

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Enfermagem
Programa de Pós-graduação em Nutrição e Saúde

Wagner Alessandro dos Reis

**EFEITO DO JEJUM NO PERÍODO ATIVO SOBRE AS RESPOSTAS
METABÓLICAS E INFLAMATÓRIAS EM MULHERES EUTRÓFICAS E COM
OBESIDADE**

Belo Horizonte

2022

Wagner Alessandro dos Reis

**EFEITO DO JEJUM NO PERÍODO ATIVO SOBRE AS RESPOSTAS
METABÓLICAS E INFLAMATÓRIAS EM MULHERES EUTRÓFICAS E COM
OBESIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Adaliene Versiani Matos Ferreira

Belo Horizonte

2022

Reis, Wagner Alessandro dos.

R375e Efeito do jejum no período ativo sobre as respostas metabólicas e inflamatórias em mulheres eutróficas e com obesidade [recursos eletrônicos]. / Wagner Alessandro dos Reis. - - Belo Horizonte: 2022.

81f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Adaliene Versiani Matos Ferreira.

Área de concentração: Nutrição e Saúde.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Jejum. 2. Obesidade. 3. Metabolismo. 4. Inflamação. 5. Dissertação Acadêmica. I. Ferreira, Adaliene Versiani Matos. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. III. Título.

NLM: WB 420



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESCOLA DE ENFERMAGEM
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

ATA DE NÚMERO 85 (OITENTA E CINCO) DA SESSÃO DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA DISSERTAÇÃO APRESENTADA PELO CANDIDATO WAGNER ALESSANDRO DOS REIS PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

Aos 30 (trinta) dias do mês de novembro de dois mil e vinte e dois, às 14:00 horas, realizou-se por videoconferência, a sessão pública para apresentação e defesa da dissertação "EFEITO DO JEJUM NO PERÍODO ATIVO SOBRE AS RESPOSTAS METABÓLICAS E INFLAMATÓRIAS DE MULHERES EUTRÓFICAS E COM OBESIDADE", do aluno **Wagner Alessandro dos Reis**, candidato ao título de "Mestre em Nutrição e Saúde", linha de pesquisa "Nutrição Clínica e Experimental". A Comissão Examinadora foi constituída pelas professoras doutoras Adaliene Versiani Matos Ferreira e Marina Chaves de Oliveira, e pela Doutora Gabriela Barbosa Pires Fagundes, sob a presidência da primeira. Abrindo a sessão, a Senhora Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

APROVADO;

APROVADO COM AS MODIFICAÇÕES CONTIDAS NA FOLHA EM ANEXO;

REPROVADO.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Senhora Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Mateus Gomes Pedrosa, Secretário do Colegiado de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 30 de novembro de 2022.

Prof^a. Dr^a. Adaliene Versiani Matos Ferreira
Orientadora (UFMG)

Prof^a. Dr^a. Marina Chaves de Oliveira

Membro Titular (UFMG)

Dr^a. Gabriela Barbosa Pires Fagundes
Membro Titular (UFMG)

Mateus Gomes Pedrosa
Secretário do Colegiado de Pós-Graduação



Documento assinado eletronicamente por **Marina Chaves de Oliveira, Professora do Magistério Superior**, em 13/12/2022, às 10:12, 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, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 13/12/2022, às 11:38, 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 **Gabriela Barbosa Pires Fagundes, Usuária Externa**, em 14/12/2022, às 07:58, 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 **Mateus Gomes Pedrosa, Assistente em Administração**, em 14/12/2022, às 08:51, 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?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1953065** e o código CRC **26C181A6**.

Dedico este trabalho à minha família e a todos os amigos que estiveram ao meu lado durante essa minha trajetória acadêmica.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me conduzir e me abençoar durante toda essa trajetória.

À minha família, pai, mãe (*in memoriam*), irmãos e sobrinhos, por estarem sempre do meu lado, mesmo nas ausências constantes.

Aos meus amigos, que são especiais, por me apoiarem, incentivarem sempre e por acreditaram em mim.

Aos amigos da faculdade Anhanguera Belo Horizonte – Unidade Timbiras, professores e alunos, pelo incentivo e cooperação em todos os momentos, principalmente nas horas que mais precisei, em especial às professoras Dra. Alessandra Lovato, Dra. Aline Teixeira e Dra. Renata Passos.

Aos amigos e professores da VP Centro de Nutrição Funcional, pelos 10 anos de amizade e parceria profissional e por todo companheirismo, ensinamentos, incentivos e motivações, em especial às queridas Ma. Valéria Paschoal e Dra. Natália Marques e aos queridos Dr. Gustavo Barbosa, Me. Henrique Freire e Ricardo Sodré, por serem grandes inspiradores e incentivadores da minha trajetória profissional.

À professora Dra. Nathércia Percegoni, pela amizade, pela parceria profissional e por acreditar em mim e me apresentar à professora Adaliene para iniciar uma nova trajetória acadêmica.

À professora Dra. Adaliene Versiani Matos Ferreira, minha orientadora, pela confiança, pela disponibilidade, pelos ensinamentos que extrapolaram o ambiente acadêmico e científico e, principalmente, por ser uma referência profissional na pesquisa.

A todos os professores do programa de pós-graduação em Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), que contribuíram, responsabilmente, com minha formação acadêmica.

À Dra. Ana Maria dos Santos Rodrigues, por todo apoio durante a execução do projeto e por me auxiliar nas análises estatísticas dos dados.

À Ma. Jenneffer Rayane Braga Tibaes, por me permitir conduzir parte do seu projeto de pesquisa para atender as perspectivas da sua dissertação de mestrado.

À minha amiga Dra. Débora Romualdo Lacerda, por ter me auxiliado, desde o início, na construção do meu projeto de mestrado e que me levou à felicidade da aprovação.

Às queridas amigas Dra. Ana Letícia Malheiros Silveira e Dra. Gabriela Barbosa Pires Fagundes, por sempre estarem comigo, me ensinando, me conduzindo e por ajudarem de uma maneira muito importante na construção do meu trabalho.

A todos os membros do meu grupo de pesquisa, Imunometabolismo, pelos ensinamentos constantes, em especial à Ma. Jéssica Sales Ribeiro, por viver comigo muitos momentos ao longo dessa trajetória.

À minha amiga Karin Honorato, por sempre me ouvir, por me apoiar e incentivar, por me colocar “pra cima” e por estar sempre me enviando boas energias.

À Interteck Katal, pela doação dos kits de reagentes para determinação sanguínea do colesterol total e triglicérides.

A todas às voluntárias, participantes do estudo, pela confiança, disponibilidade e por acreditarem na pesquisa científica.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada.
Caminhando e semeando, no fim, terás o que colher”.

