

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

GABRIELA BARBOSA PIRES FAGUNDES

**EFEITO DA ALIMENTAÇÃO COM TEMPO RESTRITO
SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS,
INFLAMATÓRIOS E PESO EM MULHERES COM
SOBREPESO E OBESIDADE**

**Belo Horizonte
2022**

GABRIELA BARBOSA PIRES FAGUNDES

**EFEITO DA ALIMENTAÇÃO COM TEMPO RESTRITO
SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS,
INFLAMATÓRIOS E PESO EM MULHERES COM
SOBREPESO E OBESIDADE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência de Alimentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciência de Alimentos.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Adaliene Versiani Matos
Ferreira

**Belo Horizonte
2022**

F151e Fagundes, Gabriela Barbosa Pires.
Efeito da alimentação com tempo restrito sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios e peso em mulheres com sobrepeso e obesidade [recurso eletrônico] / Gabriela Barbosa Pires Fagundes. – 2022.

1 recurso eletrônico (102 f. : il.) : pdf.

Orientadora: Adaliene Versiani Matos Ferreira.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Obesidade – Teses. 2. Jejum – Teses. 3. Avaliação nutricional – Teses. 4. Composição corporal – Teses. 5. Comportamento alimentar – Teses. I. Ferreira, Adaliene Versiani Matos. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 612.3



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS

FOLHA DE APROVAÇÃO

**EFEITO DA ALIMENTAÇÃO COM TEMPO RESTRITO SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS,
INFLAMATÓRIOS E PESO EM MULHERES COM SOBREPESO E OBESIDADE**

GABRIELA BARBOSA PIRES FAGUNDES

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, área de concentração CIÊNCIA DE ALIMENTOS.

Aprovada em 31 de maio de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Dra. Adaliene Versiani Matos Ferreira (Orientadora e Presidente da Comissão) - UFMG
Profa. Dra. Lais Bhering Martins - University of Texas Health Science Center at Houston
Profa. Dra. Flávia Moraes Silva - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
Profa. Dra. Marina Chaves de Oliveira - UFMG
Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno - Universidade Federal de Alagoas

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Lais Bhering Martins, Usuário Externo**, em 01/06/2022, às 17:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adaliene Versiani Matos Ferreira, Professora do Magistério Superior**, em 02/06/2022, às 17:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marina Chaves de Oliveira, Professora do Magistério Superior**, em 01/07/2022, às 21:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Flávia Moraes Silva, Usuário Externo**, em 13/07/2022, às 12:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nassib Bezerra Bueno, Usuário Externo**, em 12/08/2022, às 16:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1499982** e o código CRC **8CB291DA**.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Adaliene Versiani, pelos ensinamentos, pela confiança, pelas inúmeras oportunidades de crescimento profissional e pessoal e, especialmente, pelo apoio fundamental nas últimas etapas de conclusão desse trabalho.

A todos os professores que contribuíram para a minha formação acadêmica.

A todos os colegas do grupo Imunometabolismo, pela troca de conhecimentos e de experiências e pelo auxílio sempre que foi preciso. Em especial, agradeço as colegas Jenneffer Braga e Mariele Lino, que foram essenciais para o andamento desse estudo, e a Ana Letícia Malheiros, que mesmo nos momentos mais desafiadores dos últimos dois anos esteve na bancada do laboratório ao meu lado. Muito obrigada!

Aos amigos da *Maison du Brésil*, pela troca de experiências, pelos momentos de descontração e pela amizade construída sob o concreto de Le Corbusier. À Mariela Piccin e Gisele Rocha, amigas queridas com quem dividi alguns dos melhores momentos do doutorado sanduíche. À Jaqueline Lana, pela amizade e pela parceria em Paris.

A todos do laboratório *Nutriomics*, pela generosidade da acolhida e pelo aprendizado.

A todas as voluntárias, sem as quais seria impossível a realização da pesquisa, pela disposição e paciência.

Aos meus pais, Sandra e Sálvio, pelo amor e carinho, pelo incentivo e por estarem sempre ao meu lado. Ao Fernando, por estar comigo em mais essa etapa das nossas vidas. Seu amor, cuidado, paciência, incentivo, ajuda e apoio incondicionais foram primordiais para a conclusão desse trabalho.

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo. O balanço energético negativo, com restrição calórica diária, aumento da atividade física ou ambos é a estratégia mais utilizada no tratamento não farmacológico da obesidade, mas fatores como adesão ao tratamento e adaptações metabólicas podem interferir no sucesso dessa intervenção. Dessa forma, surge a necessidade de outras abordagens e o jejum tem se popularizado como estratégia para perda de peso. Diferentes protocolos de jejum têm sido utilizados, dentre esses a alimentação com tempo restrito, na qual a janela de alimentação é restrita a algumas horas por dia. **Objetivo:** Avaliar os efeitos de uma intervenção nutricional com restrição de tempo de alimentação (8 horas) associado a restrição calórica em parâmetros metabólicos, inflamatórios, antropométricos e comportamentais em mulheres com sobrepeso e obesidade. **Métodos:** Trata-se de ensaio clínico paralelo randomizado desenvolvido no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. A amostra foi composta por mulheres com idade entre 18 e 59 anos, com Índice de Massa Corporal ≥ 25 kg/m². As participantes foram randomizadas em dois grupos: grupo jejum e grupo sem jejum, com razão de alocação 2:1. Foram realizadas uma primeira consulta e três retornos, com avaliação antropométrica, composição corporal, taxa metabólica de repouso, avaliação do consumo alimentar, questionários de avaliação de transtornos comportamentais e coleta de sangue. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do programa Statistical Package for the Social Sciences versão 20.0, adotando-se nível de significância de 5%. **Resultados:** Trinta e seis mulheres foram incluídas no estudo, sendo 24 no grupo jejum e 12 no grupo sem jejum. A redução da janela de alimentação resultou em maior perda de peso, de gordura corporal e de massa livre de gordura. As alterações da composição corporal não foram associadas com modificações na taxa metabólica de repouso, no perfil metabólico e inflamatório ou sintomas de compulsão alimentar ou de transtornos do humor. **Conclusão:** A associação entre uma menor janela de alimentação com a restrição calórica pode otimizar a perda de peso, sem influenciar em parâmetros comportamentais, metabólicos e inflamatórios.

Palavras-chave: obesidade; jejum; alimentação com tempo restrito; composição corporal; intervenção nutricional.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a chronic disease characterized by the excess of adipose tissue. Negative energy balance, with daily caloric restriction, increase in physical activity or both is the most used non-pharmacological strategy in obesity treatment, but factors such as adherence and metabolic adaptations may interfere in the success of this intervention. Thus, other strategies need to be developed, and fasting has become popular as a strategy for weight loss. Different fasting protocols have been used, like time restricted eating, that is, restricted the eating window to a few hours a day.

Objective: To evaluate the effects of a nutritional intervention with time restricted eating (8 horas) associated with caloric restriction in metabolic, inflammatory, anthropometric, and behavioral parameters in women with overweight and obesity.

Methods: This is a parallel-arm randomized clinical trial and it took place in an outpatient clinic located at Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas, UFMG. The sample consisted of women aged between 18 and 59 years of age, and Body Mass Index ≥ 25 kg/m². The participants were randomized in two groups: fasting group and non-fasting group, with a 2:1 allocation ratio. We carried out a first assessment and three reassessments, with anthropometric, body composition, resting metabolic rate, food consumption evaluation, questionnaires for mental disorders and blood collection. Statistical analysis were carried out with the aid of Statistical Package for the Social Sciences version 20.0, adopting a significance level of 5%. **Results:** Thirty-six women were included in the study, 24 in the fasting group and 12 in the non-fasting group. The reduction of the eating window leads to body weight, fat mass and fat-free mass loss. However, these body composition alterations were not associated with changes in resting metabolic rate, metabolic and inflammatory profile, and eating or mood disorders. **Conclusion:** The association between a smaller eating window and caloric restriction could optimize the weight loss, without influencing behavioral, metabolic and inflammatory parameters.

Key-words: obesity; fasting; time restricted feeding; body composition; nutritional intervention.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Influência de diferentes padrões de alimentação nas concentrações plasmáticas de glicose e de corpos cetônicos	18
Figura 2.	Vias bioquímicas envolvidas na mudança metabólica	20
Figura 3.	Delineamento do estudo	32
Figura 4.	Grupos experimentais do estudo	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcAc	Acetoacetato
AGL	Ácidos graxos livres
ATP	Adenosina trifosfato
ATR	Alimentação com tempo restrito
BAI	<i>Beck Anxiety Inventory</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
BES	<i>Binge Eating Scale</i>
BHB	β-hidroxibutirato
BIA	Bioimpedância
BMAL1	<i>Brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1</i>
CC	Circunferência de cintura
CCL-2/MCP-1	<i>C-C motif chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1</i>
CLOCK	<i>Circadian locomotor output kaput</i>
cm	Centímetros
CRY	<i>Cryptochrome</i>
d	Dia
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
g	Gramas
GEE	<i>Generalized Estimating Equations</i>
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
h	Horas
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
IL-1β	Interleucina 1β
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IMC	Índice de Massa Corporal
IRC	Insuficiência renal crônica
JDA	Jejum em dias alternados
JI	Jejum intermitente
kcal	Quilocalorias
kg	Quilogramas
m	Metro
MET	<i>Metabolic Equivalent of Task</i>
mL	Mililitros
mm	Milímetros
NEE	Necessidade energética estimada
OMS	Organização Mundial da Saúde
PER	<i>Period</i>
PGC-1α	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1-α</i>
PSS	<i>Perceived Stress Scale</i>
QR	Quociente respiratório
RNA	Ácido ribonucleico
rpm	Rotações por minuto

SCN	<i>Suprachiasmatic nucleus</i>
sem	Semana
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
T3	Triiodotironina
TCC	Trabalho de conclusão de curso
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF- β	<i>Transforming growth factor-β</i>
TGL	Triglicerídeos
TMR	Taxa metabólica de repouso
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-α</i>
TR	Treinamento de resistência
VCO ₂	Volume de gás carbônico
VCT	Valor calórico total
Vigitel	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VO ₂	Volume de oxigênio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS DA OBESIDADE	14
2.2 ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE	16
2.3 ASPECTOS GERAIS DO JEJUM E CONSIDERAÇÕES EVOLUTIVAS E CULTURAIS	17
2.4 MECANISMOS MOLECULARES DO JEJUM	19
2.4.1 O ciclo alimentação/jejum	19
2.4.2 Efeitos do jejum em diferentes órgãos e sistemas	22
2.5 CICLO CIRCADIANO	24
2.6 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DOS EFEITOS METABÓLICOS DO JEJUM	26
2.6.1 Evidências em modelos experimentais	26
2.6.2 Evidências em humanos	27
3 OBJETIVOS	31
3.1 OBJETIVO GERAL	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
4 MATERIAL E MÉTODOS	32
4.1 TIPO DE ESTUDO	32
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	32
4.3 CÁLCULO AMOSTRAL	33
4.4 QUESTÕES ÉTICAS	33
4.5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	33
4.6 RANDOMIZAÇÃO	37
4.7 COLETA DE DADOS	38
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
5 RESULTADOS	40
5.1 CAPÍTULO 1	40
5.2 CAPÍTULO 2	70
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
7 REFERÊNCIAS	75
APÊNDICES	84
ANEXOS	94
DOUTORADO SANDUÍCHE	100

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura que pode trazer prejuízos à saúde (WHO, 2021), como alterações metabólicas, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, câncer, depressão e ansiedade (JENSEN et al., 2014; JUNG & CHOI, 2014; PEDERSEN, 2013). O consumo excessivo e sustentado de calorias e de nutrientes deflagra um quadro de inflamação crônica de baixo grau, principalmente no tecido adiposo, mas também em outros órgãos e tecidos, como fígado, pâncreas, cérebro e músculos (DEBNATH et al., 2016; GREGOR & HOTAMISLIGIL, 2011; MCNELIS & OLEFSKY, 2014).

Diversas estratégias têm sido investigadas para o tratamento da obesidade e suas complicações metabólicas. Porém alguns fatores podem dificultar tanto a redução do peso quanto a manutenção da perda, como composição corporal, consumo alimentar habitual, adesão ao tratamento e adaptações metabólicas envolvidas no gasto energético (ANASTASIOU et al., 2015; HALL et al., 2012; WESTERTERP, 2013). Sendo assim, é necessário investigar diferentes estratégias dietéticas que possam ser utilizadas no tratamento da obesidade.

O jejum é uma prática que tem se popularizado como estratégia para a perda de peso (JOHNSTONE, 2015). Diferentes categorias de protocolos podem ser utilizadas: jejum em dias alternados, jejum intermitente e alimentação com tempo restrito (LONGO & MATTSON, 2014; MATTSON et al., 2014; STOCKMAN et al., 2018; TINSLEY & BOUNTY, 2015). O objetivo em comum desses diferentes protocolos é restringir a ingestão de alimentos por períodos maiores que o jejum no período noturno.

A principal mudança metabólica característica do jejum é a transição da fonte energética celular preferencial, que passa a ser ácidos graxos livres (AGL) e corpos cetônicos em detrimento da glicose (ANTON et al., 2018; MATTSON et al., 2018). As respostas adaptativas dos órgãos e sistemas envolvidas no jejum são mediadas principalmente pela interação entre os sistemas nervoso e endócrino e o BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) é particularmente importante nessa interação, uma vez que age tanto no sistema nervoso em si quanto em órgãos periféricos (ANTON et al., 2018; MATTSON et al., 2018; MAROSI & MATTSON, 2014).

O ciclo natural de alimentação/jejum ocorre dentro de um período de 24 horas e prolongar o período de jejum diariamente é necessário para desencadear os

processos da fisiologia do jejum (LONGO & PANDA, 2016). O ciclo circadiano corresponde a um período de 24 horas responsável por oscilações nas funções metabólicas, fisiológicas e comportamentais (LONGO & PANDA, 2016; MATTSON et al., 2014; ROENNEBERG & MERROW, 2016). Relógios moleculares, juntamente com um relógio principal e central, são os responsáveis por controlar os ritmos circadianos (ASHER & SASSONE-CORSI, 2015; ROENNEBERG & MERROW, 2016). Estímulos externos, como ciclos claro/escuro, mudanças de temperatura e ciclos de alimentação/jejum, por exemplo, sincronizam relógios internos do organismo entre si e com o ambiente externo, interagindo também com determinadas vias metabólicas (HUSSE et al., 2015).

Considerando o estilo de vida atual, a presença de luz artificial estende o período de alimentação, com conseqüente redução do período de jejum, sustentando a fisiologia do estado alimentado e perturbando a mudança metabólica que ocorre durante o jejum (MATTSON et al., 2014; LONGO & PANDA, 2016). Reduzir, portanto, a janela diária de alimentação a período menor que o usualmente praticado pode ser uma estratégia promissora no tratamento da obesidade. De fato, evidências anteriores tanto de estudo experimentais quanto de estudo com humanos demonstram resultados promissores (AKSUNGAR et al., 2017; CHAIX et al., 2014; FARIS et al., 2012; GABEL et al., 2018; GILL & PANDA, 2015; GNANOU et al., 2015; HATORI et al., 2012; NOROUZY et al., 2013; SHERMAN et al., 2012). Considerando o exposto, o objetivo deste trabalho é investigar a alimentação com tempo restrito como possível estratégia dietética no tratamento da obesidade e complicações metabólicas associadas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS DA OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica caracterizada, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode trazer prejuízos à saúde (WHO, 2021). Apesar dos esforços de políticas públicas e de ações destinadas a promoção da alimentação saudável e incentivo à prática de atividade física, a prevalência de sobrepeso e de obesidade permanece elevada em diferentes regiões do mundo. Estimativas indicam que o número total de pessoas com obesidade praticamente triplicou desde 1975 e que atualmente mais de 1,9 bilhão de indivíduos com 18 anos de idade ou mais apresentam excesso de peso e, dentre esses, 650 milhões estão obesos, o que corresponde a 39% e 13% da população adulta mundial, respectivamente (WHO, 2021). Dados nacionais obtidos pelo Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) revelaram frequência de 57,2% e 22,4% de sobrepeso e de obesidade em adultos, respectivamente (BRASIL, 2021). Esses valores indicam crescimento, nos últimos 15 anos, de 34% no número de pessoas com sobrepeso e de 90% no número de pessoas com obesidade no país.

Mudanças de hábitos alimentares e de estilo de vida são os principais responsáveis pelo aumento da prevalência do excesso de peso e da obesidade. Nesse sentido, fatores como (i) grande variedade de alimentos atualmente disponíveis; (ii) aumento do tamanho das porções; (iii) uso de aditivos alimentares; (iv) consumo de “calorias vazias” – alimentos densos em energia, predominantemente na forma de gordura e açúcar, e pobres em vitaminas e minerais – associados ao (v) aumento da inatividade física, conseqüente tanto do sedentarismo quanto de mudanças na natureza de diversas formas e modos de trabalho e de transporte, e (vi) aumento da urbanização são determinantes no desencadeamento do ganho progressivo de peso (BERTHOUD, 2012; WHO, 2021).

Os altos índices de morbidade e mortalidade atribuídos ao sobrepeso e à obesidade estão intrinsecamente relacionados a uma série de desordens metabólicas, incluindo a resistência à insulina e diabetes *mellitus* tipo II, dislipidemia, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, esteatose hepática não alcoólica e alguns tipos de câncer (JENSEN et al., 2014; JUNG & CHOI, 2014; PEDERSEN, 2013). Além disso,

distúrbios neurocomportamentais, como depressão e ansiedade, também estão relacionados ao excesso de peso e à obesidade (HRYHORCZUK et al., 2013).

A associação entre obesidade e suas conseqüentes complicações metabólicas é determinada por quadro característico de inflamação crônica de baixo grau. O deflagrador desse processo inflamatório é o consumo excessivo de nutrientes e de calorias e os adipócitos localizados no tecido adiposo são as células responsáveis por sustentar essa resposta inflamatória, contribuindo assim para o comprometimento da homeostase metabólica (GREGOR & HOTAMISLIGIL, 2011). A inflamação metabólica relacionada a obesidade não é caracterizada por quadro clássico de inflamação aguda, definida pela presença de sinais tais como rubor, inchaço e dor, mas sim por uma forma de inflamação estéril, iniciada em resposta a estímulo metabólico não infeccioso, cronicamente sustentado, de baixa intensidade e sem resolução adequada (MCNELIS & OLEFSKY, 2014). Hotamisligil definiu a inflamação metabolicamente desencadeada pelo termo “*metaflammation*” ou metainflamação. Esta seria então uma subclasse do processo inflamatório que, ainda que desencadeado por excesso de nutrientes e de calorias, envolve um conjunto similar de moléculas e vias de sinalização envolvidos também na inflamação clássica (HOTAMISLIGIL, 2006).

A evidência da presença de um estado inflamatório crônico na obesidade foi inicialmente descrita em 1993 no trabalho de Hotamisligil e colaboradores. Os autores demonstraram aumento da expressão do RNA mensageiro do Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α – *tumor necrosis factor- α*) no tecido adiposo de animais obesos, além de aumento dessa citocina sistemicamente (HOTAMISLIGIL et al., 1993). O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória envolvida na ativação de várias cascatas de transdução de sinais, incluindo vias relacionadas a inibição da ação da insulina, por exemplo (HOTAMISLIGIL, 2006).

Nos últimos anos, o tecido adiposo tem sido reconhecido como não apenas um sítio de armazenamento, mas também como órgão endócrino e estreitamente relacionado ao sistema imunológico. É composto por diversos tipos celulares, que incluem adipócitos, pré-adipócitos, células endoteliais e células imunológicas (CHOE et al., 2016; JUNG & CHOI, 2014; OISHI & MANABE, 2016). Os adipócitos são as principais células do tecido adiposo. Constituem um tipo celular especializado em armazenar energia na forma de triglicerídeos em sua gota lipídica, sem que isso cause lipotoxicidade (KONIGE et al., 2014). Outra fundamental característica desse tecido é

sua capacidade de expansão. Face ao consumo excessivo crônico de nutrientes e de calorias, a massa adiposa pode ser remodelada e expandida por dois diferentes mecanismos: hipertrofia (aumento do volume dos adipócitos já existentes) e hiperplasia (aumento do número de adipócitos) (BHARATH et al., 2017; KONIGE et al., 2014). Porém, essa expansão, especialmente devido à hipertrofia dos adipócitos, pode desencadear uma série de anormalidades nesse tecido que incluem: hipóxia, com consequente morte celular e necrose, aumento da expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como TNF, interleucina (IL)-6, IL-8, IL-1 β , TGF- β (*transforming growth factor*- β), CCL-2/MCP-1 (*C-C motif chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1*), levando à intensificação do processo inflamatório e recrutamento de células do sistema imunológico, incluindo macrófagos e células T, e aumento da lipólise e liberação de AGL (CHOE et al., 2016; KONIGE et al., 2014; LAFONTAN, 2014; REILLY & SALTIEL, 2017). Nesse contexto, apesar de o tecido adiposo ser considerado o principal sítio de ativação da inflamação crônica de baixo grau induzida pela obesidade, outros órgãos e tecidos podem ser sistemicamente afetados, tais como fígado, pâncreas, cérebro e músculos (DEBNATH et al., 2016; GREGOR & HOTAMISLIGIL, 2011; MCNELIS & OLEFSKY, 2014).

2.2 ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE

A redução da prevalência de obesidade apresenta-se como questão de saúde pública prioritária, pois além de impactar a qualidade e reduzir a expectativa de vida, onera significativamente o orçamento governamental de gastos em saúde. Estima-se que em 2018 os custos atribuíveis a obesidade no Brasil foi de R\$ 1,42 bilhão para o Sistema Único de Saúde (SUS), sendo que mais de 60% desses gastos foram com mulheres, considerando a maior prevalência de obesidade e o maior risco relativos de doenças cardiovasculares no sexo feminino (NILSON et al., 2020).

