão do curso ou estágio, ou do motivo para a sua não conclusão, nos termos do § 1º. do Artigo 20 do Decreto nº 9.991/2019.**" [Grifo nosso.]*

Ao que se refere a rogativa, consta na Ata da referida reunião:

"2.2.3 Processo 23422.007039/2021-91 - Aprovar prorrogação relatório final afastamento para Doutorado Antonio Machado - Relatório 5/5 – Presidente Luciano apresentou todo o histórico envolvido na entrega dos relatórios e interrupção do afastamento do Professor Antonio Machado. Conforme orientado pelo setor DDPP, mesmo com a interrupção do afastamento o docente deve entregar os relatórios correspondentes, faltando a entrega da última etapa. Na 45ª reunião ordinária do CONSUNI ILACVN, ocorrida em 09/02/2024, aprovou-se a prorrogação do prazo para entrega do último relatório até 30/06/2024. O professor Antonio Machado solicitou novo prazo. Após deliberações, definiu-se que o relatório pode ser entregue mesmo sem ter finalizado a qualificação, e que essa informação deve compor o relatório com o termo de compromisso de entrega do título em até 12 meses. Entendeu-se que o relatório deveria ser entregue ao final do afastamento e não ao final da defesa, desta forma não será aprovada a novo prorrogação solicitada."

Posto isto, informamos que **o relatório final deve ser apresentado brevemente, independentemente da defesa, sendo oportunizado apresentar os motivos para sua não conclusão até o momento.**

A disposição.

Atenciosamente,

Luciano Calheiros Lapas | Presidente do CONSUNI/ILACVN
Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza
Portaria UNILA Nº 280, Art. 1º, de 22 de julho de 2021

Márcio de Sousa Góes | Vice-Presidente do CONSUNI/ILACVN
Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza
Portaria UNILA Nº 600, Art. 1º, de 27 de outubro de 2023



De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Para: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Enviadas: Terça-feira, 20 de agosto de 2024 10:34:51
Assunto: Re: Relatório final afastamento

Bom dia!

Por meio deste e considerando os seguintes motivos, alguns já anteriormente apresentados:

- 1- Conforme relatórios parciais, os experimentos e créditos necessários bem como o exame de qualificação já foram realizados, os comprovantes foram enviados e o primeiro e segundo artigos finalizados e submetidos;
- 2 - Que o primeiro artigo ainda está em análise pela revista, em tempo muito maior que o previsto, e no aguardo do aceite ou resposta para que, de acordo com as normas do programa, seja possível agendamento da defesa da tese (anexo);
- 3 - Que o segundo artigo está sendo submetido para revista diferente visando dar celeridade na avaliação e assim poder agendar a defesa, bem como está em andamento um novo artigo de revisão sistemática a ser submetido ainda como resultado do trabalho de pesquisa;
- 4 - Que o projeto de pesquisa envolveu pesquisa com tratamento crônico de modelo animal com duração de pelo menos 6 meses para cada fase do experimento;
- 5 - Que foi prorrogado junto ao colegiado programa de pós-graduação meu período para integralização do curso;
- 6 - Que, como informado anteriormente, foi interrompido meu afastamento ainda no ano de 2023;
- 7 - Que uma vez que os relatórios bem como os demais documentos comprobatórios devem ser enviados em um mesmo processo e na sua totalidade de itens a PROGEPE para prestação de contas, informo que seria possível enviar o relatório final das atividades realizadas porém algumas atividades bem como os documentos comprobatórios ficariam faltando o que poderia acarretar em pendências e tramitação de processos em maior número que o necessário para o momento.

Assim considerando os motivos apresentados e alguns documentos comprobatórios anexo, respeitosamente, solicito nova prorrogação de prazo para apresentação de relatório final de prestação de contas junto ao CONSUNI por um período de 120 dias, sendo possível que este seja abreviado uma vez que seja aceito algum dos artigos submetidos e a defesa da tese agendada e realizada.

Desde já agradeço pela atenção e compreensão.

Atenciosamente

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Pró-Reitor de Graduação - Portaria UNILA n. 234/2023
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3522-9766



Av. Tarquínio Joslin dos Santos, 1000 - Jardim Universitário
Foz do Iguaçu - Paraná - Brasil | CEP 85870-901



/unila.official



/instaunila



/unila

De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Para: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Enviadas: Quarta-feira, 17 de janeiro de 2024 10:48:29

Assunto: Re: Relatório final afastamento

Prezados(as), boa tarde!

Em resposta ao e-mail gostaria de solicitar a prorrogação do prazo para envio do Relatório Final de Afastamento e documentos comprobatórios da conclusão do curso pelos seguintes motivos:

- Conforme relatórios parciais, os experimentos e créditos necessários bem como o exame de qualificação já foram realizados, os comprovantes foram enviados e o primeiro artigo finalizado para submissão;

- Estamos no aguardo do aceite deste para submissão do segundo artigo para que, de acordo com as normas do programa, seja possível agendamento da defesa da tese;
- De acordo com o programa de pós-graduação meu período para integralização do curso é março de 2024, sendo possível também pedido de prorrogação junto ao seu colegiado, pedido este que pode ser justificado pelo motivo acima listado;
- Já solicitei interrupção de meu afastamento ainda no ano de 2023, por não mais necessitar de longos períodos de viagem e realização de mais experimentos ou compromissos do tipo;
- Ao que me consta, os relatórios bem como os demais documentos comprobatórios devem ser enviados em um mesmo processo e na sua totalidade de itens a PROGEPE para prestação de contas. Informo que seria possível enviar o relatório final das atividades realizadas porém algumas atividades bem como os documentos comprobatórios ficariam faltando o que poderia acarretar em pendências e tramitação de processos em maior número que o necessário para o momento.

Assim, respeitosamente, solicito a Direção do ILACVN e ao CONSUNI que apreciem meu pedido de prorrogação de prazo para entrega do Relatório Final de Afastamento e dos documentos comprobatórios para até 31/06/2024 devido aos motivos acima listados. Caso seja necessário preenchimento de documentos adicionais ou que formalizem tal pedido, peço que me enviem e prontamente providenciarei.

Sem mais para o momento, coloco-me à disposição para maiores informações e esclarecimentos

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Pró-Reitor de Graduação - Portaria UNILA n. 234/2023
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3522-9766



De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Enviadas: Segunda-feira, 15 de janeiro de 2024 10:32:45
Assunto: Relatório final afastamento

Prezado professor Antonio, bom dia.

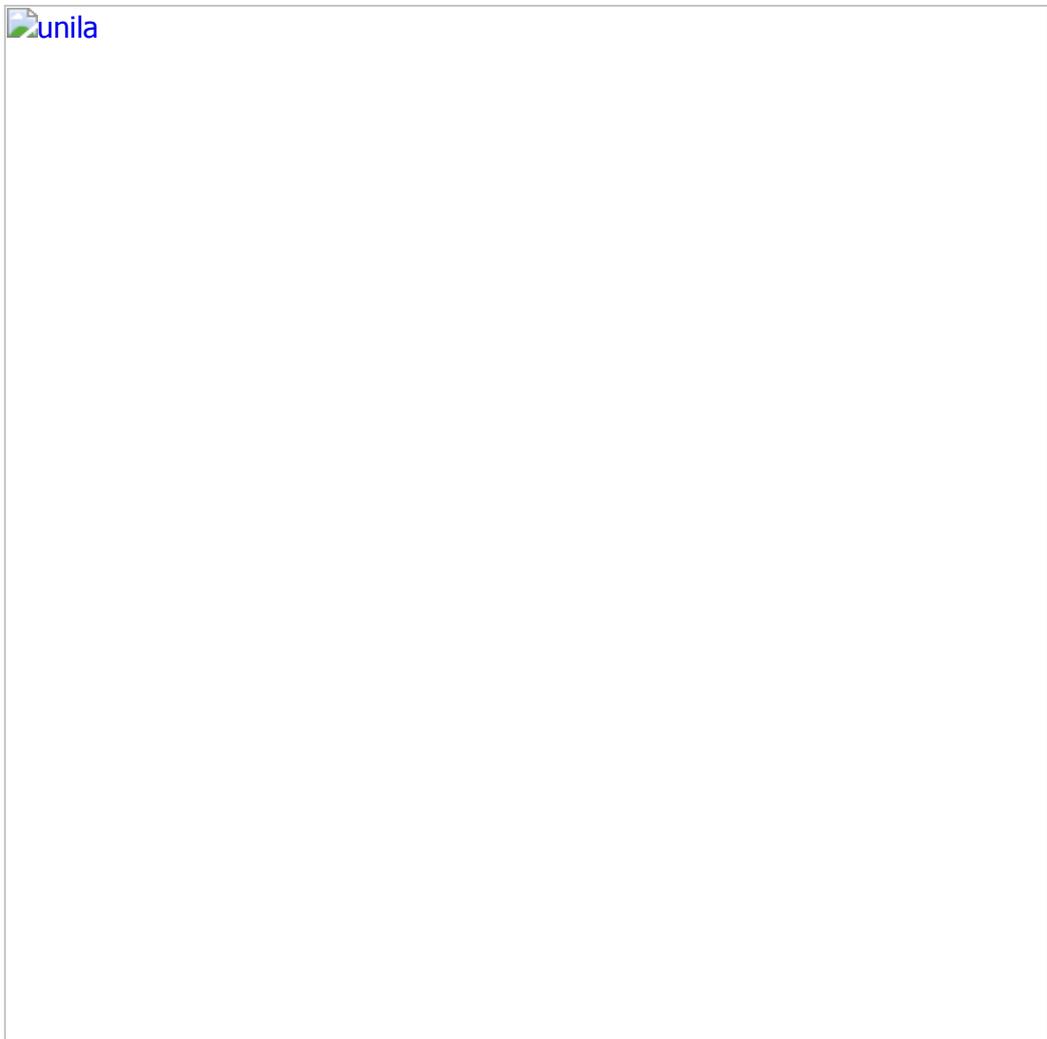
Venho lembrá-lo sobre a necessidade de apresentar o Relatório Final do seu afastamento.

Segue em anexo modelo de relatório.

Atenciosamente;

Francielly Ponzio

Assistente em Administração - D.A. ILACVN
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e da Natureza
Unidade: Jd Universitário
+55 (45) 3522-9955



berinjela_jardim_universitario.png
20 KB



berinjela_jardim_universitario.png
20 KB

De : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

Ter, 20 de ago de 2024 10:34

7 anexos

Assunto : Re: Relatório final afastamento

Para : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Bom dia!

Por meio deste e considerando os seguintes motivos, alguns já anteriormente apresentados:

1- Conforme relatórios parciais, os experimentos e créditos necessários bem como o exame de qualificação já foram realizados, os comprovantes foram enviados e o primeiro e segundo artigos finalizados e submetidos;

- 2 - Que o primeiro artigo ainda está em análise pela revista, em tempo muito maior que o previsto, e no aguardo do aceite ou resposta para que, de acordo com as normas do programa, seja possível agendamento da defesa da tese (anexo);
- 3 - Que o segundo artigo está sendo submetido para revista diferente visando dar celeridade no avaliação e assim poder agendar a defesa, bem como está em andamento um novo artigo de revisão sistemática a ser submetido ainda como resultado do trabalho de pesquisa;
- 4 - Que o projeto de pesquisa envolveu pesquisa com tratamento crônico de modelo animal com duração de pelo menos 6 meses para cada fase do experimento;
- 5 - Que foi prorrogado junto ao colegiado programa de pós-graduação meu período para integralização do curso;
- 6 - Que, como informado anteriormente, foi interrompido meu afastamento ainda no ano de 2023;
- 7 - Que uma vez que os relatórios bem como os demais documentos comprobatórios devem ser enviados em um mesmo processo e na sua totalidade de itens a PROGEPE para prestação de contas, informo que seria possível enviar o relatório final das atividades realizadas porém algumas atividades bem como os documentos comprobatórios ficariam faltando o que poderia acarretar em pendências e tramitação de processos em maior número que o necessário para o momento.

Assim considerando os motivos apresentados e alguns documentos comprobatórios anexo, respeitosamente, solicito nova prorrogação de prazo para apresentação de relatório final de prestação de contas junto ao CONSUNI por um período de 120 dias, sendo possível que este seja abreviado uma vez que seja aceito algum dos artigos submetidos e a defesa da tese agendada e realizada.

Desde já agradeço pela atenção e compreensão.

Atenciosamente

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Pró-Reitor de Graduação - Portaria UNILA n. 234/2023
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3522-9766



De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Para: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Enviadas: Quarta-feira, 17 de janeiro de 2024 10:48:29

Assunto: Re: Relatório final afastamento

Prezados(as), boa tarde!

Em resposta ao e-mail gostaria de solicitar a prorrogação do prazo para envio do Relatório Final de Afastamento e documentos comprobatórios da conclusão do curso pelos seguintes motivos:

- Conforme relatórios parciais, os experimentos e créditos necessários bem como o exame de qualificação já foram realizados, os comprovantes foram enviados e o primeiro artigo finalizado para submissão;
- Estamos no aguardo do aceite deste para submissão do segundo artigo para que, de acordo com as normas do programa, seja possível agendamento da defesa da tese;
- De acordo com o programa de pós-graduação meu período para integralização do curso é março de 2024, sendo possível também pedido de prorrogação junto ao seu colegiado, pedido este que pode ser justificado pelo motivo acima listado;
- Já solicitei interrupção de meu afastamento ainda no ano de 2023, por não mais necessitar de longos períodos de viagem e realização de mais experimentos ou compromissos do tipo;

- Ao que me consta, os relatórios bem como os demais documentos comprobatórios devem ser enviados em um mesmo processo e na sua totalidade de itens a PROGEPE para prestação de contas. Informo que seria possível enviar o relatório final das atividades realizadas porém algumas atividades bem como os documentos comprobatórios ficariam faltando o que poderia acarretar em pendências e tramitação de processos em maior número que o necessário para o momento.

Assim, respeitosamente, solicito a Direção do ILACVN e ao CONSUNI que apreciem meu pedido de prorrogação de prazo para entrega do Relatório Final de Afastamento e dos documentos comprobatórios para até 31/06/2024 devido aos motivos acima listados. Caso seja necessário preenchimento de documentos adicionais ou que formalizem tal pedido, peço que me enviem e prontamente providenciarei.

Sem mais para o momento, coloco-me à disposição para maiores informações e esclarecimentos

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Pró-Reitor de Graduação - Portaria UNILA n. 234/2023
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3522-9766



De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Enviadas: Segunda-feira, 15 de janeiro de 2024 10:32:45
Assunto: Relatório final afastamento

Prezado professor Antonio, bom dia.

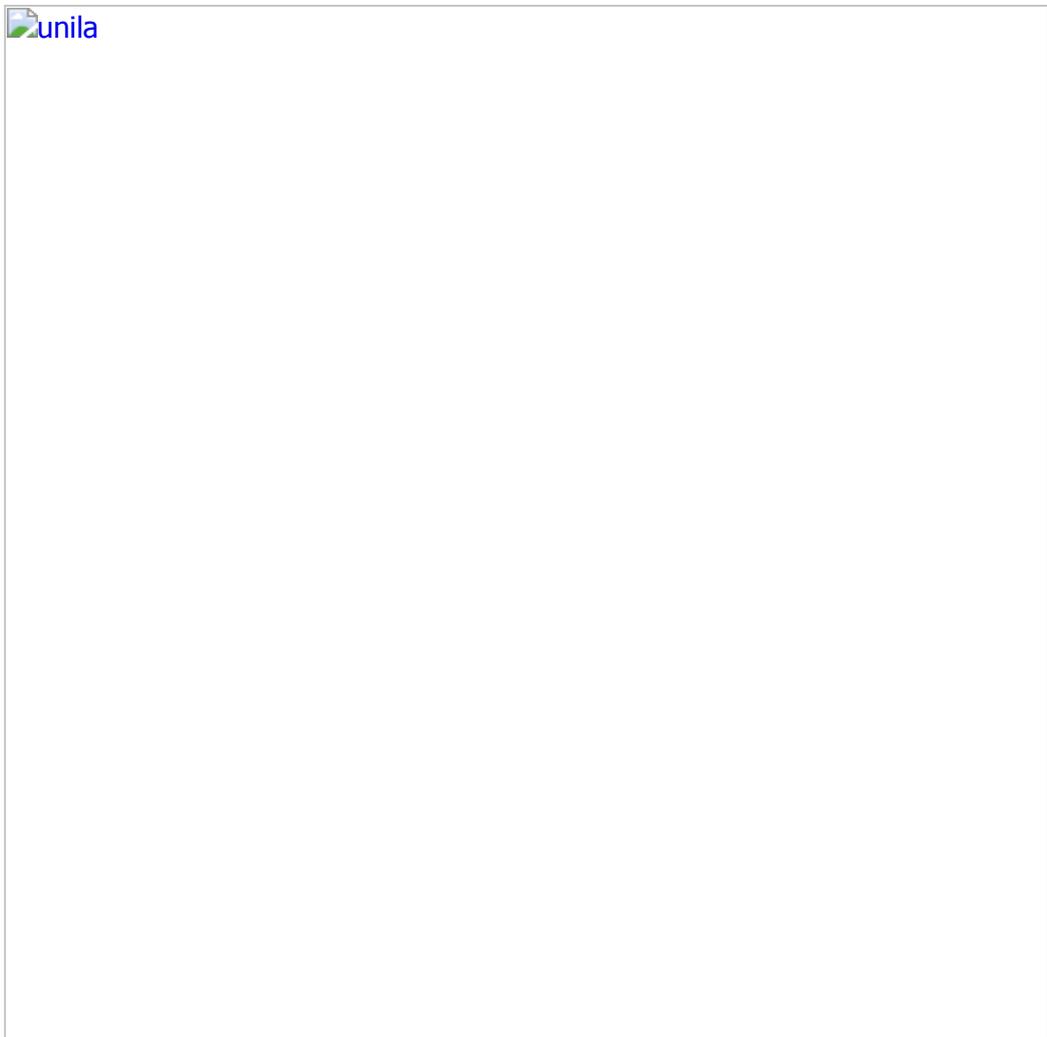
Venho lembrá-lo sobre a necessidade de apresentar o Relatório Final do seu afastamento.

Segue em anexo modelo de relatório.

Atenciosamente;

Francielly Ponzio

Assistente em Administração - D.A. ILACVN
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e da Natureza
Unidade: Jd Universitário
+55 (45) 3522-9955



berinjela_jardim_universitario.png
20 KB



berinjela_jardim_universitario.png
20 KB



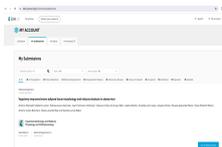
Captura de tela de 2024-08-20 10-31-22.png
151 KB



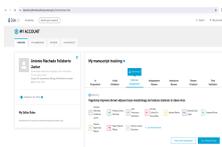
Captura de tela de 2024-08-20 10-29-58.png
147 KB



Captura de tela de 2024-08-20 10-32-21.png
202 KB

**Captura de tela de 2024-08-20 10-08-37.png**

105 KB

**Captura de tela de 2024-08-20 10-08-00.png**

133 KB

De : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

Qui, 15 de fev de 2024 11:28

Assunto : Re: Relatório final afastamento

 1 anexo

Para : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Cc : Centro Interdisciplinar de Ciencias da Vida
<coordenacao.cicv@unila.edu.br>

bom dia!
Obrigado!

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Pró-Reitor de Graduação - Portaria UNILA n. 234/2023
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3522-9766



De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Cc: "Centro Interdisciplinar de Ciencias da Vida" <coordenacao.cicv@unila.edu.br>

Enviadas: Quinta-feira, 15 de fevereiro de 2024 10:41:57

Assunto: Re: Relatório final afastamento

Bom dia

Seu pedido de prorrogação foi aprovado na 45ª reunião ordinária do Consuni Ilacvn. O processo seguirá para o DDPP/Progepe para trâmites necessários.

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

45 3522 - 9959



berinjela_jardim_universitario.png
20 KB

De : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Qui, 15 de fev de 2024 10:41

Assunto : Re: Relatório final afastamento

Para : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

 1 anexo

Cc : Centro Interdisciplinar de Ciencias da Vida
<coordenacao.cicv@unila.edu.br>

Bom dia

Seu pedido de prorrogação foi aprovado na 45ª reunião ordinária do Consuni Ilacvn. O processo seguirá para o DDPP/Progepe para trâmites necessários.

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

45 3522 - 9959



De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Para: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Enviadas: Quarta-feira, 17 de janeiro de 2024 10:48:29

Assunto: Re: Relatório final afastamento

Prezados(as), boa tarde!

Em resposta ao e-mail gostaria de solicitar a prorrogação do prazo para envio do Relatório Final de Afastamento e documentos comprobatórios da conclusão do curso pelos seguintes motivos:

- Conforme relatórios parciais, os experimentos e créditos necessários bem como o exame de qualificação já foram realizados, os comprovantes foram enviados e o primeiro artigo finalizado para submissão;
- Estamos no aguardo do aceite deste para submissão do segundo artigo para que, de acordo com as normas do programa, seja possível agendamento da defesa da tese;
- De acordo com o programa de pós-graduação meu período para integralização do curso é março de 2024, sendo possível também pedido de prorrogação junto ao seu colegiado, pedido este que pode ser justificado pelo motivo acima listado;
- Já solicitei interrupção de meu afastamento ainda no ano de 2023, por não mais necessitar de longos períodos de viagem e realização de mais experimentos ou compromissos do tipo;
- Ao que me consta, os relatórios bem como os demais documentos comprobatórios devem ser enviados em um mesmo processo e na sua totalidade de itens a PROGEPE para prestação de contas. Informo que seria possível enviar o relatório final das atividades realizadas porém algumas atividades bem como os documentos comprobatórios ficariam faltando o que poderia acarretar em pendências e tramitação de processos em maior número que o necessário para o momento.

Assim, respeitosamente, solicito a Direção do ILACVN e ao CONSUNI que apreciem meu pedido de prorrogação de prazo para entrega do Relatório Final de Afastamento e dos documentos comprobatórios para até 31/06/2024 devido aos motivos acima listados. Caso seja necessário preenchimento de documentos adicionais ou que formalizem tal pedido, peço que me enviem e prontamente providenciarei.

Sem mais para o momento, coloco-me à disposição para maiores informações e esclarecimentos

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Pró-Reitor de Graduação - Portaria UNILA n. 234/2023
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3522-9766



De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Enviadas: Segunda-feira, 15 de janeiro de 2024 10:32:45
Assunto: Relatório final afastamento

Prezado professor Antonio, bom dia.

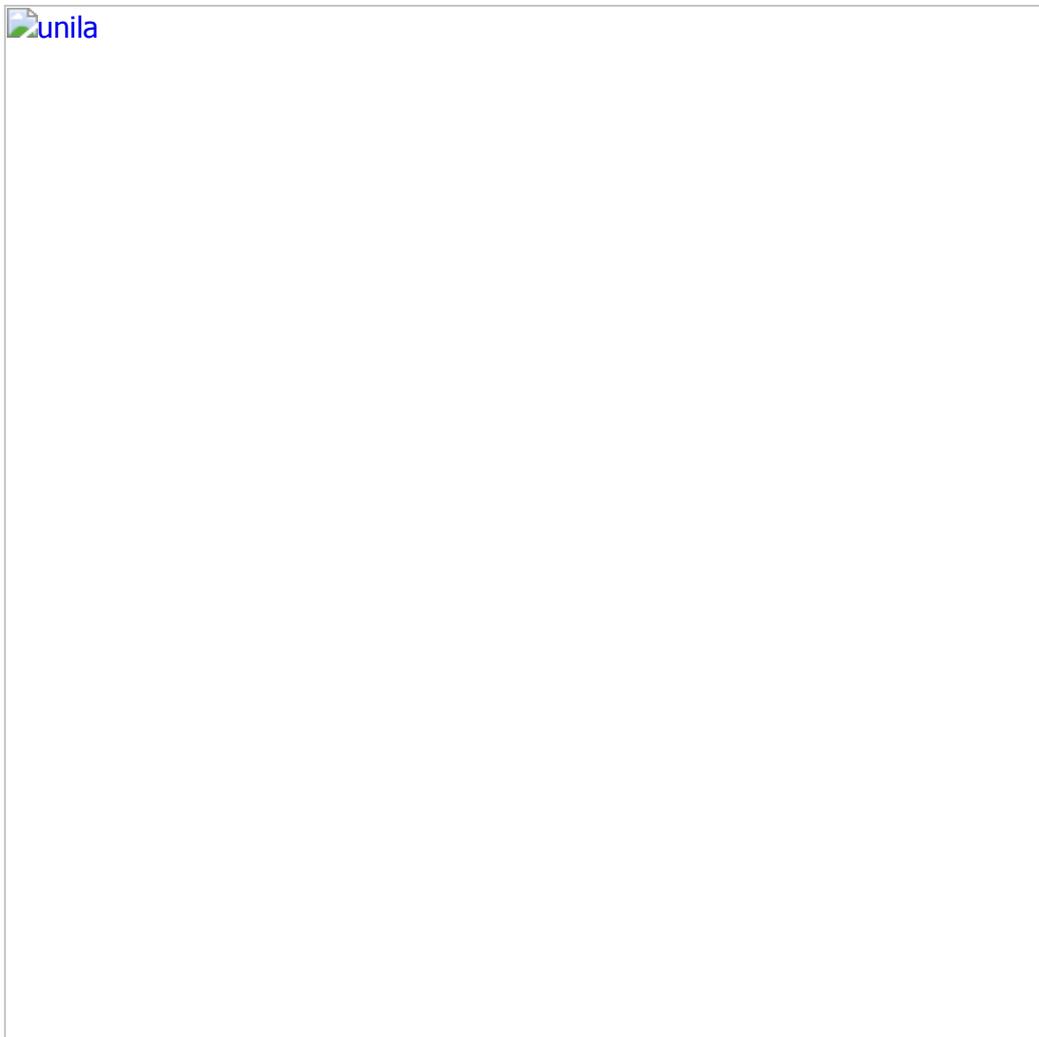
Venho lembrá-lo sobre a necessidade de apresentar o Relatório Final do seu afastamento.