Cora Coralina

RESUMO

Introdução: o jejum tem sido usado como uma prática religiosa e médica por milhares de anos e atualmente para perda de peso, estando relacionado com a melhora do perfil metabólico e inflamatório em indivíduos com obesidade. **Objetivo:** investigar o efeito do jejum realizado durante o período ativo sobre as respostas metabólicas e inflamatórias em mulheres adultas eutróficas e com obesidade. **Métodos:** as mulheres (18 a 59 anos) foram divididas em grupo eutrofia (IMC de 18,5 a 24,9 kg/m²) e grupo obesidade (IMC \geq 35,0 kg/m²). Elas foram avaliadas após jejum noturno de 10 horas e após jejum no período ativo de 10 horas. Após o jejum noturno elas consumiram um desjejum padronizado. No primeiro momento, foi feita antropometria, avaliação da composição corporal e do gasto energético de repouso (GER), além de coleta de sangue. No segundo momento, uma nova coleta de sangue foi realizada. Para análise estatística foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** participaram do estudo 54 mulheres, sendo 29 do grupo eutrofia e 25 do grupo obesidade. Após o jejum no período ativo, houve redução da concentração de insulina e do HOMA-IR e aumento na concentração de AGL e corpos cetônicos tanto no grupo eutrofia quanto no grupo obesidade. Quanto aos mediadores da resposta inflamatória, a concentração de PCR após o jejum no período ativo não se modificou nos dois grupos, mas se manteve elevada nos tempos 1 e 2 no grupo obesidade em relação ao grupo eutrofia. Houve uma redução significativa de TNF- α somente no grupo eutrofia após o jejum no período ativo. No tempo 2, a concentração de TNF- α e de MCP-1 era maior significativamente no grupo obesidade. Não foram observadas alterações nas concentrações de IL-6, IL-10 e IL-18 após o jejum no período ativo em ambos os grupos. Considerando o tempo 2, houve correlação positiva entre AGL com insulina, corpos cetônicos e com HOMA-IR no grupo eutrofia e correlação positiva entre AGL e glicose no grupo obesidade. No grupo eutrofia foi observada correlação positiva de IL-6 com glicose, TNF- α com IL-18 e MCP-1, de IL-10 com IL-18 e de IL-18 com MCP-1 e negativa de MCP-1 com AGL. No grupo obesidade, houveram correlação positiva na concentração de IL-6 e glucagon, IL-10 e glucagon e IL-18 e HOMA-IR e negativa entre MCP-1 e glucagon. **Conclusão:** os resultados do presente trabalho demonstraram que o jejum no período ativo afetou o metabolismo da glicose e de lipídeos tanto nas mulheres eutróficas quanto nas mulheres com obesidade e reduziu a concentração sanguínea de TNF- α no grupo eutrofia. As concentrações de PCR, TNF- α e MCP-1 se mantiveram mais elevadas no grupo obesidade após a intervenção. Observa-se, portanto, que o jejum no período ativo promoveu alterações no perfil metabólico e inflamatório de mulheres com obesidade de maneira diferente das mulheres eutróficas e essa diferença pode ter relação, em parte, com a presença de RI e inflexibilidade metabólica nas mulheres com obesidade.

Palavras-chave: jejum; obesidade; metabolismo; inflamação.

ABSTRACT

Introduction: fasting has been used as a religious and medical practice for thousands of years and currently for weight loss, is related to the improvement of the metabolic and inflammatory profile in individuals with obesity. **Objective:** to investigate the effect of fasting during active periods on metabolic and inflammatory responses in adult eutrophic and women with obesity. **Methods:** women (18 to 59 years) were divided into the eutrophic group (BMI 18,5 to 24,9 kg/m²) and the obesity group (BMI ≥ 35,0 kg/m²). They were evaluated after a 10-hour overnight fasting and after a 10-hour active period of fasting. After night fasting they consumed a standardized breakfast. At the first moment, anthropometry, body composition, and resting energy expenditure (REE) were evaluated, and blood was drawn. In the second moment, a new blood sample was collected. For statistical analysis, a 5% significance level was adopted ($p < 0.05$). **Results:** 54 women participated in the study, 29 from the eutrophic group and 25 from the obesity group. After fasting in the active period, there was a reduction in insulin concentration and HOMA-IR and an increase in FFA and ketone body concentration in both eutrophic and obesity groups. As for the mediators of the inflammatory response, the concentration of CRP after fasting in the active period did not change in both groups but remained elevated in times 1 and 2 in the obesity group compared to the eutrophic group. There was a significant reduction of TNF- α only in the eutrophic group after fasting in the active period. At time 2, the concentration of TNF- α and MCP-1 was significantly higher in the obesity group. No changes were observed in the concentrations of IL-6, IL-10, and IL-18 after fasting in the active period in both groups. Considering time 2, there was a positive correlation between FFA with insulin, ketone bodies, and HOMA-IR in the eutrophic group and a positive correlation between FFA and glucose in the obesity group. In the eutrophic group, there was a positive correlation of IL-6 with glucose, TNF- α with IL-18 and MCP-1, IL-10 with IL-18, and of IL-18 with MCP-1, and a negative correlation of MCP-1 with FFA. In the obesity group, there were positive correlations between IL-6 and glucagon, IL-10 and glucagon, IL-18 and HOMA-IR, and negative correlations between MCP-1 and glucagon. **Conclusion:** the results of the present study showed that fasting during the active period affected glucose and lipid metabolism in both eutrophic and women with obesity and reduced the blood concentration of TNF- α in the eutrophic group. The concentrations of CRP, TNF- α and MCP-1 remained higher in the obesity group after the intervention. It is therefore observed that active-period fasting promoted changes in the metabolic and inflammatory profile of women with obesity differently from eutrophic women, and this difference may be related, in part, to the presence of IR and metabolic inflexibility in women with obesity.

Keywords: fasting; obesity; metabolism; inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Depósitos de tecido adiposo branco (TAB) em humanos.....	20
Figura 2 – Diferenças morfológicas entre os adipócitos do tecido adiposo branco (TAB), tecido adiposo bege e tecido adiposo marrom (TAM).....	21
Figura 3 – Tipos de adipócitos, sua distribuição e suas funções.....	21
Figura 4 – Delineamento experimental do estudo.....	39
Figura 5 – Fluxograma do estudo.....	42
Figura 6 – Efeito do jejum no período ativo sobre o metabolismo da glicose de mulheres eutróficas e com obesidade.....	43
Figura 7 – Efeito do jejum no período ativo sobre o metabolismo lipídico de mulheres eutróficas e com obesidade.....	45
Figura 8 – Variação média (Δ) do perfil metabólico de mulheres eutróficas e com obesidade submetidas a jejum no período ativo.....	48
Figura 9 – Variação percentual (Δ (%)) do perfil metabólico de mulheres eutróficas e com obesidade submetidas a jejum no período ativo.....	49
Figura 10 – Correlação entre as concentrações de AGL e glicose, de AGL e insulina, de AGL e HOMA-IR e de AGL e glucagon de mulheres eutróficas e com obesidade após jejum no período ativo.....	50
Figura 11 – Correlação entre as concentrações de AGL e corpos cetônicos de mulheres eutróficas e com obesidade após jejum no período ativo.....	51
Figura 12 – Efeito do jejum no período ativo sobre parâmetros inflamatórios de mulheres eutróficas e com obesidade.....	53
Figura 13 – Variação média (Δ) do perfil inflamatório de mulheres eutróficas e com obesidade submetidas a jejum no período ativo.....	56
Figura 14 – Variação percentual (Δ (%)) do perfil inflamatório de mulheres eutróficas e com obesidade submetidas a um jejum de 10 horas no período ativo.....	57
Figura 15 – Correlação entre parâmetros inflamatórios e metabólicos de mulheres eutróficas e com obesidade após o jejum ativo.....	59
Figura 16 – Correlação entre mediadores da resposta inflamatória de mulheres eutróficas e com obesidade após o jejum ativo.....	60
Figura 17 – Efeito do jejum no período ativo sobre as respostas metabólicas e inflamatórias de mulheres eutróficas e com obesidade.....	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Funções das principais moléculas sintetizadas pelo tecido adiposo (adipócitos, Fração Vascular Estromal (FVE) e macrófagos).....	22
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características das participantes do estudo.....	42
Tabela 2 – Efeito do jejum no período ativo sobre parâmetros metabólicos de mulheres eutróficas e com obesidade.....	44
Tabela 3 – Variação média (Δ) do perfil metabólico de mulheres eutróficas e com obesidade submetidas a jejum no período ativo.....	47
Tabela 4 – Correlação entre parâmetros metabólicos de mulheres eutróficas e com obesidade após o jejum no período ativo.....	49
Tabela 5 – Efeito do jejum no período ativo sobre parâmetros inflamatórios de mulheres eutróficas e com obesidade.....	52
Tabela 6 – Variação média (Δ) do perfil inflamatório de mulheres eutróficas e com obesidade submetidas a jejum no período ativo.....	55
Tabela 7 – Correlação entre parâmetros inflamatórios e metabólicos de mulheres eutróficas e com obesidade após o jejum ativo.....	58