Diversas estratégias têm sido empregadas para reduzir a prevalência e a gravidade da obesidade e suas complicações metabólicas, como balanço energético negativo, manejo de proporção de macronutrientes e padrões dietéticos (dieta Mediterrânea e dieta DASH – *Dietary Approaches to Stop Hypertension* – por exemplo) (RAYNOR & CHAMPAGNE, 2016). Dentre essas estratégias, destaca-se o balanço energético negativo. O balanço energético negativo, com consequente redução do peso corporal, pode ser teoricamente obtido de três diferentes formas:

com restrição calórica diária (de 15 a 60% das necessidades energéticas estimadas), de forma que a ingestão energética seja menor que o gasto energético; com o aumento do gasto energético de forma a exceder a ingestão energética (atividade física, por exemplo); ou por uma combinação de ambos (HAINER et al., 2008; HILL et al., 2012; VARADY, 2011). Alguns trabalhos anteriores demonstraram a efetividade dessa estratégia para promover a perda de peso. Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2007 demonstrou que, de fato, intervenções nutricionais que envolvem apenas restrição energética ou restrição energética mais exercícios físicos são efetivas para perda de peso, principalmente nos seis primeiros meses de tratamento (FRANZ et al., 2007). Mais recentemente, uma revisão sistemática sumarizou resultados de estudos que avaliaram o efeito de intervenções comportamentais no estilo de vida de pacientes obesos, incluindo modificações em hábitos alimentares e prática de atividade física. Os resultados demonstraram que essas intervenções podem resultar em perda de peso clinicamente significativa, ainda que modesta (LV et al., 2017).

Entretanto, em termos práticos, ainda existem dúvidas e divergências na literatura sobre a melhor maneira de promover o balanço energético negativo em obesos. Ademais, diversos outros fatores dificultam a previsão do declínio do peso corporal e da manutenção da perda de peso em um indivíduo, como composição corporal, consumo alimentar habitual, adesão ao tratamento e adaptações metabólicas envolvidas principalmente na redução do gasto energético como consequência da restrição calórica (ANASTASIOU et al., 2015; HALL et al., 2012; WESTERTEP, 2013). Nesse sentido, torna-se necessária a busca por estratégias dietéticas alternativas às habitualmente utilizadas no tratamento do sobrepeso e da obesidade.

2.3 ASPECTOS GERAIS DO JEJUM E CONSIDERAÇÕES EVOLUTIVAS E CULTURAIS

O jejum é uma prática histórica decorrente, principalmente, de diferentes razões ideológicas (greves de fome), religiosas (muçulmanos no período do Ramadã, por exemplo) ou em situações de grave escassez de alimentos (algumas regiões da Alemanha pós segunda guerra mundial), e atualmente tem sido popularizado também como estratégia para a perda de peso (JOHNSTONE, 2015), em contraposição à

restrição calórica contínua. Por definição, em humanos, considera-se jejum um período entre 12 horas e 3 semanas sem nenhuma ingestão, ou ingestão em quantidades mínimas, de alimentos ou de bebidas calóricas (LONGO & MATTSON, 2014).

O termo “jejum”, enquanto possível estratégia dietética, engloba diferentes categorias de protocolos que têm como objetivo em comum a restrição da ingestão de alimentos por períodos maiores que o típico jejum no período noturno. As três principais categorias incluem: jejum em dias alternados, jejum intermitente e alimentação com tempo restrito (LONGO & MATTSON, 2014; MATTSON et al., 2014; STOCKMAN et al., 2018; TINSLEY & BOUNTY, 2015). O jejum em dias alternados (JDA) constitui em alternar entre um dia de completo jejum ou com restrição de aproximadamente 75% de energia, seguido por outro dia sem restrição calórica, com alimentação *ad libitum* (TINSLEY & BOUNTY, 2015). O jejum intermitente (JI), provavelmente o protocolo mais simples e comum, consiste em períodos de 24 a até 96 horas de restrição de alimentos e bebidas, seguidos por dias de alimentação *ad libitum*, sem restrições (SEIMON et al., 2015). Já o protocolo de alimentação com tempo restrito (ATR) restringe a ingestão de alimentos e bebidas a uma janela de 12 horas ou menos por dia, todos os dias, considerando um contexto de ciclo circadiano (LONGO & PANDA, 2016; REGMI & HEILBRONN, 2020), que será discutido em tópico posterior.

Considerando uma perspectiva evolutiva, ancestrais humanos tiveram que sobreviver ao ambiente onde o suprimento de energia era fornecido de forma intermitente. A sobrevivência e a reprodução do homem pré-histórico dependeram da capacidade de manter funções físicas e mentais de forma adequada durante períodos de escassez de alimentos, uma vez que eles caçavam e comiam algumas vezes por semana ou até menos, favorecendo, portanto, indivíduos capazes de tolerar e adaptar a esses períodos de privação de alimentos (MATTSON, 2014; MATTSON et al., 2014). Algumas adaptações fisiológicas para esse suprimento intermitente de energia foram fundamentais e estão conservadas, como a capacidade de estocar glicogênio hepático e de estocar ácidos graxos no tecido adiposo (MATTSON et al., 2014).

Já sob uma perspectiva cultural, a revolução agrícola, há aproximadamente 10.000 anos, permitiu que diversos alimentos estivessem disponíveis de forma constante durante todo o ano (MATTSON et al., 2014). Provavelmente devido a questões sociais e benefícios práticos para o trabalho diário e horários escolares, o

padrão de três refeições diárias mais lanches foi adotado e permanece o mais usualmente utilizado nos dias atuais (MATTSON et al., 2014). Importante considerar que essa perspectiva cultural contrapõe a perspectiva evolucionária e as justificativas, baseadas nos mecanismos moleculares envolvidos no jejum, serão discutidas no próximo tópico.

2.4 MECANISMOS MOLECULARES DO JEJUM

2.4.1 O ciclo alimentação/jejum

De modo geral, o ciclo de ingestão alimentar e de jejum desencadeia diversas respostas fisiológicas e metabólicas, tanto no período imediato quanto no período tardio. Logo após cada refeição, no estado alimentado, observa-se aumento das concentrações plasmáticas de glicose, com consequente secreção de insulina, glicólise, inibição da lipólise e diminuição de AGL circulantes, glicogênese hepática e estoque do excesso de calorias como gordura no tecido adiposo (STOCKMAN et al., 2018). Já no período pós-absortivo, aproximadamente três horas após a ingestão de alimentos, as respostas fisiológicas e metabólicas começam a serem opostas às do período anterior: gliconeogênese, glicogenólise e lipólise, com aumento gradativo de AGL circulantes (MATTSON et al., 2018; STOCKMAN et al., 2018). Caso o período sem ingestão de alimentos se prolongue, a partir de 10 a 12 horas, as concentrações plasmáticas de glicose diminuem, o estoque hepático de glicogênio é depletado, a lipólise no tecido adiposo é intensificada, aumentando ainda mais a quantidade de AGL circulantes, que serão utilizados como fonte energética e convertidos no fígado a corpos cetônicos (β -hidroxibutirato – BHB – e acetoacetato – AcAc), utilizados como substratos energéticos, especialmente pelo cérebro (LONGO & MATTSON, 2014; MATTSON et al., 2018; STOCKMAN et al., 2018).

O padrão atual de frequência de alimentação geralmente inclui café da manhã, almoço, jantar e, quase sempre, lanches entre essas três refeições principais. Dessa forma, as únicas respostas metabólicas e fisiológicas relevantes para esse padrão de alimentação são aquelas características dos estados alimentado e pós-absortivo, uma vez que os períodos sem ingestão de alimentos não são suficientemente prolongados. A figura 1 demonstra as diferenças nas concentrações plasmáticas de glicose e de corpos cetônicos em três padrões de alimentação: sem

jejum, jejum em dias alternados e alimentação com tempo restrito. Enquanto no padrão de consumo de três refeições mais lanche as concentrações de corpos cetônicos permanecem sempre baixas, nos dois padrões de jejum as concentrações desses compostos sobem gradativamente, caindo quando as refeições são consumidas.

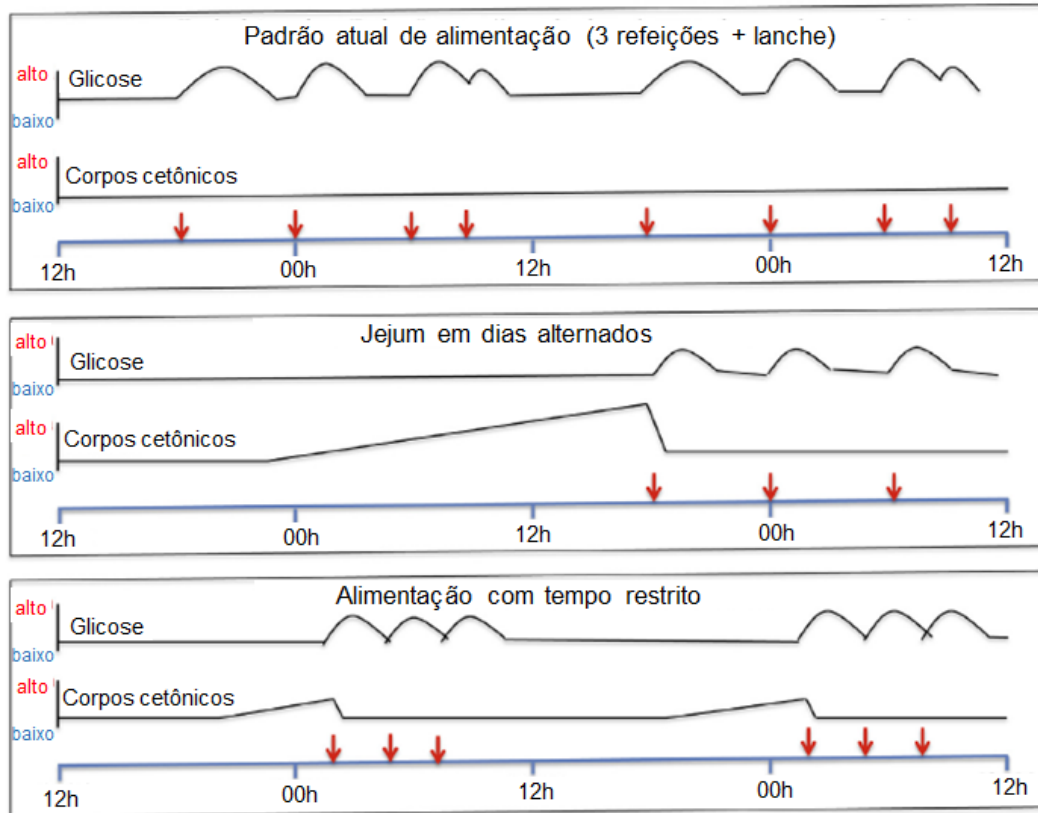


Figura 1: Influência de diferentes padrões de alimentação nas concentrações plasmáticas de glicose e de corpos cetônicos. As setas indicam consumo de alimentos (Fonte: Adaptado de MATTSON et al., 2017).

A manutenção do ciclo alternado e repetido entre o estado alimentado e o estado pós-absortivo não permite a mudança metabólica característica do jejum, isto é, a transição da fonte energética celular preferencial, que passa a ser AGL e corpos cetônicos em detrimento da glicose (ANTON et al., 2018; MATTSON et al., 2018). Essa mudança metabólica geralmente ocorre entre 12 e 36 horas após o término da ingestão de alimentos, dependendo de fatores como conteúdo total de glicogênio hepático no início do jejum, gasto energético total do indivíduo e quantidade de atividade física durante o período de jejum (ANTON et al., 2018).

Os AGL oriundos da lipólise no tecido adiposo são transportados até os hepatócitos, onde são metabolizados via β -oxidação a acetil-CoA e, posteriormente a

BHB e AcAc; paralelamente, os astrócitos também podem metabolizar AGL a BHB e AcAc; esses corpos cetônicos são transportados para o cérebro e neurônios, onde desempenham as seguintes funções: produção de adenosina trifosfato (ATP) e aumento da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) (ANTON et al., 2018; MATTSON et al., 2018). Dados do estudo de Bastani e colaboradores (2017) corroboram esse mecanismo. Os pesquisadores avaliaram a concentração plasmática de BDNF em 29 indivíduos saudáveis em três momentos: antes do início do período de jejum do Ramadã, no 14º dia de jejum e no 29º dia de jejum. Os resultados indicaram aumento significativo de 25% e de 47% na concentração plasmática do fator neurotrófico, respectivamente no 14º e no 29º dias de jejum, comparados à avaliação inicial (BASTANI et al., 2017).

Após a realimentação, sob o estímulo da glicose consumida, as células enteroendócrinas do intestino liberam GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), que estimula a liberação de insulina pelo pâncreas, aumenta a sensibilidade à ação da insulina e pode agir também diretamente sobre os neurônios para promover plasticidade sináptica, melhorar a cognição e reforçar a resistência ao estresse celular (MATTSON et al., 2018).

Importante salientar que, apesar dos mecanismos bioquímicos envolvidos no jejum serem conhecidos, os efeitos dos compostos envolvidos, como os corpos cetônicos, o BDNF e o GLP-1, por exemplo, precisam ainda serem mais bem caracterizados. A figura 2 ilustra as vias bioquímicas envolvidas na mudança metabólica característica do jejum.

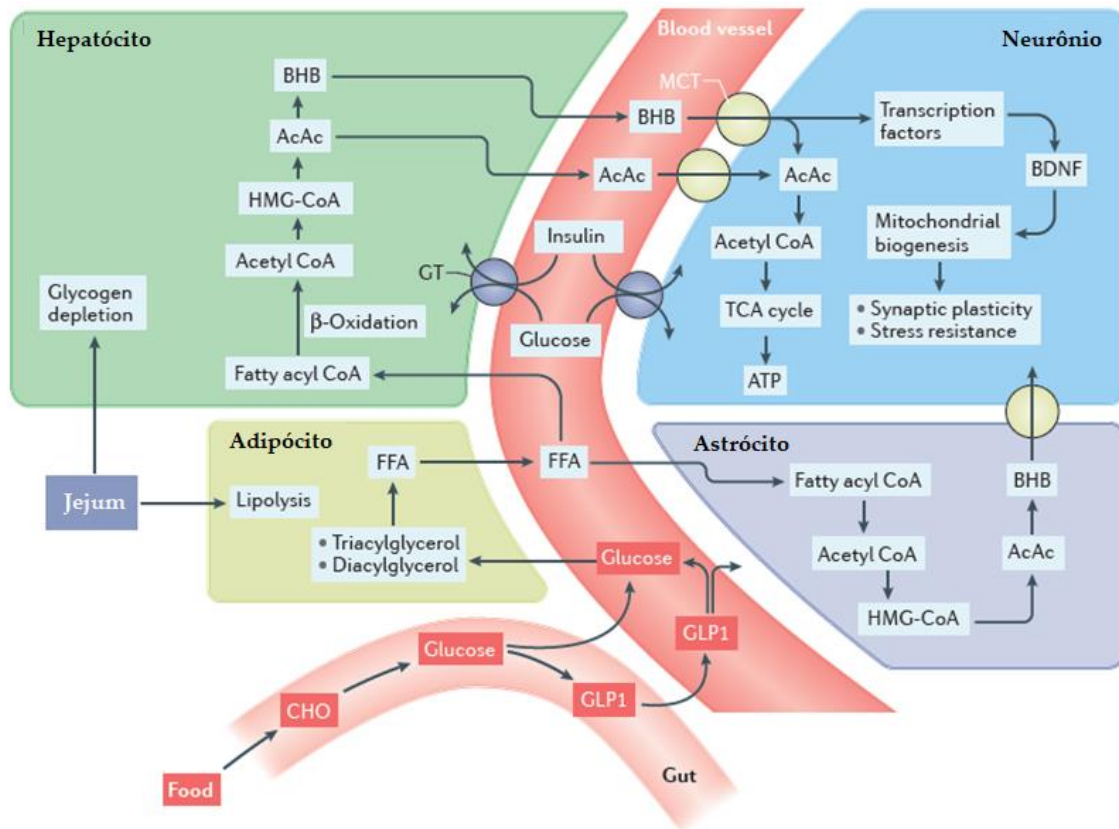


Figura 2: Vias bioquímicas envolvidas na mudança metabólica (Adaptado de MATTSON et al., 2018)

2.4.2 Efeitos do jejum em diferentes órgãos e sistemas

As respostas adaptativas dos órgãos e sistemas envolvidas no jejum são mediadas principalmente pela interação entre os sistemas nervoso e endócrino, uma vez que o jejum modifica a neuroquímica cerebral e a atividade da rede neuronal de forma a otimizar tanto o funcionamento cerebral quanto o metabolismo energético periférico. As quatro regiões cerebrais que são particularmente importantes para as respostas adaptativas ao jejum incluem o hipocampo, responsável pelo processamento cognitivo, o striatum, onde está o controle dos movimentos corporais, o hipotálamo, envolvido no controle da ingestão alimentar e da temperatura corporal e o tronco cerebral, responsável por controlar os sistemas cardiovascular e digestivo (LONGO & MATTSON, 2014).

O BDNF é particularmente importante para a resposta ao jejum no sistema nervoso. Constitui uma proteína membro da família das neurotrofinas e desempenha papéis fundamentais no desenvolvimento, manutenção e plasticidade dos sistemas

nervosos central e periférico, devido a suas ações na diferenciação de novos neurônios a partir de células tronco, na sinaptogênese e na prevenção de apoptose (CHAO et al., 2006; MAROSI & MATTSON, 2014). Dois estudos demonstraram a relação entre a mudança metabólica característica do jejum e o BDNF. O primeiro trabalho demonstrou, *in vitro*, que o BHB aumenta a expressão tanto do gene *Bdnf* quanto da proteína BDNF em cultura de neurônios corticais de embriões de ratos (MAROSI et al., 2016). Já o segundo trabalho demonstrou, *in vivo*, que o BHB aumenta a transcrição do gene *Bdnf* no hipocampo de camundongos submetidos a protocolo de corrida (SLEIMAN et al., 2016). Essas evidências indicam que o BHB age, no cérebro, como indicador da mudança metabólica causada pelo jejum (MATTSON et al., 2018).

O aumento da expressão do BDNF no sistema nervoso está diretamente relacionado ao processo de biogênese mitocondrial neuronal, uma vez que essa neurotrofina ativa o fator de transcrição responsável por mediar a biogênese, o PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α*) (ANTON et al., 2018; MAROSI & MATTSON, 2014; MATTSON et al., 2018). A consequência do aumento no número de mitocôndrias neuronais é a melhora da plasticidade sináptica e da resistência ao estresse celular (MATTSON et al., 2018; ANTON et al., 2018). O BDNF também está envolvido na patofisiologia dos transtornos de humor, e o aumento de sua expressão pode ser benéfico para prevenir e tratar essas desordens (JIN et al., 2019; LIMA GIACOBBO et al., 2019).

Além das ações no sistema nervoso central em si, o BDNF também é responsável por mediar ações em órgãos periféricos. No sistema cardiovascular, devido ao aumento da atividade de neurônios colinérgicos cardiovasculares do tronco encefálico (aumento da atividade parassimpática), o BDNF diminui tanto a frequência cardíaca de repouso quanto a pressão arterial, aumentando a variabilidade da frequência cardíaca, ou seja, a variação nos intervalos de tempo entre os batimentos cardíacos (MATTSON et al., 2017; MATTSON et al., 2018; ROTHMAN et al., 2012; WAN et al., 2014). Já no intestino, o aumento da atividade parassimpática mediada pelo BDNF aumenta a motilidade e reduz a inflamação local (MAROSI & MATTSON, 2014; LONGO & MATTSON, 2014).

Em outros órgãos periféricos, como tecido adiposo e fígado, os efeitos do jejum estão obviamente relacionados à mudança da fonte energética utilizada. No fígado, a depleção do estoque de glicogênio leva ao aumento da produção de corpos

cetônicos a partir dos ácidos graxos oriundos da lipólise no tecido adiposo, com consequente redução da gordura corporal (ANTON et al., 2018; MATTSON et al., 2017; LONGO & MATTSON, 2014). Além disso, a sensibilidade à insulina aumenta no fígado e no músculo. Por outro lado, o acúmulo de lipídeos e a produção de IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) diminuem no fígado (MATTSON et al., 2017; LONGO & MATTSON, 2014). Outros efeitos do jejum incluem a redução das concentrações séricas de insulina, de IGF-1, de leptina e de citocinas pró-inflamatórias (proteína C-reativa, TNF- α e IL-6) e aumento das concentrações séricas de adiponectina e de grelina (ANTON et al., 2018; MATTSON et al., 2017; LONGO & MATTSON, 2014).

Todos esses processos bioquímicos descritos associados ao jejum, denominados de “fisiologia do jejum” por Longo & Panda (2016), são desencadeados quando o estoque de energia é depletado e, portanto, não acontecem durante o estado alimentado.

Em humanos, o ciclo natural de alimentação/jejum ocorre dentro de um período de 24 horas e prolongar o período de jejum diariamente, ou seja, restringir o período de alimentação a apenas algumas horas por dia, é necessário para desencadear os processos da fisiologia do jejum (LONGO & PANDA, 2016). Porém, a presença de luz artificial modifica o ciclo circadiano natural de atividade/descanso e conseqüentemente, também o de alimentação/jejum.

2.5 CICLO CIRCADIANO

O ciclo circadiano (do Latim *circa* – cerca de – e *diem* – dia) corresponde ao período de rotação da Terra em volta do seu próprio eixo que confere um ritmo de 24 horas às oscilações nas funções metabólicas, fisiológicas e comportamentais (LONGO & PANDA, 2016; MATTSON et al., 2014; ROENNEBERG & MERROW, 2016). Os ritmos circadianos são controlados hierarquicamente por relógios moleculares, cujas principais características são: (i) via de entrada de estímulos que inclui receptores de estímulos ambientais, com subsequente transmissão desses estímulos para um oscilador central; (ii) oscilador central que mantém o ritmo circadiano; (iii) via de saída pela qual os ritmos são transmitidos para o controle dos processos metabólicos, fisiológicos e comportamentais (ASHER & SASSONE-CORSI, 2015). O relógio principal e central está localizado no hipotálamo, dentro de uma estrutura denominada núcleo supraquiasmático (SCN – *suprachiasmatic*

nucleus) (ASHER & SASSONE-CORSI, 2015; ROENNEBERG & MERROW, 2016). O SCN contém aproximadamente 20.000 neurônios e pode funcionar tanto de forma autonômica, sem nenhum estímulo externo, quanto em resposta a estímulos ambientais externos, como a luz (ASHER & SASSONE-CORSI, 2015). Esses estímulos externos, denominados pelo termo alemão “*zeitgebers*”, podem redefinir os ritmos circadianos. São subdivididos em *zeitgebers* de primeira ordem (ciclos claro/escuro e mudanças externas de temperatura) e *zeitgebers* de segunda ordem (os mais importantes incluem atividade locomotora, ciclos de alimentação/jejum, temperatura corporal e interação social), sendo que os últimos sincronizam diferentes relógios do organismo entre si e com o ambiente externo (HUSSE et al., 2015).