Segue em anexo modelo de relatório.

Atenciosamente;

Francielly Ponzio

Assistente em Administração - D.A. ILACVN
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e da Natureza
Unidade: Jd Universitário
+55 (45) 3522-9955



berinjela_jardim_universitario.png
20 KB

De : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

Qua, 17 de jan de 2024 10:48

Assunto : Re: Relatório final afastamento

📎 1 anexo

Para : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Prezados(as), boa tarde!

Em resposta ao e-mail gostaria de solicitar a prorrogação do prazo para envio do Relatório Final de Afastamento e documentos comprobatórios da conclusão do curso pelos seguintes motivos:

- Conforme relatórios parciais, os experimentos e créditos necessários bem como o exame de qualificação já foram realizados, os comprovantes foram enviados e o primeiro artigo finalizado para submissão;
- Estamos no aguardo do aceite deste para submissão do segundo artigo para que, de acordo com as normas do programa, seja possível agendamento da defesa da tese;
- De acordo com o programa de pós-graduação meu período para integralização do curso é março de 2024, sendo possível também pedido de prorrogação junto ao seu colegiado, pedido este que pode ser justificado pelo motivo acima listado;

- Já solicitei interrupção de meu afastamento ainda no ano de 2023, por não mais necessitar de longos períodos de viagem e realização de mais experimentos ou compromissos do tipo;
- Ao que me consta, os relatórios bem como os demais documentos comprobatórios devem ser enviados em um mesmo processo e na sua totalidade de itens a PROGEPE para prestação de contas. Informo que seria possível enviar o relatório final das atividades realizadas porém algumas atividades bem como os documentos comprobatórios ficariam faltando o que poderia acarretar em pendências e tramitação de processos em maior número que o necessário para o momento.

Assim, respeitosamente, solicito a Direção do ILACVN e ao CONSUNI que apreciem meu pedido de prorrogação de prazo para entrega do Relatório Final de Afastamento e dos documentos comprobatórios para até 31/06/2024 devido aos motivos acima listados. Caso seja necessário preenchimento de documentos adicionais ou que formalizem tal pedido, peço que me enviem e prontamente providenciarei.

Sem mais para o momento, coloco-me à disposição para maiores informações e esclarecimentos

Antonio Machado Felisberto Junior | Docente
Pró-Reitor de Graduação - Portaria UNILA n. 234/2023
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e Natureza / ILACVN
(45) 3522-9766



De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Enviadas: Segunda-feira, 15 de janeiro de 2024 10:32:45
Assunto: Relatório final afastamento

Prezado professor Antonio, bom dia.

Venho lembrá-lo sobre a necessidade de apresentar o Relatório Final do seu afastamento.

Segue em anexo modelo de relatório.

Atenciosamente;

Francielly Ponzio

Assistente em Administração - D.A. ILACVN
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e da Natureza
Unidade: Jd Universitário
+55 (45) 3522-9955



berinjela_jardim_universitario.png
20 KB

De : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Seg, 15 de jan de 2024 10:32

Assunto : Relatório final afastamento

Para : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

 1 anexo

Prezado professor Antonio, bom dia.

Venho lembrá-lo sobre a necessidade de apresentar o Relatório Final do seu afastamento.

Segue em anexo modelo de relatório.

Atenciosamente;

Francielly Ponzio

Assistente em Administração - D.A. ILACVN
Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e da Natureza
Unidade: Jd Universitário
+55 (45) 3522-9955



De: "direcao ilacvn" <direcao.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>
Enviadas: Quarta-feira, 11 de outubro de 2023 15:19:40
Assunto: Relatório final afastamento

Olá

Conforme consulta feita ao DDPP progepe (abaixo), será necessária a elaboração do relatório final do seu afastamento. Anexo modelo do relatório.

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

45 3522 - 9959



Av. Tarquínio Joslin dos Santos, 1000 - Jardim Universitário
Foz do Iguaçu - Paraná - Brasil | CEP 85870-901



De: "DDPP UNILA" <ddpp@unila.edu.br>
Para: "administrativo.ilacvn" <administrativo.ilacvn@unila.edu.br>
Enviadas: Quarta-feira, 11 de outubro de 2023 15:05:36
Assunto: Re: Consulta

Prezada Lúgia, boa tarde!

Em atenção às dúvidas encaminhadas concernentes à prestação de contas do afastamento stricto sensu do docente Antonio Machado Felisberto Junior, com afastamento de 01/07/2021 a 31/12/2023, sendo interrompido a partir 23/03/2023 (Portaria 415/2021), verificamos que constam no processo todos os relatórios semestrais do afastamento.

Neste caso, informamos quanto à necessidade de inclusão do Relatório Final no processo, considerando que é onde constam os termos de compromisso de entrega da Ata, diploma e cópia da dissertação/tese, necessários como parte da prestação de contas do afastamento.

O referido Relatório pode ser encontrado na página da Progepe, endereço <https://portal.unila.edu.br/progepe/areas-da-gestao-de-pessoas/carreira/afastamento-stricto-sensu-e-pos-doutorado/afastamento-pos-graduacao>

Atenciosamente,

Karolyne Borges de Melo | Assistente em Administração

Departamento de Desenvolvimento Profissional e Pessoal - DDPP
Pró-Reitoria de Gestão de Pessoas - PROGEPE
+55 (45) 3522-9618
[WhatsApp PROGEPE](#)

De: "administrativo.ilacvn" <administrativo.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "DDPP UNILA" <ddpp@unila.edu.br>
Enviadas: Quarta-feira, 11 de outubro de 2023 9:47:31
Assunto: Consulta

Prezadas e Prezados, bom dia

Preciso de orientação quanto a um processo de afastamento docente - doutorado. O processo 7039/2021 trata do afastamento do Professor Antonio Machado para doutorado, e foi solicitada a interrupção do afastamento de forma antecipada.

Nos autos do processo constam os relatórios emitidos até o pedido de interrupção (março/2023), sendo que o último está para ser aprovado no consuni ainda. Pergunto se é necessário um relatório

final, visto que houve interrupção do afastamento. Nesse caso o que ele precisaria apresentar ?, e caso não tenha finalizado o doutorado ainda , como proceder ?

aguardo

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

45 3522 - 9959



 **RELATORIOFINALDEATIVIDADESSTRICTOSENSUEPSDOUTORADODOCENTE7.docx**
35 KB

De : direcao ilacvn <direcao.ilacvn@unila.edu.br>

Qua, 11 de out de 2023 15:19

Assunto : Relatório final afastamento



Para : Antonio Machado Felisberto Junior
<antonio.junior@unila.edu.br>

 1 anexo

Olá

Conforme consulta feita ao DDPP progepe (abaixo), será necessária a elaboração do relatório final do seu afastamento. Anexo modelo do relatório.

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

45 3522 - 9959



Av. Tarquínio Joslin dos Santos, 1000 - Jardim Universitário
Foz do Iguaçu - Paraná - Brasil | CEP 85870-901



De: "DDPP UNILA" <ddpp@unila.edu.br>
Para: "administrativo.ilacvn" <administrativo.ilacvn@unila.edu.br>
Enviadas: Quarta-feira, 11 de outubro de 2023 15:05:36
Assunto: Re: Consulta

Prezada Lígia, boa tarde!

Em atenção às dúvidas encaminhadas concernentes à prestação de contas do afastamento stricto sensu do docente Antonio Machado Felisberto Junior, com afastamento de 01/07/2021 a 31/12/2023, sendo interrompido a partir 23/03/2023 (Portaria 415/2021), verificamos que constam no processo todos os relatórios semestrais do afastamento.

Neste caso, informamos quanto à necessidade de inclusão do Relatório Final no processo, considerando que é onde constam os termos de compromisso de entrega da Ata, diploma e cópia da dissertação/tese, necessários como parte da prestação de contas do afastamento.

O referido Relatório pode ser encontrado na página da Progepe, endereço <https://portal.unila.edu.br/progepe/areas-da-gestao-de-pessoas/carreira/afastamento-stricto-sensu-e-pos-doutorado/afastamento-pos-graduacao>

Atenciosamente,

Karolyne Borges de Melo | Assistente em Administração

Departamento de Desenvolvimento Profissional e Pessoal - DDPP
Pró-Reitoria de Gestão de Pessoas - PROGEPE
+55 (45) 3522-9618
[WhatsApp PROGEPE](#)

De: "administrativo.ilacvn" <administrativo.ilacvn@unila.edu.br>
Para: "DDPP UNILA" <ddpp@unila.edu.br>
Enviadas: Quarta-feira, 11 de outubro de 2023 9:47:31
Assunto: Consulta

Prezadas e Prezados, bom dia

Preciso de orientação quanto a um processo de afastamento docente - doutorado. O processo 7039/2021 trata do afastamento do Professor Antonio Machado para doutorado, e foi solicitada a interrupção do afastamento de forma antecipada.

Nos autos do processo constam os relatórios emitidos até o pedido de interrupção (março/2023), sendo que o último está para ser aprovado no consuni ainda. Pergunto se é necessário um relatório

final, visto que houve interrupção do afastamento. Nesse caso o que ele precisaria apresentar ?, e caso não tenha finalizado o doutorado ainda , como proceder ?

aguardo

grata

Lígia da Fré Winkert | Secretária Executiva

ILACVN

Dpto Administrativo ILACVN

45 3522 - 9959



 **RELATORIOFINALDEATIVIDADESSTRICTOSENSUEPSDOUTORADODOCENTE7.docx**
35 KB

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E SAÚDE – DOUTORADO**

ANTONIO MACHADO FELISBERTO JUNIOR

**ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS HEPÁTICOS E METABÓLICOS DA
VAGOTOMIA TOTAL SUBDIAFRAGMÁTICA E A VAGOTOMIA CELÍACA EM
MODELO DE OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA RICA EM LIPÍDIOS**

CASCADEL-PR

Outubro / 2024

ANTONIO MACHADO FELISBERTO JUNIOR

**ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS HEPÁTICOS E METABÓLICOS DA
VAGOTOMIA TOTAL SUBDIAFRAGMÁTICA E A VAGOTOMIA CELÍACA EM
MODELO DE OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA RICA EM LIPÍDIOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociências e Saúde – Mestrado/Doutorado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Biociências e Saúde.

Área de concentração: Biologia, processo saúde-doença e políticas de saúde

ORIENTADORA: Prof. Dra. Sandra Lucinei Balbo

CASCADEL-PR

Outubro / 2024

RESUMO

Considerada a condição clínica mais comumente relacionada a resistência à insulina e suas consequências, a obesidade atualmente é tratada como uma epidemia de escala mundial e de tratamento multifatorial. Neste contexto as cirurgias bariátricas têm sido mais eficazes no tratamento da obesidade, porém são considerados procedimentos muito invasivos e apresentam impactos fisiológicos relevantes. A obesidade é acompanhada de alterações autonômicas como a hiperatividade vagal, sendo fundamental na regulação da homeostase energética. O bloqueio vagal total subdiafragmático resulta em perda significativa de peso em modelos experimentais. Já em bloqueios seletivos do ramo vagal hepático não foram observados os mesmos efeitos. Assim, o bloqueio vagal total ou seletivo como forma de inibir sinais aferentes e eferentes desregulados que surgem na obesidade, podem tornar-se uma alternativa na substituição de procedimentos cirúrgicos muito invasivos. Desta forma, o objetivo deste trabalho é comparar os efeitos da vagotomia total subdiafragmática e a vagotomia seletiva celíaca sobre tecido adiposo, os parâmetros hepáticos e metabólicos em camundongos obesos induzidos por dieta rica em lipídios. Para isso, foram utilizados camundongos machos da linhagem C57Bl/6 os quais foram separados em dois grupos e alimentados por 8 semanas com dieta padrão (3,8 Kcal/g), grupo Controle – Dieta Padrão (CTL) (n=10) ou dieta hiperlipídica (5,2 Kcal/g), grupo Dieta Hiperlipídica, do inglês High Fat Diet (HFD) (n=40). Após as 8 semanas o grupo HFD foi randomicamente distribuído em subgrupos conforme protocolo cirúrgico em HFD-SHAM (Falso-operado); HFD-VT (Vagotomia Total) e HFD-VC (Vagotomia Celíaca). Após as intervenções, os animais permaneceram com suas respectivas dietas por 8 semanas e foi realizada a eutanásia e coleta de amostras de sangue, fígado, pâncreas, hipotálamo, área tegmentar ventral (VTA) e tecido adiposo branco (TAB) e marrom (TAM) para análises. Foram avaliados além de parâmetros biométricos e peso dos órgãos, a histomorfologia do fígado, parâmetros plasmáticos, e expressão de proteínas relacionadas ao metabolismo da glicose e lipídeos. O grupo HFD apresentou aumento do peso corporal bem como alterações no perfil glicêmico e resistência a insulina. O grupo HFD-VAG apresentou aumento dos depósitos de tecido adiposo marrom e gordura perigonadal e retroperitoneal bem como melhora significativa da concentração plasmática de triglicerídeos e colesterol assim como da esteatose hepática em relação ao grupo HFD-SHAM. A vagotomia seletiva foi eficiente apenas em reduzir o peso do fígado e a concentração plasmática de colesterol quando comparada ao grupo HFD-SHAM. Assim, a vagotomia total subdiafragmática realizada após a indução da obesidade melhorou a função do TAM e a sensibilidade à insulina, o que pode contribuir parcialmente para aliviar a doença hepática gordurosa não alcoólica em camundongos obesos que continuaram a consumir uma dieta obesogênica.

Palavras-Chaves: Obesidade, Dieta hiperlipídica, Vagotomia, Esteatose.

ABSTRACT

Considered the most common clinical condition related to insulin resistance and its consequences, obesity is currently treated as a global epidemic with multifactorial treatment approaches. In this context, bariatric surgeries have proven to be the most effective treatment for obesity, however, they are considered highly invasive procedures with significant physiological impacts. Obesity is accompanied by autonomic alterations such as vagal hyperactivity, which plays a crucial role in regulating energy homeostasis. Total subdiaphragmatic vagal blockade results in significant weight loss in experimental models, whereas selective hepatic vagal branch blockades have not shown the same effects. Thus, total or selective vagal blockades, aimed at inhibiting the dysregulated afferent and efferent signals that emerge in obesity, could become an alternative to highly invasive surgical procedures. Therefore, the objective of this study is to compare the effects of total subdiaphragmatic vagotomy and selective celiac vagotomy on adipose tissue, hepatic, and metabolic parameters in obese mice induced by a high-fat diet. For this purpose, male C57Bl/6 mice were divided into two groups and fed for 8 weeks with either a standard diet (3.8 Kcal/g), Control Group – Standard Diet (CTL) (n=10), or a high-fat diet (5.2 Kcal/g), High-Fat Diet group (HFD) (n=40). After 8 weeks, the HFD group was randomly assigned into subgroups according to the surgical protocol: HFD-SHAM (Sham-operated); HFD-VT (Total Vagotomy); and HFD-VC (Celiac Vagotomy). Following the interventions, the animals remained on their respective diets for an additional 8 weeks, after which euthanasia was performed, and blood, liver, pancreas, hypothalamus, ventral tegmental area (VTA), and white (WAT) and brown adipose tissues (BAT) were collected for analysis. In addition to biometric parameters and organ weight, liver histomorphology, plasma parameters, and the expression of proteins related to glucose and lipid metabolism were evaluated. The HFD group showed increased body weight, as well as changes in glycemic profiles and insulin resistance. The HFD-VT group exhibited increased brown adipose tissue deposits, perigonadal, and retroperitoneal fat, as well as significant improvements in plasma triglyceride and cholesterol levels, and hepatic steatosis compared to the HFD-SHAM group. Selective vagotomy was effective only in reducing liver weight and plasma cholesterol levels when compared to the HFD-SHAM group. Thus, total subdiaphragmatic vagotomy performed after the induction of obesity improved BAT function and insulin sensitivity, which may partially contribute to alleviating non-alcoholic fatty liver disease in obese mice that continued to consume an obesogenic diet.

Keywords: Obesity, High-fat diet, Vagotomy, Steatosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Caracterização do modelo experimental de dieta hiperlipídica (HFD). Avaliação do peso corporal (A), glicemia em jejum (B), teste intraperitoneal de tolerância à glicose (ipGTT) (C), AUC da glicemia durante o ipGTT (D), teste intraperitoneal de tolerância à insulina intraperitoneal (ipITT) (E) e AUC da glicemia durante ipITT (F) em camundongos machos CTL (n=8) e HFD (n=11). #P<0,05 versus CTL (teste t de Student). 34

Figura 2. Avaliação dos efeitos da vagotomia subdiafragmática e seletiva celíaca na composição corporal e homeostase glicêmica em camundongos obesos alimentados com dieta HFD. Avaliação do peso corporal antes e depois do procedimento de vagotomia ou falso operado (linha vertical pontilhada) (A), glicemia de jejum (B), teste intraperitoneal de tolerância à glicose (ipGTT) (C), AUC das glicemias durante o ipGTT (D), teste intraperitoneal de tolerância à insulina (ipITT) (E) e AUC das glicemias durante ITT (F). Grupo HFD-SHAM (n=10), grupo HFD-VAG (n=7) e HFD-VAGS (n=8). #P<0,05 versus HFD-SHAM, ^{a,b}P<0,05 ambos analisados por ANOVA fator único seguidos de HSD_Tukey pós-teste. 36

Figura 03. Efeitos da vagotomia subdiafragmática e seletiva celíaca nos depósitos de gordura hepático de camundongos obesos alimentados com HFD. Alterações macroscópicas no fígado de camundongos (A). Histologia do fígado (H&E) (B). Na esteatose macrovesicular (seta escura em negrito) gotículas lipídicas estão presentes nos hepatócitos e deslocam o núcleo para periferia; na esteatose microvesicular (seta branca aberta) pequenas gotículas lipídicas estão presentes nos hepatócitos sem deslocamento de 38

núcleo par periferia. A hipertrofia (seta pontilhada) é caracterizada quando os hepatócitos são, pelo menos, 1,5x maiores que os hepatócitos esteatóticos circundantes. H&E; ampliação 400x. Conteúdo hepático de triglicerídeos (C) e colesterol (D) de animais HFD-SHAM (n=8), HFD-VAG (n=6) e HFD-VAGS (n =7). $P < 0,05$ analisados com One-Way ANOVA seguido do pós-teste HSD_Tukey.

Figura 04. Avaliação dos estágios de esteatose hepática em camundongos obesos submetidos ou não a vagotomia total ou seletiva celíaca. Pontuação da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (A), porcentagem de camundongos em cada pontuação de esteatose microvesicular (B) e esteatose macrovesicular (C). Pontuação de estágios de inflamação (D) em camundongos obesos HFD-SHAM (n=5), HFD-VAG (n=4) e HFD-VAGS (n=4) com $p < 0,05$ Kruskal-Wallis.

39

Figura 05. Avaliações dos efeitos da vagotomia subdiafragmática e seletiva celíaca na expressão de proteínas do metabolismo lipídico hepático em camundongos obesos alimentados com dieta hiperlíidica. Expressão das proteínas SCD-1 (A) e MTP (B) no fígado de camundongos HFD-SHAM, HFD-VAG e HFD-VAGS. HFD-SHAM (n=4), HFD-VAG (n=4) e HFD-VAGS (n =4) $p < 0,05$ analisados com One-Way ANOVA seguido do pós-teste HSD_Tukey.

40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros biométricos de camundongos submetidos a vagotomia subdiafragmática ou seletiva celiaca alimentados com dieta HFD 8 semanas após o procedimento cirúrgico.

35

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP – Difosfato de Adenosina

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

ATP – Trifosfato de Adenosina

COL – Colesterol

COL – Colesterol

DAG – Diacilglicerol

DGYR – Derivação Gástrica em Y de Roux

DHGNA – Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DP – Dieta Padrão

GHRH – Growth hormone releasing hormone

GLUT 2 – Transportador de Glicose tipo 2

GLUT1 – Transportador de Glicose tipo 1

GV – Gastrectomia Vertical

HDL – High Density Lipoprotein

HFD – High Fat Diet

IL-6 – Interleucina tipo 6

IP3 – Fosfatidil Inositol 3

JNG – Jugular-Nodose Ganglion

K-ATPase – Canal de potássio ATP dependente

LDL – Low Density Lipoprotein

MSG – Glutamato Monossódico

NPY – Neuropeptídeo Y

OMS – Organização Mundial da Saúde

RI – Resistência à Insulina

SM – Síndrome Metabólica

SNS - Sistema Nervoso Autônomo Simpático

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático

TAB – Tecido Adiposo Branco

TAM – Tecido Adiposo Marrom

TG – Triglicerídeo

TNF- alfa – Fator de Necrose Tumoral

VLDL – Very Low Density Lipoprotein

VMH – Área Ventral Medial

VTA – Área Ventral Tegmental

SUMARIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo Geral.....	15
2.2 Objetivos Específicos.....	15
3. REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 Considerações Gerais sobre a Obesidade	16
3.2 Relação Obesidade e Insulina	16
3.3 Obesidade e Metabolismo lipídico hepático.....	18
3.4 Modelo de obesidade animal por Dieta Hiperlipídica	20
3.4.1 Efeitos da Dieta Hiperlipídica no Fígado	21
3.5 Cirurgia Bariátrica no Tratamento da Obesidade	22
3.6 O Nervo Vago e sua relação na homeostase glicêmica e resistência a insulina.....	23
4. METODOLOGIA	27
4.1 Amostra.....	27
4.2 Indução da obesidade com dieta hiperlipídica.....	27
4.3 Avaliação do peso corporal.....	28
4.4 Tratamento dos animais.....	28
4.5 Teste intraperitoneal de tolerância à glicose (ipGTT)	28
4.6 Teste de tolerância à insulina (ITT).....	29
4.7 Procedimento Cirúrgico para Vagotomia Total Subdiafragmática e Vagotomia Seletiva/Celíaca.....	29
4.8 Coleta de sangue total, eutanásia e extração dos tecidos	30
4.9 Dosagens plasmáticas	30
4.10 Extração lipídica do fígado.....	30
4.11 Processamento histológico do fígado	31
4.12 Análise da Expressão Proteica - Western Blot.....	31
4.13 Análises estatísticas	32
5. RESULTADOS.....	33
5.1 Dieta hiperlipídica aumenta o peso corporal e induz alteração da homeostase glicêmica em camundongos obesos	33

5.2 Vagotomia total subdiafragmática melhora a composição corporal e concentração de lipídios plasmáticos em camundongos obesos	35
5.3 Vagotomia total subdiafragmática reduz peso corporal e melhora homeostase glicêmica em camundongos obesos	35
5.4 Vagotomia total subdiafragmática melhora esteatose hepática em camundongos obesos ..	37
5.5 Vagotomia total subdiafragmática e vagotomia seletiva não alteram a expressão proteica de SCD-1 e MTP em fígados de camundongos obesos	40
6. DISCUSSÃO	41
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS	45
ANEXOS	52
ANEXO A	52
ANEXO B	69
ANEXO C	70
ANEXO D	71
ANEXO E	73
ANEXO F	74

1. INTRODUÇÃO

Atualmente tratada como epidemia de escala mundial, a obesidade é um dos problemas de saúde que mais cresce no mundo, e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) aproximadamente 2 bilhões de pessoas tem sobrepeso e mais de 700 milhões são obesas (WHO, 2018). Esta é considerada a condição clínica mais comum relacionada com a resistência à insulina.

A obesidade e o sedentarismo contribuem para o desenvolvimento do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e estão se tornando cada vez mais frequentes em todo o mundo (FINUCANE et al., 2011). Como resultado, há um grande aumento no número de casos de DM2 e um concomitante aumento na incidência e morte, sendo este risco proporcional ao agravamento da obesidade. Portanto, o emagrecimento reduz a inflamação, a resistência à insulina e conseqüentemente melhora a tolerância a glicose, o controle glicêmico e lipídico, evitando a instalação de DM2 (ALFARADHI et al., 2014; SCHUSTER, 2010; WEISS et al., 2004).

Mudanças nos hábitos de vida, na dieta, aumento da atividade física, assim como tratamentos farmacológicos podem auxiliar na perda de peso dos indivíduos em cerca de 5-7%, porém esta perda pode não se manter ao longo do tempo (BRAY et al., 2016).

Atualmente o tratamento mais efetivo no combate a obesidade são os procedimentos disabsortivos e/ou restritivos induzidos pelas cirurgias bariátricas. Todavia estas técnicas cirúrgicas são muito invasivas, apresentando sérios efeitos colaterais, e adicionalmente, seus impactos fisiológicos carecem ser mais bem esclarecidos (ORELLANA; COVASA; HAJNAL, 2019). Tal melhora com estes tratamentos são alcançados por meio de mecanismos ainda não completamente esclarecidos quanto a obesidade, hábitos e preferencias alimentares, sinalização endócrina bem como sensibilidade a nutrientes e alterações na microbiota intestinal (LIOU et al., 2013; LUTZ; BUETER, 2014).

A obesidade é ligada a alterações autonômicas, tipicamente caracterizadas por elevação do ramo parassimpático e queda do ramo simpático do sistema nervoso autônomo (GUARINO et al., 2017). A hiperatividade vagal está relacionada com elevados níveis de insulina, favorecendo o acúmulo de tecido adiposo e

culminando com a resistência periférica a insulina (DE LARTIGUE, 2016; KONTUREK et al., 2004). O bloqueio vagal é frequentemente usado como ferramenta para atenuar a obesidade e suas comorbidades (FOLDES et al., 2011; NAPLES et al., 1988).

Diferentes modelos de animais experimentais (SULEIMAN; MOHAMED; BAKAR, 2020) podem ser utilizados para estudos relacionados à obesidade e suas comorbidades, como por exemplo, os modelos animais de obesidade induzida por dieta hiperlipídica ou High Fat Diet (HFD), as quais podem acarretar obesidade em roedores (WEST et al., 1992). Animais HFD reproduzem as características centrais da síndrome metabólica (SM), tal como, resistência à insulina, intolerância a glicose, dislipidemia e alterações cardiovasculares, acompanhada de disfunções hepáticas e da célula beta pancreática (HARIRI; THIBault, 2010; SULEIMAN; MOHAMED; BAKAR, 2020).