LISTA DE SIGLAS

ADIPOQ	Gene da adiponectina
ADP	Adenosina difosfato
AG	Ácidos graxos
AGL	Ácidos graxos livres
AMP	Adenosina monofosfato
AMPK	<i>Adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
Apo A	Apolipoproteína A
Apo B	Apolipoproteína B
Apo B-100	Apolipoproteína B-100
ATP	Adenosina trifosfato
β -HB	β -hidroxibutirato
CC	Circunferência da cintura
CK	Ciclo de Krebs
CPT1	Carnitina palmitoil transferase 1
CT	Colesterol total
CTE	Cadeia transportadora de elétrons
CXCL-1	<i>Chemokine C-X-C motif ligand 1</i>
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DMP	Diferença média ponderada
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
FVE	Fração Vascular Estromal
GEE	<i>Generalized estimating equation</i>
GER	Gasto energético de repouso
GLUT4	<i>Glucose transporter type 4</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i>
IFN- γ	Interferon gama
IKK	<i>Inhibitor of nuclear factor-κB (IκB) kinase</i>
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-7	Interleucina 7
IL-10	Interleucina 10
IL-13	Interleucina 13
IL-18	Interleucina 18
IL-23	Interleucina 23
IL-33	Interleucina 33
IMC	Índice de Massa Corporal
IRS	<i>Insulin receptor substrates</i>
JAK-STAT	<i>Janus kinase/signal transducer and activator of transcription</i>
JDA	Jejum em dias alternados
JI	Jejum intermitente
JMDA	Jejum modificado em dias alternados
JNK	<i>c-Jun N-terminal kinase</i>
KATP	<i>ATP-sensitive potassium</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LPL	<i>Lipoprotein lipase</i>

LPS	Lipopolissacarídeo
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
MLG	Massa livre de gordura
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NRF1	<i>Nuclear respiratory factor 1</i>
NRF2	<i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>
p38 MAPK	<i>p38 mitogen-activated protein kinase</i>
PAF	<i>Platelet activating factor</i>
PAFR	<i>Platelet activating factor receptor</i>
PCR	Proteína C reativa
PDC	<i>Pyruvate dehydrogenase complex</i>
PDK2/4	<i>Pyruvate dehydrogenase kinase 2/4</i>
PGC-1 α	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma co-activator-1alpha</i>
PKB	<i>Protein kinase B</i>
PKC	<i>Protein kinase C</i>
PPAR- α	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor alpha</i>
PPAR- γ	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>
RCC	Restrição calórica contínua
RCQ	Relação cintura-quadril
RCI	Restrição calórica intermitente
RI	Resistência à insulina
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SM	Síndrome metabólica
SIRT1	<i>Sirtuin 1</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TAB	Tecido adiposo branco
TAM	Tecido adiposo marrom
TG	Triglicerídeos
TGF- β	<i>Transforming growth factor-beta</i>
Th1	<i>T-helper 1</i>
Th2	<i>T-helper 2</i>
TNF- α	<i>Tumour necrosis factor alpha</i>
TRF	<i>Time-restricted feeding</i>
UCP-1	<i>Uncoupling protein 1</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLDL	<i>Very-low-density lipoprotein</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Obesidade e o tecido adiposo como órgão endócrino	19
2.2 Alterações metabólicas e inflamatórias induzidas pela obesidade	23
2.3 Efeitos do jejum intermitente na perda de peso e nas alterações metabólicas e inflamatórias da obesidade	26
2.4 Efeitos do jejum no período ativo na composição corporal e nas respostas metabólicas e inflamatórias da obesidade	34
3 OBJETIVOS	37
3.1 Objetivo geral	37
3.2 Objetivos específicos	37
4 MÉTODOS	38
4.1 Caracterização do estudo	38
4.2 População de estudo	38
4.3 Cálculo amostral	38
4.4 Protocolo de estudo	39
4.4.1 Desjejum padronizado	40
4.4.2 Antropometria, composição corporal e gasto energético	40
4.4.3 Perfil bioquímico e inflamatório	40
4.5 Análise estatística	41
5 RESULTADOS	42
5.1 Efeito do jejum no período ativo sobre metabólitos circulantes	43
5.2 Efeito do jejum no período ativo sobre mediadores da resposta inflamatória	51
6 DISCUSSÃO	61
7 CONCLUSÃO	69
REFERÊNCIAS	70
APÊNDICES	80

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica de caráter multifatorial, caracterizada pelo aumento do tamanho e do número de adipócitos, com excessivo acúmulo de gordura desencadeado pelo desequilíbrio entre armazenamento e utilização (ZANG *et al.*, 2005). Dados recentes da Federação Mundial de Obesidade mostram que, em 2030, mais de 1 bilhão de pessoas mundialmente viverão com obesidade (WORLD OBESITY FEDERATION, 2022). No Brasil, conforme a última pesquisa “Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico” (VIGITEL), o índice de sobrepeso e obesidade na população adulta cresceu 30% e 72%, respectivamente, entre 2006 e 2019 (BRASIL, 2020). Esses dados são preocupantes, uma vez que a obesidade é considerada fator de risco para outras complicações como resistência à insulina (RI), diabetes tipo 2, dislipidemias, hipertensão, síndrome metabólica (SM), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), problemas musculoesqueléticos, incapacidade física, transtorno de humor, distúrbios alimentares e outras (DJALALINIA *et al.*, 2015; LEVY *et al.*, 2017). A RI é uma condição de perda persistente da sensibilidade à insulina devido ao comprometimento da via de sinalização insulínica, com prejuízo na captação de glicose pelos tecidos sensíveis à insulina (YE, 2021).