Os ciclos claro/escuro são os principais *zeitgebers* que atuam no SCN e determinam o ritmo de sono/vigília (HUSSE et al., 2015; POTTER et al., 2016). Os neurônios que compõem o SCN são capazes de receber informações fóticas do ambiente e conduzi-las da retina até o hipotálamo por meio do trato retino-hipotalâmico (ECKEL-MAHAN & SASSONE-CORSI, 2013; HUSSE et al., 2015). Já os ciclos de alimentação/jejum são os principais indicadores para relógios circadianos em tecidos periféricos, como fígado, músculo e tecido adiposo, indicando a importante relação existente entre os processos circadianos e metabólicos (ECKEL-MAHAN & SASSONE-CORSI, 2013; MATTSON et al., 2014; POTTER et al., 2016). A interação entre esses diferentes *zeitgebers*, luz e ingestão de alimentos, coordenam e sintonizam a função de diversos sistemas fisiológicos: sistema digestivo, sistema imunológico, sistema reprodutivo, sistema endócrino, sistema cardiovascular e várias regiões cerebrais (MANOOGIAN & PANDA, 2017).

A nível molecular, algumas proteínas expressas por praticamente todas as células funcionam também como relógios biológicos, atuando em *loops* de *feedbacks* transcricionais e translacionais interligados (LONGO & PANDA, 2016; MANOOGIAN & PANDA, 2017; PANDA, 2016). Os fatores de transcrição CLOCK (*circadian locomotor output kaput*) e BMAL1 (*brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1*) controlam a expressão dos genes *Period* (*Per1*, *Per2* e *Per3*) e *Cryptochrome* (*Cry1* e *Cry2*); durante o dia, à medida que a quantidade de proteínas PER e CRY aumenta no citosol, os fatores de transcrição CLOCK e BMAL1 são desativados e a transcrição proteica é interrompida; com a continuação do ciclo, as proteínas PER e CRY são degradadas e os fatores de transcrição CLOCK e BMAL1 ficam novamente ativos, completando assim um *loop* do ciclo circadiano (ritmo

sono/vigília) (ASHER & SASSONE-CORSI, 2015; ECKEL-MAHAN & SASSONE-CORSI, 2013; MANOOGIAN & PANDA, 2017; POTTER et al., 2016). Além de controlar a expressão umas das outras, essas proteínas também controlam a expressão rítmica de milhares de outros genes envolvidos no ciclo circadiano, com picos de expressão em momentos distintos dentro de 24 horas (PANDA, 2016).

O relógio circadiano interage intimamente com vias metabólicas sensíveis à nutrientes. Nesse sentido, considerando o estilo de vida atual, o período diário de horas de iluminação é prolongado pela presença de luz artificial, o que consequentemente estende também o período de consumo de alimentos (MATTSON et al., 2014). A extensão do tempo de alimentação com consequente redução do período de jejum sustenta a fisiologia do estado alimentado e perturbam o estado de mudança metabólica que ocorre durante o jejum (LONGO & PANDA, 2016). Considerando a conjunção desses fatores, restringir o tempo de alimentação a um tempo menor que o comumente praticado atualmente pode ser uma estratégia promissora no tratamento da obesidade e alterações metabólicas associadas. De fato, algumas evidências de estudos anteriores demonstram resultados promissores.

2.6 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DOS EFEITOS METABÓLICOS DO JEJUM

2.6.1 Evidências em modelos experimentais

O estudo conduzido por Hatori e colaboradores (2012) avaliou o efeito de uma dieta rica em gordura no ganho de peso e alterações metabólicas associadas em camundongos alimentados *ad libitum* ou com alimentação restrita a 8 horas, durante o período noturno. Os resultados demonstraram que, apesar dos dois grupos consumirem a mesma quantidade calórica, os animais que tiveram o tempo de alimentação restrito a 8 horas ganharam menos peso, tiveram um melhor controle metabólico, demonstrado por menor insulinemia e menor acúmulo hepático de lipídeos, redução da inflamação, demonstrado por menor infiltração de macrófagos e menor expressão das citocinas TNF- α , IL6 e CXCL2 no tecido adiposo, e melhor coordenação motora. Além disso, a restrição do acesso a dieta rica em lipídeos a 8 horas durante o período ativo (noturno) melhorou o ciclo circadiano, demonstrado pela

melhora no ritmo da expressão de genes envolvidos no relógio circadiano molecular (HATORI et al., 2012).

Resultados similares foram encontrados por Sherman e colaboradores (2012), embora existam algumas diferenças entre os dois trabalhos. Os pesquisadores também utilizaram dieta rica em lipídeos, porém o acesso à dieta foi durante apenas quatro horas do período inativo dos animais (diurno) (SHERMAN et al., 2012). Essas diferenças nos protocolos e os resultados similares indicam que a restrição de tempo em si parece ser mais importante que a fase do ciclo circadiano em que ela ocorre.

Posteriormente, Chaix e colaboradores (2014) investigaram o efeito da ATR (período ativo) em três contextos: animais submetidos a diferentes dietas obesogênicas (dieta rica em lipídeos, dieta rica em frutose e dieta rica em lipídeos e em frutose), animais previamente obesos (avaliação do efeito terapêutico da ATR) e avaliação da manutenção dos benefícios da ATR após a interrupção do protocolo (efeito legado). Novamente, mesmo sem diferenças no total calórico consumido, os animais submetidos ao protocolo ATR apresentaram resultados melhores quando comparados aos animais do protocolo *ad libitum*. O padrão ATR atenuou alterações metabólicas e inflamatórias causadas pelas dietas obesogênicas, reduzindo o acúmulo de tecido adiposo, melhorando a tolerância à glicose e a resistência à insulina e reduzindo citocinas e quimiocinas pro-inflamatórias no tecido adiposo. Resultados similares foram encontrados nos animais previamente obesos, quando a ATR estabilizou e reverteu a progressão de alterações metabólicas (resistência à insulina, esteatose hepática e hipercolesterolemia). Os benefícios metabólicos da ATR foram mantidos mesmo quando o protocolo foi utilizado em ciclos de cinco dias e interrompido por dois dias (CHAIX et al., 2014).

2.6.2 Evidências em humanos

Inicialmente, trabalhos que avaliaram efeitos da ATR em humanos foram, em sua maioria, observacionais, utilizando o jejum praticado durante o período do Ramadã. Nesse período de 29 ou 30 dias, muçulmanos adultos ficam sem se alimentar do amanhecer ao pôr do sol, o que corresponde a aproximadamente 12 a 14 horas (VENEGAS-BORSELLINO et al., 2018). Os principais resultados encontrados nesses estudos incluem redução do peso e do percentual de gordura,

redução de circunferências de cintura e de quadril, redução de glicose e de insulina plasmáticas e redução de citocinas séricas (IL-6, TNF- α , proteína C-reativa) (AKSUNGAR et al., 2017; FARIS et al., 2012; GNANOU et al., 2015; NOROUZY et al., 2013).

Um estudo realizado por Gill e Panda (2015) utilizou um aplicativo para *smartphones* para monitorar padrões de alimentação de 156 adultos saudáveis de ambos os sexos por três semanas. Os indivíduos participantes do estudo utilizavam a câmera do *smartphone* para tirar fotos ou, alternativamente, enviavam por escrito todos os alimentos e bebidas consumidos, no momento do consumo. Os resultados demonstraram que, no geral, os participantes se alimentavam com frequência durante o dia, sem um padrão definido e por muitas horas por dia, sendo o período de jejum equivalente, geralmente, às horas de sono durante a noite. Além disso, menos de 25% do total de calorias foram consumidas antes do meio-dia e mais de 35% das calorias foram consumidas após as 18 horas. Outra característica identificada foi a variação do horário da primeira refeição durante a semana e nos dois dias de final de semana. Os autores denominaram esse fenômeno de “*jetlag* metabólico”, devido às possíveis consequências de desincronia nos relógios circadianos periféricos em órgãos metabólicos.

Devido a esses resultados encontrados, os autores realizaram um estudo piloto com oito indivíduos que apresentavam índice de massa corporal (IMC) maior que 25 kg/m² e mais de 14 horas de janela de alimentação por dia. O objetivo foi avaliar se a redução da janela de alimentação para 10 a 12 horas por dia mais a eliminação do “*jetlag* metabólico” levaria a redução de peso corporal. Não houve, porém, qualquer orientação para modificação dos hábitos alimentares, seja em relação a quantidade ou a qualidade dos alimentos consumidos. Os participantes dessa nova fase do estudo seguiram esse padrão de alimentação por 16 semanas. A média de redução da janela de alimentação foi de 4 horas e 35 minutos e todos os participantes perderam peso. Outros resultados observados incluíram melhora do sono e da energia durante o dia e diminuição da sensação de fome na hora de dormir, avaliados por questionários. Todos esses resultados foram mantidos após um ano continuando seguindo esse mesmo padrão de janela de alimentação (GILL & PANDA, 2015).

Recentemente, alguns estudos avaliaram os efeitos da alimentação com tempo restrito associada com restrição calórica. Pureza e colaboradores (2020)

avaliaram os efeitos agudos da alimentação com tempo restrito em conjunto com dieta hipocalórica em mulheres com obesidade. As participantes do estudo foram alocadas em dois grupos: (i) janela de alimentação restrita a 12 horas por dia associada com restrição energética; (ii) apenas restrição energética. Após 21 dias, não houve diferenças entre os grupos em relação a perda de peso, perfil hormonal e metabólico e taxa metabólica de repouso (PUREZA et al., 2020). Posteriormente, Oliveira Maranhão Pureza e colaboradores (2021) avaliaram os efeitos da alimentação com tempo restrito associada com restrição calórica em uma intervenção de 12 meses. De forma semelhante ao estudo anterior, as voluntárias foram alocadas em dois grupos experimentais, um com redução da janela de alimentação (12 horas) e dieta hipocalórica e outro apenas com dieta hipocalórica. Novamente, os dois grupos não diferiram em relação a perda de peso, composição corporal e sinais vitais (temperatura axilar, pressão arterial e batimentos cardíacos) (DE OLIVEIRA MARANHÃO PUREZA et al., 2021).

O estudo desenvolvido por Ribeiro e colaboradores (2021) comparou os efeitos de oito semanas de restrição calórica com restrição calórica associada a ATR (8 horas de janela de alimentação e 16 horas de jejum) em indivíduos com obesidade fisicamente ativos. Os resultados demonstraram redução de peso, IMC, circunferência de cintura e gordura corporal em ambos os grupos. Porém, apenas no grupo restrição calórica foi observado redução de massa livre de gordura e de músculo esquelético (RIBEIRO et al., 2021).

Peeke e colaboradores (2021) desenvolveram ensaio clínico randomizado virtual, cujo objetivo foi investigar os efeitos da ATR combinada com programa comercial de restrição calórica em indivíduos com obesidade. Os voluntários foram randomizados em dois grupos: (i) ATR 14:10 (14 horas de jejum e 10 horas de janela de alimentação) mais restrição calórica; (ii) ATR 12:12 (12 horas de jejum e 12 horas de janela de alimentação) mais restrição calórica. O estudo foi conduzido de forma remota e os participantes receberam os equipamentos para as autoavaliações em casa. Além disso, semanalmente os pesquisadores entravam em contato via telefone com os voluntários, com o objetivo de reforçar as instruções dos protocolos, monitorar adesão e possíveis efeitos adversos. Após oito semanas, houve redução do peso corporal em ambos os grupos, porém essa foi mais acentuada no grupo ATR 14:10 (PEEKE et al., 2021).

De acordo com o exposto, a hipótese deste trabalho é que a ATR desencadeia mecanismos moleculares que justificam sua utilização em uma intervenção nutricional em mulheres com excesso de peso, associado com restrição calórica.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos de uma intervenção nutricional com um protocolo de jejum (alimentação com tempo restrito) associado a restrição calórica em mulheres com sobrepeso e com obesidade

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos de uma intervenção nutricional com um protocolo de jejum associado a restrição calórica em parâmetros metabólicos, inflamatórios, peso e composição corporal;
- Verificar se uma intervenção nutricional com um protocolo de jejum associado a restrição calórica altera taxa metabólica de repouso;
- Determinar o impacto de uma intervenção nutricional com um protocolo de jejum associado a restrição calórica em transtornos comportamentais (ansiedade, estresse e depressão) e compulsão alimentar.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico paralelo randomizado, registrado na plataforma clinicaltrials.gov (NCT03574103).

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi composta por mulheres com idade entre 18 e 59 anos, com IMC maior ou igual a 25 kg/m², que concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Foram excluídas mulheres que apresentaram os seguintes critérios:

- Diagnóstico de doenças como insuficiência renal crônica (IRC), câncer, doença cardíaca, doença hepática, doenças autoimunes e hipertensão arterial sistêmica;
- Diagnóstico de alterações tireoidianas ou uso de medicamentos para controle delas;
- Uso contínuo de corticoides, imunossupressores ou anti-inflamatórios não esteroidais e quaisquer outros medicamentos com ação no sistema nervoso central ou que interfiram no peso e em parâmetros metabólicos e inflamatórios;
- Uso de medicamentos para perda de peso no momento da coleta, como sibutramina (inibidor de absorção de monoamina de ação central), liraglutida (agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 – GLP-1), orlistate (inibidor da lipase gastrointestinal) e lorcaserina (agonista seletivo do receptor de serotonina);
- Cirurgias prévias para redução do peso corporal;
- Gravidez ou lactação;
- Tabagismo;
- Consumo diário de bebida alcoólica > duas doses (1 dose = 14 g de álcool).

4.3 CÁLCULO AMOSTRAL

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com base na diferença média de perda ponderal de 0,3 kg a cada avaliação, conforme resultados do estudo de Aksungar e colaboradores (2017), considerando-se poder de 80% e nível de significância de 5%, totalizando 27 participantes. Foi ponderado um acréscimo de 70% para potenciais perdas, considerando-se ensaios clínicos anteriores com pacientes com excesso de peso realizados em nosso grupo de pesquisa, estimando-se o tamanho amostral para o presente estudo em 45 participantes (15 por grupo). As estimativas foram realizadas com o auxílio do programa BioEstat versão 5.3.

4.4 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 72774617.6.0000.5149) e pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas – UFMG, local onde o projeto foi desenvolvido.

As voluntárias assinaram o TCLE após as explicações, cientes de que podiam, a qualquer momento, deixar de participar do estudo sem necessidade de justificativa aos pesquisadores. Os dados coletados durante a realização deste estudo serão utilizados apenas para fins de pesquisa e somente os pesquisadores envolvidos neste trabalho terão acesso às informações. Essas precauções serão adotadas com intuito de preservar a privacidade e o bem-estar das participantes.

4.5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O protocolo do estudo incluiu a prescrição dietética de plano alimentar individualizado, restrito ou não em relação às horas de alimentação durante os períodos diurno e noturno e teve duração aproximada de dois meses, com uma consulta inicial (T0), entrega do plano alimentar (7 dias após T0) e mais três consultas de reavaliação (T15 – 1º retorno, 15 a 22 dias após T0; T30 – 2º retorno, 30 a 37 dias após T0; T60 – 3º retorno, 60 a 67 dias após T0) (Figura 3).

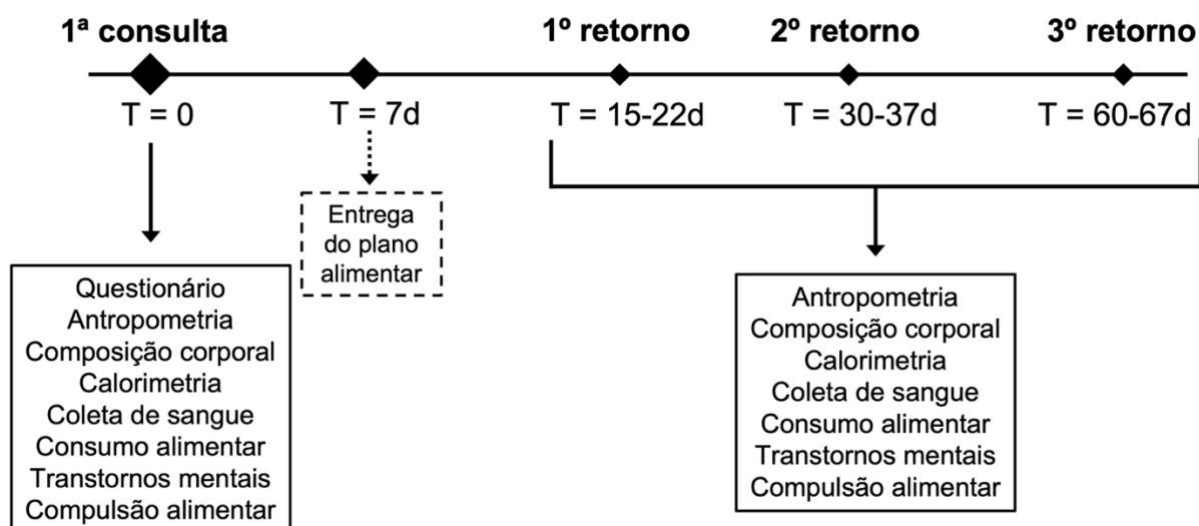


Figura 3: Delineamento do estudo

Para a primeira consulta e para as consultas de reavaliação as voluntárias compareceram ao ambulatório em jejum noturno de 11 horas e foram realizados os seguintes procedimentos: aplicação de questionário para avaliação de dados socioeconômicos e de saúde (APÊNDICE B), avaliação antropométrica (peso, altura e circunferência de cintura), bioimpedância elétrica, calorimetria indireta, avaliação do consumo alimentar, aplicação de questionários para avaliação de transtornos comportamentais (depressão, ansiedade e estresse) e compulsão alimentar e coleta de sangue.

O peso e a altura foram aferidos em balança mecânica calibrada, com capacidade de 150kg e precisão de 100g, com estadiômetro acoplado, com precisão de 0,1cm e extensão máxima de 2,20m. As voluntárias permaneceram descalças e com roupas leves, posicionadas e mantidas imóveis, de forma ereta, com os pés juntos, braços estendidos, mãos ao lado do corpo e a cabeça em ângulo de 90° com o pescoço, despidas de qualquer adorno que possa interferir na aferição. A obtenção dessas medidas possibilitou o cálculo do IMC [$\text{peso}(\text{kg})/\text{altura}^2(\text{m})$], classificado segundo os limites sugeridos pela Organização Mundial da Saúde: Sobrepeso: 25,0 – 29,9; Obesidade I: 30,0 – 34,9; Obesidade II: 35,0 – 39,9 e Obesidade III: > 40,0 (WHO, 2000).

A medida da circunferência da cintura (CC) foi feita na menor circunferência, considerando-se que as voluntárias apresentam excesso de peso (WHO, 2011), com auxílio de fita métrica comum, flexível e não extensível com

precisão de 1 mm (WHO, 2000). A participante permaneceu em posição ereta, abdome relaxado, braços estendidos lateralmente ao corpo, pés afastados e peso igualmente distribuído nos membros inferiores durante a aferição. Para a classificação da CC foram utilizados os seguintes pontos de corte: gordura visceral aumentada (CC \geq 80 cm) e gordura visceral muito aumentada (CC \geq 88 cm) (WHO, 2011).

A composição corporal foi avaliada por meio de bioimpedância elétrica (BIA), utilizando-se o equipamento Quantum® (RJL Systems, Michigan, EUA), com os indivíduos deitados em decúbito dorsal, com os braços posicionados em ângulo de 45° em relação ao corpo e pernas entreabertas. Os eletrodos de corrente foram fixados logo abaixo da articulação metacarpo-falangeana, no terceiro dedo da mão direita e logo abaixo do arco transversal, na porção anterior do pé direito. Os eletrodos de detecção foram colocados na porção posterior do punho direito e na porção ventral da articulação do tornozelo direito, entre os maléolos (KYLE et al., 2004). As pacientes receberam corrente entre 500 e 800 μ A, com frequência de 50 kHz, durante a realização do exame (HEYWARD & STOLARCZYK, 2000). Os valores de resistência e reactância foram utilizados para o cálculo do percentual de gordura e da massa livre de gordura.

A calorimetria indireta foi realizada com o equipamento QUARK-RMR® (COSMED, Roma, Itália), validado por estudos anteriores (ASHCRAFT; FRANKENFIELD, 2015; BLOND et al., 2011). Após repouso de 30 minutos, o volume de oxigênio (VO_2) e o volume de gás carbônico (VCO_2) foram medidos por 15 minutos, com as voluntárias em decúbito dorsal e acordadas. A taxa metabólica de repouso (TMR) foi calculada por meio da equação de Weir (1949): $TMR \text{ (kcal/min)} = [(3,9 \times VO_2) + (1,1 \times VCO_2)]$. O VO_2 e o VCO_2 também foram utilizados para cálculo do quociente respiratório ($QR = VCO_2/VO_2$) (BRANSON; JOHANNIGMAN, 2004; HAUGEN et al., 2007; MILES-CHAN et al., 2015).

Para estimar a ingestão dietética foi utilizado o registro alimentar de três dias, tanto para avaliar a ingestão habitual na primeira consulta quanto para verificar a aderência à dieta proposta nos retornos subsequentes (GIBSON, 1990) (APÊNDICE C). As participantes foram orientadas a anotar todos os alimentos e bebidas consumidos durante dois dias de semana e um dia no final de semana, imediatamente anteriores ao dia marcado para as reavaliações, o mais detalhadamente possível. O

cálculo do total de calorias e de macronutrientes consumidos foi feito com o auxílio das tabelas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2014).

Para avaliação dos transtornos comportamentais e da compulsão alimentar, foram utilizados questionários aplicados pelas próprias participantes. A Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale* – PSS) (ANEXO A) foi utilizada para mensurar o grau de estresse percebido. O PSS é uma escala geral que pode ser utilizada por diferentes grupos etários, validada para a população brasileira (LUFT et al., 2007). É composta por 14 itens que avaliam o quanto imprevisível, incontrollável e sobrecarregada os indivíduos avaliam suas vidas (COHEN et al., 1983). A pontuação das 14 questões deve ser somada e os escores obtidos podem variar de 0 a 56 (LUFT et al., 2007). Os sintomas de ansiedade foram avaliados por meio do Inventário de Ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory* – BAI) (ANEXO B). Este instrumento é considerado uma medida de ansiedade construído para que se evite confusão com depressão (BECK et al., 1988). O questionário foi preenchido pelas participantes, que foram orientadas quanto a forma correta de preenchimento, sendo o grau de ansiedade classificado segundo o escore final obtido: 0-7 – Mínimo; 8-15 – Leve; 16-25 – Moderado; 26-63 – Grave. O rastreamento de depressão ocorreu por meio do Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory* – BDI) (ANEXO C), traduzido e validado para a população brasileira (GORENSTEIN & ANDRADE, 1996). O BDI é um questionário de auto-avaliação que mede atitudes e sintomas característicos de depressão presentes nas duas semanas anteriores (BECK et al., 1961). É constituído por 21 itens, sendo a gravidade de cada um deles pontuada de 0 a 3. As voluntárias foram classificadas de acordo com a pontuação obtida: $BDI \leq 15$: sem depressão; $16 \leq BDI \leq 20$: disforia; $BDI > 20$: depressão. A avaliação da compulsão alimentar foi feita por meio da Escala de Compulsão Alimentar Periódica (*Binge Eating Scale* – BES) (ANEXO D), validada e traduzida para o português (FREITAS et al., 2001). A escala avalia a gravidade da compulsão alimentar em indivíduos obesos e é composta por 16 itens e 62 afirmativas pontuadas de 0 (ausência) a 3 (gravidade máxima) da compulsão alimentar. O escore final corresponde a soma dos pontos de cada item (GORMALLY et al., 1982).