A HFD é rica em gorduras saturadas, elevando o conteúdo de triacilgliceróis, por consequência a resistência à insulina e quando continuada por longo período induzem a obesidade visceral, alterações no metabolismo glicídico, dislipidemia, e alterações hepáticas em camundongos, o que possibilita seu uso em modelos experimentais de obesidade (KOYAMA et al., 1997; STORLIEN et al., 1991).

Tanto a vagotomia total subdiafragmática quanto a vagotomia celíaca afetam significativamente o metabolismo, mas de maneiras distintas (KRAL, 1980; SMITH; SARFEH; HOWARD, 1983; TANAKA et al., 1990). A vagotomia total tem efeitos mais amplos, já a vagotomia celíaca se mostra mais seletiva e com menos efeitos. Ambos os procedimentos sugerem que a inervação vagal desempenha um papel essencial na regulação metabólica e na proteção hepática contra doenças inflamatórias.

Considerando a alta prevalência da obesidade conforme exposto anteriormente; considerando ainda que o tratamento mais eficaz para obesidade mórbida é o cirúrgico; que os procedimentos cirúrgicos utilizados no tratamento da obesidade possuem mecanismos e efeitos distintos na manutenção da perda de peso, e melhora das alterações e comorbidades relacionadas à obesidade; que esses diferentes procedimentos causam secção do nervo vago em diferentes pontos e assim possuem diferentes efeitos neuro-hormonais; que o exato mecanismo de indução da perda de peso e sua estabilização, melhora do perfil bioquímico metabólico após a vagotomia, ainda não estão totalmente esclarecidos; e, que há uma necessidade emergencial em se entender esses mecanismos na tentativa de se

desenvolver melhores práticas em saúde e tratamento da população; justifica-se o mesmo na tentativa de responder a pergunta norteadora: Qual é o impacto da vagotomia total subdiafragmática, bem como, da vagotomia celíaca/seletiva na perda de peso e melhora de parâmetros metabólicos relacionados a obesidade em camundongos obesos induzidos por dieta hiperlipídica?

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar e comparar os efeitos da vagotomia total subdiafragmática e da vagotomia celíaca sobre o fígado, parâmetros biométricos, metabolismo glicêmico e lipídico de camundongos obesos por dieta hiperlipídica.

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar os efeitos dos dois diferentes procedimentos cirúrgicos na evolução ponderal do peso corporal;
- Avaliar se há melhora na homeostase glicêmica e impactos da tolerância a glicose e resistência a insulina;
- Comparar os efeitos da dieta e dos procedimentos cirúrgicos nas concentrações plasmáticas de glicose, triglicerídeos, colesterol e suas frações;
- Analisar a histoarquitetura hepática dos grupos após o período de dieta hiperlipídica e procedimentos cirúrgicos e sua relação com a esteatose hepática e classificação de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica;
- Aferir a expressão das proteínas hepáticas SCD-1 e MTTP para avaliação dos efeitos sobre o metabolismo lipídico e estado inflamatório;

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Considerações Gerais sobre a Obesidade

A obesidade é uma doença multifatorial cuja incidência continua a aumentar em todo o mundo (BOUTARI; MANTZOROS, 2022). É responsável por milhões de mortes, mortalidade prematura e anos de vida perdidos devido ao tempo vivido com resultados pouco saudáveis onde a perda de peso reduz este risco, bem como melhora parâmetros metabólicos como a resistência à insulina e conseqüentemente a intolerância à glicose e controle glicêmico (ALFARADHI et al., 2014; SCHUSTER, 2010; WEISS et al., 2004). A obesidade é uma doença crônica que também aumenta o risco para outras doenças, como por exemplo, doenças cardiovasculares, doenças renais, câncer, DM 2 e DHGNA (LIU et al., 2020).

O acúmulo excessivo de gordura na obesidade é causado pela falta de equilíbrio entre a ingestão de nutrientes e o gasto energético do indivíduo, e ao se manter ou melhorar este equilíbrio poderia resultar em uma solução para o caso. Entretanto os estudos mostram que há uma considerável taxa de insucesso no tratamento da obesidade, o que sugere que esta condição é bem mais complexa do que a simples relação ingestão X gasto energético, ou seja, é fato que o balanço entre estes é diretamente ligado a um sistema biológico complexo, controlado por fatores neuro-hormonais, muitos envolvendo o próprio tecido adiposo (ORELLANA; COVASA; HAJNAL, 2019; VELLOSO; SCHWARTZ, 2011).

Assim a obesidade pode ser definida pelo acúmulo de tecido adiposo, sobretudo o branco, conhecido por possuir várias funções, tais como, armazenamento de energia, termogênese e proteção de impacto contra as vísceras. Além disso o TAB apresenta importante função endócrina e metabólica, pois os adipócitos armazenam e mobilizam lipídios, bem como sintetizam e secretam adipocinas que participam da regulação do apetite, balanço energético, imunidade, sensibilidade à insulina, angiogênese, processo inflamatório, pressão arterial e metabolismo lipídico (HALL, 2016).

3.2 Relação Obesidade e Insulina

Devido ao crescente número de pessoas com obesidade e sobrepeso, vem aumentando o número de pacientes com resistência à insulina e portadores do DM2. A resistência à insulina e a hiperinsulinemia são disfunções metabólicas envolvidas na patogênese do DM2 e, quando associadas à dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial sistêmica, constituem a chamada síndrome metabólica (SM?), que é fator de risco para o desenvolvimento de diversas doenças cardiovasculares e DM2 (GÓMEZ-HERNÁNDEZ et al., 2016; HENRIQUES; H. BEDARD; LUIZ BATISTA JÚNIOR, 2019; RUIZ-NÚÑEZ; DIJCK-BROUWER; MUSKIET, 2016).

A resistência à insulina é uma condição genética ou adquirida, na qual concentrações fisiológicas de insulina provocam uma resposta subnormal na captação de glicose pelas células, especialmente no músculo e tecido adiposo. Em consequência da hiperglicemia decorrente da menor captação da glicose, as células beta (β) pancreáticas aumentam a produção e secreção de insulina, aumentando-se desta forma à concentração circulante deste hormônio. Assim, a resistência à insulina é acompanhada de hiperinsulinemia (BALBO et al., 2007; SCOMPARIN et al., 2009).

A capacidade das ilhotas pancreáticas em responder a elevações na concentração plasmática de glicose com aumento na secreção de insulina é o evento principal na preservação da homeostase glicêmica e inibição da instalação do quadro de DM2. Ela depende de uma fina regulação na maquinaria secretória das células β . A secreção é ajustada continuamente, de acordo com as flutuações dos níveis de nutrientes circulantes, em especial, a glicose (LEE; LEE, 2014).

Há necessidade de se entender a estrutura da célula β e os eventos mediados por sinais intracelulares, metabólitos, e proteínas envolvidas na regulação da secreção de insulina a partir dos diferentes estimuladores e inibidores da secreção, em situações como resistência à insulina, obesidade e DM2. As ilhotas pancreáticas secretam insulina em resposta à concentrações circulantes de glicose no plasma (glicemia) em duas fases: i) Na primeira fase de secreção a glicose alcança o meio intracelular da célula β por meio de transporte facilitado pela proteína transmembrana GLUT1, e no caso de roedores GLUT2, e ao ser catabolizada eleva a relação ATP/ADP rapidamente (CIVELEK et al., 1996). Como resultado desta elevação, canais de potássio ATP dependentes (K-ATPase) se fecham levando a despolarização da membrana da célula e consequente abertura de canais de cálcio voltagem dependente (KALWAT; COBB, 2017). Este influxo e oscilação dos níveis

[Ca²⁺], induz a pulsos de secreção de insulina (HELLMAN, 2009; HELLMAN; GRAPENGIESSER, 2014). Esta primeira fase desde o estímulo inicial até a secreção de insulina ocorre em aproximadamente 5-10 minutos após a elevação da glicemia e decai rapidamente (RORSMAN et al., 2000; RORSMAN; RENSTRÖM, 2003); ii) a segunda fase de secreção de insulina logo se inicia e é sustentada até que se alcance concentrações normais de glicemia, por meio da secreção de grânulos de insulina ainda armazenados no ambiente intracelular e também por novos grânulos produzidos a partir do estímulo recebido na primeira fase de secreção de insulina (MOURAD; NENQUIN; HENQUIN, 2010; OHARA-IMAIZUMI et al., 2007). Esta fase de secreção de insulina representa cerca de 85% do total de insulina secretada em resposta aos picos glicêmicos (HENQUIN et al., 2015).

As células β são inervadas por nervos colinérgicos do vago e também fibras simpáticas, onde o sistema nervoso parassimpático (SNP) potencializa a secreção de insulina por meio de ativação de receptores muscarínicos de acetilcolina (Ach) M3. De maneira oposta, o sistema nervoso simpático (SNS) libera noraepinefrina, o que leva a uma diminuição da secreção de insulina via receptores adrenérgicos $\alpha 2$ (BOITARD et al., 2012).

Em modelos de obesidade hipotalâmica tem sido observado maior secreção de insulina em resposta a glicose, porém uma menor resposta à estímulos colinérgicos, efeito este que é parcialmente relacionado a ação do sistema nervoso autônomo (SNA), apresentando uma menor atividade simpática e uma elevada ação parassimpática (BALBO et al., 2000; NARDELLI et al., 2011).

Estes efeitos são revertidos por meio de vagotomia total subdiafragmática, prevenindo o desenvolvimento de obesidade, intolerância a glicose e hipersecreção insulínica em resposta a glicose, evidenciando a importância do SNA parassimpático na hiperfunção pancreática e desenvolvimento de comorbidades no modelo em questão)BALBO et al., 2002;.

3.3 Obesidade e Metabolismo lipídico hepático.

O fígado é o principal órgão responsável pela conversão do excesso de carboidratos da dieta em triglicerídeos. O processo de produção hepática de ácidos graxos através da glicose denomina-se lipogênese de novo (SERVIDDIO; BELLANTI; VENDEMIALE, 2013). No estado alimentado, a glicose que chega ao

fígado é armazenada na forma de glicogênio e, quando em excesso, é utilizada para a síntese de novo ácidos graxos. A insulina é um dos principais hormônios envolvidos no controle dos fatores de transcrição e das enzimas envolvidas com o metabolismo lipídico hepático. Estudos têm demonstrado que a insulina ativa o SREBP-1c, que é um fator de transcrição para a expressão de uma família de genes envolvidos na utilização da glicose e na síntese de ácidos graxos que, com uma elevada disponibilidade lipídica, é prejudicial para a sensibilidade e secreção da insulina e também poderia contribuir para esteatose hepática (AZZOUT-MARNICHE et al., 2000; FERRÉ; FOUFELLE, 2007).

A associação entre a obesidade e as alterações metabólicas se dá através de um fator comum denominado de resistência a insulina (RI), caracterizada por uma resposta anormal dos tecidos periféricos à ação da insulina circulante (VASQUES et al., 2009). Quando ocorre instalação de resistência à insulina em nível hepático, observa-se um aumento na produção de glicose e lipídeos pelo fígado pois existe uma compartimentalização metabólica na síntese de glicose e lipídeos hepáticos, fato este que explica a ocorrência da gliconeogênese e lipogênese hepática, as quais são inibidas e estimuladas, respectivamente, pela insulina. Dessa forma, observa-se que o fígado de pacientes obesos com RI pode apresentar produção excessiva de glicose e acúmulo de lipídeos relacionados com as disfunções no metabolismo lipídico hepático (BAZOTTE; SILVA; SCHIAVON, 2014).

As alterações no metabolismo lipídico promovem aumento da absorção de ácidos graxos da circulação, provenientes de uma dieta altamente calórica e da síntese de novo ácidos graxos pela ativação da via lipogênica, bem como promovem diminuição da beta-oxidação de ácidos graxos e diminuição da secreção hepática de VLDL (BERLANGA et al., 2014).

A obesidade e a RI estão fortemente relacionadas com desenvolvimento da DHGNA, com uma prevalência acima de 80% em pacientes obesos (RATZIU et al., 2000; SANYAL, 2002).

A RI resulta no acúmulo excessivo de triglicérides nos hepatócitos e é considerado o primeiro passo na patogênese da DHGNA. O estresse oxidativo resultante da oxidação de ácidos graxos na mitocôndria, a expressão hepática de citocinas inflamatórias as concentrações elevadas de resistina e leptina são considerados fatores envolvidos na lesão dos hepatócitos que pode progredir para um quadro de hepatite e fibrose levando à perda funcional do fígado. Um

desequilíbrio na produção de citocinas, em particular, TNF- α /adiponectina parece desempenhar uma função importante no desenvolvimento da DHGNA (MILIĆ; LULIĆ; ŠTIMAC, 2014; WIECKOWSKA; MCCULLOUGH; FELDSTEIN, 2007).

3.4 Modelo de obesidade animal por Dieta Hiperlipídica

Existem diversos fatores que dificultam a realização de estudos em seres humanos visando melhorar a compreensão acerca dos mecanismos que induzem e, também previnem a obesidade. A obesidade é uma das principais condições associadas ao desenvolvimento de doenças metabólicas, como a resistência à insulina, esteatose hepática e diabetes tipo 2. O modelo de dieta hiperlipídica em camundongos tem sido amplamente utilizado para estudar essas condições devido à semelhança dos processos metabólicos de roedores com os de humanos, permitindo a investigação de mecanismos fisiopatológicos e potenciais intervenções terapêuticas (HARIRI; THIBAUT, 2010). Este modelo de obesidade reproduz as características centrais da síndrome metabólica (SM), tal como, resistência à insulina, intolerância a glicose, dislipidemia e alterações cardiovasculares, acompanhada de disfunções hepáticas e da célula beta pancreática, sendo que camundongos alimentados com esta dieta apresentam maior acúmulo de gordura visceral e a resistência à insulina e hiperinsulinemia ocorre em cerca de quatro semanas (ARAPIS et al., 2015; HAN et al., 1997; WEST et al., 1992).

O consumo de dieta hiperlipídica tem sido associado tanto à obesidade quanto com o DM2. Em humanos a proporção de gordura na dieta correlaciona-se positivamente com a porcentagem de gordura corporal independente do consumo total de energia (DREON et al., 1988) e o aumento na proporção de gordura na dieta prediz um subsequente aumento de massa corporal.

A dieta hiperlipídica também eleva o conteúdo de triacilgliceróis no músculo humano e de ratos, sendo a resistência à insulina proporcional a esse aumento (KOYAMA et al., 1997; STORLIEN et al., 1991). Se a dieta hiperlipídica é continuada por um longo período, camundongos desenvolvem severa obesidade visceral, diabetes ou intolerância a glicose, alterações nos níveis de lipídeos e lipoproteínas plasmáticas, favorecem a instalação de um processo de resistência à insulina e aumento dos depósitos de gordura, caracterizando um quadro de obesidade e

propiciando seu uso em modelos experimentais de obesidade e estudo de suas complicações e tratamentos (HAN et al., 1997).

3.4.1 Efeitos da Dieta Hiperlipídica no Fígado

O fígado desempenha um papel central no metabolismo da glicose e dos lipídios. A sobrecarga lipídica, induzida por dietas ricas em gordura, resulta no acúmulo de lipídios no fígado, levando à esteatose hepática (acúmulo de gordura no fígado) e à resistência à insulina hepática (RINELLA, 2015). Camundongos alimentados com dietas hiperlipídicas desenvolvem aumento significativo na deposição de triglicerídeos no fígado, o que leva à disfunção metabólica, inflamação e progressão para esteato-hepatite não alcoólica (DHGNA) em modelos mais avançados (SAMUEL; SHULMAN, 2012).

O acúmulo de gordura no fígado promove um desequilíbrio na homeostase energética e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), o que induz estresse oxidativo e inflamação crônica. Estudos indicam que camundongos alimentados com dieta hiperlipídica por um período superior a 4 semanas mostram sinais de disfunção hepática, incluindo aumento dos níveis de marcadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), e ativação de vias de estresse no retículo endoplasmático (ÖZCAN et al., 2004).

Além disso, a resistência à insulina no fígado prejudica a capacidade desse órgão de suprimir a produção hepática de glicose, resultando em hiperglicemia de jejum. A resistência à insulina é uma característica marcante dos modelos de obesidade induzida por dieta hiperlipídica. Em camundongos, o aumento do consumo de ácidos graxos saturados leva ao acúmulo de lipídios no músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, afetando a sinalização da insulina de forma sistêmica (SAMUEL; SHULMAN, 2012). O excesso de lipídios nos tecidos periféricos interfere na via de sinalização da insulina, principalmente pela ativação da proteína quinase C (PKC), que inibe a atividade do receptor de insulina e prejudica a transdução do sinal do hormônio (PETERSEN; SHULMAN, 2018).

O modelo de dieta hiperlipídica em camundongos é uma ferramenta valiosa para estudar a obesidade e suas consequências metabólicas, como a resistência à insulina e a disfunção hepática e considerando que em muitos casos, os tratamentos “conservadores” para a obesidade e suas comorbidades, como por exemplo,

mudanças no estilo de vida, prática de atividades físicas regulares e hábitos alimentares mais saudáveis, não são tão eficazes, se faz necessário a busca por outras alternativas para o tratar a obesidade (VILLARINI et al., 2015). Entre estas alternativas podemos citar os procedimentos bariátricos, os quais a depender da técnica alteram significativamente a regulação neuroendócrina do ganho de peso e das alterações metabólicas.

3.5 Cirurgia Bariátrica no Tratamento da Obesidade

Atualmente, o tratamento cirúrgico para obesidade mórbida tem se mostrado o procedimento mais eficaz e com melhores resultados em longo prazo (SCHAUER et al., 2012). As cirurgias bariátricas além de promoverem redução no peso corporal, também oferecem a possibilidade de resolver ou melhorar várias comorbidades, diminuindo os índices de mortalidade em pacientes obesos mórbidos (CHRISTOU et al., 2004).

A cirurgia bariátrica, é considerado na atualidade a estratégia de tratamento mais efetiva para a perda de peso e também para se combater o desenvolvimento e agravamento das comorbidades associadas, fato este demonstrado em pesquisas qualitativas com pacientes obesos e submetidos ao procedimento (CHAPMAN; HADFIELD; CHAPMAN, 2015). Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica tais procedimentos podem ser categorizados, baseado no seu mecanismo de perda de peso, em restritivos, disabsortivos e mistos (SBCBM, 2020).

Os procedimentos restritivos, normalmente, se referem aos procedimentos que visam limitar a área luminal do estômago, reduzindo a quantidade de alimentos que o estômago é capaz de receber, e não envolvem mudanças ou retirada de partes do caminho do trânsito do trato gastrointestinal. Já os procedimentos disabsortivos, são procedimentos que alteram drasticamente a absorção de alimentos em nível intestinal. Porém as técnicas que atualmente apresentam melhores índices de resolutividade (manutenção do peso perdido a longo prazo e controle de doenças associadas) e satisfação são as técnicas mistas, que são técnicas que causa restrição na capacidade estomacal de receber alimentos, bem

como um desvio no trânsito intestinal, reduzindo assim a absorção de alimentos (SBCBM, 2020)

A cirurgia mais conhecida dentre os procedimentos mistos é a derivação gástrica em Y de Roux (DGYR). Outro procedimento importante e pertencente ao grupo dos procedimentos restritivos, é a Gastrectomia Vertical (GV), onde ambas podem ser consideradas também cirurgia metabólicas, uma vez que tem por objetivo, além da perda de peso, a contenção de comorbidades como a hipertensão e DM2 (RUNKEL et al., 2011).

Ambos os procedimentos cirúrgicos, DGYR e GV, resultam em perda de peso e melhora no perfil glicêmico, restauração da tolerância à glicose, correção da hiperinsulinemia e remissão do DM2, eventos observados tanto em humanos como em diferentes modelos de experimentação animal (ARAPIS et al., 2015; MÉNDEZ-GIMÉNEZ et al., 2015).

Espera-se uma diminuição de peso após as cirurgias bariátricas de , pelo menos, 50% (MURARA; DE MACEDO; LIBERALI, 2008), ato que por si só já melhora os sintomas de doenças relacionadas ao sobrepeso excessivo, porém estudos apontam que outros fatores, para além da perda de peso, devem estar relacionados com a melhora do DM2 pós-cirurgia (MINGRONE et al., 2012). Os mecanismos possivelmente relacionados a esta melhora não são totalmente esclarecidos, assim como as alterações na função do SNA após as cirurgias, têm sido pouco estudadas no que tange ao nível de secção realizada no nervo vago pelos diferentes procedimentos, o que reforça ainda mais seu papel nos resultados demonstrados. Camundongos obesos por dieta hiperlipídica, submetidos a DGYR, uma cirurgia bariátrica restritiva e disabsortiva, mostrou redução da inervação vagal no estômago proximal e distal, sem alterações na densidade da inervação vagal para o pâncreas (GAUTRON; ZECHNER; AGUIRRE, 2013) e ratos magros *Sprague-Dawley* machos submetidos à DGYR, apresentaram redução da atividade das fibras eferentes e aferentes do nervo vago gástrico, desconectando a sinalização vagal entre o estômago e o SNC (BALLSMIDER et al., 2015).

3.6 O Nervo Vago e sua relação na homeostase glicêmica e resistência a insulina

O nervo vago é um dos 12 pares de nervos cranianos, constituído por um complexo de fibras nervosas que proveem sinalização bidirecional entre os SNA e órgãos periféricos, tanto da região torácica quanto abdominal desempenhando um papel de modulação de funções fisiológicas associadas a estes órgãos (DE LARTIGUE, 2016).

Após atravessar o forame jugular, as fibras eferentes do vago se fundem ao gânglio jugular nodoso (JNG) para se ramificar e inervar diversos órgãos. Ao alcançar a região abdominal os ramos ventral e dorsal do vago inervam o estômago e duodeno proximal. O ramo hepático comum se origina do ramo ventral do vago e inerva o fígado, vesícula biliar, já o ramo celíaco inerva o pâncreas (BERTHOUD; NEUHUBER, 2000).

O nervo vago é constituído em sua maior parte por fibras aferentes, cerca de 74%, e apenas 26% de fibras eferentes. Fibras aferentes do vago realizam feedback negativo quanto ao controle da fome, uma vez que suprime esta por meio de mecanorreceptores que percebem a distensão de órgãos como estomago e duodeno, e também com a presença de quimiorreceptores que atuam em resposta a presença e ao tipo de nutrientes o que leva a afirmar que o estomago tem papel determinante no controle da fome e saciedade, bem como o duodeno tem influência na saciedade por meio dos quimiorreceptores (BERTHOUD, 2008; RITTER, 2004).

Por meio de sinais via nervo vago, o núcleo paraventricular regula a atividade simpática no núcleo ventromedial do hipotálamos (VMH) promovendo a mobilização de depósitos de gordura, lipólise e a termogênese (MURPHY; BLOOM, 2006). Alterações hipotalâmicas decorrentes de lesões químicas, eletrolíticas, modificações genéticas, tumores e inflamação decorrentes de dietas hipercalóricas podem causar disfunções no SNA, com aumento da atividade parassimpática e redução da simpática, contribuindo desta forma para o acúmulo de tecido adiposo e manutenção da obesidade (BALBO et al., 2007, 2016; BRAY; YORK, 1979; SCOMPARIN et al., 2009).

Alterações no nervo vago tem sido associada ao controle de curto prazo da fome, e evidencias científicas mostram que a vagotomia total subdiafragmática ou seletiva alteram padrões alimentares (FOX, 2013), e reafirmam o potencial que as alterações vagais possuem em relação a ganho de peso relacionado a dieta bem como a reversão da obesidade (DE LARTIGUE, 2016).

A hiperatividade vagal promove ganho de peso e massa gorda, e por consequência um bloqueio desta via, seja por secção deste ou tratamento alternativo

que regule a atividade vagal, são estratégias para perda de peso e melhora dos parâmetros metabólicos tanto em modelos animais quanto em pacientes obesos (APOVIAN et al., 2017).

O SNP está envolvido no controle de depósitos de gordura no organismo via nervo vago, e alterações neste, como por exemplo na vagotomia, ocorre considerável redução de peso (SMITH; SARFEH; HOWARD, 1983). É conhecida a influência do nervo vago acerca do aumento da estimulação simpática no TAB e no Tecido Adiposo Marron (TAM) e, há evidências de que estes são inervados também por fibras parassimpáticas via nervo vago, estimulando o gasto energético via termogênese mediada pelo TAM (VIJGEN et al., 2013). Ainda há controvérsias sobre a presença de inervação parassimpática no tecido adiposo via nervo vago. Entretanto, estudos apontam para a existência de uma sinalização aferente entre receptores periféricos localizados no TAB perigonadal e o SNC. Esse fato sugere que sinais aferentes dos receptores de leptina no TAB perigonadal podem exercer um papel na modulação da atividade simpática e vagal, influenciando o metabolismo e os depósitos de gordura. (GIORDANO et al., 2006; NIJIMA, 1999).

Além do possível envolvimento direto do nervo vago sobre o tecido adiposo ou indireto via estimulação simpática, o nevo vago tem participação direta na potencialização da secreção de insulina, e, a hiperinsulinemia é uma anormalidade comum, presente no início do estabelecimento e desenvolvimento da obesidade. Estudos tem demonstrado que a vagotomia subdiafragmática bilateral normaliza a concentração plasmática de insulina e a tolerância à glicose, além de diminuir o acúmulo de gordura em pacientes obesos mórbidos (KRAL, 1980) e em roedores com obesidade hipotalâmica (BALBO, S. et al., 2007), genética (ROHNER-JEANRENAUD et al., 1983) e obesidade induzida por dieta de cafeteria (BALBO et al., 2016; SANTOS et al., 2017), reforçando que o desbalanço autonômico contribui para a instalação e manutenção da obesidade.