Na obesidade, os macrófagos do tecido adiposo passam a ter um caráter mais inflamatório, o que contribui com o aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, como a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 beta (IL-1 β), que geram inflamação tecidual e disfunção metabólica (YAO; WU; QIU, 2022). Essa inflamação pode alterar o funcionamento dos receptores de insulina e gerar RI no tecido adiposo, músculo e fígado, resultando, por vezes, na hiperglicemia e hiperinsulinemia, além de hiperoglucagonemia, hipertrigliceridemia, alteração no colesterol e aumento de ácidos graxos livres (AGL) e corpos cetônicos na circulação (MURRAY *et al.*, 2014; QING *et al.*, 2018; CABO; MATTSON, 2019; VEKIC *et al.*, 2019; AHMED; SULTANA; GREENE, 2021; FRYK *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2022; OLIVEIRA *et al.*, 2022; KOH; CAO; MITTENDORFER, 2022).

As alterações supracitadas suportam a busca de intervenções que favoreçam a perda de peso e a redução na prevalência da obesidade. Como uma das estratégias para redução da prevalência de obesidade é garantir um balanço energético negativo,

a prática do jejum é uma estratégia dietética que pode induzir alteração no balanço energético e gerar perda de peso, além de contribuir com a regulação metabólica e com a supressão da inflamação (HAINER; TOPLAK; MITRAKOU, 2008; CABO; MATTSON, 2019). O jejum intermitente (JI) é definido como um padrão alimentar com restrição completa ou parcial de calorias, praticado por períodos de tempo que variam de um a vários dias, seguido por alimentação *ad libitum* nos demais dias (DI FRANCESCO *et al.*, 2018). Diversos estudos, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises, têm mostrado que a prática do jejum pode gerar perda de peso (HEILBRONN *et al.*, 2005; COLLIER, 2013a; COLLIER, 2013b; STOCKMAN *et al.*, 2018; WELTON *et al.*, 2020) e melhorar o perfil metabólico e inflamatório em indivíduos com obesidade (REDMAN; RAVUSSIN, 2011; WEGMAN *et al.*, 2015; MORO *et al.*, 2016; ANTON *et al.*, 2018; SUTTON *et al.*, 2018; SANTOS; MACEDO, 2018; GABEL; HODDY; VARADY, 2019; CABO; MATTSON, 2019; ZHANG *et al.*, 2020; PELLEGRINI *et al.*, 2020; AHMED *et al.*, 2021; GUERRERO *et al.*, 2021; YANG *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2022; STANEK *et al.*, 2022; CASTELA *et al.*, 2022).

Os protocolos tradicionais de JI, incluindo a alimentação com restrição de tempo (TRF), geralmente têm uma janela de jejum estendida na fase inativa, ou seja, na fase escura do dia em humanos, o que possibilita a manutenção dos ritmos circadianos normais, já que o consumo energético fora da fase habitual de alimentação pode redefinir alguns relógios periféricos e interromper o equilíbrio energético (PATTERSON; SEARS, 2017; FREIRE, *et al.*, 2020). Diferentemente, o jejum do Ramadã, praticado no intervalo entre o nascer ao pôr do sol, sendo a forma mais comum de TRF, opõe-se biologicamente aos ritmos circadianos humanos (PATTERSON; SEARS, 2017). Estudos apontam benefícios do jejum do Ramadã na perda de peso e na melhora metabólica e inflamatória, tanto em indivíduos saudáveis quanto em indivíduos com obesidade (ZOUHAL *et al.*, 2020a; ZOUHAL *et al.*, 2020b; JAHRAMI *et al.*, 2021). Por outro lado, estudos sobre o efeito agudo do jejum quando praticado no período ativo são escassos, principalmente relacionados às adaptações metabólicas e imunológicas.

Considerando essas informações e a limitada literatura sobre as alterações metabólicas e inflamatórias do jejum praticado durante o dia, o objetivo do presente trabalho foi investigar o efeito do jejum realizado durante o período ativo sobre as respostas metabólicas e inflamatórias em mulheres adultas eutróficas e com obesidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Obesidade e o tecido adiposo como órgão endócrino

Dados recentes da Federação Mundial de Obesidade mostram que 1 em cada 5 mulheres e 1 em cada 7 homens viverão com obesidade, identificada pelo Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, até 2030, o que seria equivalente a mais de 1 bilhão de pessoas mundialmente (WORLD OBESITY FEDERATION, 2022).

No Brasil, dados da última pesquisa VIGITEL mostram que o índice de obesidade na população adulta era 60% e passou para 72% em 2019 (BRASIL, 2020). Como projeção, estima-se que, em 2030, o Brasil alcance 29 milhões de mulheres e 21 milhões de homens com obesidade (WORLD OBESITY FEDERATION, 2022).

Por definição, a obesidade é uma doença crônica de caráter multifatorial, caracterizada pela expansão e remodelamento do tecido adiposo, com aumento do tamanho (hipertrofia) e do número (hiperplasia) de adipócitos com excessivo acúmulo de gordura. Esse acúmulo é desencadeado pelo desequilíbrio entre armazenamento e utilização desse nutriente, que pode estar associada à disfunção metabólica e inflamação crônica de baixo grau (ZANG *et al.*, 2005; OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Em mamíferos, existem três tipos de tecido adiposo, o tecido adiposo branco (TAB), o tecido adiposo marrom (TAM) e o tecido adiposo bege (PÉREZ-TORRES *et al.*, 2021). O TAM está localizado predominantemente na região interescapular de roedores, na região interescapular de crianças e nas regiões cervical, supraclavicular e paravertebral de indivíduos adultos (ZWICK *et al.*, 2018; PÉREZ-TORRES *et al.*, 2021). O TAB está distribuído por todo o corpo, tendo como principais depósitos a região subcutânea superior (abdominal profundo e superficial) e inferior (glúteo-femoral), além da região visceral (omental, mesentérica, mediastinal e epicárdica) (CHAIT; HARTIGH, 2020; KWOK; LAM; XU, 2016) (figura 1). Já o tecido adiposo bege é encontrado infiltrado no TAB subcutâneo, principalmente, e no TAB visceral em menor quantidade (LUO; LIU, 2016).