As participantes foram submetidas à coleta de 10mL de sangue para análise metabólica e inflamatória. O sangue coletado foi centrifugado durante 15 minutos, a 3500 rpm, para obtenção da alíquota do soro e plasma com posterior

armazenamento em freezer a -80°C . A coleta foi realizada observando-se os princípios éticos e por profissional devidamente treinado e capacitado para tal atividade. Para as análises de glicose e colesterol total (Bioclin, Belo Horizonte, Brasil), corpos cetônicos (Cayman Chemical, USA) e AGL (Wako Chemicals, USA) foram utilizados kits enzimáticos colorimétricos. A concentração sérica de BDNF foi determinada por meio da técnica ELISA (*Enzyme-linked immunoabsorbent assay*), utilizando-se o kit Duoset[®] da marca R&D Systems. Os ensaios foram conduzidos conforme orientação dos fabricantes. Os marcadores inflamatórios (IL-10, IL-18, TNF e MCP-1) foram analisados por meio de imunoensaio e o método está mais bem descrito no Capítulo 2 da tese.

Nas consultas de reavaliação, as participantes relataram as dificuldades encontradas para seguir o plano alimentar e as orientações nutricionais prescritas, sendo estas trabalhadas individualmente para melhorar a adesão à intervenção. Nestes encontros, todas receberam orientações nutricionais embasadas no diagnóstico alimentar e nutricional realizado durante cada atendimento nutricional.

O valor calórico do plano alimentar foi definido de acordo com a necessidade energética estimada obtida pela seguinte fórmula: TMR x fator atividade + 10%, considerando uma restrição de 513 a 770 kcal. A TMR foi obtida por meio da calorimetria indireta. O fator atividade foi calculado considerando os equivalentes metabólicos (MET) das atividades de vida diária e exercícios físicos relatados pelas voluntárias, utilizando-se o compêndio de Ainsworth (2011) (MATSUDO et al., 2001). Os 10% adicionais são referentes ao efeito térmico dos alimentos.

A distribuição de macronutrientes dos planos alimentares, independentemente do grupo, foi a seguinte: 40 a 45% do valor calórico total (VCT) de carboidratos, 30 a 35% do VCT de lipídeos e 20 a 25% do VCT de proteínas. As pacientes foram orientadas a manter os hábitos de vida durante todo o período de intervenção, especialmente em relação à prática de atividade física.

Além do plano alimentar, as voluntárias receberam orientações nutricionais individualizadas e por escrito, pautadas nas recomendações do Guia Alimentar para População Brasileira (BRASIL, 2014) de acordo com o grupo alocado.

4.6 RANDOMIZAÇÃO

As participantes foram aleatoriamente alocadas em dois grupos, numa estratégia 2:1: grupo sem jejum e grupo jejum. O grupo jejum foi subdividido em outros dois grupos, o grupo jejum manhã e o grupo jejum noite (Figura 4). As pacientes randomizadas no grupo jejum foram alocadas no grupo jejum manhã ou no grupo jejum noite de acordo com suas preferências. Os horários de início e término das refeições podiam variar em até uma hora, para mais ou para menos (11 às 19h ou 13 às 21h para o jejum manhã e 7 às 15h ou 9 às 17h para o jejum noite). Para o controle de adesão ao protocolo, as voluntárias preencheram um diário com o horário da primeira e da última refeição (APÊNDICE D).

Alternativamente, as pacientes alocadas no grupo jejum tinham a opção de trocar para o grupo sem jejum a partir do segundo retorno (T30). A sequência de randomização foi feita pelo site Randomization.com (<http://www.randomization.com>). A lista gerada indicava se a participante deveria ser incluída no grupo jejum ou no grupo sem jejum, de acordo com sua entrada no estudo.

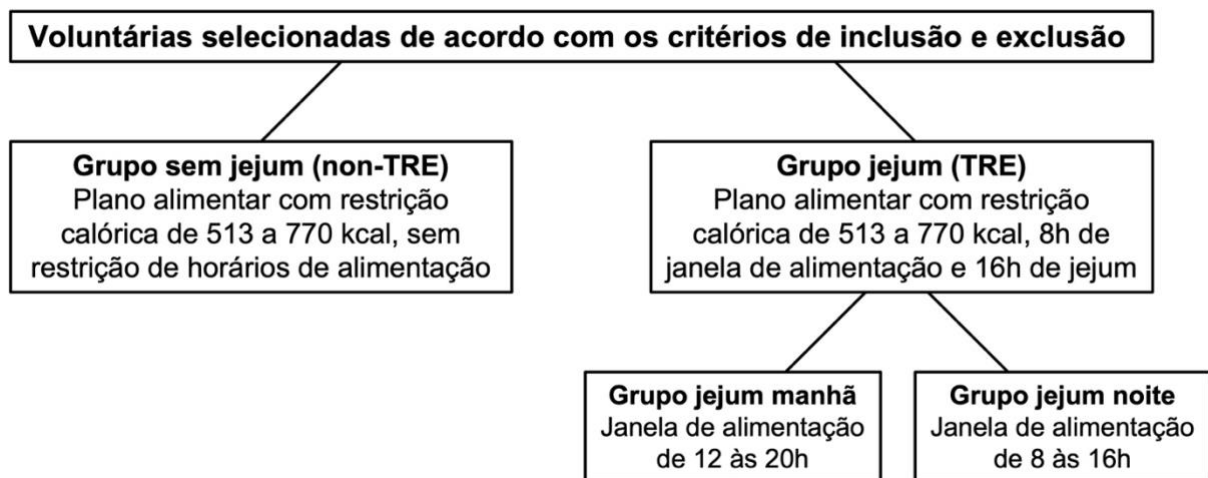


Figura 4: Grupos experimentais do estudo

4.7 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados entre os meses de setembro de 2017 e fevereiro de 2020, em ambulatório localizado no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*[®] (SPSS) versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas. Os dados estão apresentados como média \pm desvio-padrão, média (intervalo de confiança 95%) ou como frequências absoluta e relativa.

O método de Equações de Estimações Generalizadas (GEE – *Generalized Estimating Equations*) foi utilizado para a análise dos dados longitudinais de medidas repetidas, avaliando o efeito do tempo (comparação de T15, T30 e T60 com a linha de base) e da intervenção (jejum ou sem jejum) separadamente, e a interação tempo x intervenção. O teste *post-hoc* de Bonferroni foi utilizado para detectar diferenças significativas identificadas pelo GEE. O nível de significância adotado para todos os testes estatísticos foi de 5% ($P < 0,05$).

5. RESULTADOS

5.1 CAPÍTULO 1: Time-restricted eating as weight loss strategy in women with overweight and obesity – preliminary findings from a randomized study

Artigo submetido para avaliação na revista *Nutrition*, classificação no *Scimago Journal and Country Rank* 1.002.

Time-restricted eating as weight loss strategy in women with overweight and obesity – preliminary findings from a randomized study

Gabriela Barbosa Pires Fagundes¹, Jenneffer Rayane Braga Tibães², Mariele Lino Silva³, Marina Marcolino Braga¹, Ana Leticia Malheiros Silveira^{1,3}, Antônio Lúcio Teixeira⁴, Adaliene Versiani Matos Ferreira^{1,3,*}

¹Department of Nutrition, Nursing School, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil;

²Department of Agriculture, Food & Nutritional Science, Faculty of Agricultural, Life & Environmental Sciences, University of Alberta, Canada;

³Department of Physiology and Pharmacology, Biological Sciences Institute, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil;

⁴Department of Psychiatry & Behavioral Sciences, McGovern Medical School, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX 77054, USA.

***Corresponding author:** Adaliene Versiani Matos Ferreira, Departamento de Nutrição, Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. CEP: 30130-100. E-mail: adaliene@gmail.com. +55 31 3409-8036.

Abstract

Objective: The aim of this study was twofold, first to evaluate the effects of eight weeks of TRE along with a caloric restriction on weight loss in women with overweight and obesity. Secondary outcomes were to assess whether TRE impacts resting metabolic rate, metabolic profile, symptoms of mood, and eating disorders. **Methods:** Women aged between 18 and 59 years, with a BMI ≥ 25 kg/m² were enrolled in this parallel-arm randomized clinical trial. Participants were randomly allocated into two groups, 8-hour TRE group or non-TRE group, using a 2:1 allocation strategy. Both groups received a diet plan with caloric restriction. Body weight, resting metabolic rate (RMR), metabolic profile, and symptoms of mood and eating disorders were evaluated at baseline and on follow-up. **Results:** Thirty-six subjects were included in this study, 24 in the TRE group and 12 in the non-TRE group. TRE group showed more pronounced loss of weight (4.3 kg; ES = 0.89; IC95% [0.15; 1.60] $p < 0.05$), body fat mass, and fat-free mass than the non-TRE group. These losses were not associated with changes in RMR, metabolic profile, and eating or mood disorders symptoms. **Conclusion:** This study showed that eight weeks of TRE could lead to weight loss without influence behavioral parameters in individuals with overweight and obesity. Clinical trial registration number: NCT03574103

Keywords: intermittent fasting; time-restricted eating; weight loss; mood disorders; eating disorders

1. Introduction

Fasting practice has lately been promoted as a strategy for weight loss. Fasting as a dietary strategy comprises different protocols whose common purpose is to extend the time without food intake for periods longer than overnight fast. The time-restricted feeding (TRF), for animals, or time-restricted eating (TRE), for humans, is a protocol in which the daily eating window is typically shortened for less than 12 hours [1,2].

Extending the fasting period allows for specific biochemical and physiological changes that optimize the utilization of stored energy [1]. More specifically, fasting promotes a metabolic shift from glucose to fatty acids and fat-derived ketone bodies as preferential energy sources [3,4]. Between 12 and 36 hours after the interruption of food consumption, there are depletion of hepatic glycogen stores, increased lipolytic rate in the adipose tissue and release of free fatty acids (FFA) leading to body fat reduction [3,4]. On the other hand, ketone bodies also play an important role in fasting physiology. In muscle cells and neurons, they are metabolized to acetyl coenzyme A, which then enters the tricarboxylic acid cycle to produce energy [4,5]. In neurons, ketone bodies can also upregulate the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) which may promote mitochondrial biogenesis, synaptic plasticity, and neurogenesis [4,5]. In addition, BDNF mediates changes at peripheral energy metabolism level, acting in target organs such as skeletal muscle, pancreas, liver, and heart by increasing parasympathetic tone, suppressing appetite, and enhancing insulin sensitivity [6,7]. Beyond that, BDNF is also involved in the pathophysiology of mood disorders and its upregulation may be favorable to prevent and to treat these disorders [8,9].

Recently, various studies have investigated TRE effects in humans. While several trials have shown that the reduction in the eating window promotes weight loss [10] and reduction in waist circumference [11], even in the absence of nutritional counselling or calorie restriction [12-18], these results are not universal and the degree of weight loss seems to be highly variable depending on the eating window [19,20]. For example, two randomized studies showed only modest reduction in waist circumference and body fat, without changes in body weight, when TRE (12h of eating window) was maintained for 21 days [21] or 12 months [22]. A recent study did not

show any differences between continuous energy restriction (CER) plus TRE or CER alone in either weight or fat loss [23]. Therefore, there is a lack of consistency in data investigating TRE effects in weight loss and related parameters, particularly associated with caloric restriction. Besides, there are still some uncertainties regarding adverse effects of TRE, which mainly involve changes in resting metabolic rate (RMR), eating behavior, and mood disorders.

Therefore, the aim of the present study was to determine whether reducing the eating window along with caloric restriction is an effective dietary strategy to induce a significant weight loss in women with overweight and obesity. Furthermore, the secondary objectives were to investigate whether TRE influences RMR, metabolic profile, and symptoms of mood and eating disorders.

2. Experimental methods

This parallel-arm randomized clinical trial was registered at Plataforma Brasil (CAAE: 72774617.6.0000.5149) and at Clinical Trials Registry Platform (NCT03574103). This study took place at the Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), in Belo Horizonte, Brazil. The study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects were approved by the Ethics Research Committee of the UFMG. All volunteers were informed about the study protocol and signed the informed consent prior to the commencement of their participation.

2.1 Study population

Participants were recruited via online advertisements. Women aged between 18 and 59 years and with a BMI ≥ 25 kg/m² were eligible for this study. The exclusion criteria were: (i) any chronic health conditions (e.g. diabetes, hypertension, chronic renal failure, hypo or hyperthyroidism, heart, and liver disease), (ii) continuous use of steroids, immunosuppressants or nonsteroidal anti-inflammatory drugs, (iii) use of weight-loss medications, (iv) previous surgery for weight loss, (v) pregnancy or lactation, (vi) smoking, and (vii) alcohol use > 2 doses/day (1 dose = 14g of pure alcohol).

2.2 Study design

The trial period lasted approximately eight weeks and volunteers were evaluated in four follow-up visits: T0: baseline, T15: 15 to 22 days after baseline, T30: 30 to 37 days after baseline, and T60: 60 to 67 days after baseline. Participants were instructed to maintain their lifestyle throughout the study period, especially regarding physical activity habits. **Figure 1** shows the study design.

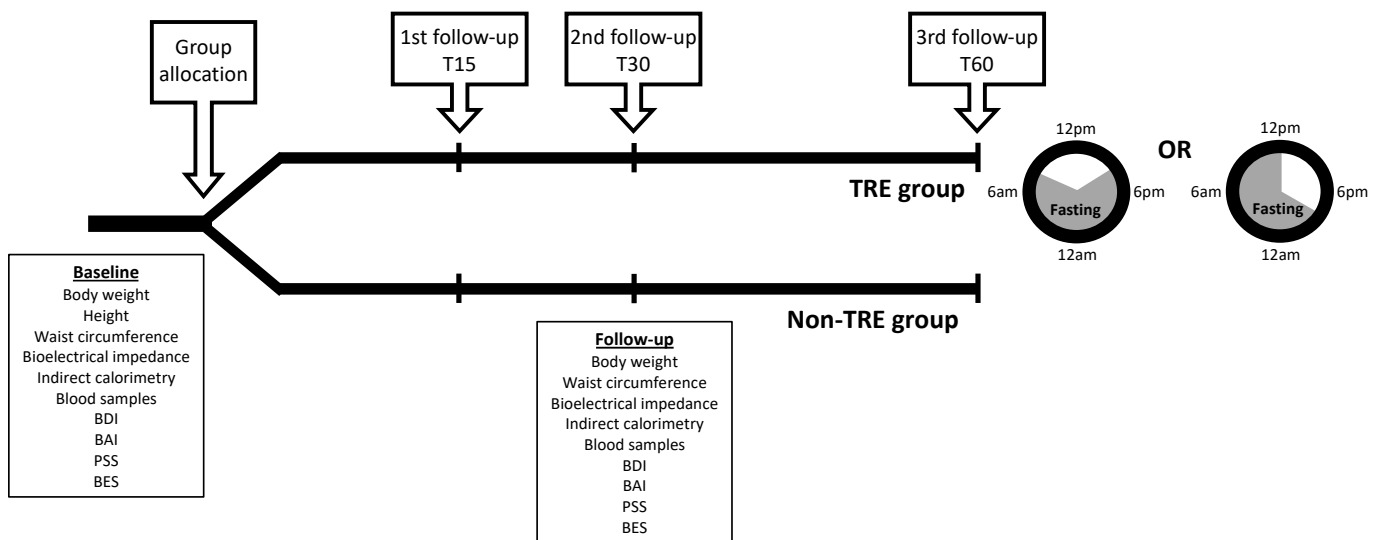


Figure 1. Experimental design

The study protocol included the prescription of a personalized diet with caloric restriction by a registered dietitian. The participants were randomly allocated in two arms, in a 2:1 allocation strategy: (1) a group that received a diet plan with both caloric and eating window restriction (TRE group); (2) a group that received a diet plan with caloric restriction without eating window restriction (non-TRE group). The TRE group had an 8-hour eating window and 16 hours of fasting, every day. In order to improve the adherence to the TRE protocol, this group was subdivided according to the volunteer's preference: (2.1) first meal at 8 a.m. and last meal at 4 p.m. or (2.2) first meal at 12 p.m. and last meal at 8 p.m. Alternatively, volunteers allocated to the TRE group had the option to change to the non-TRE group after T30. The randomization sequence was online computer-generated (www.randomization.com). The generated list indicated whether the patient would be included in the TRE or in the non-TRE group, according to their entry order in the study.

The caloric restriction ranged from 513 to 770 kcal a day and was subtracted from the estimated energy requirement (EER). EER was calculated by multiplying the RMR for the activity factor plus 10% of the thermic effect of food. The activity factor was calculated using metabolic equivalents (MET) [24], obtained from the participant's daily activities summed and divided by 24, corresponding to a one-day period. The macronutrient composition of the diet plan ranged from 40 to 45% for carbohydrate, 30 to 35% for lipid and 20 to 25% for protein.

2.3 Clinical measures

At baseline and on follow-up visits, participants were assessed in the morning in a fasting state. Body weight, height, waist circumference, body composition, and energy metabolism were assessed. Body weight and height were measured using a mechanical balance, with a coupled stadiometer (Filizola®) and BMI was calculated. Waist circumference was measured at the smallest abdominal circumference. Body composition was evaluated by bioelectrical impedance, using the Quantum® device (RJL Systems). RMR was assessed by indirect calorimetry, using the QUARK-RMR® device (COSMED, Rome, Italy). VO_2 and VCO_2 were measured for 15 minutes, while the volunteers remained awake in the supine position. RMR was calculated by Weir's equation [25]. The respiratory quotient (RQ) was also calculated using VO_2 and VCO_2 .

Volunteers were evaluated for symptoms of depression, anxiety, and stress. Depression and anxiety symptoms were evaluated by the self-reported questionnaires Beck Depression Inventory (BDI) [26] and the Beck Anxiety Inventory (BAI) [27], respectively, and stress was measured by the Perceived Stress Scale (PSS) [28], self-reported as well. The Binge Eating Scale (BES) [29] was self-applied by the participants to evaluate binge eating during the study protocol.

Blood samples were collected and processed to obtain serum. The concentrations of total cholesterol, glucose (Bioclin, Brazil), ketone body (Cayman Chemical, USA), and nonesterified fatty acids (NEFA) (Wako Chemicals, USA), were quantified using enzymatic kits. BDNF levels were measured using an immunoassay enzyme-linked immunosorbent assay kit (R&D Systems, USA).

2.4 Adherence measures

The protocol adherence was assessed by a daily diary where volunteers of both groups, TRE and non-TRE, were asked to fill at the time of the first and the last meal of the day. Eating window was calculated by the difference between the times of the first meal and the last meal.

The eating plan adherence was evaluated using a three-day non-consecutive food record. Participants were advised to record all food and beverages consumed during two weekdays and one weekend day, right before the follow-up visits, as much in detail as possible, including portion sizes or household measures and cooking methods. The Brazilian Institute of Geography and Statistics food composition database was used to calculate dietary intake [30].

2.5 Statistical analyses

Data were analyzed using SPSS, version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Normality of the quantitative variables was tested through the Shapiro-Wilk test. Data are presented as mean \pm standard deviation (SD), mean (95% confidence intervals – CI) or absolute and relative frequencies. The simple t-test was used to evaluate differences in baseline characteristics between completers and non-completers participants in both groups.

The generalized estimating equation (GEE) model was applied to evaluate changes in repeated measures, testing for the effect of time and interventions (TRE or non-TRE) separately, and for time x interventions interactions. The time effect was assessed comparing T15, T30 and T60 with baseline (T0). The Bonferroni post hoc test was used to detect significant differences identified by GEE.

Significance level of 5% ($p < 0.05$) was defined for all statistical tests.

3. Results

A total of 118 women were initially assessed for eligibility, of whom 43 reached out for all the inclusion criteria of the study. Seven women dropped out, thus, 36 volunteers were randomized, 24 for the TRE group and 12 for the non-TRE group. The sample size was enough to obtain a statistical power of 66% for weight loss,

considering the sample size of 20 individuals, independent samples Mann-Whitney test and alpha error of 5%. At T60, four participants of the TRE group chose to change to the non-TRE group. **Figure 2** shows the study flow diagram and list of drop-out reasons.

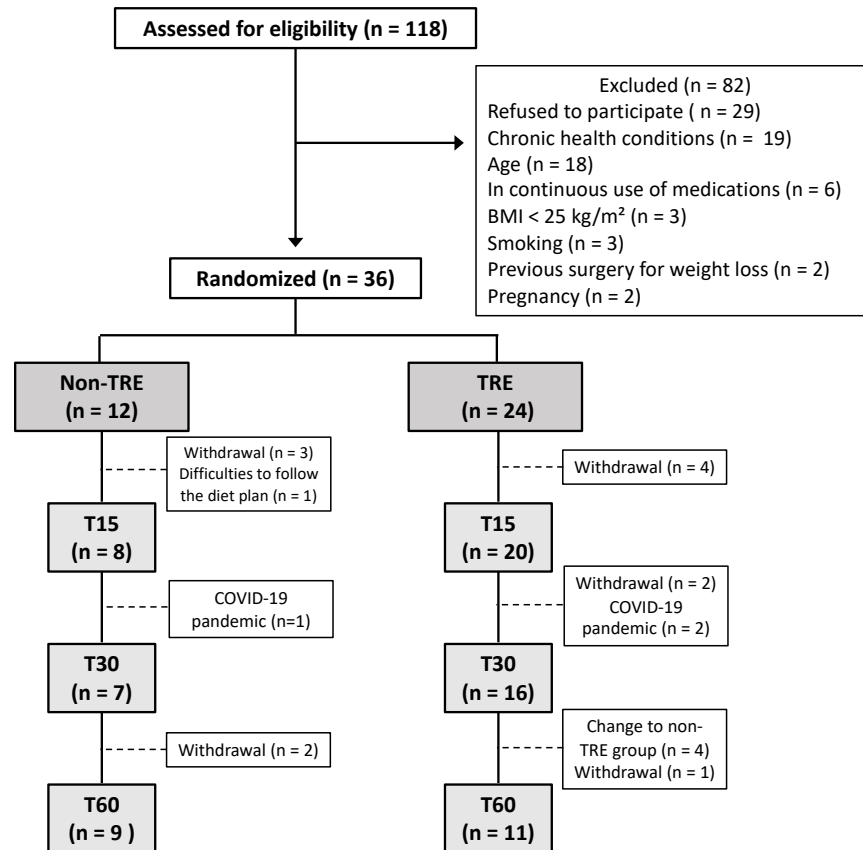


Figure 2. Flow diagram of the study.