Outro fato intrigante e que sugere participação vagal no estabelecimento e manutenção da obesidade, surgiu a partir de pesquisas que tem demonstrado que para compensar o desejo alimentar pós cirurgia bariátrica, tanto humanos como animais experimentais, aumentaram a ingestão de álcool (ORELLANA; COVASA; HAJNAL, 2019). Esse mecanismo de compensação é expressivamente observado após a DGYR, diferentemente do que ocorre após a GV em que se observa pouco ou nenhum consumo de álcool (ORELLANA; COVASA; HAJNAL, 2019). Isso sugere

que a manipulação de sinais do eixo gastrointestinal-cérebro por meio da cirurgia bariátrica induz mudanças neuronais (nervo vago) e hormonais que podem alterar o comportamento hedônico via sistema de recompensa dopaminérgica envolvendo a área tegumentar ventral (VTA). Todavia, não se conhece os mecanismos envolvidos com essas alterações. Destaca-se que ambos os procedimentos cirúrgicos causam lesão na inervação vagal gástrica. Porém, na DGYR o nervo vago é seccionado logo abaixo do esôfago, bloqueando qualquer conexão parassimpática eferente e aferente entre o trato gastrointestinal e o SNC. Diferentemente, na GV somente o ramo distal do nervo vago gástrico é seccionado, resultando em menor bloqueio da conexão entre o eixo gastrointestinal e o cérebro (BALLSMIDER et al., 2015). O melhor entendimento dessas alterações é fundamental para a descoberta de intervenções farmacológicas para a manutenção da perda de peso a longo prazo.

Apesar de ainda ser escassa literatura sobre os efeitos da vagotomia em modelos de obesidade induzidos por dieta hiperlipídica, muitos estudos mostram que a vagotomia melhora a obesidade em modelos animais geneticamente modificados, ou por lesão hipotalâmica. No modelo de obesidade hipotalâmica induzida pela administração neonatal de glutamato monossódico (MSG), que culmina com lesões químicas em regiões hipotalâmicas como a eminência mediana (OLNEY, 1969) e núcleo arqueado (NAGATA et al., 2006), observa-se a redução da secreção do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) (SASAKI; KAWAI; OHTA, 1994) e distúrbios neuroendócrinos e metabólicos que levam ao desenvolvimento da obesidade, acompanhada dos fatores relacionados ao DM2, como hiperinsulinemia, resistência à insulina (BALBO et al., 2007) e normo ou moderada hiperglicemia (NAGATA et al., 2006). A vagotomia subdiafragmática total bloqueia significativamente a instalação e desenvolvimento da obesidade, bem como da resistência à insulina (BALBO et al., 2007; LUBACZEUSKI et al., 2015)

Desta forma, a participação do nervo vago na instalação da obesidade tem sido amplamente discutida na literatura e ainda possui dados contraditórios. Deste modo, a compreensão dos mecanismos funcionais e moleculares envolvidos nas vias aferentes e eferentes vagais poderá constituir um importante alvo para o tratamento da obesidade.

4. METODOLOGIA

Considerando ser esta uma pesquisa básica, longitudinal de natureza experimental, com abordagem quantitativa, exploratória e realizada em laboratório, detalhamos os pontos a seguir:

4.1 Amostra

Foram utilizados 50 camundongos machos da linhagem C57Bl/6, com aproximadamente 6 semanas de vida e média de peso corporal de 20 a 22g, oriundos do biotério central da Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE e mantidos no biotério setorial do Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo - LAFEM. Os animais foram acomodados em condições de temperatura ($24 \pm 2^{\circ}\text{C}$) e luminosidade (12 horas claro/escuro) controladas, e receberam ração padrão (Supralab, Brasil) e água *ad libitum* durante 2 semanas para aclimação. Todos os procedimentos foram feitos de acordo com o protocolo no. 22-20 aprovado em 05/03/2021 pelo Comitê de Ética no Uso Animais da UNIOESTE (ANEXO 1).

4.2 Indução da obesidade com dieta hiperlipídica

Após o período de aclimação os animais foram divididos em dois grupos: Grupo Controle - Dieta Padrão (CTL; n:10) e Grupo Dieta Hiperlipídica (HFD; n:40). A dieta padrão para roedores de laboratório foi obtida no Biotério Central da UNIOESTE (Supralab, Brasil). Sua composição apresenta 70% de carboidratos, 20% de proteínas e 10% de gorduras e contém 3,8 Kcal/g. A dieta hiperlipídica (HFD) é composta por 50% de ração padrão triturada; 14,8% de caseína, 4% de óleo de soja e 31,2% de banha de porco, preparada no laboratório de fisiologia endócrina e metabolismo (LAFEM) e contém 5,2 Kcal/g. Os animais receberam as respectivas dietas por 8 semanas.

4.3 Avaliação do peso corporal

Os animais foram pesados semanalmente para acompanhamento da evolução do peso corporal e ganho de peso.

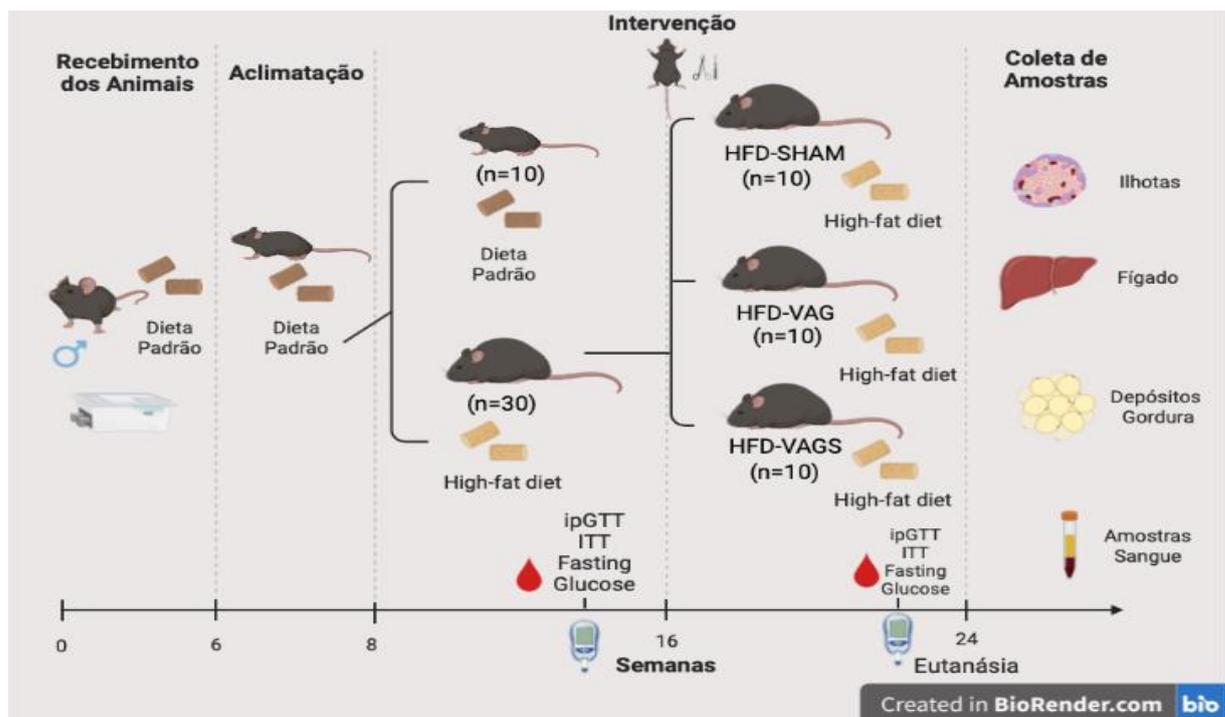
4.4 Tratamento dos animais

Com 15 semanas de vida os animais dos grupos CTL e HFD foram subdivididos em 4 novos grupos, conforme os procedimentos cirúrgicos:

- 1) Controle (CTL): 10 animais;
- 2) Dieta hiperlipídica Falso-operado (HFD-SHAM): 10 animais;
- 3) Dieta Hiperlipídica Vagotomia Total (HFD-VAG): 10 animais
- 5) Dieta Hiperlipídica Vagotomia Seletiva/Celiaca (HFD-VAGS): 10 animais

Os grupos CTL receberam dieta padrão e água a vontade e os grupos HFD receberam dieta hiperlipídica e água a vontade durante todo o período experimental.

O fluxograma abaixo representa a organização metodológica do trabalho.



4.5 Teste intraperitoneal de tolerância à glicose (ipGTT)

Com 8 semanas de dieta hiperlipídica os camundongos foram submetidos ao ipGTT. Após 8 horas de jejum, foi feito um picote na cauda com auxílio de uma

tesoura afiada e o sangue coletado através da cauda para obtenção da glicemia (tempo 0), com auxílio de um glicosímetro (Accu-Chek® Active, Roche, Alemanha). Em seguida, os camundongos foram contidos e receberam por meio de injeção intraperitoneal uma solução de glicose (2 g/Kg de peso corporal). A glicemia foi novamente verificada nos tempos 15, 30, 60, 120 e 180 minutos após a carga de glicose.

4.6 Teste de tolerância à insulina (ITT)

Os animais permaneceram em jejum por 2 horas e a glicemia basal (tempo 0) foi verificada com o glicosímetro com sangue coletado da cauda. Em seguida, os camundongos foram contidos e receberam uma injeção intraperitoneal de insulina (0,75 U/Kg). A glicemia foi avaliada nos tempos 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 21 minutos.

4.7 Procedimento Cirúrgico para Vagotomia Total Subdiafragmática e Vagotomia Seletiva/Celíaca

Durante o período de 8-9 semanas de dieta os animais foram pesados semanalmente e na última semana do período citado foram então submetidos aos testes de tolerância e glicose (ipGTT) e à insulina ITT. Após análise dos resultados e constatada a instalação da obesidade, os animais foram submetidos a jejum noturno de 8h e então anestesiados com isoflurano (Isoforine, Cristália, Brasil) a 3% no início do procedimento e mantidos sob anestesia com isoflurano 1% durante o restante do processo de intervenção cirúrgica. Uma dose de 50 mg/Kg de dipirona sódica foi aplicada via subcutânea para analgesia e em seguida, foram fixados em decúbito dorsal e realizada uma incisão inferior ao esterno na metade superior do abdômen. O fígado foi afastado e os dois troncos do nervo vago e seus respectivos ramos dissecados (vago anterior, o qual se divide em ramo hepático e gástrico anterior; vago posterior, o qual se divide acima do hiato esofágico em ramo celíaco e gástrico posterior). O nervo vago e seus ramos foram ligados com fio de algodão e então seccionados completamente. A artéria e veia gástrica esquerda também foram ligadas e seccionadas junto com o nervo (SNOWDON; EPSTEIN, 1970). Encerrado o procedimento cirúrgico, as paredes muscular e epidérmica foram suturadas. No caso de vagotomia seletiva ou celíaca o ramo celíaco foi localizado e seccionado. Animais

Falso-Operados (SHAM) foram submetidos a anestesia, laparotomizados e realizado uma manipulação dos ramos subdiafragmáticos do nervo vago e em seguida suturados. Em todos os procedimentos foi administrada uma dose 50 mg/Kg de dipirona sódica subcutânea no primeiro e segundo dias do pós-operatório para analgesia e então foram mantidos por mais oito semanas sob dieta para realização da eutanásia e coleta de amostras e tecidos.

4.8 Coleta de sangue total, eutanásia e extração dos tecidos

Completados cerca de 30 semanas de vida, os animais foram anestesiados com cloridrato de xilazina (Anasedan®, Vetbrands, Brasil) e cloridrato de ketamina (Dopalen®, Vetbrands, Brasil) na concentração 9 mg/kg e 90 mg/kg, respectivamente. Constatada a sedação, através da ausência do reflexo cutâneo, foi realizada a exsanguinação total por punção cardíaca. Após a morte dos animais, verificada através da apneia, mucosas pálidas e perda do reflexo corneal, o animal foi laparotomizado para extração dos tecidos (pâncreas, fígado, estômago, hipotálamo, VTA e tecidos adiposos - marrom e branco). O peso do estômago e a razão peso do estômago por peso corporal do animal são utilizados para avaliar a eficácia da vagotomia total subdiafragmática (BALBO et al., 2007, 2016) . A carcaça do animal foi pesada e guardada no freezer para posterior descarte.

4.9 Dosagens plasmáticas

O plasma obtido foi utilizado para dosagem da concentração de triglicerídeos, colesterol total e glicose através de kits colorimétricos comerciais (Bioclin, Quibasa, Brasil), conforme instruções do fabricante.

4.10 Extração lipídica do fígado

Na eutanásia aproximadamente 100 mg do fígado extraído de cada animal foi cortado e estocados a -20°C para posterior extração lipídica. O tecido foi descongelado e macerado com auxílio de um homogeneizador mecânico. Em

seguida adicionado 20x o peso do tecido de solução clorofórmio/metanol (solução de Folch) na proporção de 2:1. Os tubos foram deixados em repouso overnight à temperatura ambiente, para extração dos lipídios. No dia seguinte, o extrato foi filtrado com auxílio de papel filtro em frascos previamente pesados os quais tiveram um período de evaporação do seu conteúdo, em temperatura ambiente, por 3-5 dias. Após este período de evaporação, foram adicionados 250 µL de álcool isopropílico para diluição e solubilização das gorduras no fundo do frasco, os quais foram mantidos em banho maria (37 °C) por 50 minutos e agitados a cada 10 minutos com auxílio de agitador tipo vórtex. Após este procedimento foi realizada a determinação dos níveis hepáticos TG e COL utilizando kits comerciais (Bioclin, Quibasa, Brasil) e de acordo com as instruções do fabricante.

4.11 Processamento histológico do fígado

Um fragmento do fígado extraído de cada animal após a eutanásia foi coletado e fixado em Formol de Carson por 24 horas, e mantido em solução de álcool 70% até o seu processamento. Para o processamento as amostras foram desidratadas em concentrações ascendentes de álcool e após diafanização em xilol, e incluídos em Paraplast® (Sigma-Aldrich Chemicals, St Louis, MO, EUA). Cortes de 3 µm foram feitos para coloração em Hematoxilina e Eosina possibilitando análise da histoarquitetura hepática e avaliação da esteatose hepática baseada na classificação de Brunt com modificações para roedores (LIANG et al., 2014).

4.12 Análise da Expressão Proteica - Western Blot

Para realização da análise de expressão proteica, amostras de fígado coletadas após a eutanásia foram homogeneizadas com 500 µL de tampão de lise. Todas as amostras foram tratadas com um tampão Laemmli e incluídas em gel de poliacrilamida SDS (dodecil sulfato de sódio) para eletroforese. Após aquecimento a 95°C por 5 min, as proteínas foram separadas por eletroforese em gel de poliacrilamida a 10%. A transferência para membranas de nitrocelulose foi realizada

com auxílio de Trans Blot por 2h em 100V, com tampão Tris/Glicina. Em seguida, as membranas foram bloqueadas com tampão de albumina (albumina a 5%, TRIS 10 mM, NaCl 150 mM e Tween 20 0,02%) durante 1 hora e, em seguida, incubadas com anticorpo policlonal contra MTTP e SCD-1 . Tubulina (Sigma Aldrich, cat. 074) foi usada como controle interno do experimento. A visualização de bandas de proteínas específicas foi realizada incubando as membranas com anticorpos secundários apropriados. As bandas de proteínas foram visualizadas e quantificadas usando o equipamento Locus Chemi Express e software LPix Image (Locus) que detecta a quimioluminescência.

4.13 Análises estatísticas

Para a análise estatística deste estudo foram consideradas como variáveis independentes as categorias Falso Operado (HFD-SHAM), Vagotomia Total Subdiafragmática (HFD-VAG) e Vagotomia Seletiva Celíaca (HFD-VAGS) e como variáveis dependentes o peso, peso do Fígado, do Tecido Adiposo Branco Retroperitoneal, Tecido Adiposo Branco Periepididimal, Tecido Adiposo Marrom, Estômago Cheio, Estômago Vazio, o índice de Lee, comprimento nasoanal, níveis hepáticos e plasmáticos de Triglicerídeos, Colesterol e glicose. Foram verificados o pressuposto de homocedasticidade e normalidade dos dados, sendo a normalidade medida por meio do teste de Shapiro-Wilk para os grupos, para este teste foi adotado o nível de significância de 5%. O pressuposto da homocedasticidade foi avaliado por meio do teste de comparação das variâncias de Fisher, também com nível de significância de 5%. Sendo o pressuposto de normalidade dos dados aceito, bem como o da homocedasticidade, foi então realizado o realizado um teste ANOVA Unifatorial ou Fator Único para grupos independentes e pós teste de Tukey HSD, a fim de testar as hipóteses de influência dos procedimentos de intervenção cirúrgica (vagotomia total subdiafragmática, vagotomia seletiva celíaca e falso operado) nos parâmetros analisados. Para este teste é adotado nível de significância de 5%. Para os grupos de dados que não atenderam aos pressupostos de normalidade de distribuição dos dados, foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis e nos casos que atenderam o pressuposto de normalidade e não ao de homocedasticidade foi

aplicado o teste ANOVA com correção de Welch para análise e comparação dos dados. As análises foram realizadas por meio do programa GraphPad Prism Software©, versão 9.00 para Windows (San Diego, CA, USA)

5. RESULTADOS

5.1 Dieta hiperlipídica aumenta o peso corporal e induz alteração da homeostase glicêmica em camundongos obesos

O grupo HFD apresentou aumento do peso corporal após 8 semanas de consumo da dieta (figura 1A), bem como alterações na glicemia de jejum (figura 1B).

Para confirmar a obesidade e alterações na homeostase glicêmica induzida pela HFD, os camundongos foram submetidos ao teste de tolerância à glicose e à insulina. O excesso de gordura na dieta induz intolerância à glicose (figura 1C e D) e resistência à insulina (figura 1E e F).

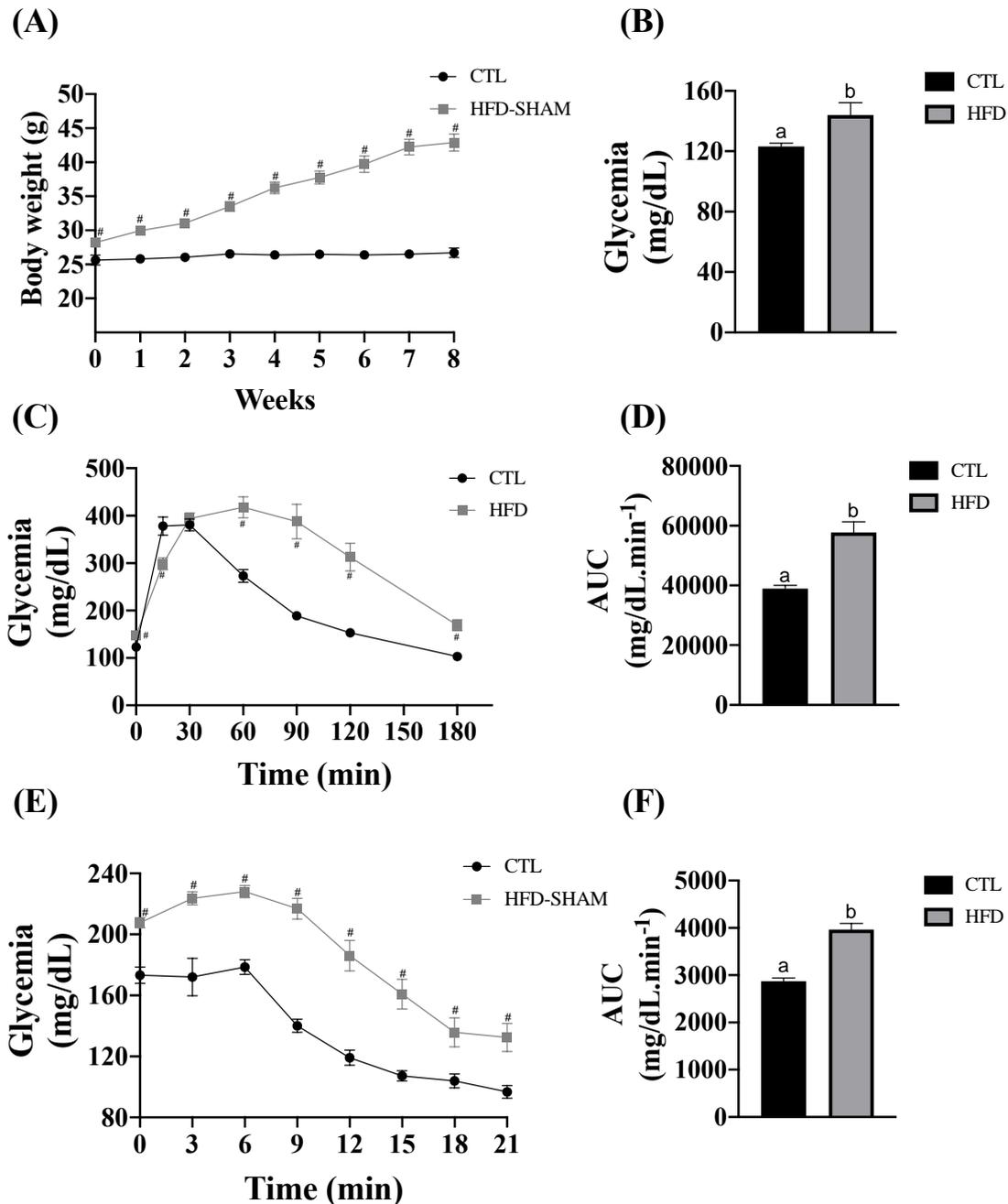


Figura 1. Caracterização do modelo experimental de dieta hiperlipídica (HFD). Avaliação do peso corporal (A), glicemia em jejum (B), teste intraperitoneal de tolerância à glicose (ipGTT) (C), AUC da glicemia durante o ipGTT (D), teste intraperitoneal de tolerância à insulina intraperitoneal (ipITT) (E) e AUC da glicemia durante ipITT (F) em camundongos machos CTL (n=8) e HFD (n=11). #P<0,05 versus CTL (teste t de Student).

5.2 Vagotomia total subdiafragmática melhora a composição corporal e concentração de lipídios plasmáticos em camundongos obesos

Após o procedimento cirúrgico, a composição corporal e os níveis de concentração de lipídios plasmáticos foram analisados. Camundongos (HFD-VAG) apresentam peso corporal, comprimento nasoanal (cm) e peso do fígado reduzidos em relação ao HFD-SHAM (Tabela 1). A vagotomia total aumentou os depósitos de gordura perigonadal e retroperitoneal, apesar de reduzir a concentração plasmática de triglicerídeos e colesterol (Tabela 1). A vagotomia seletiva foi eficiente apenas em reduzir o peso do fígado e a concentração plasmática de colesterol quando comparada ao grupo HFD-SHAM. O peso do estômago cheio e vazio foi maior no grupo HFD-VAG em relação aos grupos HFD-SHAM e HFD-VAGS (Tabela 1).

Table 1. Parâmetros biométricos analisados 8 semanas após o procedimento HFD-SHAM, HFD-VAG e HFD-VAGS.

	HFD-SHAM	HFD-VAG	HFD-VAGS
Peso Corporal (g)	50.8±0.6 ^a	42.5±1.3 ^b	48.9±1.5 ^a
Comprimento Nasoanal (cm)	10.1±0.09 ^a	9.78±0.1 ^b	9.85±0.09 ^a
Índice de Lee	365.6±2.5	356.7±5.4	371.3±3.6
Gordura Perigonadal (g/100g PC)	3.87±0.45 ^a	5.45±0.25 ^b	4.75±0.34 ^{ab}
Gordura Retroperitoneal (g/100g PC)	1.42±0.06 ^a	2.15±0.10 ^b	1.54±0.11 ^a
Estômago vazio (g)	0.24±0.01 ^a	0.49±0.03 ^b	0.31±0.01 ^a
Estômago cheio (g)	0.35±0.02	0.91±0.11 ^a	0.49±0.04
Fígado (g/100g PC)	4.82±0.39 ^a	3.18±0.12 ^b	3.59±0.23 ^b
Triglicerídeos Plasmáticos (mg/dL)	118.9±16.14 ^a	82.36±5.10 ^b	89.14±5.45 ^{ab}
Colesterol Plasmático (mg/dL)	269.2±17.39 ^a	206.4±7.25 ^b	220±16.69 ^b

Os dados são Média±SEM para HFD-SHAM (n=10), HFD-VAG (n=7) e HFD-VAGS (n=8). P<0,05 (PC, Índice de Lee, gordura Perigonadal e Retroperitoneal, Fígado - One-Way ANOVA seguido de pós-teste HSD_Tukey; Estômago Cheio - One-Way ANOVA seguido de Welch; Comprimento Nasoanal, Estômago Vazio, Triglicerídeos Plasmáticos, Colesterol Plasmáticos - Kruskal- Wallis).

5.3 Vagotomia total subdiafragmática reduz peso corporal e melhora homeostase glicêmica em camundongos obesos

Camundongos HFD-VAG apresentaram maior tolerância à glicose durante o ipGTT, quando comparado aos grupos HFD-SHAM e HFD-VAGS (Figuras 2C e D). Também apresentam maior sensibilidade à insulina conforme observado durante o ipITT (Figuras 2E e F).