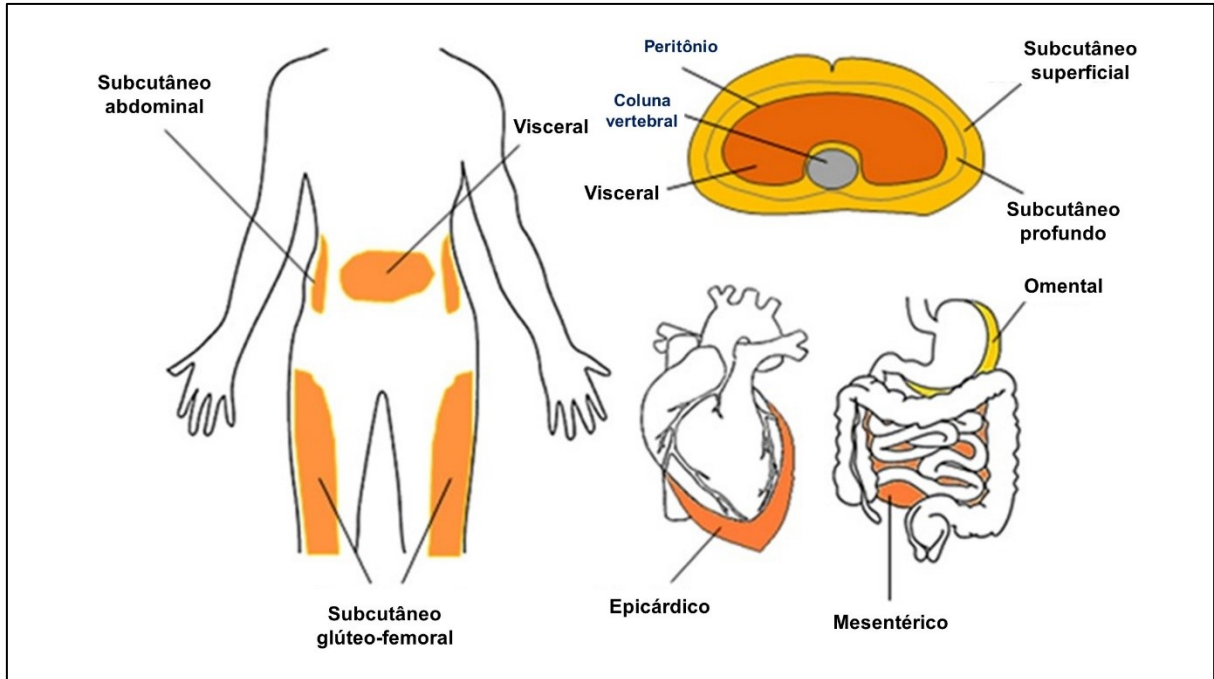


Figura 1 – Depósitos de tecido adiposo branco (TAB) em humanos.

Nota: os depósitos de TAB são mostrados em laranja. O TAB subcutâneo principal inclui depósitos abdominais superficiais e profundos e depósitos glúteo-femorais. O TAB visceral principal inclui o epicárdico, o omental e o mesentérico.

Fonte: adaptado de Kwok; Lam; Xu (2016).

Os adipócitos marrons, constituintes do TAM, contêm gotículas lipídicas multiloculares, elevado número de mitocôndrias, alta taxa oxidativa, densa vascularização e possuem como principal função dissipar a energia armazenada na forma de calor por meio da ação da proteína desacopladora 1 (UCP-1) na membrana interna mitocondrial, diferentemente dos adipócitos brancos, que possuem gotícula lipídica unilocular, poucas mitocôndrias e uma baixa taxa oxidativa (JURA; KOZAK, 2016; KWOK; LAM; XU, 2016; LUO; LIU, 2016; ZWICK *et al.*, 2018; PÉREZ-TORRES *et al.*, 2021). Os adipócitos bege, por sua vez, possuem gotículas lipídicas multiloculares, maior densidade mitocondrial e capacidade termogênica quando comparados ao TAB, sendo recrutados e ativados pelo estresse ao frio ou por agonistas do receptor β 3-adrenérgico, processo conhecido como escurecimento do TAB (*Browning*) (LUO; LIU, 2016; CHAIT; HARTIGH, 2020). As diferenças morfológicas entre os adipócitos do TAB, bege e TAM estão ilustradas na figura 2 e um resumo dos tipos de adipócitos, localização e funções encontra-se na figura 3.

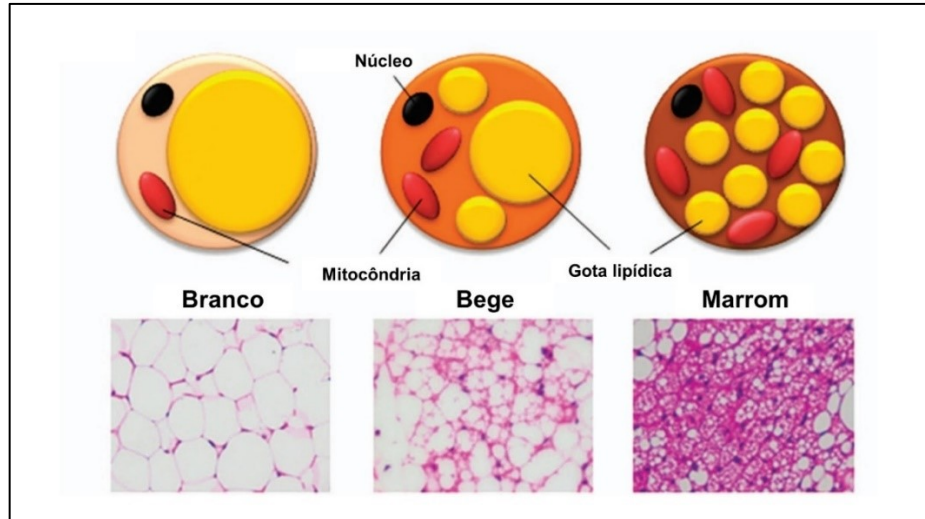


Figura 2 – Diferenças morfológicas entre os adipócitos do tecido adiposo branco (TAB), tecido adiposo bege e tecido adiposo marrom (TAM).

Nota: diferenças mostradas por desenho animado e coloração de hematoxilina/eosina (ampliação 40x).

Fonte: adaptado de Kwok; Lam; Xu (2016).

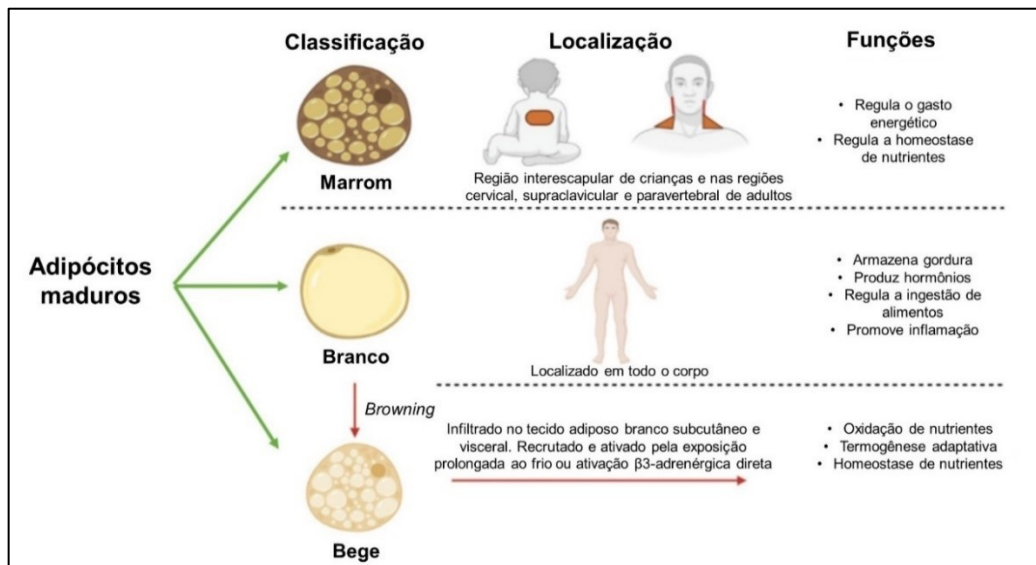


Figura 3 – Tipos de adipócitos, sua distribuição e suas funções.