At baseline, age was different between completers and non-completers participants in TRE group (completers = 40.4 ± 8.8 years and non-completers = 29.3 ± 9.4 years, $p < 0.05$) and in non-TRE group the participants who completed the protocol had higher total family income than the participants who did not complete ($p < 0.05$).

Table 1 shows baseline characteristics of both groups. The proportions of women with overweight (54.2% in TRE group and 58.3% in non-TRE group) and women with obesity (45.9% in TRE group and 41.7% in non-TRE group) were homogeneous at baseline.

Table 1. Characteristics of participants at baseline

	TRE (n = 24)	Non-TRE (n = 12)
Age (years)	36.2 ± 10.4	31.1 ± 5.6
Weight (kg)	82.6 ± 9.6	82.9 ± 9.6
BMI (kg/m ²)	30.5 ± 3.2	30.1 ± 3.3
WC (cm)	91.3 ± 8.6	88.0 ± 8.4
FM (%)	42.2 ± 3.1	41.0 ± 2.6
FFM (kg)	47.6 ± 4.1	48.8 ± 4.6
TBW (L)	34.1 ± 2.3	34.2 ± 3.1
RMR (kcal)	1367.7 ± 179.9	1404.5 ± 216.4
EER (kcal)	2146.6 ± 377.6	2126.9 ± 298.6
Caloric restriction (kcal)	608.4 ± 106.3	586.9 ± 76.8
Energy intake (kcal)	1920.3 ± 457.7	2055.4 ± 505.3
Carbohydrate (%)	46.4 ± 7.1	44.8 ± 8.8
Protein (%)	17.2 ± 3.9	16.0 ± 2.5
Lipid (%)	36.2 ± 4.9	36.9 ± 7.5

BMI: body mass index; WC: waist circumference; FM: fat mass; FFM: fat-free mass; TBW: total body water; RMR: resting metabolic rate; EER: estimated energy requirement. Data are mean ± SD.

In both groups, participants filled the self-diary with the time of the first and of the last meal at least in 90% of the days during the all the study time. As expected, TRE group showed a reduction in the eating window on follow-up when compared with baseline and non-TRE group (**Table 2**).

Table 2. Eating window

TRE		Non-TRE	
T0 (n = 24)	12h57 (12h10-13h47)	T0 (n = 12)	10h50 (8h22-14h01)
T15 (n = 20)	8h07 (7h50-8h24)*#	T15 (n = 8)	12h11 (11h42-12h43)
T30 (n = 16)	8h06 (7h50-8h23)*#	T30 (n = 7)	12h05 (11h14-13h00)
T60 (n = 11)	7h53 (7h35-8h11)*#	T60 (n = 9)	12h47 (11h53-13h45)

Generalized Estimating Equation (GEE) model followed by Bonferroni *post hoc* test; Data are mean (95% CI).

*Different from baseline (T0), $p < 0.05$;

#Different from non-TRE, $p < 0.05$.

The analysis of the food record (**Table 3**) showed that participants had good adherence to the prescribed eating plan regarding calories and carbohydrate intake. For protein and lipid intake, subjects consumed different amounts from the prescribed ones, without differences between groups.

Table 3. Energy and macronutrients intake

TRE		Non-TRE	
Energy intake (kcal)			
Prescribed (n = 21)	1510.7 (1419.8- 1607.3)	Prescribed (n = 12)	1561.6 (1439.2- 1694.4)
T15 (n = 19)	1359.0 (1231.6- 1499.6)	T15 (n = 8)	1605.7 (1318.9- 1955.0)
T30 (n = 16)	1368.6 (1256.4- 1490.9)	T30 (n = 7)	1413.4 (1061.1- 1882.6)
T60 (n = 10)	1472.8 (1239.6- 1749.9)	T60 (n = 7)	1493.5 (1269.3- 1757.3)
Carbohydrate (%)			
Prescribed (n = 21)	40-45	Prescribed (n = 12)	40-45
T15 (n = 19)	41.3 (38.6-44.3)	T15 (n = 8)	41.6 (36.7-47.2)
T30 (n = 16)	42.3 (38.6-46.30)	T30 (n = 7)	39.0 (34.5-44.1)
T60 (n = 10)	41.1 (36.5-46.3)	T60 (n = 7)	48.7 (44.4-53.4)
Protein (%)			
Prescribed (n = 21)	20-25	Prescribed (n = 12)	20-25
T15 (n = 19)	19.6 (17.8-21.5)*	T15 (n = 8)	19.1 (16.4-22.1)*
T30 (n = 16)	19.9 (17.5-22.6)*	T30 (n = 7)	22.1 (19.1-25.7)*
T60 (n = 10)	19.6 (17.8-21.5)*	T60 (n = 7)	17.8 (16.0-19.9)*
Lipid (%)			
Prescribed (n = 21)	30-35	Prescribed (n = 12)	30-35
T15 (n = 19)	39.9 (37.8-42.2)*	T15 (n = 8)	37.8 (34.8-41.0)*
T30 (n = 16)	39.4 (36.6-42.4)*	T30 (n = 7)	37.5 (34.2-41.2)*
T60 (n = 10)	39.6 (36.5-43.0)*	T60 (n = 7)	34.5 (30.8-38.6)*

GEE model followed by Bonferroni *post hoc* test; Data are mean (95% CI). *Different from the individual prescribed plan ($p < 0.05$).

Analysis of changes in body weight, fat mass, fat-free mass, and total body water showed a significant time x intervention interaction ($p < 0.05$) (**Figure 3**). Over the course of 60 days, body weight reduced by 1.5 ± 1.8 kg in the non-TRE group and 4.3 ± 3.6 kg in the TRE group, with the difference being evident at T30 and T60.

According to the weight loss, TRE resulted in a more pronounced body fat mass and fat-free mass losses (**Figure 3**). Even though the change was significantly different between TRE and non-TRE groups at T60, the proportion of reduction in each compartment was similar in both groups (60.5% in TRE group and 63.6% in non-TRE group for fat mass and 40.7% in TRE group and 31.8% in non-TRE group for fat-free mass).

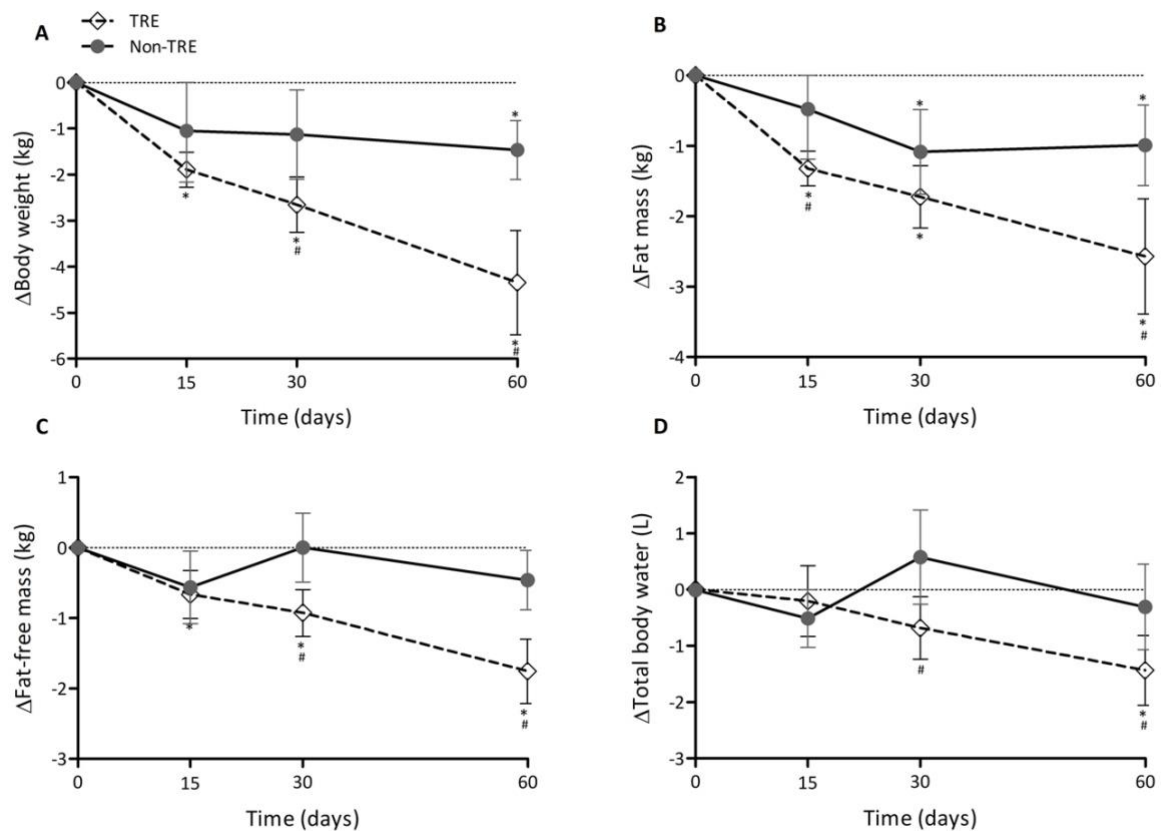


Figure 3. Changes in body weight and body composition. (A) Change in body weight. (B) Change in fat mass. (C) Change in fat-free mass. (D) Change in total body water. Data are mean (95% CI). * Different from baseline (T0) ($p < 0.05$). # Different from non-TRE ($p < 0.05$). GEE model, followed by Bonferroni post hoc test.

TRE group: T0 n = 24; T15 n = 20; T30 n = 16; T60 n = 11.

Non-TRE group: T0 n = 12; T15 n = 8; T30 n = 7; T60 n = 9.

In both groups, waist circumference decreased at T60 [TRE group T0 = 90.6 (87.8-93.6) cm x T60 = 86.5 (83.9-89.2) cm and non-TRE group T0 = 89.4 (86.2-92.7) cm x T60 = 87.8 (85.2-90.4) cm].

Resting metabolic rate, oxygen consumption, and RQ did not change following either a dietary restriction (non-TRE group) or a dietary restriction combined with a reduced eating window (TRE group) overtime ($p > 0.05$ for intervention and time response). There was no significant time x intervention interaction for these three outcomes ($p > 0.05$) (**Figure 4**). Indeed, a TRE do not seem to alter the RMR despite inducing a great body weight and fat mass loss.

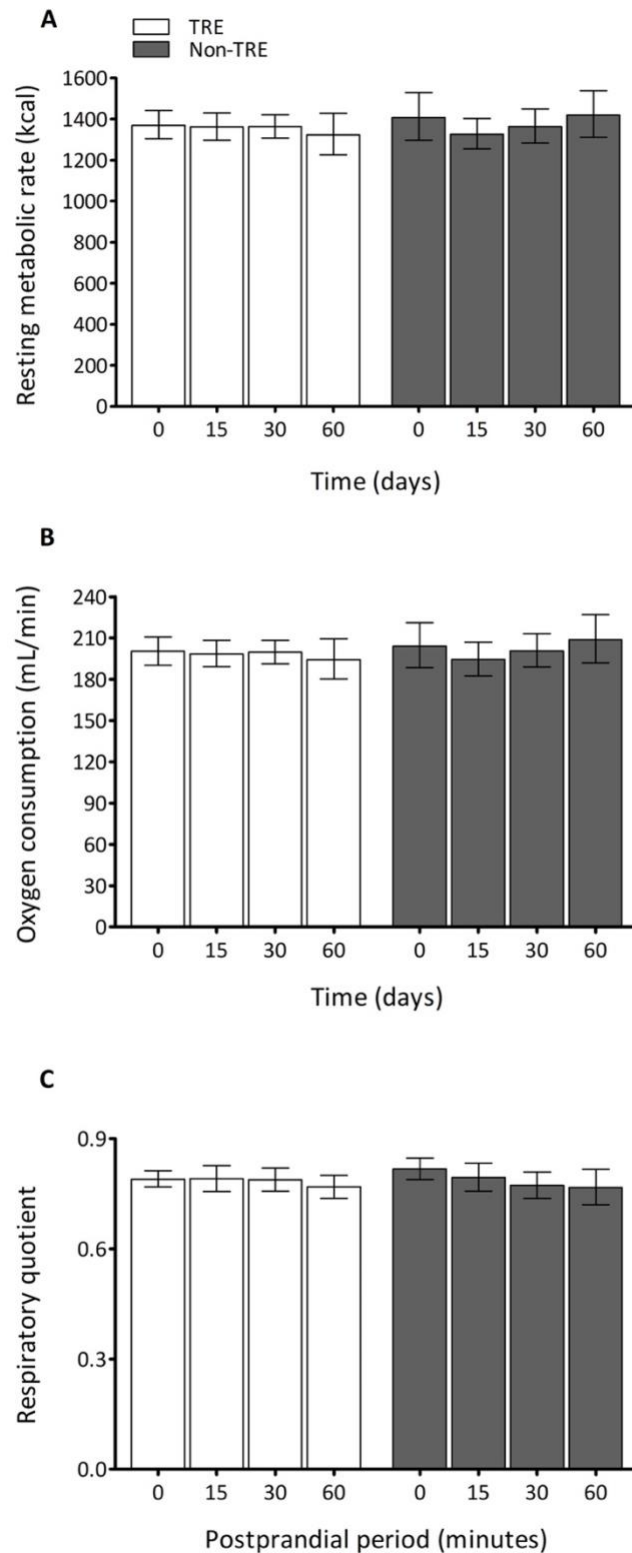


Figure 4. Effect of TRE on metabolic rate. (A) Resting metabolic rate. (B) Oxygen consumption. (C) Respiratory quotient. Data are mean (95% CI). GEE model, followed by Bonferroni post hoc test.

TRE group: T0 n = 24; T15 n = 20; T30 n = 16; T60 n = 11.

Non-TRE group: T0 n = 12; T15 n = 8; T30 n = 7; T60 n = 9.

As showed in **Figure 5**, there was no difference between TRE group and non-TRE group regarding metabolic profile. Serum glucose, total cholesterol, non-esterified fatty acids (NEFA), and ketone bodies did not change over time, intervention, or time x intervention interaction ($p > 0.05$).

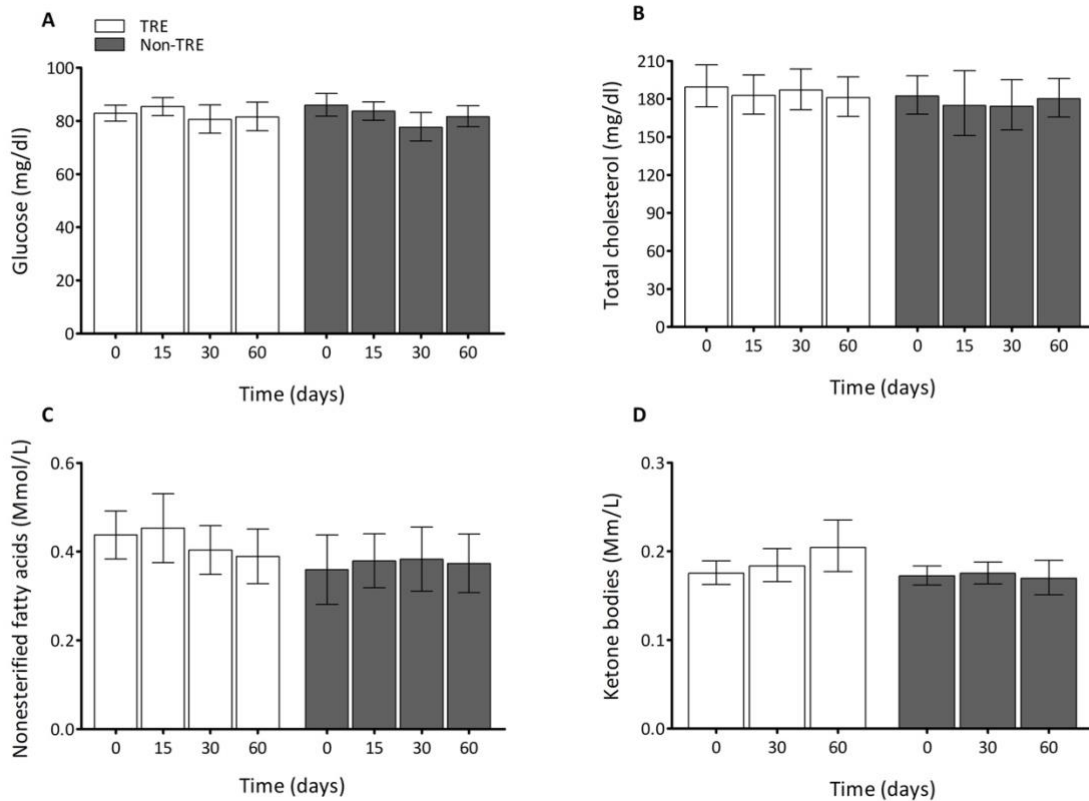


Figure 5. Effect of TRE on metabolites. (A) Serum glucose. (B) Serum total cholesterol. (C) Serum non-esterified fatty acids. (D) Serum ketone bodies. Data are mean (95% CI). *Different from baseline (T0) ($p < 0.05$). GEE model, followed by Bonferroni post hoc test.

TRE group: T0 n = 24; T15 n = 20; T30 n = 15; T60 n = 11.

Non-TRE group: T0 n = 12; T15 n = 8; T30 n = 7; T60 n = 9.

Serum BDNF only showed an intervention response. The mean concentration of this neurotrophin was higher in non-TRE group [7729.7 (6756.0-8843.7) pg/mL] than in TRE group [6240.5 (5540.9-7028.4) pg/mL], $p < 0.05$. However, there were no change over time or time x intervention interaction ($p > 0.05$) (**Figure 6**).

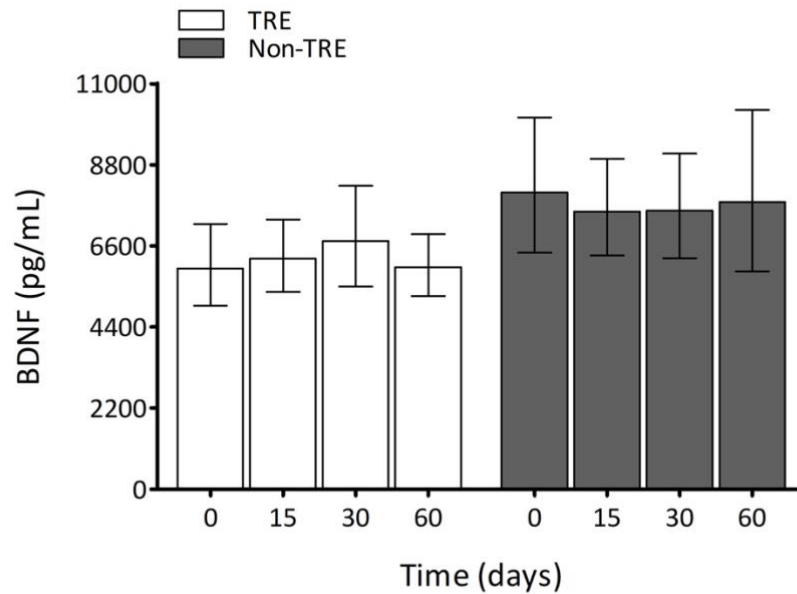


Figure 6. Effect of TRE on BDNF serum concentration. Data are mean (95% CI). GEE model, followed by Bonferroni post hoc test.

TRE group: T0 n = 23; T15 n = 19; T30 n = 14; T60 n = 10.

Non-TRE group: T0 n = 12; T15 n = 8; T30 n = 6; T60 n = 7.

Binge eating symptoms did not show any difference overtime ($p > 0.05$). The proportion of women classified as having binge eating disorder (BED) was similar at T60 and at baseline in both groups (**Table 4**). Additionally, neither BDI nor BAI scores showed any response related to time, group, or time x intervention interaction ($p > 0.05$) (**Table 5**). PSS score showed only a time response ($p < 0.001$). Thus, patients in both TRE and non-TRE groups decreased the PSS scores at T30 and T60 (**Table 5**). Accordingly, TRE fasting protocol did not contribute for eating or mood disorder symptoms.

Table 4. Binge Eating Scale (BES)

	TRE		Non-TRE		OR (95% CI)	<i>p</i> ^b
	BED	Non-BED	BED	Non-BED		
T0	9 (45.0)	11 (55.0)	4 (33.3)	8 (66.7)	0.472 (0.110-2.020)	-
T15	5 (25.0)	15 (75.0)	3 (37.5)	5 (62.5)	1.457 (0.171-14.814)	0.209
T30	2 (12.5)	14 (87.5)	1 (14.3)	6 (85.7)	0.671 (0.133-15.174)	0.771
T60	1 (6.7)	14 (93.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	0.751 (0.532-17.893)	0.683

BED: Binge Eating Disorder; Data are absolute (relative frequency).

^bComparison between baseline and follow-up; GEE model.