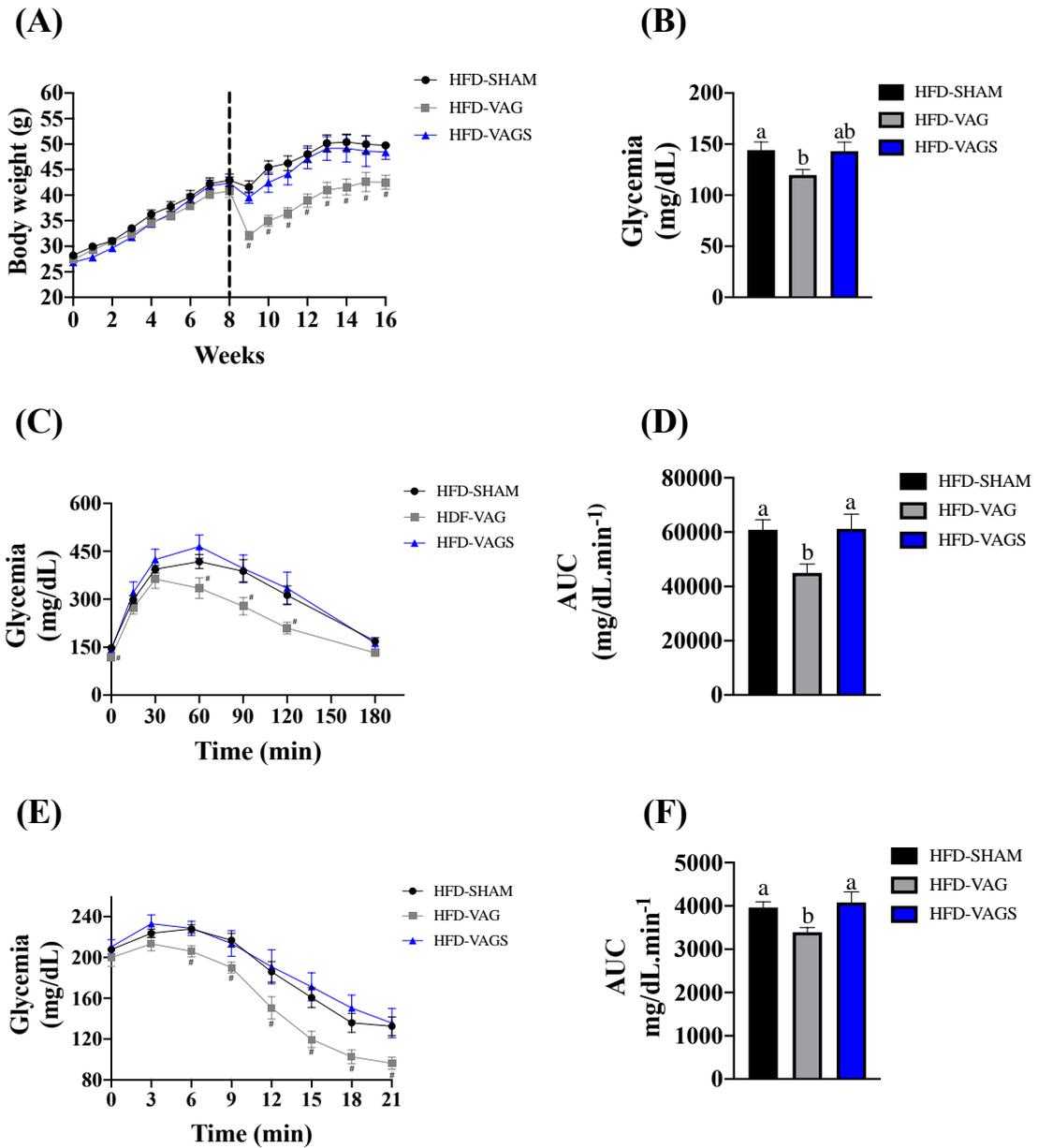


Figura 2. Avaliação dos efeitos da vagotomia subdiafragmática e seletiva celíaca na composição corporal e homeostase glicêmica em camundongos obesos alimentados com dieta HFD. Peso corporal e homeostase glicêmica de camundongos obesos submetidos a vagotomia total seletiva. Avaliação do peso corporal antes e depois do procedimento de vagotomia ou falso operado (linha vertical pontilhada) (A), glicemia de jejum (B), teste intraperitoneal de tolerância à glicose (ipGTT) (C), AUC das glicemias durante o ipGTT (D), teste intraperitoneal de tolerância à insulina (ipITT) (E) e AUC das glicemias durante ITT (F). Grupo HFD-SHAM (n=10), grupo HFD-VAG (n=7) e HFD-VAGS (n=8). #P<0,05 versus HFD-SHAM, a,bP<0,05 ambos analisados por ANOVA fator único seguidos de HSD_Tukey pós-teste.

5.4 Vagotomia total subdiafragmática melhora esteatose hepática em camundongos obesos

O fígado dos animais HFD-SHAM, HFD-VAG e HFD-VAGS apresentaram diferenças macroscópicas, onde observa-se que a coloração do fígado dos animais HFD-VAG é mais avermelhada em comparação com a coloração mais clara nos animais HFD-SHAM e HFD-VAGS (Fig. 3A). Assim como visto nas alterações macroscópicas, na histoarquitetura hepática observa-se acúmulo de lipídios nos animais HFD-SHAM e HFD-VAGS e redução significativa no grupo HFD-VAG (Fig. 3B). Reforçando esses resultados o grupo HFD-VAG apresenta redução na concentração hepática de triglicerídeos em comparação com HFD-SHAM e HFD-VAGS (Fig. 3C). A concentração de colesterol hepático foi semelhante entre os três grupos (Fig. 3D)

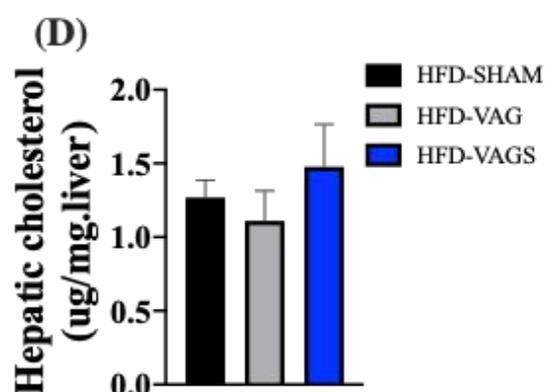
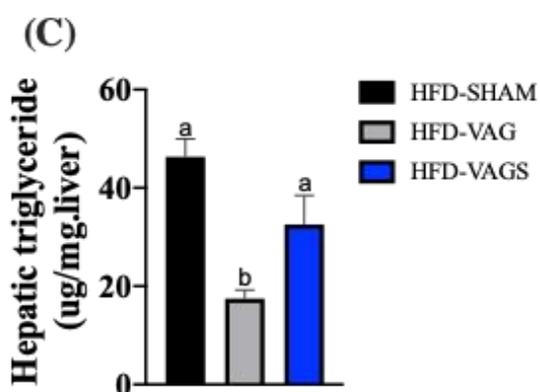
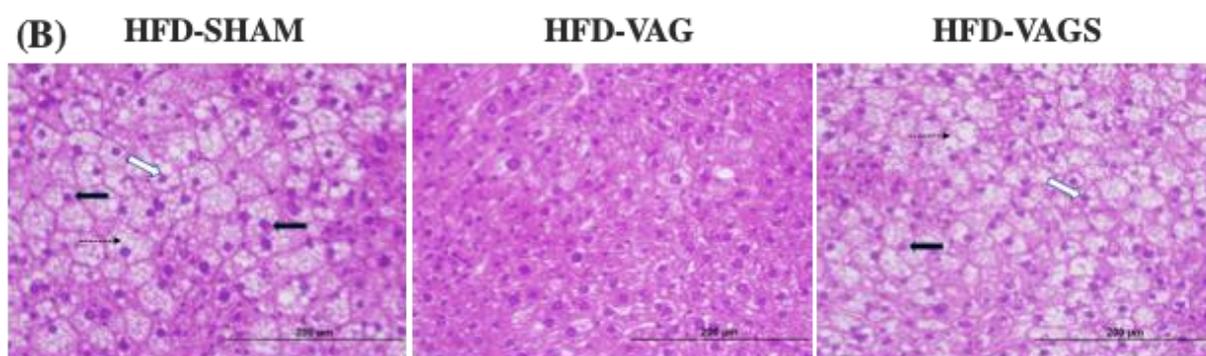


Figura 03. Efeitos da vagotomia subdiafragmática e seletiva celíaca nos depósitos de gordura hepático de camundongos obesos alimentados com HFD. Alterações macroscópicas no fígado de camundongos (A). Histologia do fígado (H&E) (B). Na esteatose macrovesicular (seta escura em negrito) gotículas lipídicas estão presentes nos hepatócitos e deslocam o núcleo para periferia; na esteatose microvesicular (seta branca aberta) pequenas gotículas lipídicas estão presentes nos hepatócitos sem deslocamento de núcleo par periferia. A hipertrofia (seta pontilhada) é caracterizada quando os hepatócitos são, pelo menos, 1,5x maiores que os hepatócitos esteatóticos circundantes. H&E; ampliação 400x. Conteúdo hepático de triglicerídeos

(C) e colesterol (D) de animais HFD-SHAM (n=8), HFD-VAG (n=6) e HFD-VAGS (n =7). P<0,05 analisados com One-Way ANOVA seguido do pós-teste HSD_Tukey.

Camundongos HFD-VAG apresentaram pontuação 0 e 1 para esteatose macro e microvesicular, respectivamente (Figura 4A e B) em comparação com pontuação 1, 2 e 3 no HFD-SHAM. Camundongos HFD-VAGS apresentaram pontuação 0, 1 e 2 para esteatose macrovesicular e 1 e 2 para esteatose microvesicular (Figura 4A e B). O escore de DHGNA foi menor nos camundongos HFD-VAG quando comparado ao HFD-SHAM e HFD-VAGS (Figura 4C), sem diferenças no escore de inflamação entre os grupos (Figura 4D).

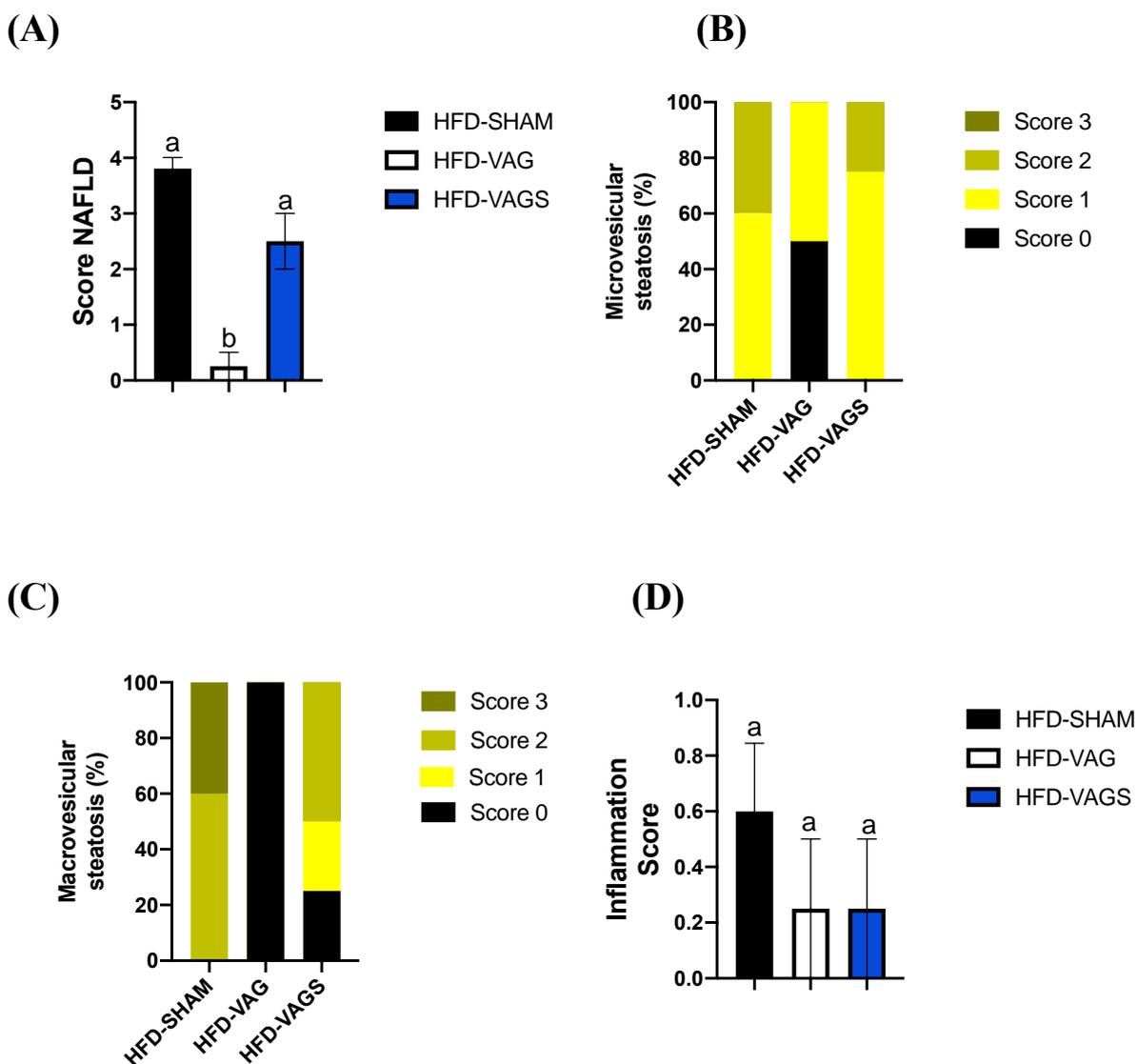


Figura 04. Avaliação dos estágios de esteatose hepática em camundongos obesos submetidos à vagotomia total, vagotomia seletiva ou falso operado. Pontuação NAFLD (A), porcentagem de

camundongos machos em cada pontuação de esteatose microvesicular (B) e esteatose macrovesicular (C). Pontuação de estágios de inflamação (D) em camundongos obesos machos HFD-SHAM (n=5), HFD-VAG (n=4) e HFD-VAGS (n=4) com $p < 0,05$ Kruskal-Wallis.

5.5 Vagotomia total subdiafragmática e vagotomia seletiva não alteram a expressão proteica de SCD-1 e MTTP em fígados de camundongos obesos

A expressão das proteínas hepáticas SCD-1 (Fig. 5A) e MTTP (Fig. 5B) foram semelhantes entre os animais HFD-SHAM, HFD-VAG e HFD-VAGS.

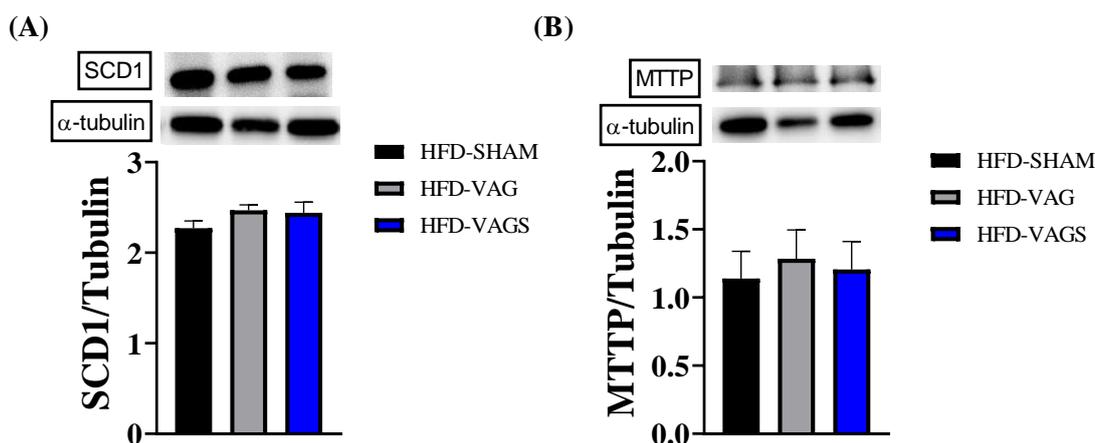


Figura 05. Avaliações dos efeitos da vagotomia subdiafragmática e seletiva celíaca na expressão de proteínas do metabolismo lipídico hepático em camundongos obesos alimentados com dieta hiperlipídica. Expressão das proteínas SCD-1 (A) e MTTP (B) no fígado de camundongos HFD-SHAM, HFD-VAG e HFD-VAGS. HFD-SHAM (n=4), HFD-VAG (n=4) e HFD-VAGS (n=4) $p < 0,05$ analisados com One-Way ANOVA seguido do pós-teste HSD_Tukey.

6. DISCUSSÃO

A obesidade atingiu níveis pandêmicos, e o sistema nervoso autônomo parassimpático parece ter papel fundamental no desenvolvimento e prevenção desta doença. Em nosso estudo, a dissecação total do nervo vago em sua porção subdiafragmática e do ramo celíaco do nervo vago induziu diferentes alterações antropométricas e metabólicas em camundongos obesos por dieta HFD.

Na indução da obesidade por meio da HFD após 8 semanas o grupo HFD apresentou ganho de peso superior semana a semana apresentando uma diferença média de 10g de peso corporal em relação grupo CTL a partir de 4 semanas de dieta (Fig. 1 A) e ao final da oitava semana apresentaram glicemia de jejum alterada (Fig 1B) e mostraram importante alteração na homeostase glicêmica (Fig. 1 C, D, E e F) caracterizando a instalação da obesidade induzida e que evidencia que os animais submetidos a HFD se mostraram consideravelmente mais resistentes a ação da insulina quando comparados ao grupo CTL (Fig. 1 E) com importantes alterações na glicemia em todo o período analisado e confirmado com os valores elevados da AUC do grupo HFD cerca de 30% maiores do que o grupo CTL (Fig. 1 F).

A vagotomia total subdiafragmática reduz o peso corporal e os níveis de esteatose hepática, além de melhorar a homeostase glicêmica. Já a vagotomia seletiva celíaca induz mudanças com menor intensidade nesses parâmetros. Cabe ressaltar ainda que os efeitos observados frente aos procedimentos cirúrgicos se deram frente a continuidade da dieta hiperlipídica nos animais.

Os efeitos da vagotomia no tratamento da obesidade já foram demonstrados em outros modelos de obesidade, como em ratos obesos induzidos por dieta de cafeteria (CAF)(BALBO et al., 2016) e no modelo de obesidade hipotalâmica induzida por administração de glutamato monossódico (MSG)(LUBACZEUSKI et al., 2015). Doze semanas após a vagotomia total subdiafragmática, ratos CAF apresentaram redução da obesidade, melhora na sinalização da insulina em tecidos periféricos e modulação do armazenamento de gordura (BALBO et al., 2016). Nos animais MSG a vagotomia foi capaz de alterar a morfofunção das ilhotas pancreáticas, efeito associado a melhora na homeostase glicêmica e metabólica (LUBACZEUSKI et al., 2015). Ratos Sprague-Dawley machos submetidos à vagotomia truncal apresentam redução de 19% no peso corporal, com redução preferencial da gordura visceral e sem alterações na ingestão alimentar (STEARNS

et al., 2012). No entanto, quando nosso modelo de camundongos obesos HFD foram submetidos à vagotomia seletiva celíaca, não foram observadas diferenças no peso corporal, efeito também demonstrado em outro estudo com ratos machos Sprague-Dawley submetidos ao bypass gástrico em Y de Roux (HAO et al., 2014). Nesse mesmo estudo, a vagotomia seletiva celíaca associada ao bypass gástrico em Y prejudica os efeitos de redução de peso e melhora nos parâmetros metabólicos associados ao procedimento bariátrico, demonstrando que os sinais vagais provenientes das porções distais do intestino contribuem para os efeitos da cirurgia bariátrica.

Embora a vagotomia total subdiafragmática reduza o peso corporal, observamos um aumento nos depósitos de gordura retroperitoneal e perigonadal. Estudos demonstraram o efeito da vagotomia na redução dos depósitos de gordura, exceto em modelos de ratos MSG e de cafeteria (BALBO et al., 2016; LUBACZEUSKI et al., 2015; MEDEIROS et al., 2021). Nosso estudo foi realizado com camundongos obesos alimentados com HFD, e diferenças relevantes foram observadas. Neste sentido, o tipo de obesidade e a espécie animal influenciam nos efeitos observados após a a vagotomia. Além disso, alguns estudos mostram que a vagotomia promove uma redução preferencial da gordura visceral, sem alterações na ingestão alimentar (STEARNS et al., 2012). Observamos esse efeito com a redução da deposição de gordura no fígado (esteatose), demonstrando que, mesmo que a vagotomia total subdiafragmática aumente os depósitos de gordura perigonadal e retroperitoneal, outros órgãos, como o fígado, apresentam níveis lipídicos reduzidos, o que leva a uma melhora nas alterações metabólicas resultantes da dieta HFD.

Ao avaliar a homeostase da glicose, também observamos algumas diferenças entre a vagotomia total subdiafragmática e a vagotomia seletiva celíaca. Somente camundongos HFD-VAG apresentaram melhora na glicemia em jejum (Figura 2B), bem como na AUC (Figura 2D) após uma carga de glicose (ipGTT). A vagotomia subdiafragmática total também leva a uma maior sensibilidade à insulina, conforme demonstrado pelo ipITT (Figura 2E e F). BALBO et al., (2016) demonstrou que a vagotomia total subdiafragmática em ratos CAF melhora a homeostase da glicose, pelo menos em parte, reduzindo a secreção de insulina estimulada pela glicose devido à redução da resposta colinérgica nas células β pancreáticas. Em ratos obesos MSG, a vagotomia total subdiafragmática também melhorou a homeostase

da glicose ao reduzir a obesidade, a secreção de insulina induzida pela glicose e o influxo de cálcio em resposta à carbacol nas ilhotas pancreáticas (LUBACZEUSKI et al., 2015). Em um modelo de obesidade associada à desnutrição prévia, a vagotomia melhora a homeostase da glicose ao reduzir a enzima degradadora de insulina (IDE) no fígado e a secreção de insulina nas ilhotas pancreáticas (LUBACZEUSKI et al., 2017).

Um estudo conduzido com camundongos obesos alimentados com HFD submetidos à vagotomia total subdiafragmática mostra que a vagotomia melhora a homeostase da glicose ao melhorar a sinalização da insulina no fígado, com aumento da expressão do receptor de insulina e da fosforilação de Akt (LUBACZEUSKI et al., 2017). Esse efeito também foi associado ao aumento dos níveis de GLP-1, uma incretina que atua nas células beta pancreáticas e controle da ingesta alimentar, melhorando a homeostase glicêmica. Em nosso estudo, camundongos HFD-VAGS apresentaram uma redução parcial nos níveis de glicose em jejum (Figura 2B), sem alterações no ipGTT (Figura 2C e D) e ITT (Figura 2E e F). Os dados obtidos nos animais HFD-VAGS demonstra que o ramo celíaco do nervo vago parece ser fundamental no desenvolvimento da obesidade, e sua modulação não é capaz de induzir alterações importantes na homeostase glicêmica como observado no grupo que foi submetido a vagotomia subdiafragmática (HFD-VAG).

Para avaliar o efeito da inervação parassimpática na esteatose hepática, analisamos as alterações macro e microscópicas do fígado, bem como os níveis de TG e colesterol. Somente os camundongos HFD-VAG apresentaram melhora na esteatose hepática, conforme observado na figura 3, considerando o aspecto macroscópico do fígado (Fig. 3A), a histoarquitetura dos hepatócitos (Fig. 3B) e diminuição nos níveis hepáticos de TG (Fig. 3C).

A vagotomia total subdiafragmática também melhora a pontuação de DHGNA reduzindo a esteatose micro e macrovacuolar (Figura 4). KHOUND et al., (2017) demonstraram que a vagotomia total subdiafragmática em camundongos obesos alimentados com HFD diminui os TG circulantes e a superprodução de VLDL, inibindo a lipogênese de novo hepática, efeito associado a modulação na expressão gênica hepática de SREBP-1, SCD-1 e FASN (KHOUND et al., 2017).

Em nosso estudo, apesar de uma grande melhora na esteatose hepática, não foram observadas diferenças na expressão de proteínas hepáticas SCD-1 e MTP

envolvidas no metabolismo lipídico (Fig. 5). No entanto, outro estudo demonstrou que a vagotomia aumenta o conteúdo fecal de TG e a expressão da proteína apoB100 no fígado, efeitos que podem explicar, pelo menos em parte, a redução na esteatose hepática. Associado ao TG e à apoB100, a vagotomia também reduz a produção e liberação de VLDL melhorando a hiperlipidemia (KHOUND et al., 2017).

Portanto, a vagotomia subdiafragmática leva a modulação nos estoques de gordura corporal de camundongos HFD, levando a uma melhora no metabolismo glicêmico e lipídico. Já ao modular apenas o ramo celíaco do nervo vago, não foram observadas tal melhora, demonstrando que a modulação do nervo vago e seus ramos tem um papel crucial no desenvolvimento da obesidade.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esses achados sugerem que o nervo vago pode desempenhar um papel no desenvolvimento da obesidade, homeostase glicêmica, dislipidemias, esteatose e DHGNA em resposta a dietas ricas em gordura. Ainda, a vagotomia subdiafragmática modula a quantidade de tecido adiposo nos diferentes compartimentos corporais, inclusive no fígado, levando a alterações metabólicas que atuam na melhora da homeostase metabólica.

Este estudo fornece novos insights a respeito da importância do nervo vago e do sistema nervoso autônomo, sugerindo que, em especial, a vagotomia total subdiafragmática, assim como a vagotomia seletiva celíaca podem ter potencial terapêutico na prevenção e tratamento da obesidade. No entanto, vale destacar que esses resultados foram observados em camundongos, e mais pesquisas são necessárias para determinar se efeitos semelhantes seriam observados em outros roedores e humanos.