Fonte: adaptado de Pérez-Torres e colaboradores (2021).

Fisiologicamente, em momentos de excesso de nutrientes, os adipócitos sofrem hiperplasia e hipertrofia para permitir o armazenamento do excesso de energia como triglicerídeos (TG). Quando necessário, durante períodos de jejum ou prática de exercícios físicos, os TG armazenados são mobilizados como ácidos graxos (AG) para serem utilizados para atender as necessidades energéticas de outros órgãos e tecidos como fígado, músculo esquelético e cardíaco e pâncreas (CHAIT; HARTIGH; 2020).

Além de armazenar energia, o TAB possui importante função endócrina, exemplificada pela descoberta da leptina em 1994 e posteriormente pela identificação de inúmeros outros hormônios e peptídeos com funções na regulação do metabolismo e inflamação (LUO; LIU, 2016; GIRALT; CEREIJO; VILLARROYA, 2016). Esses fatores, chamados de adipocinas, são moléculas endócrinas bioativas produzidas que contribuem para a homeostase metabólica quando estão em concentrações fisiológicas ideais, podendo exercer funções pró e anti-inflamatórias. Dentre as diversas moléculas destacam-se a leptina, adiponectina e resistina, além das citocinas ou quimiocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β , IL-6, interleucina 18 (IL-18) e MCP1/CCL2 e anti-inflamatórias interleucina 4 (IL-4), interleucina 10 (IL-10), interleucina 13 (IL-13) e o fator de crescimento transformador beta (TGF- β) (GIRALT; CEREIJO; VILLARROYA, 2016; DRAGOO *et al.*, 2021). As principais funções destas moléculas e de outras estão descritas no quadro 1.

Quadro 1 – Funções das principais moléculas sintetizadas pelo tecido adiposo (adipócitos, Fração Vascular Estromal (FVE) e macrófagos).

Adipocina	Função
Leptina	Redução da ingestão alimentar, contribui com o aumento da oxidação de AG, redução da glicose plasmática, indução da termogênese e redução da massa de adipócitos.
Adiponectina	Aumento da sensibilidade à insulina, em parte por promover a ação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMP) (AMPK), a qual pode ativar a oxidação de AG no músculo esquelético e inibir a gliconeogênese hepática e a lipólise dos adipócitos. No músculo, ativa o coativador transcricional do receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama (PGC-1 α), promovendo a biogênese mitocondrial e o metabolismo oxidativo.
Resistina	Intimamente associada à ativação de processos inflamatórios. Induz a RI por suprimir a ativação da AMPK em tecidos periféricos.
TNF- α	Promoção de resposta inflamatória inata e resposta imune de linfócitos T <i>helper</i> tipo 1 (Th1), inibição do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR- γ).
IL-1 β	Ativação de macrófagos e células T.
IL-4	Promoção de resposta de linfócitos T <i>helper</i> tipo 2 (Th2) e ativação alternativa de macrófago.
IL-6	Promoção da diferenciação de células T e B e síntese de proteínas de fase aguda, aprimoramento da lipólise, sensibilização para ações de IL-4.
Interleucina 7 (IL-7)	Preservação homeostática de precursores linfoides, modulação da massa tecidual adiposa e sinalização de insulina.
IL-10	Atenuação da resposta inflamatória.
IL-13	Promoção de resposta Th2 e ativação alternativa de macrófago.
IL-18	Indução de uma ampla gama de respostas inflamatórias.
TGF- β	Regulação da diferenciação de pré-adipócitos, inibição da proliferação de células imunes.
MCP-1/CCL2	Quimiotaxia de monócitos.

Fonte: adaptado de Giralt; Cereijo; Villarroya (2016).

Nota: a FVE do tecido adiposo é constituída por pré-adipócitos, células-tronco mesenquimais, células progenitoras endoteliais, células T e B, monócitos, macrófagos e fibroblastos (SIGNOR *et al.*, 2016).

2.2 Alterações metabólicas e inflamatórias induzidas pela obesidade

Em indivíduos saudáveis e eutróficos, a maior parte do tecido adiposo está localizada em depósitos subcutâneos, com capacidade funcional termorreguladora e maior facilidade de mobilização de TG armazenados quando necessário (SCHOETTL; FISCHER; USSAR, 2018; CHAIT; HARTIGH, 2020). Em indivíduos com obesidade, a funcionalidade dos adipócitos é perdida, relacionando-se com a hipertrofia dos adipócitos, desequilíbrio entre lipogênese e lipólise, regulação transcricional prejudicada da adipogênese, falta de sensibilidade a sinais externos e falha no processo de transdução de sinal, o que contribuiu para a utilização anormal de AG em tecidos diversos (VÁZQUEZ-VELA; TORRES; TOVAR, 2008).

A expansão do tecido adiposo na obesidade gera alterações inflamatórias nesse tecido, que contribuem com a inflamação sistêmica crônica de baixo grau, caracterizada por concentrações levemente elevadas de citocinas circulantes, quimiocinas e proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) (CHAIT; HARTIGH, 2020). Há décadas, estudos têm mostrado que essa expansão está associada a uma maior infiltração de macrófagos no tecido adiposo, recrutados por quimiocinas como a MCP-1 produzida por adipócitos hipertrofiados. Esses macrófagos, então, passam a representar 60% de todas as células presentes no tecido adiposo de indivíduos com obesidade em comparação à ~5-10% do total de células que compõem o tecido adiposo magro, sendo as principais células responsáveis pela indução de um grande número de vias inflamatórias (WEISBERG *et al.*, 2003; XU *et al.*, 2003; HAN *et al.*, 2007; CHAWLA; NGUYEN; GOH, 2011).

Os macrófagos podem ser polarizados em macrófagos M1 e M2, processo pelo qual essas células produzem fenótipos funcionais distintos impulsionados por estímulos específicos (YAO; WU; QIU, 2022). Os macrófagos M1 são ativados por lipopolissacarídeo (LPS) ou citocinas pró-inflamatórias enquanto os macrófagos M2 por IL-4, IL-13 e adiponectina (MURRAY *et al.*, 2014). Quando ativados, principalmente no tecido adiposo de indivíduos magros, os macrófagos M2 produzem citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF- β e contribuem para a resolução da inflamação e homeostase tecidual (YAO; WU; QIU, 2022). Por outro lado, na obesidade, os macrófagos do tecido adiposo tendem a se polarizar em macrófagos M1 pela indução de citocinas e quimiocinas secretadas, pela concentração sanguínea elevada de AGL e glicose, o que contribui com o aumento da secreção de citocinas

pró-inflamatórias e quimiocinas e geração de inflamação sistêmica e disfunção de processos metabólicos (MURRAY *et al.*, 2014; YAO; WU; QIU, 2022). Na obesidade, portanto, há um aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) e redução de mediadores anti-inflamatórios como a adiponectina e IL-10 (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

O aumento crônico do TNF- α na obesidade promove a atividade de algumas proteínas como a I κ B quinase (IKK), proteína quinase ativada por mitógeno p38 (p38 MAPK), c-Jun N-terminal quinase (JNK) e proteína quinase C (PKC), que favorecem a fosforilação dos resíduos de serina do substrato do receptor de insulina (IRS) ao invés dos resíduos de tirosina, com prejuízo na sinalização insulínica e consequente RI no tecido adiposo, músculo e fígado (QING *et al.*, 2018; AHMED; SULTANA; GREENE, 2021). Já o aumento de IL-6 pode induzir as vias de sinalização Janus quinase/transdutor de sinal e ativador da transcrição (JAK-STAT) que regulam negativamente a função do receptor de insulina (AHMED; SULTANA; GREENE, 2021). Adicionalmente, TNF- α e IL-6 reduzem a concentração sanguínea de adiponectina por regulação negativa da expressão do seu gene (ADIPOQ) nos adipócitos, o que diminui a sensibilidade a insulina (SCHINDLER *et al.*, 2017).