Table 5. Symptoms of depression, anxiety, and stress

	TRE	Non-TRE	
	BDI		
T0 (n = 21)	14.6 (10.7-18.4)	T0 (n = 12)	15.5 (9.4-21.6)
T15 (n = 20)	11.7 (7.0-16.4)	T15 (n = 8)	11.4 (5.1-17.7)
T30 (n = 16)	10.3 (6.7-13.8)	T30 (n = 7)	11.9 (7.3-16.5)
T60 (n = 15)	11.2 (5.3-17.1)	T60 (n = 3)	11.4 (7.3-15.5)
	BAI		
T0 (n = 20)	11.3 (7.5-15.1)	T0 (n = 12)	9.8 (5.1-14.6)
T15 (n = 20)	8.2 (4.7-9.4)	T15 (n = 8)	7.2 (2.7-11.8)
T30 (n = 16)	6.9 (4.5-9.4)	T30 (n = 7)	6.8 (1.0-12.5)
T60 (n = 15)	7.1 (4.4-9.7)	T60 (n = 3)	7.1 (4.4-9.7)
	PSS		
T0 (n = 21)	28.1 (23.9-33.1)	T0 (n = 12)	34.0 (27.9-41.5)
T30 (n = 16)	23.9 (19.5-29.4)*	T30 (n = 7)	29.1 (22.6-37.4)*
T60 (n = 15)	21.2 (17.3-26.1)*	T60 (n = 3)	24.0 (18.1-31.7)*

BDI: Beck Depression Inventory;

BAI: Beck Anxiety Inventory;

PSS: Perceived Stress Scale;

GEE model followed by Bonferroni *post hoc* test; Data are mean (95% CI). *Different from baseline (T0) ($p < 0.05$).

4. Discussion

TRE is a fasting strategy currently used for weight loss and to improve metabolic profile. The current study showed that limiting the eating window to eight hours daily combined with a hypocaloric diet for eight weeks leads to body weight, fat mass, and fat-free mass loss. Despite reduction in fat-free mass, the RMR, oxygen consumption, and respiratory quotient were not influenced by TRE. Furthermore, TRE did not change the metabolic profile, BDNF, nor the score of depression, anxiety, stress, and binge eating.

Peeke et al. (2021) also showed a decrease in body weight after eight weeks of TRE associated with a prescribed diet controlled for calories and macronutrient composition (10 hours of eating window and 14 hours of fasting) [10]. Ribeiro et al. (2021) also found a decrease in body weight, BMI, WC, and fat mass after eight weeks of TRE plus CER (8 hours of eating window and 16 hours of fasting) [23]. However, these beneficial effects were not different from continuous calorie restriction alone. The authors also showed a decrease in fat-free mass and body water only in the CER group [23]. Overall, these data indicate that TRE protocol associated with a calorie restriction may be favorable to promote weight loss.

Ketogenesis is a crucial fasting mechanism that prevents fat-free mass loss [4]. During fasting, muscle cells can maintain their functions using ketone bodies as an energy source [31] and a metabolic switch is essential to ketone bodies generation. Our data showed that daily 16-hours of fasting was not able to change circulating ketone body levels and to avoid fat-free mass loss. Accordingly, a recent systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials showed that TRE leads to lean mass loss [32]. Interestingly, Cienfuegos et al. (2020) showed less lean mass loss in 20 hours of fasting daily, comparing with 18 hours of fasting and control group without fasting [16]. Then, we hypothesize that the bigger the fasting window, the smaller the lean mass loss.

Fat-free mass includes muscle and metabolic organs such as the brain, heart, kidneys, and liver, and these tissues contribute to RMR far more expressively than the adipose tissue [33]. Accordingly, we expected that a reduction in lean mass would lead to a reduction in RMR. However, our data showed no changes in RMR or oxygen consumption over follow-up, neither in the calorie restriction group (non-TRE) nor in calorie restriction plus TRE. Few studies have examined changes in RMR in a context of TRE. In a sample of resistance-trained males, Moro et al. (2016) compared a TRE protocol (eight hours of eating window) with a group without fasting, both along with resistance training [34]. After eight weeks, RMR did not change within or between groups. Additionally, fat-free mass was maintained in both groups [34]. Another study found no changes in RMR between a 12-hour TRE group plus hypocaloric diet and a hypocaloric group after 21 days of intervention [21]. The literature that examines the relation between fasting and RMR is still sparse. In a general context of weight loss, regardless of the intervention, there is evidence showing that RMR declines, especially when the intervention time is shorter than six weeks [35]. In line with Moro et al. (2016) [34] and Pureza et al. (2020) [21], our data do not corroborate such evidence, and the duration of intervention might play a role. It is possible that even if the eating window and the caloric restriction drives physiological and biochemical adaptations regarding RMR, they are reversed or changed over time.

Glucose and total cholesterol serum levels were unaffected by TRE protocol. It is important to highlight that volunteers in our study were metabolically healthy since the presence of any chronic health conditions was an exclusion criterion. In agreement with our findings, Gabel et al. (2018) did not find changes in fasting glucose, total cholesterol, and triglycerides after 12 weeks of TRE or in comparison with control group [14]. Likewise, Cienfuegos et al. (2020) did not show differences on plasma lipids levels [16]. Future clinical trials should consider including participants with metabolic disorders, as impairment in glucose metabolism and dyslipidemia, to analyze the effect of TRE as a therapeutic approach to improve metabolic health.

Herein, TRE did not change NEFA and ketone bodies serum levels. The metabolic switch is a feature of fasting protocols and NEFA and ketone bodies play a pivotal role in fasting physiology [3,4]. The metabolic switch from glucose, as the preferential cellular energy source, to ketone bodies generally occurs in the fasting state of the fed-fast cycle, 12 to 36 hours after food intake, depending on the initial

hepatic glycogen content and on the energy expenditure [4]. However, it may be necessary prolonged fasting periods to reflect a substantial change in NEFA and ketone bodies at the serum level.

Mood disorders are highly related with overweight and obesity [37,38]. Indeed, a change in some neurotrophins, as BDNF, is involved in the pathophysiology of both mood disorders [8,9] and obesity [7]. Fasting connects these points since it can be useful for weight loss and upregulates BDNF expression [4,5]. However, our results did not show increase in serum BDNF after eight weeks of TRE. Similarly, Abdulsada et al. (2021) reported no increase in BDNF levels in subjects with metabolic syndrome after four weeks of Ramadan fasting [39]. Additionally, in healthy subjects, the authors reported reduction in BDNF levels after the same time [39]. Conversely, also in a context of Ramadan fasting, Bastani et al. (2017) showed increase in plasma BDNF in healthy subjects after 29 days of fasting [40]. In this present work, the lack of increase in BDNF serum levels is consistent with the lack of increase in ketone bodies, since this metabolite upregulates the expression of the neurotrophin.

Our data showed that TRE and non-TRE group did not change the scales of depression, anxiety, and stress symptoms. Interestingly, a prospective observational study [41] assessed the prevalence of symptoms of depression, anxiety, and stress, before and after Ramadan, in subjects with diabetes divided into fasting and non-fasting groups accordingly to their intention to fast or not during this period. There was a reduction in the frequency of depression, anxiety, and stress after the Ramadan only in the fasting group [41]. More long-term studies are necessary to establish if there is an association between fasting and stress and mood-related symptoms.

Fasting practice may have implications on binge eating disorder development [36,42,43]. Recently, a study investigated eating disorder symptomatology in men and women who engaged in intermittent fasting for weight loss purposes [44]. There was higher eating disorder symptomatology in individuals who reported fasting for approximately 16 hours daily compared with individuals who reported no fasting [44]. In the current study, TRE did not increase the odds ratio for BED. Only very few studies evaluated the safety of fasting protocols in eating disorders. In agreement with our findings, Gabel et al. (2019) did not find any eating disorder symptoms including depression, binge eating, purgative behavior, fear of fatness, restrictive eating, and avoidance of forbidden foods after 12 weeks of TRE in

subjects with obesity [45]. Hoddy et al. (2015) examined eating disorder symptoms in subjects with obesity during an 8-week protocol of alternate day fasting (ADF), reporting a reduction in binge eating after 8-weeks of ADF [46]. A secondary analysis of a randomized controlled trial showed that perceived eating behaviors were not affected by a fasting protocol comprising 24 hours of fasting for three nonconsecutive days per week for eight weeks [47]. Beyond physiological and biochemical adaptations that could lead to weight loss and improved metabolic profile, dietary interventions such as fasting should also consider eating behaviors. As in mood disorders, these findings in eating disorder development may require long-term studies.

The baseline differences between completers and non-completers participants were age and total family income. Accordingly, Moroshko et al. (2011) showed that older age and financial difficulties, among other factors, are associated with attrition in weight loss interventions [48].

This study has limitations. First, the absence of male participants will limit the generalizability of our results. Second, we did not evaluate separately the participants who chose first meal at 8 a.m. or 12 p.m. Since this is a report of preliminary findings, the continuity of the study should improve our results, considering the possible variation in weight loss driven by an early TRE and late TRE. The present study has not established if TRE is a long-term sustainable approach to maintain weight loss and to improve metabolic parameters. To pursue the long-term effect of TRE it is important to design a study with a protocol that ensures great adherence over time and also evaluates weight loss maintenance.

In conclusion, these preliminary findings suggest that, in a short period of time, TRE along with caloric restriction could optimize body weight loss without influence behavioral parameters. However, to state that TRE is an effective weight-loss strategy for individuals with overweight and obesity it is still necessary robust long-term clinical trials that also include evaluation of the potential adverse effects.

Funding:

This work was supported by the Brazilian government funding agency Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG); and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Also, this study was financed

in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance code 001.

Author contributions:

The authors' contributions were as follows: G.B.P.F., J.R.B.T. and A.V.M.F. designed the study; G.B.P.F., J.R.B.T., M.L.S. and M.M.B conducted the research; G.B.P.F., J.R.B.T. and A.L.M.S analyzed the data; A.L.T. contributed with reagents and materials; G.B.P.F. and A.V.M.F. wrote the original draft; J.R.B.T., M.L.S., A.L.M.S and A.L.T. reviewed and edited the manuscript; G.B.P.F. and A.V.M.F. had primary responsibility for the final content. All authors approved the final version of the manuscript.

Conflict of interest: none.

References:

- [1] Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab.* 06 2016;23(6):1048-59.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.001>
- [2] Regmi P, Heilbronn LK. Time-Restricted Eating: Benefits, Mechanisms, and Challenges in Translation. *iScience.* Jun 2020;23(6):101161.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101161>
- [3] Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* Feb 2014;19(2):181-92.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.008>
- [4] Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring).* Feb 2018;26(2):254-68.
<https://doi.org/10.1002/oby.22065>
- [5] Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci.* Feb 2018;19(2):63-80.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2017.156>
- [6] Rothman SM, Griffioen KJ, Wan R, Mattson MP. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Ann N Y Acad Sci.* Aug 2012;1264:49-63.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06525.x>
- [7] Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab.* Feb 2014;25(2):89-98.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.006>

[8] Jin Y, Sun LH, Yang W, Cui RJ, Xu SB. The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders. *Front Neurol.* 2019;10:515.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00515>

[9] Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol.* May 2019;56(5):3295-3312.

<https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>

[10] Peeke PM, Greenway FL, Billes SK, Zhang D, Fujioka K. Effect of time restricted eating on body weight and fasting glucose in participants with obesity: results of a randomized, controlled, virtual clinical trial. *Nutr Diabetes.* 01 2021;11(1):6.

<https://doi.org/10.1038/s41387-021-00149-0>

[11] Kesztyüs D, Cermak P, Gulich M, Kesztyüs T. Adherence to Time-Restricted Feeding and Impact on Abdominal Obesity in Primary Care Patients: Results of a Pilot Study in a Pre-Post Design. *Nutrients.* Nov 2019;11(12).

<https://doi.org/10.3390/nu11122854>

[12] LeCheminant JD, Christenson E, Bailey BW, Tucker LA. Restricting night-time eating reduces daily energy intake in healthy young men: a short-term cross-over study. *Br J Nutr.* Dec 2013;110(11):2108-13.

<https://doi.org/10.1017/S0007114513001359>

[13] Gill S, Panda S. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell Metab.* Nov 2015;22(5):789-98.

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.005>

[14] Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Healthy Aging.* Jun 2018;4(4):345-53.

<https://doi.org/10.3233/NHA-170036>

- [15] Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, et al. The Effects of Time Restricted Feeding on Overweight, Older Adults: A Pilot Study. *Nutrients*. Jun 2019;11(7).
<https://doi.org/10.3390/nu11071500>
- [16] Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, et al. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab*. 09 2020;32(3):366-378.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.018>
- [17] Li C, Xing C, Zhang J, Zhao H, Shi W, He B. Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *J Transl Med*. 04 2021;19(1):148.
<https://doi.org/10.1186/s12967-021-02817-2>
- [18] Schroder JD, Falqueto H, Mânica A, et al. Effects of time-restricted feeding in weight loss, metabolic syndrome and cardiovascular risk in obese women. *J Transl Med*. 01 2021;19(1):3.
<https://doi.org/10.1186/s12967-020-02687-0>
- [19] Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK, et al. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *Eur J Sport Sci*. Mar 2017;17(2):200-07.
<https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1223173>
- [20] Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*. Jun 2018;27(6):1212-1221.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>

[21] Pureza IROM, Melo ISV, Macena ML, et al. Acute effects of time-restricted feeding in low-income women with obesity placed on hypoenergetic diets: Randomized trial. *Nutrition*. 09 2020;77:110796.

<https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110796>

[22] de Oliveira Maranhão Pureza IR, da Silva Junior AE, Silva Praxedes DR, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight, body composition and vital signs in low-income women with obesity: A 12-month randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 03 2021;40(3):759-766.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.036>

[23] Ribeiro DE, Santiago AF, Abreu WC de. Continuous energy restriction (CER) plus 16/8 time-restricted feeding improve body composition and metabolic parameters in overweight and obese, but no more than CER alone. *Nutrition and Healthy Aging* 2021 Jul 5;6(2):147-56.

<https://doi.org/10.3233/nha-200106>

[24] Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. Aug 2011;43(8):1575-81.

<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31821ece12>

[25] WEIR JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. Aug 1949;109(1-2):1-9.

[26] BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. Jun 1961;4:561-71.

[27] Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. Dec 1988;56(6):893-7.

[28] Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. Dec 1983;24(4):385-96.

[29] Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addict Behav.* 1982;7(1):47-55.

[30] IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saneamento Básico. PNSB (2014). Rio de Janeiro. Available from: www.ibge.gov.br

[31] Cahill GF. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:1-22.
<https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258>

[32] Chen JH, Lu LW, Ge Q, Feng D, Yu J, Liu B, et al. Missing puzzle pieces of time-restricted-eating (TRE) as a long-term weight-loss strategy in overweight and obese people? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021:1-17.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1974335>

[33] Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, Klein S, Schoeller DA, Speakman JR. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr.* Apr 2012;95(4):989-94.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.112.036350>

[34] Moro T, Tinsley G, Bianco A, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med.* 10 2016;14(1):290.
<https://doi.org/10.1186/s12967-016-1044-0>

[35] Schwartz A, Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obes Rev.* Jul 2010;11(7):531-47.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x>

[36] Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep.* Jun 2018;7(2):172-85.

<https://doi.org/10.1007/s13679-018-0308-9>

[37] Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci.* Oct 2013;7:177.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00177>

[38] Martins LB, Monteze NM, Calarge C, Ferreira AVM, Teixeira AL. Pathways linking obesity to neuropsychiatric disorders. *Nutrition.* 10 2019;66:16-21.

<https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.03.017>

[39] Abdulsada MM, Wilhelm ZR, Opekun AR, Devaraj S, Jalal PK, Mindikoglu AL. The effect of four-week intermittent fasting from dawn to sunset on circulating brain-derived neurotrophic factor levels in subjects with metabolic syndrome and healthy subjects. *Metabol Open.* Mar 2021;9:100070.

<https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100070>.

[40] Bastani A, Rajabi S, Kianimarkani F. The Effects of Fasting During Ramadan on the Concentration of Serotonin, Dopamine, Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor. *Neurol Int.* Jun 23 2017;9(2):7043.

<https://doi.org/10.4081/ni.2017.7043>

[41] Yousuf S, Syed A, Ahmedani MY. To explore the association of Ramadan fasting with symptoms of depression, anxiety, and stress in people with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* Feb 2021;172:108545.

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108545>

[42] Stice E, Davis K, Miller NP, Marti CN. Fasting increases risk for onset of binge eating and bulimic pathology: a 5-year prospective study. *J Abnorm Psychol.* Nov 2008;117(4):941-6.

<https://doi.org/10.1037/a0013644>

[43] Elran-Barak R, Sztainer M, Goldschmidt AB, et al. Dietary Restriction Behaviors and Binge Eating in Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Binge Eating Disorder: Trans-diagnostic Examination of the Restraint Model. *Eat Behav.* Aug 2015;18:192-6. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2015.05.012>

[44] Cuccolo K, Kramer R, Petros T, Thoennes M. Intermittent fasting implementation and association with eating disorder symptomatology. *Eat Disord.* Jun 30 2021;1-21. <https://doi.org/10.1080/10640266.2021.1922145>

[45] Gabel K, Hoddy KK, Varady KA. Safety of 8-h time restricted feeding in adults with obesity. *Appl Physiol Nutr Metab.* Jan 2019;44(1):107-9. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0389>

[46] Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky AR, Bhutani S, Varady KA. Safety of alternate day fasting and effect on disordered eating behaviors. *Nutr J.* May 2015;14:44. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0029-9>

[47] Teong XT, Hutchison AT, Liu B, et al. Eight weeks of intermittent fasting versus calorie restriction does not alter eating behaviors, mood, sleep quality, quality of life and cognitive performance in women with overweight. *Nutr Res.* Jun 24 2021;92:32-39. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.06.006>

[48] Moroshko I, Brennan L, O'Brien P. Predictors of dropout in weight loss interventions: a systematic review of the literature. *Obes Rev.* 2011;12(11):912-34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00915.x>

5.2 CAPÍTULO 2: Efeitos da intervenção nutricional com restrição calórica associada a restrição do tempo de alimentação em parâmetros inflamatórios em mulheres com sobrepeso e obesidade

O perfil inflamatório sistêmico das participantes foi avaliado pela quantificação de citocinas e quimiocina no soro, por meio de imunoensaio. A avaliação dos marcadores inflamatórios foi feita simultaneamente com a utilização da plataforma Milliplex/Luminex xMAP, de acordo com as instruções do fabricante (Millipore Corporation, MA, USA). Foram utilizados os kits *Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel* e *Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A Magnetic Bead Panel*, que simultaneamente quantificaram as concentrações séricas das citocinas IL-10, IL-18, TNF e da quimiocina MCP-1. Os padrões dos kits e as amostras foram adquiridos no analisador de microesferas MAGPIX (Luminex Corporation, Texas, USA) e os resultados foram analisados por meio do programa Milliplex Analyst (MilliporeSigma), apresentados em pg/mL.

As concentrações séricas de IL-10, IL-18, TNF e MCP-1 não foram significativamente diferentes entre os grupos sem jejum (non-TRE) e jejum (TRE) ($p > 0,05$ para resposta da intervenção e do tempo). Além disso, não houve interação entre o tempo x intervenção para essas variáveis ($p > 0,05$) (**Figura 1**).

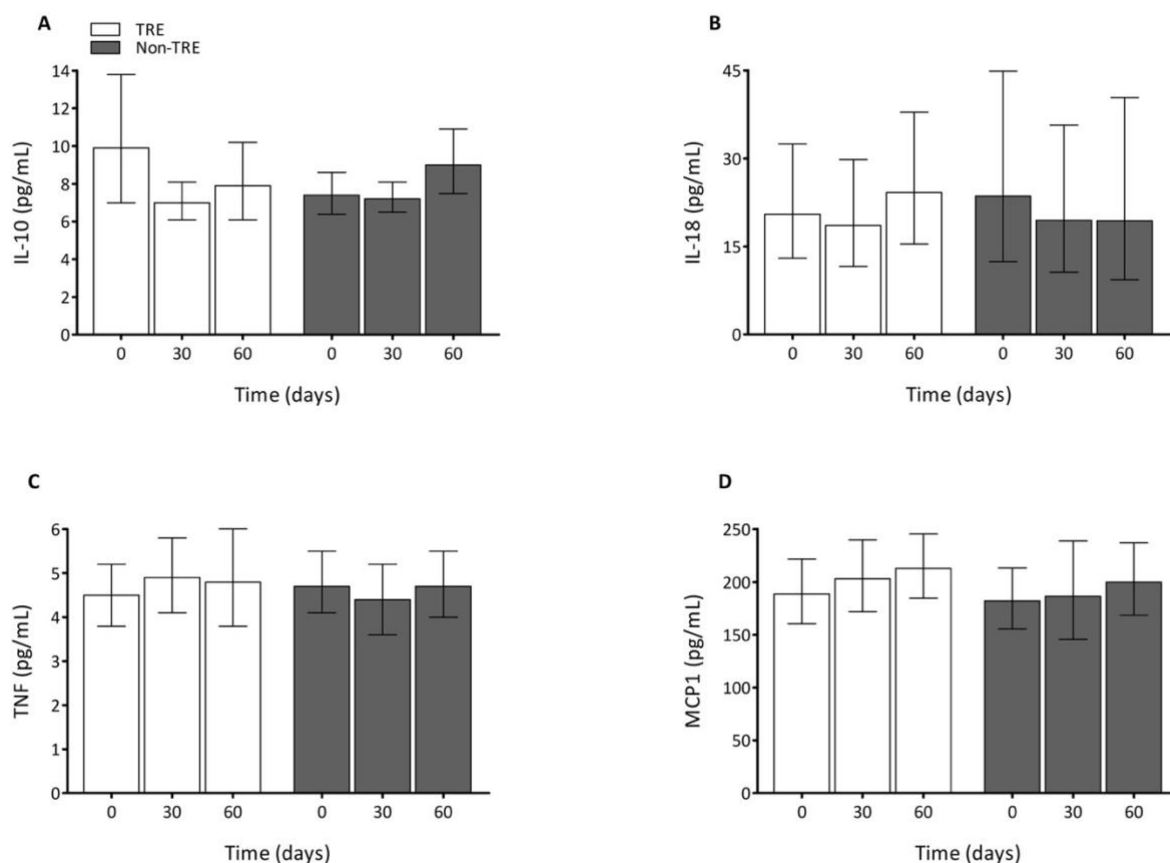


Figura 1: Efeitos da alimentação com tempo restrito nas citocinas e quimioquinas sistêmica. (A) IL-10. (B) IL-18. (C) TNF. (D) MCP-1. Dados são médias (IC 95%). Análise GEE, com *post-hoc* Bonferroni.

Grupo TRE: T0 n = 23; T15 n = 19; T30 n = 14; T60 n = 10.

Grupo Non-TRE: T0 n = 12; T15 n = 8; T30 n = 6; T60 n = 7.