REFERÊNCIAS

- ALFARADHI, M. Z. et al. Oxidative stress and altered lipid homeostasis in the programming of offspring fatty liver by maternal obesity. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, 2014.
- APOVIAN, C. M. et al. Two-Year Outcomes of Vagal Nerve Blocking (vBloc) for the Treatment of Obesity in the ReCharge Trial. **Obesity Surgery**, v. 27, n. 1, p. 169–176, 2017.
- ARAPIS, K. et al. Remodeling of the residual gastric mucosa after Roux-en-Y gastric bypass or vertical sleeve gastrectomy in diet-induced obese rats. **PLoS ONE**, v. 10, n. 3, p. 1–18, 2015.
- AZZOUT-MARNICHE, D. et al. Insulin effects on sterol regulatory-element-binding protein-1c (SREBP-1c) transcriptional activity in rat hepatocytes. **Biochemical Journal**, 2000.
- BALBO, S. L. et al. Insulin secretion and acetylcholinesterase activity in monosodium L-glutamate-induced obese mice. **Hormone Research**, 2000.
- BALBO, S. L. et al. **Parasympathetic activity changes insulin response to glucose and neurotransmitters**. Diabetes and Metabolism. **Anais...**2002.
- BALBO, S. L. et al. Fat storage is partially dependent on vagal activity and insulin secretion of hypothalamic obese rat. **Endocrine**, v. 31, n. 2, p. 142–148, 6 abr. 2007.
- BALBO, S. L. et al. Vagotomy diminishes obesity in cafeteria rats by decreasing cholinergic potentiation of insulin release. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 72, n. 4, p. 625–633, 2016.
- BALLSMIDER, L. A. et al. Sleeve gastrectomy and roux-en-y gastric bypass alter the gut-brain communication. **Neural Plasticity**, v. 2015, n. Dmv, 2015.
- BAZOTTE, R. B.; SILVA, L. G.; SCHIAVON, F. P. M. **Insulin resistance in the liver: Deficiency or excess of insulin?** **Cell Cycle**, 2014.
- BERLANGA, A. et al. **Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease**. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, 2014.
- BERTHOUD, H. -R. Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 20, p. 64–72, 8 abr. 2008.
- BERTHOUD, H. R.; NEUHUBER, W. L. **Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system**. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. **Anais...**2000.
- BOITARD, C. et al. The hyperstimulated β -cell: Prelude to diabetes? **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 14, n. SUPPL.3, 2012.

BOUTARI, C.; MANTZOROS, C. S. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. **Metabolism**, v. 133, p. 155217, ago. 2022.

BRAY, G. A. et al. **Management of obesity. The Lancet**, 2016.

BRAY, G. A.; YORK, D. A. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. **Physiological Reviews**, v. 59, n. 3, p. 719–809, 1 jul. 1979.

CHAPMAN, A. L.; HADFIELD, M.; CHAPMAN, C. J. Qualitative research in healthcare: An introduction to grounded theory using thematic analysis. **Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh**, 2015.

CHRISTOU, N. V. et al. **Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients.** Annals of Surgery. **Anais...**2004.

CIVELEK, V. N. et al. Temporal sequence of metabolic and ionic events in glucose-stimulated clonal pancreatic β -cells (HIT). **Biochemical Journal**, v. 315, n. 3, p. 1015–1019, 1996.

DE LARTIGUE, G. Role of the vagus nerve in the development and treatment of diet-induced obesity. **The Journal of Physiology**, v. 594, n. 20, p. 5791–5815, 15 out. 2016.

DREON, D. M. et al. Dietary fat: Carbohydrate ratio and obesity in middle-aged men. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 47, n. 6, p. 995–1000, 1988.

FERRÉ, P.; FOUFELLE, F. SREBP-1c Transcription Factor and Lipid Homeostasis: Clinical Perspective. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 68, n. 2, p. 72–82, 2007.

FINUCANE, M. M. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. **The Lancet**, 2011.

FOLDES, E. L. et al. Design, fabrication and evaluation of a conforming circumpolar peripheral nerve cuff electrode for acute experimental use. **Journal of Neuroscience Methods**, 2011.

FOX, E. A. **Vagal afferent controls of feeding: A possible role for gastrointestinal BDNF.** **Clinical Autonomic Research**, 2013.

GAUTRON, L.; ZECHNER, J. F.; AGUIRRE, V. Vagal innervation patterns following Roux-en-Y gastric bypass in the mouse. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 12, p. 1603–1607, 29 dez. 2013.

GIORDANO, A. et al. White adipose tissue lacks significant vagal innervation and immunohistochemical evidence of parasympathetic innervation. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 291, n. 5, p. 1243–1255, 2006.

GÓMEZ-HERNÁNDEZ, A. et al. **Differential Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications. International Journal of Endocrinology**, 2016.

GUARINO, D. et al. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. **Frontiers in Physiology**, v. 8, 14 set. 2017.

HALL, J. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica Ed.13. **Elsevier**, 2016.

HAN, D. H. et al. Insulin resistance of muscle glucose transport in rats fed a high-fat diet: A reevaluation. **Diabetes**, v. 46, n. 11, p. 1761–1767, 1997.

HAO, Z. et al. Vagal Innervation of Intestine Contributes to Weight Loss After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Rats. **Obesity Surgery**, v. 24, n. 12, p. 2145–2151, 28 dez. 2014.

HARIRI, N.; THIBAUT, L. High-fat diet-induced obesity in animal models. **Nutrition Research Reviews**, v. 23, n. 2, p. 270–299, 27 dez. 2010.

HELLMAN, B. Pulsatility of insulin release a clinically important phenomenon. **Upsala Journal of Medical Sciences**, v. 114, n. 4, p. 193–205, 2009.

HELLMAN, B.; GRAPENGIESSER, E. Glucose-induced inhibition of insulin secretion. **Acta Physiologica**, v. 210, n. 3, p. 479–488, 2014.

HENQUIN, J. C. et al. Dynamics of glucose-induced insulin secretion in normal human islets. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 309, n. 7, p. E640–E650, 2015.

HENRIQUES, F.; H. BEDARD, A.; LUIZ BATISTA JÚNIOR, M. Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Disorders. Em: **Adipose Tissue - An Update**. [s.l: s.n.].

KALWAT, M. A.; COBB, M. H. Mechanisms of the amplifying pathway of insulin secretion in the β cell. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 179, p. 17–30, 2017.

KHOUND, R. et al. GLP-1 Elicits an Intrinsic Gut-Liver Metabolic Signal to Ameliorate Diet-Induced VLDL Overproduction and Insulin Resistance. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 37, n. 12, p. 2252–2259, dez. 2017.

KONTUREK, S. J. et al. **Brain-gut axis and its role in the control of food intake. Journal of Physiology and Pharmacology**, 2004.

KOYAMA, K. et al. Tissue triglycerides, insulin resistance, and insulin production: Implications for hyperinsulinemia of obesity. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, 1997.

KRAL, J. G. Effects of truncal vagotomy on body weight and hyperinsulinemia in morbid obesity. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 33, n. 2 Suppl., p. 416–419, 1980.

- LEE, B. C.; LEE, J. **Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 2014.**
- LIANG, W. et al. Establishment of a General NAFLD Scoring System for Rodent Models and Comparison to Human Liver Pathology. ***PLoS ONE***, v. 9, n. 12, p. e115922, 23 dez. 2014.
- LIU, A. P. et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. ***Science Translational Medicine***, 2013.
- LIU, Z. et al. Causal relationships between NAFLD, T2D and obesity have implications for disease subphenotyping. ***Journal of Hepatology***, v. 73, n. 2, p. 263–276, ago. 2020.
- LUBACZEUSKI, C. et al. Vagotomy ameliorates islet morphofunction and body metabolic homeostasis in MSG-obese rats. ***Brazilian Journal of Medical and Biological Research***, 2015.
- LUBACZEUSKI, C. et al. Vagotomy Reduces Insulin Clearance in Obese Mice Programmed by Low-Protein Diet in the Adolescence. ***Neural plasticity***, v. 2017, p. 9652978, 2017.
- LUTZ, T. A.; BUETER, M. **The physiology underlying Roux-en-Y gastric bypass: A status report. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 2014.**
- MEDEIROS, K. A. et al. Vagotomy associated with splenectomy reduces lipid accumulation and causes kidneys histological changes in rats with hypothalamic obesity. ***Acta Cirúrgica Brasileira***, v. 36, n. 2, 2021.
- MÉNDEZ-GIMÉNEZ, L. et al. Sleeve Gastrectomy Reduces Hepatic Steatosis by Improving the Coordinated Regulation of Aquaglyceroporins in Adipose Tissue and Liver in Obese Rats. ***Obesity Surgery***, 2015.
- MILIĆ, S.; LULIĆ, D.; ŠTIMAC, D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. ***World journal of gastroenterology***, v. 20, n. 28, p. 9330–9337, 28 jul. 2014.
- MINGRONE, G. et al. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. ***New England Journal of Medicine***, v. 366, n. 17, p. 1577–1585, 26 mar. 2012.
- MOURAD, N. I.; NENQUIN, M.; HENQUIN, J. C. Metabolic amplifying pathway increases both phases of insulin secretion independently of β -cell actin microfilaments. ***American Journal of Physiology - Cell Physiology***, v. 299, n. 2, p. 389–398, 2010.
- MURARA, J. R.; DE MACEDO, L. L. B.; LIBERALI, R. Analysis of the efficiency/effective of bariatric surgery (anti-obesity gastroplasty) on the weight loss and against severe obesity/Análise da eficácia da cirurgia bariátrica na redução de peso corporal e no combate a obesidade mórbida. ***Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento***, v. 2, p. 87+, 27 abr. 2008.

MURPHY, K. G.; BLOOM, S. R. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 854–859, 2006.

NAGATA, M. et al. Type 2 diabetes mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate. **Experimental Animals**, v. 55, n. 2, p. 109–115, 2006.

NAPLES, G. G. et al. A Spiral Nerve Cuff Electrode for Peripheral Nerve Stimulation. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 1988.

NARDELLI, T. R. et al. Taurine prevents fat deposition and ameliorates plasma lipid profile in monosodium glutamate-obese rats. **Amino Acids**, 2011.

NIJIMA, A. Reflex effects from leptin sensors in the white adipose tissue of the epididymis to the efferent activity of the sympathetic and vagus nerve in the rat. **Neuroscience Letters**, v. 262, n. 2, p. 125–128, 1999.

OHARA-IMAIZUMI, M. et al. Imaging analysis reveals mechanistic differences between first- and second-phase insulin exocytosis. **Journal of Cell Biology**, v. 177, n. 4, p. 695–705, 2007.

OLNEY, J. W. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. **Science**, v. 164, n. 3880, p. 719–721, 1969.

ORELLANA, E. R.; COVASA, M.; HAJNAL, A. **Neuro-hormonal mechanisms underlying changes in reward related behaviors following weight loss surgery: Potential pharmacological targets**. **Biochemical Pharmacology**, 2019.

ÖZCAN, U. et al. Endoplasmic Reticulum Stress Links Obesity, Insulin Action, and Type 2 Diabetes. **Science**, v. 306, n. 5695, p. 457–461, 15 out. 2004.

PETERSEN, M. C.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. **Physiological Reviews**, v. 98, n. 4, p. 2133–2223, 1 out. 2018.

RATZIU, V. et al. Liver fibrosis in overweight patients. **Gastroenterology**, v. 118, n. 6, p. 1117–1123, 2000.

RINELLA, M. E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **JAMA**, v. 313, n. 22, p. 2263, 9 jun. 2015.

RITTER, R. C. Gastrointestinal mechanisms of satiation for food. **Physiology and Behavior**, 2004.

ROHNER-JEANRENAUD, FRAN. et al. Central Nervous System Regulation of Insulin Secretion. Em: SZABO, A. J. B. T.-A. IN M. D. (Ed.). **CNS Regulation of Carbohydrate Metabolism**. [s.l.] Elsevier, 1983. v. 10p. 193–220.

RORSMAN, P. et al. The cell physiology of biphasic insulin secretion. **News in Physiological Sciences**, v. 15, n. 2, p. 72–77, 2000.

RORSMAN, P.; RENSTRÖM, E. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. **Diabetologia**, v. 46, n. 8, p. 1029–1045, 2003.

RUIZ-NÚÑEZ, B.; DIJCK-BROUWER, D. A. J.; MUSKIET, F. A. J. **The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. Journal of Nutritional Biochemistry**, 2016.

RUNKEL, N. et al. Klinische Leitlinie: Chirurgie der Adipositas. **Deutsches Arzteblatt**, v. 108, n. 20, p. 341–346, 2011.

SAMUEL, V. T.; SHULMAN, G. I. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. **Cell**, v. 148, n. 5, p. 852–871, mar. 2012.

SANTOS, C. D. S. et al. Life-long maternal cafeteria diet promotes tissue-specific morphological changes in male offspring adult rats. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 89, n. 4, p. 2887–2900, 2017.

SANYAL, A. J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 123, n. 5, p. 1705–1725, 2002.

SASAKI, F.; KAWAI, T.; OHTA, M. Immunohistochemical evidence of neurons with GHRH or LHRH in the arcuate nucleus of male mice and their possible role in the postnatal development of adenohypophysial cells. **The Anatomical Record**, v. 240, n. 2, p. 255–260, 1994.

SBCBM. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. **<http://www.sbcbm.org.br/wordpress/tratamento-cirurgico/cirurgia-bariatrica-e-metabolica/>**, 2020.

SCHAUER, P. R. et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. **New England Journal of Medicine**, 2012.

SCHUSTER, D. Obesity and the development of type 2 diabetes: the effects of fatty tissue inflammation. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, 2010.

SCOMPARIN, D. X. et al. Autonomic activity and glycemic homeostasis are maintained by precocious and low intensity training exercises in MSG-programmed obese mice. **Endocrine**, 2009.

SERVIDDIO, G.; BELLANTI, F.; VENDEMIALE, G. **Free radical biology for medicine: Learning from nonalcoholic fatty liver disease. Free Radical Biology and Medicine**, 2013.

SMITH, D. K.; SARFEH, J.; HOWARD, L. Truncal Vagotomy in Hypothalamic Obesity. **The Lancet**, v. 321, n. 8337, p. 1330–1331, 1983.

SNOWDON, C. T.; EPSTEIN, A. N. Oral and intragastric feeding in vagotomized rats. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, 1970.

STEARNS, A. T. et al. Relative Contributions of Afferent Vagal Fibers to Resistance to Diet-Induced Obesity. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 57, n. 5, p. 1281–1290, 3 maio 2012.

STORLIEN, L. H. et al. Influence of Dietary Fat Composition on Development of Insulin Resistance in Rats: Relationship to Muscle Triglyceride and ω -3 Fatty Acids in Muscle Phospholipid. **Diabetes**, 1991.

SULEIMAN, J.; MOHAMED, M.; BAKAR, A. A systematic review on different models of inducing obesity in animals: Advantages and limitations. **Journal of Advanced Veterinary and Animal Research**, v. 7, n. 1, p. 103, 2020.

TANAKA, K. et al. Modulation of Arginine-Induced Insulin and Glucagon Secretion by the Hepatic Vagus Nerve in the Rat: Effects of Celiac Vagotomy and Administration of Atropine. **Endocrinology**, v. 127, n. 4, p. 2017–2023, out. 1990.

VASQUES, A. C. J. et al. Indicadores do perfil lipídico plasmático relacionados à resistência à insulina. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 2009.

VELLOSO, L. A.; SCHWARTZ, M. W. **Altered hypothalamic function in diet-induced obesity. International Journal of Obesity**, 2011.

VIJGEN, G. H. E. J. et al. Vagus Nerve Stimulation Increases Energy Expenditure: Relation to Brown Adipose Tissue Activity. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, p. 4–11, 2013.

VILLARINI, M. et al. Effects of the “PreveDi” lifestyle modification trial on metabolic syndrome. **Annali di igiene : medicina preventiva e di comunità**, 2015.

WEISS, R. et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. **New England Journal of Medicine**, 2004.

WEST, D. B. et al. Dietary obesity in nine inbred mouse strains. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, 1992.

WHO. **Obesity and Overweight factsheet from the World Health Organisation WHO [online] 2018.**

WIECKOWSKA, A.; MCCULLOUGH, A. J.; FELDSTEIN, A. E. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: Present and future. **Hepatology**, v. 46, n. 2, p. 582–589, 1 ago. 2007.

ANEXOS

ANEXO A

Protocolo envio de projeto ao comitê de ética em pesquisa

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA

PROTOCOLO UNIFICADO PARA SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA USO DE ANIMAIS EM ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO CONCEA – Anexo I / Resolução Normativa Nº 12 de 20/09/2013

Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos – DBCA.

PROTOCOLO PARA USO DE ANIMAIS
Uso exclusivo do CEUA/UNIOESTE
PROTOCOLO Nº _____
Recebido em: ____/____/____

1. PROJETO

- () Ensino/Aula – Disciplina: _____
(X) Pesquisa
() Treinamento

2. TÍTULO DO PROJETO

Avaliação dos parâmetros metabólicos em camundongos obesos por dieta hiperlipídica submetidos a vagotomia total subdiafragmática e a vagotomia celíaca

Área do conhecimento: **2.07.00.00-8 Fisiologia**

Lista das áreas do conhecimento disponível em:

<http://cnpq.br/areasconhecimento/index.htm>

Início: 04/11/2020

(A data de início deve ser posterior a data da reunião do CEUA para avaliação do projeto)

Término: 03/11/2024

3. RESPONSÁVEL

(Somente para docente pesquisador, coordenador da pesquisa ou disciplina)

Nome Completo: Sandra Lucinei Balbo

Curso: Pós graduação *stricto sensu* em Biociências e Saúde

Centro: CCBS

Campus: Unioeste - Cascavel

Telefone / Celular: (45) 999815317

E-mail: slbalbo@hotmail.com

3.1. Experiência Prévia e treinamento no trabalho com animais:

- Não ()
Sim ()
 Cursos de bioterismo
 Disciplina de graduação
 Disciplina de pós-graduação
 Participação em projetos
 Atuação profissional
 Outros. Especifique: _____

3.2. COLABORADORES:

Nome completo: Maria Lúcia Bonfleur
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Nível acadêmico: doutorado
Telefone / celular: 45 999217496
E-mail: mlbonfleur@hotmail.com

3.2.1. Experiência Prévia e treinamento no trabalho com animais:

- Não ()
Sim ()
 Cursos de bioterismo
 Disciplina de graduação
 Disciplina de pós-graduação
 Participação em projetos
 Atuação profissional
 Outros. Especifique: _____

(Utilize estas mesmas opções para o preenchimento de outro colaborador. Copie, cole e preencha, quantas vezes forem necessárias, até que todos os colaboradores sejam contemplados).

3.2.2. Experiência Prévia e treinamento no trabalho com animais:

- Não ()
Sim ()
 Cursos de bioterismo
 Disciplina de graduação
 Disciplina de pós-graduação
 Participação em projetos
 Atuação profissional
 Outros. Especifique: _____

Nome completo: Antonio Machado Felisberto Junior

Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Nível acadêmico: Mestre / Doutorando
Telefone / Celular: 45 99135-9969
E-mail: antonio.junior@unila.edu.br

3.2.3. Experiência Prévia e treinamento no trabalho com animais:

- Não ()
Sim ()
 Cursos de bioterismo
 Disciplina de graduação
 Disciplina de pós-graduação
 Participação em projetos
 Atuação profissional
 Outros. Especifique: _____

Nome completo: Andresa Jesica Zamoner
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Nível acadêmico: Mestrando
Telefone / Celular: (45) 991212726
E-mail: andresa.zamoner@yahoo.com

3.2.4. Experiência Prévia e treinamento no trabalho com animais:

- Não ()
Sim ()
 Cursos de bioterismo
 Disciplina de graduação
 Disciplina de pós-graduação
 Participação em projetos
 Atuação profissional
 Outros. Especifique: _____

4. RESUMO DO PROJETO

(Deverá conter objetivo, metodologia detalhada, delineamento experimental (se aplicável), número de animais e sua caracterização (especificado de forma detalhada, conforme tabela 8.2), destino dos animais, práticas zootécnicas/veterinárias empregadas.

Atualmente tratada como epidemia de escala mundial, a obesidade é um dos problemas de saúde que mais cresce, e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) aproximadamente 2 bilhões de pessoas tem sobrepeso e mais de 700 milhões são obesas. Esta é considerada a condição clínica mais comum relacionada com a resistência à insulina, e fatores pró-inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo são conhecidos por terem um importante papel na associação entre

obesidade e diabetes. Assim a obesidade e o sedentarismo contribuem para o desenvolvimento do DM2 e estão se tornando cada vez mais frequentes em todo o mundo. Como resultado, há um grande aumento no número de diabéticos tipo 2 e um concomitante aumento na incidência e morte, sendo este risco proporcional ao agravamento da obesidade, de maneira que o emagrecimento reduz este risco, bem como, a resistência à insulina e conseqüentemente a intolerância à glicose e controle glicêmico. Evidências experimentais mostram que há ligação entre obesidade e alterações autonômicas. A hiperatividade vagal está relacionada com elevados níveis de insulina, bem como, a resistência periférica a insulina favorecendo o acúmulo de tecido adiposo. A vagotomia subdiafragmática é frequentemente usada como ferramenta para atenuar a obesidade e suas comorbidades, assim como a vagotomia celíaca ou seletiva. Atualmente o tratamento mais efetivo no combate a obesidade são os procedimentos disabsortivos e/ou restritivos. Todavia estas técnicas cirúrgicas são muito invasivas, apresentando sérios efeitos colaterais, e adicionalmente, seus impactos fisiológicos estão longe de ser esclarecidos. Deste modo nosso estudo pretende avaliar o impacto da vagotomia total subdiafragmática, bem como, da vagotomia celíaca/seletiva na perda de peso e melhora de parâmetros metabólicos relacionados a obesidade em camundongos obesos induzidos por dieta hiperlipídica. Este modelo de obesidade reproduz as características centrais da síndrome metabólica (SM), tal como, resistência a insulina, intolerância a glicose, dislipidemia e alterações cardiovasculares, acompanhada de disfunções hepáticas e da célula beta pancreática.

Animais: Serão utilizados 120 camundongos machos da linhagem C57Bl/6, com aproximadamente 6 semanas de vida e média de peso corporal de 20-22g, oriundos do biotério central da Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE e mantidos no biotério setorial do Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo - LAFEM. Os animais serão acomodados em condições de temperatura ($27 \pm 2^\circ\text{C}$) e luminosidade (12 horas claro/escuro) controladas, e receberão ração padrão (Supralab, Brasil) e água *ad libitum* durante 1-2 semanas para aclimação. Todos os procedimentos serão feitos de acordo com o Comitê de Ética no Uso Animais da UNIOESTE. **Os 120 animais serão utilizados por quatro anos e serão distribuídos em dois períodos experimentais com 60 animais em cada um.**

Indução da obesidade com dieta hiperlipídica: Após o período de aclimação os animais serão divididos em dois grupos: Grupo Dieta Padrão (DP; n:30) e Grupo Dieta Hiperlipídica (HF; n:30). A dieta padrão (DP) para roedores de laboratório será obtida no Biotério Central da UNIOESTE (Supralab, Brasil). Sua composição apresenta 70% de carboidratos, 20% de proteínas e 10% de gorduras e contém 3,8 Kcal/g. A dieta hiperlipídica (HF) é composta por 50% de ração padrão triturada; 14,8% de caseína, 4% de óleo de soja e 31,2% de banha de porco, será preparada no LAFEM e contém 5,2 Kcal/g. Os animais receberão as respectivas dietas por 8 semanas.

Tratamento dos animais: Com 15 semanas de vida os animais dos grupos DP e HF serão subdivididos em 6 novos grupos:

- 1) Controle Falso-operado (CTL-SHAM): 10-15 animais
- 2) Controle Vagotomia Seletiva/Celíaca (CTL-VC): 10-15 animais
- 3) Controle Vagotomia Total (CTL-VT): 10-15 animais
- 4) Dieta hiperlipídica Falso-operado (HF-SHAM): 10-15 animais
- 5) Dieta Hiperlipídica Vagotomia Seletiva/Celíaca (HF-VC): 10-15 animais
- 6) Dieta Hiperlipídica Vagotomia Total (HF-VT): 10-15 animais

Os grupos CTL receberão dieta padrão e água a vontade e os grupos HF receberão dieta hiperlipídica e água a vontade durante todo o período experimental.

Avaliação do consumo alimentar e peso corporal: Os animais serão pesados semanalmente para acompanhamento da evolução do peso corporal e ganho de peso. O consumo alimentar será obtido semanalmente.

Procedimento Cirúrgico para Vagotomia Total Subdiafragmática e Vagotomia Seletiva/Celíaca: Após o período 8 semanas de dieta e constatada a instalação da obesidade e a intolerância à glicose, os animais serão anestesiados com isoflurano (1%) e 1,4% litros/min de oxigênio inalatório, será administrada uma dose de 50 mg/Kg de dipirona sódica subcutânea para analgesia e em seguida serão fixados em decúbito dorsal e será realizada uma incisão inferior ao esterno na metade superior do abdômen. O fígado será afastado e os dois troncos do nervo vago e seus respectivos ramos serão dissecados (vago anterior, o qual se divide em ramo hepático e gástrico anterior; vago posterior, o qual se divide acima do hiato esofágico em ramo celíaco e gástrico posterior). O nervo vago e seus ramos serão ligados com fio de algodão e seccionados. A artéria e veia gástrica esquerda serão ligadas e seccionadas junto com o nervo (SNOWDON & EPSTEIN, 1970). Um fragmento do nervo será coletado em ambos os procedimentos e armazenado para posterior análise patológica. Encerrado o procedimento cirúrgico, as paredes muscular e epidérmica serão suturadas. No caso de vagotomia seletiva ou celíaca o ramo celíaco será localizado e seccionado. Animais Falso-Operados (SHAM) serão anestesiados, laparotomizados e será realizado uma manipulação dos ramos subdiafragmáticos do nervo vago e em seguida suturados. Em ambos os procedimentos será administrada uma dose 50 mg/Kg de dipirona sódica subcutânea no primeiro e segundo dias no pós-operatório. Após oito semanas da realização das cirurgias os animais serão eutanasiados.

Teste intraperitoneal de tolerância à glicose (ipGTT): Com 16 semanas e uma semana antes do final do período experimental, os camundongos serão submetidos ao ipGTT. Após 8 horas de jejum, com o animal na caixa será feito um picote na cauda com auxílio de uma tesoura afiada e o sangue será coletado através da cauda para obtenção da glicemia (tempo 0), com auxílio de um glicosímetro. Em seguida, os camundongos serão contidos e receberão por meio de injeção intraperitoneal uma solução de glicose (2 g/Kg de peso corporal). A glicemia será novamente verificada nos tempos 15, 30, 60, 120 e 180 minutos.