Fisiologicamente, a insulina suprime a lipólise no tecido adiposo, controla a liberação de AGL na circulação, estimula a degradação da apolipoproteína B-100 (apo B-100) e de lipoproteínas ricas em TG. A presença de RI gera hipertrigliceridemia devido à redução da depuração plasmática de lipoproteínas ricas em TG, além de favorecer a formação de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) disfuncionais (VEKIC *et al.*, 2019). Ainda, a RI promove aumento de AGL na circulação devido a inibição do efeito antilipolítico da insulina no tecido adiposo, o que pode exacerbar a RI sistêmica, favorecer o acúmulo ectópico de gordura e disfunção metabólica e levar ao desenvolvimento de comorbidades associadas à obesidade como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, DHGNA e alguns tipos de câncer (LI *et al.*, 2022; OLIVEIRA *et al.*, 2022). O estudo de Fryk e colaboradores (2021) mostrou que, em pessoas com obesidade resistentes à insulina com glicemia normal, a concentração plasmática de AGL correlacionou-se com hiperinsulinemia. Assim, observa-se uma característica comum da obesidade que inclui o aumento plasmático da concentração de insulina devido a uma resposta compensatória à RI. De fato, as células β pancreáticas e os tecidos que depuram a insulina, no contexto da RI, hipersecretam o hormônio da

mesma forma que o eliminam menos, objetivando prevenir a hiperglicemia (KOH; CAO; MITTENDORFER, 2022).

Além da hiperinsulinemia, a hiper glucagonemia também está presente na RI, tendo uma forte associação com hiperinsulinemia (THOMAS *et al.*, 2019). Normalmente, durante o jejum, a relação glucagon/insulina aumenta para estimular a produção hepática de glicose e essa relação reduz no estado alimentado, com predominância da insulina, que, dentre outras funções, atua nas células α pancreáticas para diminuir a secreção de glucagon. Logo, na RI, essa sinalização é perdida, o que favorece o aumento das concentrações plasmáticas de glucagon em indivíduos com obesidade (LEE *et al.*, 2016; STERN *et al.*, 2019). Estudos recentes também têm mostrado que concentrações elevadas de glucagon podem gerar RI hepática, o que favorece a hiperglicemia devido ao aumento da gliconeogênese e glicogenólise, além de promover a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, contribuindo com a hiperinsulinemia (LEE *et al.*, 2016; FINAN; CAPOZZI; CAMPBELL, 2020; YE, 2021).

Diante das alterações metabólicas e inflamatórias apresentadas e discutidas, a redução da prevalência da obesidade torna-se prioritária, uma vez que é considerada fator de risco para outras complicações metabólicas (DJALALINIA *et al.*, 2015; LEVY *et al.*, 2017). Entretanto, essa redução na prevalência representa um desafio significativo para o sistema de saúde devido à complexidade da doença e a fatores dificultadores como a baixa adesão ao tratamento dietético e à prática de atividade física e efeitos colaterais provocados pela terapia medicamentosa e tratamentos cirúrgicos (FROOD *et al.*, 2013; OLIVEIRA-DE-LIRA *et al.*, 2018).

Nesse contexto, uma das estratégias para a redução da prevalência de obesidade é garantir um balanço energético negativo, causado por redução na ingestão calórica, aumento no gasto energético ou ambos, tendo a prática do jejum como uma das estratégias dietéticas que induz alteração no balanço energético e gera perda de peso, além de aumentar a resistência ao estresse e auxiliar na regulação do metabolismo e na supressão da inflamação (HAINER; TOPLAK; MITRAKOU, 2008; CABO; MATTSON, 2019).

2.3 Efeitos do jejum intermitente na perda de peso e nas alterações metabólicas e inflamatórias da obesidade

A prática do jejum tem sido realizada desde a antiguidade por povos de todo o mundo, com registros em livros sobre etnologia e religião e evidenciada por uma diversidade de publicações populares da imprensa e recomendações de dieta (PATTERSON *et al.*, 2015; ANTON *et al.*, 2018). Os povos antigos utilizavam o jejum como rituais relacionados à morte, renascimento ou purificação, sendo esta última prática inserida no hinduísmo, cristianismo, jainismo e islamismo (NATARAJAN *et al.*, 2014). No islamismo, os muçulmanos adultos saudáveis praticam o jejum do amanhecer ao pôr do sol durante o mês sagrado do Ramadã e esse jejum pode variar de 11 a 22 horas dependendo da época e da localização geográfica do país (PATTERSON *et al.*, 2015). Ainda, os seguidores dos Santos dos Últimos Dias praticam rotineiramente o jejum de alimentos e bebidas por longos períodos de tempo, enquanto alguns adventistas do sétimo dia reduzem a janela alimentar e prolongam o jejum noturno (PATTERSON *et al.*, 2015).

O jejum para fins médicos data da época dos antigos médicos chineses, gregos e romanos, com relato de Benjamin Franklin ter dito a frase “o melhor de todos os remédios é descansar e jejuar” (ANTON *et al.*, 2018). O jejum para o tratamento da obesidade foi aceito durante as décadas de 1950 e 1960 (JOHNSTONE, 2015), com registro na literatura de um caso de jejum por 382 dias, sendo o mais longo descrito, realizado em um homem com obesidade grave em um hospital, que alcançou uma perda de ~75% de seu peso corporal (STEWART; FLEMING, 1973).

Atualmente, alguns pesquisadores alegam que o período de jejum serve como um tempo de espera e reparo para que o organismo esteja apto e competente para adquirir energia quando houver disponibilidade de alimentos (LONGO; PANDA, 2016). Alterar a quantidade, o tipo e o tempo de consumo de alimentos por meio do jejum é uma prática viável e segura para melhorar a saúde, prolongar a longevidade e melhorar a qualidade de vida (LONGO; ANDERSON, 2022).