O ganho de peso e o conseqüente aumento da massa adiposa, especialmente pela hipertrofia dos adipócitos, desencadeia alterações no tecido adiposo, como hipóxia, morte celular e necrose e aumento da expressão de citocinas e quimioquinas pró-inflamatórias (CHOE et al., 2016; REILLY & SALTIEL, 2017). Alguns trabalhos avaliaram a modificação do perfil inflamatório sistêmico em pacientes submetidos a diferentes protocolos de ATR. Estudo randomizado de Moro e colaboradores (2016) avaliou 34 homens treinados por oito semanas. Os participantes seguiram um treinamento de exercícios de resistência e foram randomizados em grupo ATR (8 horas de janela de alimentação e 16 horas de jejum) e em grupo sem jejum. O grupo ATR apresentou redução na gordura corporal e melhora de parâmetros

metabólicos e inflamatórios (redução de glicose e insulina séricas e redução de IL-1 β e TNF séricos) (MORO et al., 2016).

Recentemente, outro estudo avaliou os efeitos de 10 semanas de ATR sobre parâmetros inflamatórios. Cienfuegos e colaboradores (2020) randomizaram adultos com obesidade em três grupos: (i) grupo ATR 4h (4 horas de janela de alimentação e 20 horas de jejum); (ii) grupo ATR 6h (6 horas de janela de alimentação e 18 horas de jejum); (iii) grupo sem jejum. Apesar da perda de peso observada nos grupos ATR, em comparação ao grupo sem jejum, não houve diferenças entre os três grupos em relação a parâmetros inflamatórios séricos (TNF e IL-6) (CIENFUEGOS et al., 2020).

Em conjunto com nossos dados, esses resultados demonstram que, aparentemente, a perda de peso e de gordura corporal observada em protocolos de ATR a curto prazo não são suficientes para desencadear modificações em parâmetros inflamatórios sistêmicos séricos. Por outro lado, um interessante estudo publicado em 2020 demonstra que o jejum de longo prazo pode desencadear uma inflamação sistêmica e tecidual em indivíduos magros e com obesidade (FAZELI et al., 2020). Os pesquisadores avaliaram a resposta inflamatória sistêmica e no tecido adiposo após jejum prolongado (10 dias). Durante esse período, os participantes, monitorados em ambiente hospitalar, receberam água *ad libitum*, multivitamínico, cloreto de potássio e alopurinol. Os voluntários foram submetidos a biópsias do tecido adiposo subcutâneo da região periumbilical e coletas de sangue no primeiro e no último dia do jejum. Após os 10 dias, houve aumento da expressão de genes relacionados ao recrutamento, diferenciação e ativação de macrófagos no tecido adiposo subcutâneo, corroborado pelo aumento do número de macrófagos nesse tecido. Adicionalmente, ao final do período de jejum, os pesquisadores encontraram aumento das concentrações séricas de marcadores inflamatórios (IL-10, TNF, IL-6, CCL2 e proteína C reativa), o que parece demonstrar que o jejum prolongado causa inflamação metabólica (FAZELI et al., 2020).

Essas evidências sugerem que, sistemicamente, alterações em marcadores inflamatórios são evidentes apenas após jejum absoluto e por tempo prolongado. Além disso, de forma contrária ao comumente proposto, essas alterações podem ser relacionadas a um estado “pró-inflamatório”, com aumento de citocinas circulantes e de macrófagos no tecido adiposo. Uma perspectiva do presente trabalho

é avaliar a expressão de genes relacionados a inflamação em células mononucleares do sangue periférico, com o objetivo de avaliar essas possíveis alterações de forma mais precoce, considerando que o protocolo utilizado compreende um período limitado diário de horas de jejum (16 horas).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo desse trabalho foi avaliar os efeitos da restrição calórica associada com um protocolo de redução da janela de alimentação. Os resultados demonstraram que a associação entre um protocolo de jejum com restrição calórica pode otimizar a perda de peso, sem influenciar negativamente parâmetros comportamentais. Entretanto, é necessário que ensaios clínicos de longo prazo estabeleçam se a alimentação com tempo restrito é uma estratégia efetiva para indivíduos com sobrepeso e obesidade, especialmente na manutenção da perda de peso ao longo do tempo.

7. REFERÊNCIAS

- AINSWORTH, B. E. et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 8, p. 1575-81, Aug 2011.
- AKSUNGAR, F. B. et al. Comparison of Intermittent Fasting Versus Caloric Restriction in Obese Subjects: A Two Year Follow-Up. **J Nutr Health Aging**, v. 21, n. 6, p. 681-685, 2017. ISSN 1760-4788.
- ANASTASIOU, C. A.; KARFOPOULOU, E.; YANNAKOULIA, M. Weight regaining: From statistics and behaviors to physiology and metabolism. **Metabolism**, v. 64, n. 11, p. 1395-407, Nov 2015.
- ANTON, S. D. et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. **Obesity (Silver Spring)**, v. 26, n. 2, p. 254-268, Feb 2018.
- ASHCRAFT, C. M.; FRANKENFIELD, D. C. Validity Test of a New Open-Circuit Indirect Calorimeter. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 39, n. 6, p. 738-42, Aug 2015.
- ASHER, G.; SASSONE-CORSI, P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. **Cell**, v. 161, n. 1, p. 84-92, Mar 2015.
- BASTANI, A.; RAJABI, S.; KIANIMARKANI, F. The Effects of Fasting During Ramadan on the Concentration of Serotonin, Dopamine, Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor. **Neurol Int**, v. 9, n. 2, p. 7043, Jun 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2e_d.pdf>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas/view>>.
- BECK, A. T. et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. **J Consult Clin Psychol**, v. 56, n. 6, p. 893-7, Dec 1988.
- BECK, A. T. et al. An inventory for measuring depression. **Arch Gen Psychiatry**, v. 4, p. 561-71, Jun 1961.
- BERTHOUD, H. R. The neurobiology of food intake in an obesogenic environment. **Proc Nutr Soc**, v. 71, n. 4, p. 478-87, Nov 2012.

BHARATH, L. P.; IP, B. C.; NIKOLAJCZYK, B. S. Adaptive Immunity and Metabolic Health: Harmony Becomes Dissonant in Obesity and Aging. **Compr Physiol**, v. 7, n. 4, p. 1307-1337, Sep 2017.

BLOND, E. et al. A new indirect calorimeter is accurate and reliable for measuring basal energy expenditure, thermic effect of food and substrate oxidation in obese and health. **Eur e-J Clin Nutr Metab**. v. 6, n. 1, e7ee15, 2011.

BRANSON, R. D.; JOHANNIGMAN, J. A. The measurement of energy expenditure. **Nutr Clin Pract**, v. 19, n. 6, p. 622-36, Dec 2004.

CHAIX, A. et al. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. **Cell Metab**, v. 20, n. 6, p. 991-1005, Dec 2014.

CHAO, M. V.; RAJAGOPAL, R.; LEE, F. S. Neurotrophin signalling in health and disease. **Clin Sci (Lond)**, v. 110, n. 2, p. 167-73, Feb 2006.

CHOE, S. S. et al. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 7, p. 30, 2016.

CIENFUEGOS, S.; GABEL, K.; KALAM, F.; EZPELETA, M. et al. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. **Cell Metab**, 32, n. 3, p. 366-378.e363, 09 2020.

COHEN, S.; KAMARCK, T.; MERMELSTEIN, R. A global measure of perceived stress. **J Health Soc Behav**, v. 24, n. 4, p. 385-96, Dec 1983.

DE OLIVEIRA MARANHÃO PUREZA, I. R.; DA SILVA JUNIOR, A. E.; SILVA PRAXEDES, D. R.; LESSA VASCONCELOS, L. G. et al. Effects of time-restricted feeding on body weight, body composition and vital signs in low-income women with obesity: A 12-month randomized clinical trial. **Clin Nutr**, 40, n. 3, p. 759-766, 03 2021.

DEBNATH, M. et al. Metaflammatory responses during obesity: Pathomechanism and treatment. **Obes Res Clin Pract**, v. 10, n. 2, p. 103-13, 2016 Mar-Apr 2016.

ECKEL-MAHAN, K.; SASSONE-CORSI, P. Metabolism and the circadian clock converge. **Physiol Rev**, v. 93, n. 1, p. 107-35, Jan 2013.

FARIS, M. A. et al. Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. **Nutr Res**, v. 32, n. 12, p. 947-55, Dec 2012.

FAZELI, P. K.; ZHANG, Y.; O'KEEFE, J.; PESARESI, T. et al. Prolonged fasting drives a program of metabolic inflammation in human adipose tissue. **Mol Metab**, 42, p. 101082, 12 2020.

FRANZ, M. J. et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. **J Am Diet Assoc**, v. 107, n. 10, p. 1755-67, Oct 2007

FREITAS, S. et al. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica Translation and adaptation into Portuguese of the Binge-Eating Scale. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n. 4, p. 215-20, 2001

GABEL, K. et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. **Nutr Healthy Aging**, v. 4, n. 4, p. 345-353, Jun 2018.

GIBSON, R.S. Principles of Nutritional Assessment. New York: Oxford University Press, 1990. 161 p.

GILL, S.; PANDA, S. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. **Cell Metab**, v. 22, n. 5, p. 789-98, Nov 2015.

GNANOU, J. V. et al. Effects of Ramadan fasting on glucose homeostasis and adiponectin levels in healthy adult males. **J Diabetes Metab Disord**, v. 14, p. 55, 2015.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. **Braz J Med Biol Res**, v. 29, n. 4, p. 453-7, Apr 1996.

GORMALLY, J. et al. The assessment of binge eating severity among obese persons. **Addict Behav**, v. 7, n. 1, p. 47-55, 1982.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annu Rev Immunol**, v. 29, p. 415-45, 2011.

HAINER, V.; TOPLAK, H.; MITRAKOU, A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? **Diabetes Care**, v. 31 Suppl 2, p. S269-77, Feb 2008.

HALL, K. D. et al. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. **Am J Clin Nutr**, v. 95, n. 4, p. 989-94, Apr 2012.

HATORI, M. et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. **Cell Metab**, v. 15, n. 6, p. 848-60, Jun 2012.

HAUGEN, H. A.; CHAN, L. N.; LI, F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. **Nutr Clin Pract**, v. 22, n. 4, p. 377-88, Aug 2007.

HEYWARD, V. H.; STOLARCZYK, L. M. Método de Impedância. Bioelétrica. In: _____ **Avaliação da composição corporal aplicada**. São Paulo: Manole, 2000. p. 47-60.

HILL, J. O.; WYATT, H. R.; PETERS, J. C. Energy balance and obesity. **Circulation**, v. 126, n. 1, p. 126-32, Jul 2012.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 860-7, Dec 2006.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, v. 259, n. 5091, p. 87-91, Jan 1993.

HRYHORCZUK, C.; SHARMA, S.; FULTON, S. E. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. **Front Neurosci**, v. 7, p. 177, Oct 2013.

HUSSE, J.; EICHELE, G.; OSTER, H. Synchronization of the mammalian circadian timing system: Light can control peripheral clocks independently of the SCN clock: alternate routes of entrainment optimize the alignment of the body's circadian clock network with external time. **Bioessays**, v. 37, n. 10, p. 1119-28, Oct 2015.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saneamento Básico. PNSB (2014). Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br>>.

JENSEN, M. D. et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. **Circulation**, v. 129, n. 25 Suppl 2, p. S102-38, Jun 2014.

JIN, Y.; SUN, L. H.; YANG, W.; CUI, R. J. et al. The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders. **Front Neurol**, 10, p. 515, 2019.

JOHNSTONE, A. Fasting for weight loss: an effective strategy or latest dieting trend? **Int J Obes (Lond)**, v. 39, n. 5, p. 727-33, May 2015.

JUNG, U. J.; CHOI, M. S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. **Int J Mol Sci**, v. 15, n. 4, p. 6184-223, Apr 2014.

KONIGE, M.; WANG, H.; SZTALRYD, C. Role of adipose specific lipid droplet proteins in maintaining whole body energy homeostasis. **Biochim Biophys Acta**, v. 1842, n. 3, p. 393-401, Mar 2014.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. **Clin Nutr**, v. 23, n. 5, p. 1226-43, Oct 2004.

LAFONTAN, M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. **Diabetes Metab**, v. 40, n. 1, p. 16-28, Feb 2014.

LIMA GIACOBBO, B.; DOORDUIN, J.; KLEIN, H. C.; DIERCKX, R. A. J. O. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. **Mol Neurobiol**, 56, n. 5, p. 3295-3312, May 2019.

- LONGO, V. D.; MATTSON, M. P. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. **Cell Metab**, v. 19, n. 2, p. 181-92, Feb 2014.
- LONGO, V. D.; PANDA, S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. **Cell Metab**, v. 23, n. 6, p. 1048-1059, 06 2016.
- LUFT, C. D. B. et al. Versão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos. **Revista de Saúde Pública [online]**, v. 41, n. 4, p. 606-615, 2007.
- LV, N. et al. Behavioral lifestyle interventions for moderate and severe obesity: A systematic review. **Prev Med**, v. 100, p. 180-193, Jul 2017.
- MANOOGIAN, E. N. C.; PANDA, S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. **Ageing Res Rev**, v. 39, p. 59-67, Oct 2017.
- MAROSI, K. et al. 3-Hydroxybutyrate regulates energy metabolism and induces BDNF expression in cerebral cortical neurons. **J Neurochem**, v. 139, n. 5, p. 769-781, 12 2016.
- MAROSI, K.; MATTSON, M. P. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. **Trends Endocrinol Metab**, v. 25, n. 2, p. 89-98, Feb 2014.
- MATTSON, M. P. Challenging oneself intermittently to improve health. **Dose Response**, v. 12, n. 4, p. 600-18, Dec 2014.
- MATTSON, M. P. et al. Meal frequency and timing in health and disease. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 111, n. 47, p. 16647-53, Nov 2014.
- MATTSON, M. P.; LONGO, V. D.; HARVIE, M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. **Ageing Res Rev**, v. 39, p. 46-58, Oct 2017.
- MATTSON, M. P. et al. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. **Nat Rev Neurosci**, v. 19, n. 2, p. 63-80, Feb 2018.
- MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5-12, 2001.
- MCNELIS, J. C.; OLEFSKY, J. M. Macrophages, immunity, and metabolic disease. **Immunity**, v. 41, n. 1, p. 36-48, Jul 2014.
- MILES-CHAN, J. L.; DULLOO, A. G.; SCHUTZ, Y. Fasting substrate oxidation at rest assessed by indirect calorimetry: is prior dietary macronutrient level and composition a confounder? **Int J Obes (Lond)**, v. 39, n. 7, p. 1114-7, Jul 2015.
- MORO, T. et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. **J Transl Med**, v. 14, n. 1, p. 290, 10 2016.

NILSON, E. A. F.; ANDRADE, R. D. C. S.; DE BRITO, D. A.; DE OLIVEIRA, M. L. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Rev Panam Salud Publica**, 44, p. e32, 2020.

NOROUZY, A. et al. Effect of fasting in Ramadan on body composition and nutritional intake: a prospective study. **J Hum Nutr Diet**, v. 26 Suppl 1, p. 97-104, Jul 2013.

OISHI, Y.; MANABE, I. Integrated regulation of the cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 43, n. 3, p. 294-303, Mar 2016.

PANDA, S. Circadian physiology of metabolism. **Science**, v. 354, n. 6315, p. 1008-1015, 11 2016.

PEDERSEN, S. D. Metabolic complications of obesity. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 27, n. 2, p. 179-93, Apr 2013.

PEEKE, P. M.; GREENWAY, F. L.; BILLES, S. K.; ZHANG, D. et al. Effect of time restricted eating on body weight and fasting glucose in participants with obesity: results of a randomized, controlled, virtual clinical trial. **Nutr Diabetes**, 11, n. 1, p. 6, 01 2021.

POTTER, G. D. et al. Nutrition and the circadian system. **Br J Nutr**, v. 116, n. 3, p. 434-42, Aug 2016.

PUREZA, I. R. O. M.; MELO, I. S. V.; MACENA, M. L.; PRAXEDES, D. R. S. et al. Acute effects of time-restricted feeding in low-income women with obesity placed on hypoenergetic diets: Randomized trial. **Nutrition**, 77, p. 110796, 09 2020.

RAYNOR, H. A.; CHAMPAGNE, C. M. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. **J Acad Nutr Diet**, v. 116, n. 1, p. 129-47, Jan 2016.

REGMI, P.; HEILBRONN, L. K. Time-Restricted Eating: Benefits, Mechanisms, and Challenges in Translation. **iScience**, 23, n. 6, p. 101161, Jun 2020.

REILLY, S. M.; SALTIEL, A. R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. **Nat Rev Endocrinol**, v. 13, n. 11, p. 633-643, Nov 2017.

RBEIRO, D. E.; SANTIAGO, A. F.; ABREU W. C. Continuous energy restriction (CER) plus 16/8 time-restricted feeding improve body composition and metabolic parameters in overweight and obese, but no more than CER alone. **Nutrition and Healthy Aging**, 6, n. 2, p. 147-156, Jul 2021.

ROENNEBERG, T.; MERROW, M. The Circadian Clock and Human Health. **Curr Biol**, v. 26, n. 10, p. R432-43, 05 2016.

ROTHMAN, S. M. et al. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1264, p. 49-63, Aug 2012.

SEIMON, R. V. et al. Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. **Mol Cell Endocrinol**, v. 418 Pt 2, p. 153-72, Dec 2015.

SHERMAN, H. et al. Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. **FASEB J**, v. 26, n. 8, p. 3493-502, Aug 2012.

SLEIMAN, S. F. et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. **Elife**, v. 5, 06 2016.

STOCKMAN, M. C. et al. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? **Curr Obes Rep**, v. 7, n. 2, p. 172-185, Jun 2018.

TINSLEY, G. M.; LA BOUNTY, P. M. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. **Nutr Rev**, v. 73, n. 10, p. 661-74, Oct 2015.

VARADY, K. A. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss? **Obes Rev**, v. 12, n. 7, p. e593-601, Jul 2011.

VENEGAS-BORSELLINO, C.; SONIKPREET; MARTINDALE, R. G. From Religion to Secularism: the Benefits of Fasting. **Curr Nutr Rep**, Jul 2018.

WAN, R. et al. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. **J Neurochem**, v. 129, n. 4, p. 573-80, May 2014.

WEIR, J. B. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. **J Physiol**, v. 109, n. 1-2, p. 1-9, Aug 1949.

WESTERTERP, K. R. Metabolic adaptations to over--and underfeeding--still a matter of debate? **Eur J Clin Nutr**, v. 67, n. 5, p. 443-5, May 2013.

WHO. World Health Organization. Obesity and Overweight. 2021. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.

WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. 256p.

WHO. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio, Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization, 2011. 39p.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “**Efeito do jejum sobre as respostas metabólica e inflamatória de indivíduos magros e obesos**”. O estudo tem como objetivo determinar o impacto do jejum no metabolismo, respostas inflamatórias, peso e composição corporal de indivíduos com e sem obesidade.

Durante a pesquisa, serão propostos dois tipos de intervenção: aguda (Protocolo I) e crônica (Protocolo II). Você poderá participar dos dois protocolos ou apenas de um, dependendo dos critérios de inclusão.

Protocolo I: Ocorrerá em um único dia e será aplicado um questionário estruturado para obtenção de dados de saúde e relacionados ao consumo alimentar, além de avaliação antropométrica (peso, altura, circunferência da cintura e do quadril), composição corporal, gasto energético de repouso, pressão arterial e coleta de sangue. Você será orientado a ingerir uma refeição específica para interromper o jejum noturno de 10h e retornar para suas atividades de vida diárias logo em seguida. Você deverá voltar ao ambulatório 10 horas depois para repetição dos mesmos procedimentos realizados no primeiro momento no intuito de avaliar o efeito do jejum realizado. Será disponibilizada uma refeição ao final do protocolo.

Protocolo II: Ocorrerá em cinco encontros, sendo o primeiro o atendimento inicial, o segundo 7 dias após para entrega do plano alimentar e mais três retornos 15, 30 e 60 dias depois da entrega do plano. Os atendimentos consistirão na aplicação de questionário estruturado para obtenção de dados de saúde e relacionados ao consumo alimentar, além de avaliação antropométrica (peso, altura, circunferência da cintura e do quadril), composição corporal, gasto energético de repouso, pressão arterial e coleta de sangue. Você será aleatoriamente sorteado para um dos três grupos da pesquisa: plano alimentar com restrição calórica mas sem restrição de horários de alimentação, plano alimentar com restrição calórica e restrição de 8h de alimentação (12h às 20h) e plano alimentar com restrição calórica e restrição de 8h de alimentação (8h às 16h).

Existem alguns inconvenientes em relação à pesquisa, como a necessidade de deslocamento até o local do atendimento, possíveis desconfortos relacionados a manutenção do jejum, constrangimento no preenchimento dos questionários, defeitos ou falhas nos equipamentos poderão ocorrer, no entanto, todos os recursos necessários para a minimização desses impactos serão utilizados. Você poderá sentir um formigamento passageiro na pele durante o uso do aparelho bioimpedância que passa uma corrente elétrica de baixa intensidade para avaliar a quantidade de gordura e de músculo do corpo, porém não sentirá dor. Existe também a possibilidade de você sentir desconforto durante a coleta de sangue, porém esse procedimento será realizado por profissional treinado, respeitando as regras de higiene e cuidados com você.

Sua participação ajudará os profissionais a entenderem melhor o metabolismo e os processos de inflamação que acontecem no corpo após diferentes modalidades de jejum, podendo assim colaborar no desenvolvimento de estratégias efetivas no manejo do excesso de peso.

A participação no estudo é voluntária, não revertendo em benefícios pessoais aos colaboradores. Além disso, frisamos que a qualquer momento você poderá se retirar do estudo sem que isso lhe cause qualquer tipo de prejuízo. Aos participantes fica assegurado o direito de interromper a sua participação a qualquer momento, sem nenhum ônus (custo) e é garantido o anonimato, ou seja, dados que possam identificar o participante não serão divulgados. Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Consentimento:

Eu, _____
 _____ declaro que tive a oportunidade de esclarecer todas as dúvidas em relação à pesquisa, bem como aos objetivos nela propostos. Portanto, concordo em participar do estudo na qualidade de voluntário(a) e autorizo a divulgação dos dados por mim fornecidos desde que assegurado o meu direito à preservação de identidade. Este documento foi elaborado em duas vias que serão assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Assinale um X para identificar qual protocolo você vai participar:

Protocolo I

Protocolo II

 Assinatura do(a) participante

 Assinatura do aluno de pós-graduação

 Assinatura do pesquisador responsável

O projeto acima referido foi discutido e explicado ao participante, com linguagem clara, acessível e apropriada. Asseguro todos os direitos a ele reservado segundo os princípios éticos de pesquisa e deixo à disposição do participante meu endereço eletrônico e telefone, bem como o do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais a fim de facilitar o contato para esclarecimento de questões éticas e, quando necessário, a suspensão de sua participação no estudo.