Teste de tolerância à insulina (ITT) e constante decaimento de glicose (KITT): Após 2-3 dias do ipGTT, os camundongos serão submetidos ao ITT. Os animais permanecerão em jejum por 8 horas e com o animal andando na sua própria caixa será feito um picote na cauda com auxílio de uma tesoura afiada. A glicemia basal (tempo 0) será verificada com o glicosímetro. Em seguida, os camundongos serão contidos e receberão uma injeção intraperitoneal de insulina (0,75 U/Kg de PC). A glicemia será avaliada nos tempos 9, 12, 15 e 20 minutos. Após o animal receberá 100 ul de glicose a 50% para evitar hipoglicemia e ficará uma hora sob observação. Caso apresente hipoglicemia, mais 100 ul de glicose a 50% será administrada.

Ingestão Alimentar e Produção de fezes: Durante a última semana do período experimental, 5 animais de cada grupo serão mantidos em gaiolas metabólicas durante 3 dias para avaliação do consumo alimentar. No último dia as fezes excretadas serão coletadas para quantificação e análise do conteúdo lipídico.

Coleta de sangue total, eutanásia e extração dos tecidos: Completados 23 semanas de vida, os animais serão anestesiados com cloridrato de xilazina (Anasedan®, Vetbrands, Brasil) e cloridrato de ketamina (Dopalen®, Vetbrands,

Brasil) na concentração 9mg/kg e 90mg/kg, respectivamente. Constatada a sedação através da ausência do reflexo cutâneo, será realizada a exsanguinação total por punção cardíaca. Após ser constatada a morte dos animais (através da apneia, mucosas pálidas e perda do reflexo corneal), o animal será laparotomizado para extração dos tecidos (pâncreas, fígado, hipotálamo, VTA e tecidos adiposos - marrom e branco). A carcaça do animal será pesada e guardada no freezer para posterior extração lipídica.

Dosagens plasmáticas: O plasma será utilizado para dosagem da concentração de triglicerídeos, colesterol total, LDL, HDL, AST, ALT e glicose através de kits colorimétricos comerciais, conforme instruções do fabricante. A concentração dos hormônios insulina e leptina, e da citocina TNF alfa serão analisadas através de ensaio imunoenzimático – ELISA utilizando kits comerciais, conforme as instruções do fabricante.

Isolamento e incubação de ilhotas pancreáticas: Após a morte dos animais o ducto pancreático será exposto e obstruído para evitar a saída de solução de colagenase para o duodeno. Na porção distal do conduto biliar comum será realizada uma pequena incisão no ducto para introduzir uma agulha de insulina pela qual será injetado no pâncreas 2 a 3 ml de solução de Hanks com colagenase tipo V (0,8 mg/ml; Sigma). O pâncreas será retirado por dissecação e transferido para um tubo de 15 ml, e incubado a 37°C durante 11 min. Ao final deste período será realizada uma pequena agitação de 30s para facilitar a desagregação do tecido pancreático. A digestão do tecido será interrompida mediante a adição de Hanks a 4°C. As ilhotas, completamente separadas do tecido acinar, serão coletadas uma a uma, sob lupa, por aspiração com o auxílio de pipeta Pasteur. Para a secreção estática de insulina quatro ilhotas serão transferidas para placas de cultura com 24 poços contendo 0,5 ml de solução de Krebs suplementada com 0,3% de albumina bovina (m/v) e 5,6 mM de glicose, pH 7,4. A solução será rapidamente removida e substituída por nova solução de incubação contendo diferentes concentrações de glicose e de agonista (Cch) e antagonista (atropina) colinérgicos. Após 1h de incubação, as placas serão resfriadas em banho de gelo e o sobrenadante removido, transferido para tubos de ensaio e armazenado a -20 °C para posterior dosagem de insulina por radioimunoensaio, utilizando-se anticorpo específico anti-rato, insulina de rato para traçar a curva padrão (Crystal Chem. Inc., Downers Grove, IL, USA) e insulina recombinante humana marcada com Iodo 125 (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Bucks, UK). Para separação da insulina livre e da porção antígeno-anticorpo formada será utilizado o método do carvão ativado e dextran.

Extração lipídica do fígado: Aproximadamente 500 mg do fígado de cada animal serão removidos e estocados a -20 °C, para posterior extração lipídica. O tecido será descongelado e macerado com auxílio de um homogeneizador mecânico. Em seguida, será adicionado 20x o peso do tecido de solução clorofórmio/metanol (solução de Folch) na proporção de 2:1. Os tubos serão deixados em repouso overnight à temperatura ambiente, para extração dos lipídios. No dia seguinte, o extrato será filtrado em papel filtro em frascos previamente pesados os quais serão secados sob uma atmosfera de N₂. A quantidade de gordura extraída será determinada gravimetricamente. Após, será adicionado 250 µL de álcool isopropílico para determinação de TG e COL hepáticos através de kits comerciais de acordo com as instruções do fabricante.

Expressão de RNAm hepático: Um fragmento do fígado será coletado e o RNA será extraído com um kit comercial, seguindo instruções do fabricante (PROMEGA, Madison, USA). Após, amostras de 3 µg de todos os RNA serão submetidas à

reação de transcrição reversa (RT) com primers randômicos. Para isto, será adicionado em cada amostra tampão da enzima, ditioneitol (DTT) (100 mM), desoxirribonucleotídeos fosfatados (dNTP) mix (10 mM) e a enzima SuperScript II (200 U), e incubadas por 50 minutos a 42 °C para a reação e obtenção do DNA complementar (cDNA). Os primers para expressão dos genes ACC, FASN, SCD-1, CPT-1 e MTTP serão desenhados e após adquiridos direto do fabricante. A PCR ocorrerá numa reação contendo 20 µL de volume final, composta por 4 µL do cDNA (0,1 µg/µL), 10 pmol/L de cada primer e SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems). Os produtos serão detectados com o sistema 7000 para real time PCR (Applied Biosystems) e os valores do ciclo limiar serão utilizados para determinação do número de ciclos em que for primeiramente detectado um aumento estatisticamente significativo na intensidade fluorescente devido à ligação do SYBR Green a molécula de dupla fita de DNA. Estes valores serão normalizados para valores do gene controle gliceraldeído-3-fosfatase desidrogenase (GAPDH).

Processamento histológico do fígado: Um fragmento do fígado será retirado do lóbulo esquerdo de cada animal, no sentido transversal ao órgão. O material será fixado em paraformoldeído 4% por 24 horas, desidratado em concentrações ascendentes de álcool e após diafanização em xilol será embebido em paraplast histológico (Sigma-Aldrich Chemicals, St Louis, MO, EUA). Cortes de 3 µm serão confeccionados para coloração em Hematoxilina e Eosina para verificação da morfologia histológica do fígado com base em uma escala para esteatose hepática baseada na classificação de Brunt, com modificações para roedores. Dessa forma, a esteatose hepática foi graduada de 0-3, sendo: 0) menos de 5% dos hepatócitos afetados; 1) de 5% a 30% afetados; 2) de 30% a 60% e 3) superior a 60%.

Extração de gordura da carcaça: As carcaças dos camundongos serão pesadas (peso úmido) e armazenadas em freezer -20°C. Posteriormente, as carcaças serão desidratadas em estufa à 65°C durante 72 h e pesadas (peso seco). O conteúdo total de água será calculado através do peso úmido menos o peso seco. Após a desidratação, a gordura total da carcaça (tecido adiposo subcutâneo) será extraída com éter de petróleo (LabSynth, SP, Brasil) usando um extrator de soxhlet. A porcentagem da gordura total da carcaça foi obtida através do cálculo: % de gordura total da carcaça = $(\text{Peso Recipiente} + \text{Gordura}) - \text{Peso do Recipiente} \times 100 / \text{Peso Seco}$

Processamento histológico do tecido adiposo branco: Na eutanásia, o tecido adiposo branco perigonadal e retroperitoneal serão removidos da cavidade abdominal, pesados e fixados em formol de Carson durante 24 horas. Após este período serão armazenados em álcool 70%. Posteriormente, os tecidos serão desidratados em concentrações ascendentes de álcool e xilol e depois embebidos em Paraplast® (Sigma Aldrich, Brasil). Para análise morfométrica serão feitas duas secções em série de 5 µm (com 100 µm de intervalo) e corados com hematoxilina-eosina. Serão capturadas imagens de seis campos por secção de cada amostra de tecido adiposo com a objetiva de 40x e em cada campo os adipócitos serão contados e medidos o diâmetro usando o software Image-Pro-Plus (Media Cybernetics, Silver Spring, MD, EUA).

Quantificação proteica do tecido adiposo branco: Será realizada a quantificação proteica no tecido adiposo de proteínas relacionadas à lipólise, como a LHS, p-LHS, PKA, p-PKA, CREB e p-CREB e da citocina TNF-alfa.

Processamento histológico e expressão proteica do tecido adiposo marrom: Um fragmento do tecido adiposo marrom (TAM) será retirado e fixado em

paraformaldeído 4% por 24 horas, desidratado em concentrações ascendentes de álcool e após diafanização em xilol será embebido em paraplast histológico (Sigma-Aldrich Chemicals, St Louis, MO, EUA). Cortes de 3 µm serão confeccionados para coloração em Hematoxilina e Eosina para verificação da morfologia histológica. Será quantitativamente realizada a contagem de núcleos por campo e mensurada a área dos adipócitos. Outro fragmente do TAM será utilizado para verificação da expressão proteica da UCP1.

Extração de RNA e PCR em tempo real: Após os tratamentos específicos, os tecidos (hipotálamo e área ventral tegmental-VTA) serão homogeneizadas em reagente específico para extração de RNA, comercialmente chamado Trizol (Invitrogen). O RNA total será isolado de acordo com as recomendações do fabricante e em seguida 1000ng de RNA foram transcritos utilizando-se o High Capacity cDNA kit (4368814, Applied Biosystems). As reações de PCR em tempo serão realizadas através do sistema TaqMan (Applied Biosystems), que é constituído por um par de primers e uma sonda marcada com um fluoróforo. O gene gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase GAPDH (4326317E - Applied Biosystems) será utilizado como gene referência da reação. As reações de PCR serão realizadas em duplicata a partir de: 3,0 µL de Lumino CT PCR Master Mix 2x (L6669-100RXN-Sigma-Aldrich), 0,25 µL de primers, 0,75µL de água e 4,0 µL de cDNA, totalizando 7,5µL de reação final. As condições de ciclagem utilizadas serão: 95 °C por 2 minutos, 45 ciclos de 95 °C por 5 segundos e 60 °C por 30 segundos. Os valores da expressão gênica relativa serão obtidos pela análise dos resultados no programa Step One Plus (Applied Biosystems). Os valores da expressão gênica relativa serão obtidos pela análise dos resultados no programa Step One Plus (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

5. OBJETIVOS (na íntegra)

Geral:

Avaliação e comparação dos parâmetros metabólicos em camundongos obesos por dieta hiperlipídica submetidos a vagotomia total subdiafragmática e a vagotomia celíaca.

Específicos:

Avaliar os efeitos da vagotomia celíaca/seletiva e da vagotomia total subdiafragmática em camundongos obesos por dieta hiperlipídica, abordando os seguintes aspectos:

A evolução ponderal do peso corporal e consumo alimentar;

O acúmulo de tecido adiposo;

Parâmetros plasmáticos;

A secreção e a resistência à insulina;

A histomorfologia do fígado, tecido adiposo e pâncreas endócrino;

Citocinas inflamatórias do tecido adiposo, fígado, hipotálamo e VTA.

6. JUSTIFICATIVA

Atualmente o procedimento mais utilizado no combate da obesidade e suas comorbidades são os diferentes tipos de cirurgias bariátricas. Porém, além de serem muito invasivas, suas conseqüências sobre a homeostase corporal a longo prazo são desconhecidas. Está bem estabelecido na literatura que existe relação entre a obesidade e alterações autonômicas, com hiperatividade vagal e hipoatividade

simpática. Sugere-se que esta relação tem importante participação na hiperinsulinemia, bem como, na resistência periférica a este hormônio, favorecendo o acúmulo de tecido adiposo. Desde a década de 80 diferentes estudos mostram que vagotomia total reduz a obesidade e melhora a homeostase glicêmica. Comparando a vagotomia total e a vagotomia celíaca, nosso projeto pretende investigar métodos mais eficientes e menos invasivos no combate da obesidade e suas comorbidades e compreender os mecanismos envolvidos.

7. RELEVÂNCIA

- a) Contribuir para o esclarecimento dos mecanismos funcionais e moleculares através dos quais a vagotomia total subdiafragmática e a vagotomia seletiva/celíaca podem atenuar as consequências da obesidade.
- b) Elaborar e divulgar estudos de base que podem ser associados a busca de terapias mais efetivas e menos invasivas no combate da obesidade.
- c) Despertar e promover pesquisa nas universidades, contribuindo para formação de estudantes de graduação e pós-graduação que busquem a carreira científica alicerçada na experimentação e análise criteriosa do conhecimento.
- d) Promover e divulgar conhecimento participando de eventos nacionais e internacionais.
- e) Consolidar grupos de pesquisa multicêntricos que contribuam para desvendar a complexa inter-relação entre o controle neuroendócrino, estado inflamatório e doenças metabólicas.

8. MODELO ANIMAL

Espécie (nome científico e vulgar, se existir): *Mus musculus*, Camundongos da linhagem C57BL/6

Justificar o uso dos procedimentos e da espécie animal

A similaridade e a homologia dos genomas entre humanos e roedores fazem desses animais modelos potenciais para os estudos das condições similares aos humanos, entre elas a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2. Modelos em roedores são cada vez mais utilizados, pois permitem a utilização de técnicas invasivas para estudar seus mecanismos.

Existe método substitutivo ao modelo animal?

(x) Não () Sim

Qual(is)?: _____

Se sim, justifique o não uso _____

8.1 PROCEDÊNCIA

Biotério Central da Unioeste

Animal Silvestre - Número de protocolo SISBIO – Não se aplica

Outra procedência? Qual?_Não

Transporte animal? Não () Sim ()

Guia de transporte animal (GTA)Não se aplica

Observação: a cópia da GTA deverá ser anexada OBRIGATORIAMENTE ao relatório final do projeto para emissão do relatório final de experimentação.

O animal é geneticamente modificado? Não () Sim ()

Número de protocolo CTNBio – Não se aplica

8.2 TIPO E CARACTERÍSTICA

ESPÉCIE	LINHAGEM	IDADE	PESO APROX.	QUANTIDADE		
				M	F	M+F
Anfíbio						
Ave						
Bovino						
Bubalino						
Cão						
Camundongo heterogênico						
Camundongo isogênico	<i>C57BL/6</i>	<i>45 dias</i>	<i>20-22g</i>	<i>120</i>		
Camundongo Knockout						
Camundongo Transgênico						
Caprino						
Chinchila						
Cobaia						

Coelhos						
Equídeo						
Espécie silvestre brasileira						
Espécie silvestre não-brasileira						
Gato						
Gerbil						
Hamster						
Ovino						
Peixe						
Primata não-Humano						
Rato heterogênico						
Rato isogênico						
Rato Knockout						
Rato Transgênico						
Réptil						
Suíno						
Outra						
Total						120

8.3. MÉTODOS DE CAPTURA (Somente em caso de uso de animais silvestres)

Não se aplica

8.4. GRAU DE INVASIVIDADE (GI) – Segundo CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal).

Assinalar a seguir, conforme previsto no protocolo experimental:

() **GI1** = Experimentos que causam pouco ou nenhum desconforto ou estresse (ex.: observação e exame físico; administração oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, ou intramuscular de substâncias que não causem reações adversas)

perceptíveis; eutanásia por métodos aprovados após anestesia ou sedação; de privação alimentar ou hídrica por períodos equivalentes à de privação na natureza).

() **GI2** = Experimentos que causam estresse, desconforto ou dor, de leve intensidade (ex.: procedimentos cirúrgicos menores, como biópsias, sob anestesia; períodos breves de contenção e imobilidade em animais conscientes; exposição a níveis não letais de compostos químicos que não causem reações adversas graves).

() **GI3** = Experimentos que causam estresse, desconforto ou dor, de intensidade intermediária (ex.: procedimentos cirúrgicos invasivos conduzidos em animais anestesiados; imobilidade física por várias horas; indução de estresse por separação materna ou exposição a agressor; exposição a estímulos aversivos inescapáveis; exposição a choques localizados de intensidade leve; exposição a níveis de radiação e compostos químicos que provoquem prejuízo duradouro da função sensorial e motora; administração de agentes químicos por vias como a intracardíaca e intracerebral).

() **GI4** = Experimentos que causam dor de alta intensidade (ex.: Indução de trauma a animais não sedados).

8.5. MATERIAIS BIOLÓGICOS

Os materiais biológicos destes exemplares serão utilizados em outros projetos? Quais? Se já aprovados pela CEUA, mencionar o número do protocolo.
Não.

8.6 CONDIÇÕES DE ALOJAMENTO E DE ALIMENTAÇÃO DOS ANIMAIS

Alimentação:
Ração padrão ou hiperlipídica *ad libitum*

Fonte de água: Disponibilizada *ad libitum*

Lotação-número de animais/área:
2-3 animais por caixa

Exaustão do ar: sim () não ()
Ar condicionado em temperatura padrão de 24-26 graus

* Comentar obrigatoriamente sobre os itens acima e as demais condições que forem particulares a espécie.

- Local onde será mantido o animal
() Biotério () Fazenda () Aviário () Outro – Especificar
Biotério setorial do Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo

- Ambiente de alojamento:

Gaiola Jaula Baia Outro – Especificar: Os animais serão alocados em caixas específicas para camundongos produzidas em polipropileno, sem bordas, autoclaváveis e resistentes a ácidos, nas medidas de 30x19x13cm. Tampas em arame de ferro com tratamento de zincagem medidas aproximadas de 30 x19 cm, malha de 0,5cm com 20 fios de arames paralelos, comedouro embutido em V, com laterais triangulares fixas e divisória interna basculante para separar o comedouro do bebedouro, com uma arruela fixa para proteção da rolha e encaixe do bebedouro.

Número de animais por gaiola/galpão: 2-3 animais.

Tipo de cama (maravalha, estrado ou outro): Maravalha

9. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS DO PROJETO

9.1. Estresse / Dor intencional aos animais

Não Sim
 Curto Longo

(Se "sim", justifique)

Estresse: O animal poderá ser submetido a estresse durante sua manipulação para realização dos procedimentos e anestesia, bem como, em situações de jejum.

Dor: Poderão ocorrer episódios de dor leve ou moderada na realização do picote e retirada de sangue caudal para dosagem de glicemia e após o procedimento de vagotomia, procedimento este que terá administração de analgesia profilática.

Outros:

9.2 CONDIÇÕES ALIMENTARES

9.2.1. JEJUM:

Não Sim - Duração em horas: 8 horas de jejum nos momentos já descritos na metodologia para realização do Procedimento Cirúrgico para Vagotomia Total Subdiafragmática e Vagotomia Seletiva/Celiaca, Teste de tolerância à insulina (ITT) e constante decaimento de glicose (KITT), Teste intraperitoneal de tolerância à glicose (ipGTT) e por fim antes da coleta de sangue total, eutanásia e extração dos tecidos.

9.2.2. RESTRIÇÃO HÍDRICA

Não Sim - Duração em horas: Não se aplica

9.2.3. IMOBILIZAÇÃO ANIMAL

Sim Não

*Indique o tipo em caso positivo

Os animais serão imobilizados durante a coleta de sangue por picote e para anestésiar o animal para eutanásia. Serão imobilizados também durante o procedimento cirúrgico mediante anestesia, para aplicação de glicose e insulina intraperitoneal durante os testes de ipGTT e ITT (respectivamente). Para imobilização, os camundongos serão colocados sobre uma superfície irregular (como a tampa das caixas) onde possam se agarrar. A pele da

base do pescoço será segurada com os dedos indicador e polegar, virando-se a mão de maneira que eles ficarão com o abdômen voltado para cima. A cauda será presa entre o terceiro e quarto dedo.

10. PRÁTICAS ZOOTÉCNICAS/VETERINÁRIAS

No projeto, serão realizadas:

(x) Práticas zootécnicas (comportamento animal, peso, medida, alimentação, etc). Se apenas tais procedimentos forem realizados, o responsável pelo projeto fica isento de preenchimento dos itens 11. ao 13. do formulário.

(x) Procedimentos de cunho veterinário (administração de fármacos, coleta de sangue, cirurgias, etc).

11. FÁRMACOS

*Todos os fármacos utilizados em qualquer momento do experimento.

*No campo "Fármaco" da tabela, deve-se informar o(s) nome(s) do(s) princípio(s) ativo(s) com sua(s) respectiva(s) Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (DCI).

Lista das DCBs disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/lista_dcb_2007.pdf

*Utilize a mesma tabela para o preenchimento de um novo fármaco. Copie, cole e preencha a tabela quantas vezes forem necessárias, até que todos os fármacos que serão utilizados estejam especificados.

11.1. Uso de fármaco anestésico

() Sim () Não – Justifique: Utilizados para realização dos procedimentos de vagotomia.

FÁRMACO	Isoflurano
DOSE (UI OU MG/KG)	3% na indução e 1% na manutenção
VIA DE ADMINISTRAÇÃO	Inalatória

FÁRMACO	Cloridrato de Ketamina
DOSE (UI OU MG/KG)	90 mg/Kg
VIA DE ADMINISTRAÇÃO	Intraperitoneal

FÁRMACO	Cloridrato de Xilazina
DOSE (UI OU MG/KG)	9 mg/Kg
VIA DE ADMINISTRAÇÃO	Intraperitoneal

11.2. Uso de relaxante muscular

() Sim () Não – Justifique: Não se aplica.

FÁRMACO	
DOSE (UI OU MG/KG)	

VIA DE ADMINISTRAÇÃO	
----------------------	--

11.3. Uso de fármaco analgésico

Sim Não – Justifique: Utilizado para controle de dor após procedimento.

FÁRMACO	Dipirona Sódica
DOSE (UI OU MG/KG)	50 mg/Kg
VIA DE ADMINISTRAÇÃO	Subcutânea
FREQUÊNCIA	1 dose na indução da anestesia e no primeiro e segundo dias no pós-operatório do Procedimento Cirúrgico para Vagotomia Total Subdiafragmática e Vagotomia Seletiva/Celiaca.

Observação: quando o uso do analgésico for previsto, porém não se fará uso do mesmo, justificar.

12. CIRURGIA

Sim - Única Múltipla
 Não

Qual (is)?

Vagotomia total subdiafragmática e vagotomia seletiva/celiaca

Após o período 8 semanas de dieta e constatada a instalação da obesidade e a intolerância à glicose, os animais serão anestesiados com isoflurano (1%) e 1,4% litros/min de oxigênio inalatório, em seguida serão fixados em decúbito dorsal e administrada uma dose subcutânea de 50 mg/Kg de dipirona sódica. Será realizada uma incisão inferior ao esterno na metade superior do abdômen. O fígado será afastado e os dois troncos do nervo vago e seus respectivos ramos serão dissecados (vago anterior, o qual se divide em ramo hepático e gástrico anterior; vago posterior, o qual se divide acima do hiato esofágico em ramo celiaco e gástrico posterior). O nervo vago e seus ramos serão ligados com fio de algodão e seccionados. A artéria e veia gástrica esquerda serão ligadas e seccionadas junto com o nervo (SNOWDON & EPSTEIN, 1970). Um fragmento do nervo será coletado em ambos os procedimentos e armazenado para posterior análise patológica. Encerrado o procedimento cirúrgico, as paredes muscular e epidérmica serão suturadas com fio de Nylon 6-0. No caso de vagotomia seletiva ou celiaca somente o ramo celiaco será localizado e seccionado. Animais Falso-Operados (SHAM) serão anestesiados, laparotomizados e será realizado uma manipulação dos ramos subdiafragmáticos do nervo vago e em seguida suturados. Em todos os casos será administrada administrada uma dose subcutânea de 50 mg/Kg de dipirona sódica duas vezes ao dia no primeiro e segundo dias de pós-operatório.

No caso de múltiplas, serão realizadas no mesmo ato cirúrgico ou em atos diferentes?

São diferentes procedimentos cirúrgicos realizados uma única vez e conforme o grupo de animais, ou seja, em cada animal será feito um ou outro procedimento que terá duração de aproximadamente 15 a 20 minutos.

12.1. PÓS-OPERATÓRIO

Cuidados pós-operatórios: Os animais receberão água ad libitum e dieta suas respectivas dietas. Será administrado dipirona sódica na dose de 50 mg/kg, subcutâneo, duas vezes ao dia durante os primeiros dois dias para analgesia.

12.2. OBSERVAÇÃO DA RECUPERAÇÃO

Não Sim – Período de observação (em horas): 20 minutos

12.3. USO DE ANALGESIA

Sim Não – Justifique: Para mitigar eventuais episódios de dor durante e após os procedimentos de Vagotomia ou falso-operado, será utilizada dipirona sódica na dose de 50 mg/kg, subcutâneo, imediatamente após a indução da anestesia e duas vezes ao dia durante o primeiro e segundo dia de pós-operatório.

13. EXTRAÇÃO DE MATERIAL BIOLÓGICO

Não Sim

Material biológico	Fígado
Quantidade da amostra	Total
Frequência	1 x
Método de coleta	Após eutanásia, todo o tecido será coletado com auxílio de tesoura e pinça.

Material biológico	pâncreas
Quantidade da amostra	Total
Frequência	1 x
Método de coleta	Após eutanásia, todo o tecido será coletado com auxílio de tesoura e pinça.

Material biológico	Hipotálamo e área ventral tegumental
Quantidade da amostra	Total
Frequência	1 x

Método de coleta	Após eutanásia, todo o tecido será coletado com auxílio de tesoura e pinça.
-------------------------	-----------------------------------------------------------------------------

Material biológico	Tecido adiposo branco (retroperitoneal, perigonadal e visceral).
Quantidade da amostra	Total (aproximadamente 2g de massa de tecido)
Frequência	1 x
Método de coleta	Após eutanásia, todo o tecido será coletado com auxílio de tesoura e pinça.

Material biológico	Tecido adiposo marrom.
Quantidade da amostra	Total (aproximadamente 0,5g de massa de tecido)
Frequência	1 x
Método de coleta	Após eutanásia, todo o tecido será coletado com auxílio de tesoura e pinça.

Material biológico	Sangue total
Quantidade da amostra	Total (aproximadamente 2mL de volume total)
Frequência	1 coleta após eutanásia
Método de coleta	Por punção cardíaca

Material biológico	Sangue amostra para ipGTT
Quantidade da amostra	aproximadamente 50 µL de volume (1 gota)
Frequência	Nos tempos 0, 15, 30, 60, 120 e 180 minutos
Método de coleta	Picote de ponta de cauda

Material biológico	Sangue amostra para ITT e KITT
Quantidade da amostra	aproximadamente 50 µL de volume (1 gota)
Frequência	Nos tempos 0, 9,12,15 e 20 minutos
Método de coleta	Picote de ponta de cauda

*Utilize a tabela para o preenchimento de um material biológico. Copie, cole e preencha a tabela, quantas vezes forem necessárias, até que todos os materiais sejam contemplados.

14. FINALIZAÇÃO

14.1. DESTINO DOS ANIMAIS VIVOS APÓS EXPERIMENTAÇÃO

Não se aplica.

14.2. EUTANÁSIA

(x) Sim – Procedimento utilizado: Exsanguinação por punção cardíaca após anestesia por injeção intraperitoneal de xilazina (9 mg/Kg) e quetamina (90 mg/Kg). Como os animais serão eutanasiados, será utilizada uma dose duas vezes superior a dose anestésica, conforme preconizado nas “DIRETRIZES DA PRÁTICA DE EUTANÁSIA DO CONCEA” – 2013.

() Não

14.3. DESTINO DOS ANIMAIS APÓS EUTANÁSIA (CARÇAÇAS)

Serão estocadas no freezer -20°C e serão recolhidas pelo lixo hospitalar.

Referências:

[C T Snowdon](#), [A N Epstein](#). Oral and intragastric feeding in vagotomized rats. *J Comp Physiol Psychol.* 1970 Apr;71(1):59-67.

Certificado de Autorização do comitê de ética em pesquisa



Autorização

O Protocolo nº 22-20 intitulado “**Avaliação dos parâmetros metabólicos em camundongos obesos por dieta hiperlipídica submetidos a vagotomia total subdiafragmática e a vagotomia celiaca**”, sob a responsabilidade de **Sandra Lucinei Balbo** que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata*, para fins de pesquisa científica encontra-se **Aprovado** para execução, está de acordo com as Normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) do UNIOESTE em reunião de 05/03/2021. Essa Autorização não substitui o Certificado Experimental de realização ética da pesquisa, necessitando do encaminhamento do Relatório Final de execução do Projeto para sua emissão.

FINALIDADE	Pesquisa Científica
Vigência da autorização	04/04/2021 a 04/04/2024
Espécie/linhagem/raça	Camundongo isogênico - C57BL/6
N. de animais	120
Peso/Idade	20-22g - 45 dias
Sexo	Machos
Origem	Biotério Central da Unioeste

Cascavel, 08/03/2021

Profa. Dra. Luciana Oliveira de Fariña
Coordenadora do CEUA
Portaria nº 3126/2018-GRE

ANEXO C

Submissão do artigo intitulado “ Vagotomy improves brown adipose tissue morphology and reduces steatosis in obese mice” na revista *Experimental Biology and Medicine Physiology and Pathophysiology*.

Data de submissão: 07/04/2024

Resposta da revista: 02/10/2024

O artigo encontra-se em fase de nova submissão na revista “*Experimental physiology*”

Rejected
Original Research

Vagotomy improves brown adipose tissue morphology and reduces steatosis in obese mice

Antonio Machado Felisberto Junior, Andresa Jesica Zamoner, Jean Franciesco Vettorazzi, Vanessa Cristina De Souza Melo, Izadora Redivo, Amanda Gotz Lopes, Joseane Morari, Rosane Aparecida Ribeiro, Paulo Roberto Ribeiro, Antonio Carlos Boschero, Maria Lucia Bonfleur and Sandra Lucinei Balbo



Experimental Biology and Medicine
Physiology and Pathophysiology

Submitted on
07/04/2024

Rejected on
02/10/2024

ANEXO D

Submissão do artigo intitulado “ Sleeve gastrectomy reduces body weight and food intake in diet-induced obese mice with no alterations in anorexigenic and orexigenic hypothalamic genes” na revista *Current Issues in Molecular Biology*

Data de submissão: 25/09/2024

Em análise

Manuscript ID	cimb-3251379
Status	Under review
Article type	Brief Report
Title	Sleeve gastrectomy reduces body weight and food intake in diet-induced obese mice with no alterations in anorexigenic and orexigenic hypothalamic genes
Journal	<i>Current Issues in Molecular Biology</i>
Section	Molecular Medicine
Special Issue	Feature Papers in Molecular Medicine
Abstract	<p>The epidemic of obesity has increased worldwide and is associated with comorbidities such as diabetes and cardiovascular disease. Strategies that modulate body weight and improve glycemic metabolism have increased, and bariatric surgeries such as Sleeve Gastrectomy (SG) have been highlighted in obesity treatment. However, the mechanism by which SG reduces body weight and improves glycemic control remains unknown. Here, C57BL/6 mice were submitted to a 10-week high-fat diet protocol and submitted to SG. Food intake, fed/fasted glycemia, and hypothalamic anorexigenic and orexigenic gene expression were evaluated. SG reduces body weight, fasting glycemia, insulinemia, and leptinemia in obese mice. Moreover, SG reduces food and total calorie intake without alterations in anorexigenic and orexigenic gene expression. These data indicate that SG improves obesity-associated alterations, at least in part, by reduction in food intake. This effect is not associated with the canonical food intake pathway in the hypothalamus, indicating the involvement of non-canonical pathways in this process.</p>
Keywords	Obesity; bariatric surgery; food intake; hypothalamus
Manuscript File	manuscript.docx
PDF File	manuscript.pdf
Supplementary File	manuscript-supplementary.xlsx

ANEXO E

Manuscrito em prepare para submissão na revista “*Varia Scientia*”

Situação: fase final de edição e preparo para submissão

**PAPEL DO NERVO VAGO NA MELHORA METABÓLICA APÓS
DIFERENTES PROCEDIMENTOS BARIÁTRICOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA
ROLE OF THE VAGUS NERVE IN METABOLIC IMPROVEMENT AFTER
BARIATRIC PROCEDURES: AN INTEGRATIVE REVIEW
PAPEL DEL NERVIO VAGO EN LA MEJORA METABÓLICA DESPUÉS DE
PROCEDIMIENTOS BARIÁTRICOS: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA**

Antonio Machado Felisberto Junior¹

Jean Franciesco Vettorazzi²

Rodrigo Juliano Grignet³

Maria Claudia Gross⁴

Juliann Ernesto Grignet⁵

Sandra Lucinei Balbo⁶

1. Discente do Programa de Pós-graduação em Biociências Saúde da Unioeste - nível Doutorado. Professor do curso de medicina da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (Unila) – Foz do Iguaçu/PR
2. Professor adjunto na Universidade Federal da Integração Latino-Americana (Unila), curso de medicina.
3. Professor adjunto na Universidade Federal da Integração Latino-Americana (Unila), curso de medicina.
4. Professor adjunto na Universidade Federal da Integração Latino-Americana (Unila), curso de medicina.
5. Acadêmico do curso de Medicina - Unioeste Cascavel/PR.
6. Docente do Programa de Pós-graduação em Biociências Saúde da Unioeste - nível Doutorado. Professora associada da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE).

ANEXO F

Resumos apresentados em eventos



C E R T I F I C A T E **ICO 2024**
INTERNATIONAL CONGRESS ON OBESITY
JUNE 26-29 | SAO PAULO - BRAZIL

Certificamos que o trabalho

FREQUENCY OF MICRONUCLEI AND DNA DAMAGE IN LYMPHOCYTES FROM OBESE AND NON OBESE DIABETIC/PRE-DIABETIC PATIENTS: THE IMPACT OF LIFESTYLE HABITS IN THE TRIPLE FRONTIER REGION IN FOZ DO IGUAÇU, BRAZIL.

dos autores: MARIANA MARTINS CASSEL; TAIANE NOGUEIRA ALMEIDA; DAYANA CONSTANZA DEL PILAR UNDA MORAN; MARIA CLAUDIA GROSS; ANTÔNIO MACHADO FELISBERTO JUNIOR; RODRIGO JULIANO GRIGNET; JEAN FRANCIESCO VETTORAZZI, foi apresentado, na modalidade Poster exhibition, no evento INTERNATIONAL CONGRESS ON OBESITY - ICO 2024 ocorrido de 26 a 29 de junho de 2024 no Centro de Convenções Frei Caneca em São Paulo/SP.

São Paulo, 29 de junho de 2024

Walmir Coutinho
Walmir Coutinho
President of 2024 International Congress on Obesity (ICO)

Bruno Halpern
Bruno Halpern
President of Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (ABESO)

Louise Baur
Louise Baur
President of World Obesity Federation (WOF)

Para validar, acesse: <http://www.ccmcongressos.com.br/validacao/?codigo=69896842>

Promoted by:
WORLD OBESITY **ABESO**



Genética 2024
69^o CBG
International Congress of the Brazilian Genetics Society
20 a 23 | 08 | 2024 🌟 Campos do Jordão Convention Center | SP
HONORED: Maria Paula Cruz Schneider

CERTIFICADO

Papéis emergentes do RNA
Emerging roles of RNA

Certificamos que o trabalho intitulado -- **EVALUATION OF DAMAGE TO THE GENETIC MATERIAL OF OBESE MICE INDUCED BY A HYPERLIPIDIC DIET** de autoria de **Jessica Sabrina Canedo da Silva Sumense; Cristian Ferreira Corona; Felipe Alves Alencar Lima; Yasmim Silveira; Patricia Oliveira de Paula; Antônio Machado Felisberto Junior; Maria Claudia Gross; Jean Franciesco Vettorazzi**, foi apresentado na sessão de Pôsteres durante o **69^a Congresso Brasileiro de Genética**, evento realizado de 20 à 23 de Agosto 2024, na cidade de Campos do Jordão - SP.

Célia Maria de Almeida Soares
Célia Maria de Almeida Soares
Presidente da SBG

SBG SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA

Ana Maria Benko Iseppon
Ana Maria Benko Iseppon
Primeira Secretária da SBG



Emitido em 07/10/2024

DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS Nº 99/2024 - ILACVN

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 07/10/2024 16:05)
ANTONIO MACHADO FELISBERTO JUNIOR
PROFESSOR DO MAGISTÉRIO SUPERIOR
PROGRAD (10.01.05.17)
Matrícula: ###402#4

Visualize o documento original em <https://sig.unila.edu.br/documentos/> informando seu número: **99**, ano: **2024**, tipo: **DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS**, data de emissão: **07/10/2024** e o código de verificação: **a80bb43652**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA
INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA

DESPACHO Nº 127/2024/ILACVN

Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO

Foz Do Iguaçu-PR, 07 de outubro de 2024.

PARA CICV

Encaminha-se o presente processo para relatoria por docente da área e aprovação no âmbito do CICV do relatório final (sequência 89). Após, retornar o processo para continuidade.

Oportunamente informa-se que o afastamento tratado pelo presente processo foi interrompido em 23/03/2023 (Portaria 415/2021 sequência 67), sendo o relatório final apresentado sem o interessado encontrar-se afastado.

Atenciosamente,

(Assinado digitalmente em 07/10/2024 15:29)

LIGIA DA FRE WINKERT

CHEFE DE DEPARTAMENTO

DAILACVN (10.01.06.03.04.01)

Matrícula: ###502#3

Processo Associado: 23422.007039/2021-25

Visualize o documento original em <https://sig.unila.edu.br/public/documentos/index.jsp> informando seu número: **127**, ano: **2024**, tipo: **DESPACHO**, data de emissão: **07/10/2024** e o código de verificação: **50e7f1f6bb**

Zimbra

carmen.gamarra@unila.edu.br

Re: Solicitação de relatoria final - afastamento para doutorado do professor Antonio Machado Felisberto Junior

De : Nascimento <francisney.nascimento@unila.edu.br> Qua, 16 de out de 2024 21:56

Assunto : Re: Solicitação de relatoria final - afastamento para doutorado do professor Antonio Machado Felisberto Junior

Para : Carmen Justina Gamarra
<carmen.gamarra@unila.edu.br>

Prezada prof Carmen,

confirmando recebimento e que posso fazer a relatoria.

N

Prof. Francisney P Nascimento, PhD
@lab.cannabis
Fone/zap 45 999333479

De: "Carmen Justina Gamarra" <carmen.gamarra@unila.edu.br>

Para: "Francisney Pinto Do Nascimento" <francisney.nascimento@unila.edu.br>

Enviadas: Terça-feira, 15 de outubro de 2024 16:38:23

Assunto: Solicitação de relatoria final - afastamento para doutorado do professor Antonio Machado Felisberto Junior

Prezado professor Francisney, boa tarde.

Venho solicitar relatoria a respeito do processo N° 23422.007039/2021-25 de afastamento para doutorado do professor Antonio Machado Felisberto Junior, referente ao relatório final anexo a sequência n° 89 do referido processo.

Com base na resolução CONSUN 35/2021 <<https://atos.unila.edu.br/atos/resolucao-n-ordm-35-2021-consun-1059>>, a saber: "Art. 16. 3º "O/a relator/a do processo deve ser docente com nível de qualificação no mínimo equivalente ao do curso sendo realizado. 4º A avaliação dos relatórios semestral e final, assim como a relatoria do processo, referentes a afastamento para realização de estágio pós-doutoral, poderão ser feitos por docentes com titulação mínima de doutorado."

O processo e o modelo para relatoria encontram-se em anexo (o relatório em questão encontra-se na pág. 337 do processo em anexo) e pode ser acessado no SIPAC, na sequência n° 89 do referido processo (N° 23422.007039/2021-25).

Oportunamente informa-se que o afastamento tratado pelo presente processo foi interrompido em 23/03/2023 (Portaria 415/2021 sequência 67 no SIPAC ou página 270 no processo.pdf anexo), sendo o relatório final apresentado sem o interessado encontrar-se afastado.

A relatoria pode ser enviada em resposta a este e-mail, preferencialmente, dentro de 15 dias a partir de [hoje](#).

Caso se sinta impedido de prestar a colaboração solicitada, pedimos nos comunicar com a máxima brevidade para que o solicitação seja encaminhado a outro docente do CICV.

Fico à disposição para fornecer esclarecimentos se necessário.

Atenciosamente.

Profa. Dra. Carmen J Gamarra | Professora Adjunta

ILACVN, CICV

Curso: Saúde Coletiva

+55 (45) 3529 2767

Celular +55 (45) 98403-7509



UNILA
Universidade Federal
da Integração
Latino-Americana

Av. Tarquínio Joslin dos Santos, 1000 - Jardim Universitário
Foz do Iguaçu - Paraná - Brasil | CEP 85870-901



/unila.official



/instaunila



/unila



Emitido em 15/10/2024

E-MAIL Nº 2/2024 - CICV/ILACVN

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 01/11/2024 08:14)

CARMEN JUSTINA GAMARRA

COORDENADOR - TITULAR

CICV (10.01.06.03.04.03)

Matrícula: ###421#5

(Assinado digitalmente em 06/11/2024 16:04)

FRANCISNEY PINTO DO NASCIMENTO

PROFESSOR DO MAGISTÉRIO SUPERIOR

ILACVN (10.01.06.03.04)

Matrícula: ###801#7

Visualize o documento original em <https://sig.unila.edu.br/documentos/> informando seu número: 2, ano: 2024, tipo:
E-MAIL, data de emissão: 01/11/2024 e o código de verificação: 5b171bce47



Ministério da Educação
Universidade Federal da Integração Latino-Americana
ILACVN – INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA
Centro Interdisciplinar de Ciências da Vida – ILACVN

Processo: N° 23422.007039/2021-25
Assunto: Relatório final de atividades
Interessado: Antonio Machado Felisberto Junior
Relator: Francisney Pinto do Nascimento

1. HISTÓRICO

O processo refere-se ao pedido de afastamento do docente da área da Medicina Antônio Machado Felisberto Júnior para doutoramento junto à universidade UNIOESTE Campus Cascavel, PR. O programa de Pós-Graduação onde o professor Antônio foi selecionado e é discente é o programa Interdisciplinar de Biociências. Professor Antônio esteve afastado entre 2021 e 2023, quando solicitou e teve aprovada a interrupção de seu afastamento. Neste momento, o docente segue com sua matrícula efetiva no programa de Biociências da UNIOESTE e está em fase final do curso.

2. FUNDAMENTOS DO PEDIDO

O pedido solicita análise do relatório final de afastamento enviado em 7 de outubro de 2024 pelo docente. No relatório, professor Antônio menciona os créditos realizados em seu programa de doutorado, atividades complementares, tese apresentada ao seu programa para agendamento de defesa, autorização do comitê de ética de uso de animais, manuscritos submetidos para periódicos e seus respectivos recibos de submissão onde consta autoria do docente como primeiro autor no artigo 1 – e como coautor no artigo 2. Cabe destacar que no relatório final havia recibo de submissão do artigo 2, mas não havia documento comprovando os nomes dos autores, o qual foi solicitado por email e enviado pelo interessado no processo (arquivo em anexo a esta relatoria).

3. CONSIDERAÇÕES

Considerando que o docente apresenta em seu relatório final todos os resultados e metas propostas em seu pedido de afastamento, bem como contempla as exigências legais requeridas por este egrégio Conselho no que se refere ao pedido de afastamento, considero que não óbice para sua aprovação.



4. PARECER CONCLUSIVO

- Aprovar
- Aprovar com alteração
- Não aprovar

5. SUGESTÕES E OBSERVAÇÕES

Não se aplica

Foz do Iguaçu, 10 de novembro 2024.

Relator

Francisney P Nascimento

FPN Nascimento
Francisney P Nascimento
Professor Farmacologia
SIAPE 2280117

ANEXO

Solicitação de recibos de submissão de artigo com nomeação de autores

De: "Nascimento" <francisney.nascimento@unila.edu.br>

Para: "Carmen Justina Gamarra" <carmen.gamarra@unila.edu.br>, "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Enviadas: Domingo, 10 de novembro de 2024 12:16:56

Assunto: Processo afastamento 23422.007039-2021-25

Prezada prof Carmen e prof Antonio,

no relatório final apresentado pelo professor Antonio no processo 23422.007039-2021-25, o artigo 2 submetido para publicação possui seu título, revista e outras informações, mas os 'prints' de recibo de submissão não apresentam o nome do prof Antonio e de nenhum autor.

Por gentileza, caso vocês possuam este documento para comprovar que este artigo em fase de submissão tem autoria do professor Antonio, poderiam me enviar?

Muito grato

Prof. Francisney P Nascimento, PhD
@lab.cannabis
Fone/zap 45 999333479



Re: Processo afastamento 23422.007039-

10 de novembro de 2024 13:05

2021-25

De: "Antonio Machado Felisberto Junior" <antonio.junior@unila.edu.br>

Para: "Nascimento" <francisney.nascimento@unila.edu.br>

Cc: "Carmen Justina Gamarra" <carmen.gamarra@unila.edu.br>

 WhatsApp Image ...t 12.44.09 (1).jpeg (239,7 KB) [Fazer download](#) | [Remover](#)

 WhatsApp Image ...10 at 12.44.09.jpeg (79,8 KB) [Fazer download](#) | [Remover](#)

 [Visualizar todas as imagens](#)

 [Fazer download de todos os anexos](#)

 [Remover todos os anexos](#)

Bom dia.

Peço desculpas pelo equívoco e, envio anexo, os comprovantes solicitados bem como atualizados em relação ao seu status, uma vez que o artigo foi publicado recentemente e a banca de defesa agendada para o início de **dezembro** de 2024.

Permaneço à disposição para quaisquer novos envios e/ou esclarecimentos.

At.te

Open Access Brief Report

Impact of Sleeve Gastrectomy on Body Weight and Food Intake Regulation in Diet-Induced Obese Mice

by Sandra Lucinei Balbo^{1,2,*}, Gabriela Moreira Soares², Joseane Morari², Antonio Machado Felisberto, Jr.^{1,3}, Jean Franciesco Vettorazzi³, Gabriela Alves Bronczek², Maria Lúcia Bonfleur¹, Everardo Magalhães Carneiro², Antonio Carlos Boschero² and Lício Augusto Velloso²

¹ Laboratory of Endocrine Physiology and Metabolism, Biological Sciences and Health Center, Western Parana State University, Cascavel 85819210, PR, Brazil

² Obesity and Comorbidities Research Center (OCRC), Department of Structural and Functional Biology, Institute of Biology, University of Campinas (UNICAMP), Campinas 13083864, SP, Brazil

³ Laboratory of Medical Sciences, Latin-American Institute of Life and Natural Sciences, Federal University of Latin-American Integration (UNILA), Foz do Iguassu 85867970, PR, Brazil

* Author to whom correspondence should be addressed.

Curr. Issues Mol. Biol. **2024**, *46*(11), 12633-12640; <https://doi.org/10.3390/cimb46110749>

Submission received: 24 September 2024 / Revised: 31 October 2024 / Accepted: 5 November 2024 / Published: 7 November 2024

(This article belongs to the Collection Feature Papers in Molecular Medicine)

Download

Browse Figure

Review Reports

Versions Notes

Abstract

The epidemic of obesity has increased worldwide and is associated with comorbidities such as diabetes and cardiovascular disease. In this context, strategies that modulate body weight and improve glycemic metabolism have increased, and bariatric surgeries such as Sleeve Gastrectomy (SG) have been highlighted in obesity treatment. However, the mechanism by which SG reduces body weight and improves glycemic control remains unknown. Thus, in this study, we aimed to evaluate food intake and the expression of hypothalamic genes involved with the regulation of this process in diet-induced obese mice submitted to SG. For this, we used C57BL/6 mice submitted to a 10-week high-fat diet protocol and submitted to SG. Food intake, fed and fasted glycemia, as well as hypothalamic anorexigenic and orexigenic gene expression were evaluated 4 weeks after the surgical procedure. First, we observed that SG reduces body weight (44.19 ± 0.47 HFD, 43.51 ± 0.71 HFD-SHAM, and 38.22 ± 1.31 HFD-SG), fasting glycemia (115.0 ± 4.60 HFD, 122.4 ± 3.48 HFD-SHAM, and 93.43 ± 4.67 HFD-SG), insulinemia (1.77 ± 0.15 HFD, 1.92 ± 0.27 HFD-SHAM, and 0.93 ± 0.05 HFD-SG), and leptinemia (5.86 ± 1.38 HFD, 6.44 ± 1.51 HFD-SHAM, and 1.43 ± 0.35 HFD-SG) in obese mice. Additionally, SG reduces food (5.15 ± 0.18 HFD, 5.49 ± 0.32 , HFD-SHAM, and 3.28 ± 0.26 HFD-SG) and total (16.88 ± 0.88 HFD, 17.05 ± 0.42 , HFD-SHAM, and 14.30 ± 0.73 HFD-SG) calorie intake without alterations in anorexigenic and orexigenic gene expression. In conclusion, these data indicate that SG improves obesity-associated alterations at least in part by a reduction in food intake. This effect is not associated with the canonical food intake pathway in the hypothalamus, indicating the involvement of non-canonical pathways in this process.

Keywords: obesity; bariatric surgery; food intake; hypothalamus; FGF15/19 pathway; foraging-like behavior



*current issues in
molecular biology*



an Open Access Journal by MDPI

Impact of Sleeve Gastrectomy on Body Weight and Food Intake Regulation in Diet-Induced Obese Mice

Sandra Lucinei Balbo; Gabriela Moreira Soares; Joseane Morari; Antonio Machado Felisberto, Jr.; Jean Franciesco Vettorazzi; Gabriela Alves Bronczek; Maria Lúcia Bonfleur; Everardo Magalhães Carneiro; Antonio Carlos Boschero; Lício Augusto Velloso

Curr. Issues Mol. Biol. 2024, Volume 46, Issue 11, 12633-12640



Emitido em 11/11/2024

RELATORIA Nº 5/2024 - CICV/ILACVN

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 11/11/2024 10:35)

CARMEN JUSTINA GAMARRA

COORDENADOR - TITULAR

CICV (10.01.06.03.04.03)

Matrícula: ###421#5

Visualize o documento original em <https://sig.unila.edu.br/documentos/> informando seu número: **5**, ano: **2024**, tipo:
RELATORIA, data de emissão: **11/11/2024** e o código de verificação: **7eb93d5760**



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA
CENTRO INTERDISCIPLINAR DE CIÊNCIAS DA VIDA**

DESPACHO Nº 5/2024/CICV/ILACVN

Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO

Foz Do Iguaçu-PR, 11 de novembro de 2024.

PARA CONSUNICVN

Encaminha-se, para continuidade dos trâmites, o presente processo com relatoria por docente da área do relatório final (sequência 93) o qual após avaliado foi aprovado *ad referendum* no âmbito do CICV.

Em ocasião oportuna futura, esta decisão *ad referendum* será apreciada pelo Colegiado do CICV, com o devido registro em ata.

(Assinado digitalmente em 11/11/2024 11:04)

CARMEN JUSTINA GAMARRA

COORDENADOR - TITULAR

CICV (10.01.06.03.04.03)

Matrícula: ###421#5

Processo Associado: 23422.007039/2021-25

Visualize o documento original em <https://sig.unila.edu.br/public/documentos/index.jsp> informando seu número: **5**, ano: **2024**, tipo: **DESPACHO**, data de emissão: **11/11/2024** e o código de verificação: **e0ae9db6c9**