Gabriela Barbosa Pires Fagundes (doutoranda)/ gabrielabps@gmail.com; Jenneffer Rayane Braga Tibães (mestranda)/ jennefferbt@gmail.com; Profa. Dra. Adaliene Versiani Matos Ferreira/ adaliene@gmail.com (pesquisadora responsável).

Comitê de Ética em Pesquisa (31) 3409-4592 - Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II-2º andar – Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte – MG – Brasil CEP: 31270-901

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

APÊNDICE B – PRONTUÁRIO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESCOLA DE ENFERMAGEM - DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

Av. Alfredo Balena, 190 - Sala 120 - Telefax: (031) 3409.9836

Caixa Postal: 1556 - CEP.: 30.130-100 Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil

Ficha de Consulta: Ambulatório de Nutrição – Obesidade

1ª consulta: ____/____/____

1) IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Número: _____
 Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Profissão: _____
 Estado Civil: () Solteira () Casada/União estável () Divorciada () Viúva
 Trabalho: () Sim () Não Renda familiar (SM): _____ Nº de dependentes: ____
 Filhos: () Não () Sim: _____
 Escolaridade: () Analfabeta () Fund. Incompleto () Fund. Completo () Médio Incompleto
 () Médio Completo () Superior Completo ____ () Superior Incompleto ____ () Pós-graduação ____
 Anos completos de estudo: _____
 Telefone de contato: _____ E-mail: _____

2) DADOS DE SAÚDE

Categoria	Descrição do problema	Score
Coração		
Vascular		
Hematopoiético		
Respiratório		
Olhos, ouvido, nariz, garganta e laringe		
Parte superior do TGI		
Parte inferior do TGI		
Fígado		
Rim		
Genito-urinário		
Musculoesquelético / Tegumento		
Neurológico		
Endócrino / Metabólico / Mama		
Doenças psiquiátricas		
Número total de categorias		
Número total de score		
Score total / número total de categorias		
Número de categorias de nível 3 de gravidade		
Número de categorias de nível 4 de gravidade		

2.1. Hábito intestinal:

	Normal	Obstipação	Diarreia	Frequência
1ª C				
1º R				
2º R				
3º R				
4º R				
5º R				
6º R				

2.2. Medicação atual:

	Sim				Não
	Medicamento	Dose	Frequência	Motivo	
1ª C					

2.3. Você consome bebida alcoólica? () Não () Sim

	S	N
Alguma vez o (a) senhor (a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou parar de beber?		
As pessoas o (a) aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebida alcoólica?		
O (a) senhor(a) se sente chateado(a) consigo mesmo(a) pela maneira como costuma tomar bebidas alcoólicas?		
Costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca?		
Total		

2.4. Você fuma: () Não () Sim

2.5. Atividades

Descrição das atividades	1ª C	1º R	2º R	3º R	4º R	5º R	6º R
Hora de dormir							
Hora levantar							
Atividades assentadas TV							
Leitura							
Computador							
Deslocamento a pé							
Alimentação, banho							
Ativ doméstica							
Exercícios físicos							
Outros:							

3) DADOS NUTRICIONAIS

3.1 Quantas refeições você faz por dia? () ___:___ Café da manhã () ___:___ Lanche da manhã
 () ___:___ Almoço () ___:___ Lanche da tarde () ___:___ Jantar () ___:___ Ceia
 Outra (s): () ___:___ _____ () ___:___ _____ () ___:___ _____

3.2 Local onde realiza as grandes refeições: _____

Local onde realiza as pequenas refeições: _____

Se em casa, quem realiza o preparo das refeições: _____

3.3 Aversões alimentares: _____

3.4. RECORDATÓRIO DE 24 HORAS

Refere-se a qual dia da semana? () Domingo () 2ª () 3ª () 4ª () 5ª () 6ª () Sábado

Refeição	Alimento/ Preparação	Quantidade	OBS:
Desjejum ____:____			
Colação ____:____			
Almoço ____:____			
Lanche da Tarde ____:____			
Jantar ____:____			
Ceia ____:____			

Houve “beliscos” durante o dia? () Não () Sim, qual alimento? _____

3.5. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

DADOS	1ºC	1ºR	2ºR	3ºR	4ºR	5ºR	6ºR
Peso atual (kg)							
Altura (m)							
IMC (kg/m ²)							
CC (cm)							
CA (cm)							
CQ (cm)							
RCQ							
RCE							
Resistência							
Reactância							
Gordura corporal (kg)							
Gordura corporal (%)							
M. magra (kg)							
M. magra (%)							
Água corporal (L)							
Água corporal (%)							
PA sistólica							
PA diastólica							
Frequência cardíaca							
TMR (calorimetria)							
VO ₂							
VCO ₂							
R							
Coleta de sangue							
Registro alimentar							
Termo adesão							

APÊNDICE C – REGISTRO ALIMENTAR DE TRÊS DIAS

REGISTRO ALIMENTAR DE TRÊS DIAS

Nome: _____

Preencha o registro e traga para o próximo retorno agendado. O preenchimento cuidadoso desse registro é fundamental para avaliação mais precisa da sua alimentação.

Para preencher o registro, anote tudo o que foi consumido (alimentos e bebidas) no dia em questão com o maior detalhamento possível:

- Anote o horário da refeição;
- Se o alimento for industrializado, anote a marca;
- Quantidades detalhadas em gramas ou medida caseira: ex.: 1 ponta de faca de manteiga (ou 1 colher de chá de manteiga); 1 copo americano na risca de leite integral (ou desnatado, por exemplo), 1 copo duplo cheio de suco de laranja natural com 1 colher de chá rasa de açúcar, 1 colher de servir rasa de arroz, 4 folhas médias de alface com cinco gotas de azeite normal;
- **Escolha dois dias de semana e um dia de final de semana.**

Se possível, preencha o registro logo após finalizar a refeição para evitar esquecimentos.

Exemplos de colheres:

Colher de café | Colher de chá | Colher de sobremesa | Colher de sopa | Colher de servir

Pegador | Escumadeira | Concha

Exemplos de copos/xícaras:

Copo/Xícara de café | Copo americano | Copo duplo | Xícara de chá

Exemplos de detalhamentos:

Colher, xícara: cheia, nivelada ou rasa

Fatia/peça/idade (bolos, frutas, carne...): pequeno, médio e grande

Refere-se a qual dia da semana? () Domingo () 2ª () 3ª () 4ª () 5ª () 6ª () Sábado

1º DIA – DATA: ____ / ____ / ____			
Refeição	Alimento/ Preparação	Quantidade	OBS:
Desjejum ____:____			
Colação ____:____			
Almoço ____:____			
Lanche da Tarde ____:____			
Jantar ____:____			
Ceia ____:____			

Houve “beliscos” durante o dia? () Não () Sim, qual alimento? _____

Refere-se a qual dia da semana? () Domingo () 2ª () 3ª () 4ª () 5ª () 6ª () Sábado

2º DIA – DATA: ____/____/____			
Refeição	Alimento/ Preparação	Quantidade	OBS:
Desjejum ____:____			
Colação ____:____			
Almoço ____:____			
Lanche da Tarde ____:____			
Jantar ____:____			
Ceia ____:____			

Houve “beliscos” durante o dia? () Não () Sim, qual alimento? _____

Refere-se a qual dia da semana? () Domingo () 2ª () 3ª () 4ª () 5ª () 6ª () Sábado

3º DIA – DATA: ____/____/____			
Refeição	Alimento/ Preparação	Quantidade	OBS:
Desjejum ____:____			
Colação ____:____			
Almoço ____:____			
Lanche da Tarde ____:____			
Jantar ____:____			
Ceia ____:____			

Houve “beliscos” durante o dia? () Não () Sim, qual alimento? _____

ANEXO A – ESCALA DE PERCEPÇÃO DO ESTRESSE (PSS-14)

Instrução: Para cada questão, pedimos que indique com que frequência se sentiu ou pensou de determinada maneira, **durante o último mês**. Apesar de algumas perguntas serem parecidas, existem diferenças entre elas e deve responder a cada uma como perguntas separadas. Responda de forma rápida e espontânea. Para cada questão indique, com uma cruz (X), a alternativa que melhor se ajusta à sua situação.

	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Frequentemente	Muito frequente
1. Neste último mês, com que frequência você tem ficado triste por causa de algo que aconteceu inesperadamente?					
2. Neste último mês, com que frequência você tem se sentido incapaz de controlar as coisas importantes em sua vida?					
3. Neste último mês, com que frequência você tem se sentido nervoso e “estressado”?					
4. Neste último mês, com que frequência você tem tratado com sucesso dos problemas difíceis da vida?					
5. Neste último mês, com que frequência você tem sentido que está lidando bem as mudanças importantes que estão ocorrendo em sua vida?					
6. Neste último mês, com que frequência você tem se sentido confiante na sua habilidade de resolver problemas pessoais?					
7. Neste último mês, com que frequência você tem sentido que as coisas estão acontecendo de acordo com a sua vontade?					
8. Neste último mês, com que frequência você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer?					
9. Neste último mês, com que frequência você tem conseguido controlar as irritações em sua vida?					
10. Neste último mês, com que frequência você tem sentido que as coisas estão sob o seu controle?					
11. Neste último mês, com que frequência você tem ficado irritado porque as coisas que acontecem estão fora do seu controle?					
12. Neste último mês, com que frequência você tem se encontrado pensando sobre as coisas que deve fazer?					
13. Neste último mês, com que frequência você tem conseguido controlar a maneira como gasta seu tempo?					
14. Neste último mês, com que frequência você tem sentido que as dificuldades se acumulam a ponto de você acreditar que não pode superá-las?					
	0	1	2	3	4

ANEXO B – INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK - BAI

Nome: _____ Data: ____ / ____ / ____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

ANEXO C - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK - BDI

Nome: _____ Data: ____/____/____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar

6	<p>0 Não acho que esteja sendo punido</p> <p>1 Acho que posso ser punido</p> <p>2 Creio que vou ser punido</p> <p>3 Acho que estou sendo punido</p>	12	<p>0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas</p> <p>1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar</p> <p>2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas</p> <p>3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas</p>
13	<p>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</p> <p>1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</p> <p>2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</p> <p>3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões</p>	18	<p>0 O meu apetite não está pior do que o habitual</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite</p>
14	<p>0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3 Acredito que pareço feio</p>	19	<p>0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>
15	<p>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>	20	<p>0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p>
16	<p>0 Consigo dormir tão bem como o habitual</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p>	21	<p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
17	<p>0 Não fico mais cansado do que o habitual</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>		

ANEXO D - ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA

ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA BES (*BINGE EATING SCALE*)

Autores: Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. (1982).
Tradutores: Freitas S, Appolinario JC. (2001).

Nome: _____ **Data:** ____/____/____

Lista de verificação dos hábitos alimentares

Instruções:

Você encontrará abaixo grupos de afirmações numeradas. Leia todas as afirmações em cada grupo e marque, nesta folha, aquela que melhor descreve o modo como você se sente em relação aos problemas que tem para controlar seu comportamento alimentar.

1

- () 1. Eu não me sinto constrangido(a) com o meu peso ou o tamanho do meu corpo quando estou com outras pessoas.
- () 2. Eu me sinto preocupado(a) em como pareço para os outros, mas isto, normalmente, não me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
- () 3. Eu fico mesmo constrangido(a) com a minha aparência e o meu peso, o que me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
- () 4. Eu me sinto muito constrangido(a) com o meu peso e, freqüentemente, sinto muita vergonha e desprezo por mim mesmo(a). Tento evitar contatos sociais por causa desse constrangimento.

2

- () 1. Eu não tenho nenhuma dificuldade para comer devagar, de maneira apropriada.
- () 2. Embora pareça que eu devore os alimentos, não acabo me sentindo empanturrado(a) por comer demais.
- () 3. Às vezes tendo a comer rapidamente, sentindo-me então desconfortavelmente cheio(a) depois.
- () 4. Eu tenho o hábito de engolir minha comida sem realmente mastigá-la. Quando isto acontece, em geral me sinto desconfortavelmente empanturrado(a) por ter comido demais.

3

- () 1. Eu me sinto capaz de controlar meus impulsos para comer, quando eu quero.
- () 2. Eu sinto que tenho falhado em controlar meu comportamento alimentar mais do que a média das pessoas.
- () 3. Eu me sinto totalmente incapaz de controlar meus impulsos para comer. () 4. Por me sentir tão incapaz de controlar meu comportamento alimentar, entro em desespero tentando manter o controle.

4

- () 1. Eu não tenho o hábito de comer quando estou chateado(a).
- () 2. Às vezes eu como quando estou chateado(a) mas, freqüentemente, sou capaz de me ocupar e afastar minha mente da comida.
- () 3. Eu tenho o hábito regular de comer quando estou chateado(a) mas, de vez em quando, posso usar alguma outra atividade para afastar minha mente da comida.
- () 4. Eu tenho o forte hábito de comer quando estou chateado(a). Nada parece me ajudar a parar com esse hábito.

5

- () 1. Normalmente quando como alguma coisa é porque estou fisicamente com fome.
- () 2. De vez em quando como alguma coisa por impulso, mesmo quando não estou realmente com fome.
- () 3. Eu tenho o hábito regular de comer alimentos que realmente não aprecio para satisfazer uma sensação de fome, mesmo que fisicamente eu não necessite de comida.
- () 4. Mesmo que não esteja fisicamente com fome, tenho uma sensação de fome em minha boca que somente parece ser satisfeita quando eu como um alimento, tipo um sanduíche, que enche a minha boca. Às vezes, quando eu como o alimento para satisfazer minha "fome na boca", em seguida eu o cuspo, assim não ganharei peso.

6

- () 1. Eu não sinto qualquer culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.
- () 2. De vez em quando sinto culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.
- () 3. Quase o tempo todo sinto muita culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.

7

- () 1. Eu não perco o controle total da minha alimentação quando estou em dieta, mesmo após períodos em que como demais.
- () 2. Às vezes, quando estou em dieta e como um alimento proibido, sinto como se tivesse estragado tudo e como ainda mais.
- () 3. Freqüentemente, quando como demais durante uma dieta, tenho o hábito de dizer para mim mesmo(a): "agora que estraguei tudo, porque não irei até o fim". Quando isto acontece, eu como ainda mais.
- () 4. Eu tenho o hábito regular de começar dietas rigorosas por mim mesmo(a), mas quebro as dietas entrando numa compulsão alimentar. Minha vida parece ser "uma festa" ou "um morrer de fome".

8

- () 1. Eu raramente como tanta comida a ponto de me sentir desconfortavelmente empanturrado(a) depois.
- () 2. Normalmente, cerca de uma vez por mês, como uma tal quantidade de comida que acabo me sentindo muito empanturrado(a).
- () 3. Eu tenho períodos regulares durante o mês, quando como grandes quantidades de comida, seja na hora das refeições, seja nos lanches.
- () 4. Eu como tanta comida que, regularmente, me sinto bastante desconfortável depois de comer e, algumas vezes, um pouco enjoado(a).

9

- () 1. Em geral, minha ingestão calórica não sobe a níveis muito altos, nem desce a níveis muito baixos.
- () 2. Às vezes, depois de comer demais, tento reduzir minha ingestão calórica para quase nada, para compensar o excesso de calorias que ingeri.
- () 3. Eu tenho o hábito regular de comer demais durante a noite. Parece que a minha rotina não é estar com fome de manhã, mas comer demais à noite.
- () 4. Na minha vida adulta tenho tido períodos, que duram semanas, nos quais praticamente me mato de fome. Isto se segue a períodos em que como demais. Parece que vivo uma vida de "festa" ou de "morrer de fome".

#10

- () 1. Normalmente eu sou capaz de parar de comer quando quero. Eu sei quando "já chega".
- () 2. De vez em quando, eu tenho uma compulsão para comer que parece que não posso controlar.
- () 3. Freqüentemente tenho fortes impulsos para comer que parece que não sou capaz de controlar, mas, em outras ocasiões, posso controlar meus impulsos para comer.
- () 4. Eu me sinto incapaz de controlar impulsos para comer. Eu tenho medo de não ser capaz de parar de comer por vontade própria.

#11

- () 1. Eu não tenho problema algum para parar de comer quando me sinto cheio(a).
- () 2. Eu, normalmente, posso parar de comer quando me sinto cheio(a) mas, de vez em quando, comer demais me deixa desconfortavelmente empanturrado(a).
- () 3. Eu tenho um problema para parar de comer uma vez que eu tenha começado e, normalmente, sinto-me desconfortavelmente empanturrado(a) depois que faço uma refeição.
- () 4. Por eu ter o problema de não ser capaz de parar de comer quando quero, às vezes tenho que provocar o vômito, usar laxativos e/ou diuréticos para aliviar minha sensação de empanturramento.

#12

- () 1. Parece que eu como tanto quando estou com os outros (reuniões familiares, sociais), como quando estou sozinho(a).
- () 2. Às vezes, quando eu estou com outras pessoas, não como tanto quanto eu quero comer porque me sinto constrangido(a) com o meu comportamento alimentar.
- () 3. Frequentemente eu como só uma pequena quantidade de comida quando outros estão presentes, pois me sinto muito embaraçado(a) com o meu comportamento alimentar.
- () 4. Eu me sinto tão envergonhado(a) por comer demais que escolho horas para comer demais quando sei que ninguém me verá. Eu me sinto como uma pessoa que se esconde para comer.

#13

- () 1. Eu faço três refeições ao dia com apenas um lanche ocasional entre as refeições.
- () 2. Eu faço três refeições ao dia mas, normalmente, também lanchos entre as refeições.
- () 3. Quando eu faço lanches pesados, tenho o hábito de pular as refeições regulares.
- () 4. Há períodos regulares em que parece que eu estou continuamente comendo, sem refeições planejadas.

#14

- () 1. Eu não penso muito em tentar controlar impulsos indesejáveis para comer.
- () 2. Pelo menos, em algum momento, sinto que meus pensamentos estão "pré-ocupados" com tentar controlar meus impulsos para comer.
- () 3. Frequentemente, sinto que gasto muito tempo pensando no quanto comi ou tentando não comer mais.
- () 4. Parece, para mim, que a maior parte das horas que passo acordado(a) estão "pré-ocupadas" por pensamentos sobre comer ou não comer. Sinto como se eu estivesse constantemente lutando para não comer.

#15

- () 1. Eu não penso muito sobre comida.
- () 2. Eu tenho fortes desejos por comida, mas eles só duram curtos períodos de tempo.
- () 3. Há dias em que parece que eu não posso pensar em mais nada a não ser comida.
- () 4. Na maioria dos dias, meus pensamentos parecem estar "pré-ocupados" com comida. Sinto como se eu vivesse para comer.

#16

- () 1. Eu normalmente sei se estou ou não fisicamente com fome. Eu como a porção certa de comida para me satisfazer.
- () 2. De vez em quando eu me sinto em dúvida para saber se estou ou não fisicamente com fome. Nessas ocasiões é difícil saber quanto eu deveria comer para me satisfazer.
- () 3. Mesmo que se eu pudesse saber quantas calorias eu deveria ingerir, não teria idéia alguma de qual seria a quantidade "normal" de comida para mim.

DOUTORADO SANDUÍCHE

O doutorado sanduíche foi realizado no laboratório do grupo de pesquisa francês *Nutriomics*, liderado pela Dr. Karine Clément e vinculado a *Université Pierre et Marie Curie* (UPMC), no período de novembro de 2018 a outubro de 2019, por meio do projeto CAPES-COFECUB “Papel do Receptor do Fator de Ativação Plaquetária na Obesidade e Complicações Metabólicas”. O objetivo principal desse projeto é investigar a atuação do fator de ativação plaquetária (*platelet-activating factor* – PAF) em compartimentos específicos, hematopoiéticos ou não hematopoiéticos, em animais com obesidade induzida por dieta.

Paralelamente, foram desenvolvidos outros subprojetos em colaboração com o grupo francês, que envolvem o remodelamento do tecido adiposo. As principais atividades executadas durante o doutorado sanduíche relacionaram-se ao subprojeto “Estratégia anti-fibrótica no tecido adiposo para a melhora metabólica no contexto da obesidade”. Os principais experimentos foram realizados em culturas de células. Os objetivos foram: (i) investigar os mecanismos celulares envolvidos no desenvolvimento da fibrose no tecido adiposo durante o ganho de peso; (ii) avaliar os efeitos diretos das drogas Celecoxib (anti-inflamatório) e Nintedanib (antifibrótico) em progenitores do tecido adiposo. Para isso, foram utilizadas células da fração do estroma vascular (*stromal vascular fraction* – SVF) do tecido adiposo epididimal de camundongos C3H sem obesidade e células do tecido adiposo omental de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.

A SVF derivada do tecido adiposo constitui uma população celular heterogênea, composta principalmente por fibroblastos, células mesenquimais, pré-adipócitos, células endoteliais, células T e macrófagos. Após o isolamento dessa fração, as células foram incubadas em placas por 72 horas e as seguintes condições foram utilizadas: 1) veículo (controle); 2) veículo + meio condicionado (MC); 3) MC + Nintedanib; 4) MC + Celecoxib; 5) MC + Nintedanib + Celecoxib. O meio foi condicionado por tecido adiposo epididimal oriundo de camundongos C3H obesos, que receberam dieta rica em gordura.

Os resultados encontrados demonstraram que a adição dos medicamentos na cultura de células do estroma vascular do tecido adiposo, tanto de camundongos C3H quanto de humanos com obesidade, foi capaz de diminuir a expressão de genes

relacionados ao desenvolvimento de fibrose e de inflamação nesse tecido. Esse resultado foi especialmente acentuado quando as duas drogas foram utilizadas em associação.

No final do período do doutorado sanduíche, iniciou-se novo protocolo de cultura de células, com adição de novos medicamentos, o Salsalato (anti-inflamatório) e Imatinibe (antifibrótico). Apenas um experimento inicial foi realizado, com resultados promissores similares aos encontrados com o uso dos outros dois medicamentos.

Os resultados desses experimentos contribuíram para a elaboração de um artigo que em breve será enviado para publicação: *Controlling the fibrogenic activity of adipose tissue-derived progenitors to improve obesity-related insulin resistance* – Autores: Christine Rouault, Ana Silveira, Jaqueline Pereira, Gabriela Barbosa, Cindy Rose, Jean Debédát, Sebastien Dussaud, Fatiah Merabtene, Marc Ambrosini, Véronique Peloux, Judith Aaron, Christine Poitou, Laurent Genser, Adaliene Ferreira, Emmanuel L Gautier, Karine Clément, Geneviève Marcelin.