Dentre os tipos jejum, destaca-se o chamado JI que é definido como um “padrão alimentar em que nenhuma ou poucas calorias são consumidas por períodos de tempo que variam de um a vários dias, seguido por alimentação *ad libitum* nos demais dias” (DI FRANCESCO *et al.*, 2018). Conforme Anton e colaboradores (2018), um jejum de no mínimo 12 horas pode ser considerado JI. Nesse contexto, enquadra-

se o protocolo TRF, sendo este um padrão alimentar diário caracterizado pela ingestão de alimentos *ad libitum* dentro de algumas horas (8 a 12 horas), o que induz períodos de jejum de forma rotineira (PATTERSON *et al.*, 2015; LONGO; PANDA, 2016; ANTON *et al.*, 2018; DI FRANCESCO *et al.*, 2018). Um exemplo de TRF é o consumo alimentar dentro de uma janela de 8 horas, com consequente 16 horas de jejum, dentro das 24 horas diárias (BROCCHI *et al.*, 2022).

Outros protocolos de jejum incluem o jejum em dias alternados (JDA) e o jejum modificado em dias alternados (JMADA) (LONGO; PANDA, 2016). O JDA envolve dias alternados de jejum completo (24 horas) com dias de alimentação *ad libitum* e o JMADA permite o consumo de 20% a 25% das necessidades energéticas na janela de alimentação (2 a 4 horas) em dias de jejum programados e alimentação *ad libitum* nos outros 5 dias (dieta 5:2) (PATTERSON *et al.*, 2015; RÓŻAŃSKI *et al.*, 2022).

Há mais de um século, estudos têm mostrado que a restrição calórica pode prevenir o crescimento de tumores, retardar o envelhecimento e aumentar a longevidade (ROUS, 1914; OSBORNE; MENDEL; FERRY, 1917; MCCAY; CROWELL; MAYNARD, 1989). O retardo no crescimento de tumores também foi evidenciado no trabalho de Xie *et al.* (2017).

Estudos recentes apontam que o jejum pode suprimir as respostas inflamatórias e o estresse oxidativo, alterar a microbiota intestinal e melhorar a saúde cardiometabólica, modular o humor, melhorar a RI, a glicemia, a frequência cardíaca, a frequência respiratória e a flexibilidade metabólica (REDMAN; RAVUSSIN, 2011; ANTON *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2020; GUO *et al.*, 2021; JEITLER *et al.*, 2022; YUAN *et al.*, 2022; BAO *et al.*, 2022).

Durante o jejum, há o aumento da relação AMP/adenosina trifosfato (ATP) e nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺)/NADH, o que ativa a AMPK e a sirtuína 1 (SIRT1). A atividade aumentada de SIRT1 ativa o PGC-1 α , um fator de transcrição responsável por ativar outros fatores de transcrição como o fator respiratório nuclear 1 (NRF1) e o fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2 (NRF2), o que resulta na expressão de genes envolvidos na resistência ao estresse e na biogênese mitocondrial (CABO; MATTSON, 2019; KYRIAZIS *et al.*, 2022). A biogênese mitocondrial é o conjunto de instruções moleculares que levam as células a substituírem ou aumentarem as suas mitocôndrias pelo processo de proliferação de organelas pré-existentes e envolve uma estreita cooperação entre o ácido

desoxirribonucleico (DNA) celular e o DNA mitocondrial (SULIMAN; PIANTADOSI, 2016).

As mitocôndrias são organelas celulares responsáveis pela produção da maior parte de energia (ATP) exigida pela célula, pois possuem os principais sistemas enzimáticos necessários para completar a oxidação de carboidratos, proteínas e lipídeos (OSELLAME; BLACKER; DUCHEN, 2012; KOTIADIS; DUCHEN; OSELLAME, 2014). Considerando a sua estrutura funcional, na membrana interna estão localizados os complexos que compõe a cadeia transportadora de elétrons (CTE) (complexos I, II, III e IV) e a ATP sintase (complexo V) e na matriz mitocondrial ocorrem o ciclo de Krebs (CK), também chamado de ciclo do ácido cítrico ou ciclo do ácido tricarboxílico, e a β -oxidação de AG (PINTUS; FLORIS; RUFINI, 2012). Essa maquinaria funcional é extremamente útil para evitar o ganho de peso corporal, pois a redução da β -oxidação dos AG é considerada um fator de risco para o desenvolvimento da obesidade (VASANTHA RUPASINGHE *et al.*, 2016). Logo, qualquer alteração na eficiência desses sistemas mitocondriais poderá gerar disfunção mitocondrial e conseqüentemente prejuízos na viabilidade celular e ganho de peso (NORAT *et al.*, 2020).

Em modelo animal, o estudo de Mao e colaboradores (2021) mostrou que o jejum de 36 horas reformulou a morfologia do tecido adiposo branco e promoveu o *Browning* deste tecido tanto em camundongos alimentados com dieta de baixo teor de gordura, quanto naqueles alimentados com dieta rica em gordura. Neste trabalho, o jejum de 36 horas induziu a expressão de genes relacionados à oxidação de AG, incluindo PGC-1 α e carnitina palmitoil transferase 1 (CPT1), além de aumentar a polarização de macrófagos M2 no tecido adiposo branco dos camundongos, principalmente naqueles alimentados com dieta de alto teor de gordura.

Conforme mencionado anteriormente, o jejum tem sido utilizado, nos últimos anos, como uma alternativa para perda de peso, mostrando-se promissor para o tratamento da obesidade (HEILBRONN *et al.*, 2005; COLLIER, 2013a; COLLIER, 2013b; STOCKMAN *et al.*, 2018; WELTON *et al.*, 2020).

Em uma revisão sistemática de 27 estudos, sugeriu-se que o JI levou a perda de peso de 0,8% a 13,0% do peso basal (WELTON *et al.*, 2020), o que pode ser satisfatório, considerando que uma perda de peso de 5 a 15% em um período de 6 meses pode gerar benefícios comprovados para a saúde (YUMUK *et al.*, 2015). Entretanto, os trabalhos realizados com jejum têm sido realizados com uma população

de estudo pequena e com curta duração, sendo, então, necessárias pesquisas de longa duração para analisar, principalmente, o papel sustentável que o JI pode desempenhar na perda de peso (WELTON *et al.*, 2020).

Em 2021, Yang e colaboradores realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de estudos controlados randomizados e identificaram uma diferença média ponderada (DMP) no peso corporal (-1,78 kg; IC 95%, -2,21 a -1,35; $p < 0,05$), na circunferência da cintura (CC) (-1,19 cm; IC 95%, -1,8 a -0,57; $p < 0,05$), na massa de gordura (-1,26 kg; IC 95%, -1,57 a -0,95; $p < 0,05$) e no IMC (-0,58 kg/m²; IC 95%, -0,8 a -0,37; $p < 0,05$) em pacientes que realizaram diferentes tipos de JI em comparação com grupos controle. Resultados semelhantes foram encontrados na revisão sistemática com meta-análise de 17 ensaios controlados e randomizados realizada por Liu e colaboradores (2022), que mostraram que o TRF contribuiu para reduzir significativamente o peso corporal, com uma DMP de -1,60 kg (IC 95% -2,27 a -0,93), e da massa gordurosa, com DMP de -1,48 kg (IC 95% -1,59 a -1,38).

O TRF é uma estratégia mais realista de praticar o jejum, pois se aproxima do jejum realizado pelas pessoas diariamente. Um estudo randomizado e cruzado realizado com homens com pré-diabetes ($n=8$), submetidos a um protocolo de TRF por 5 semanas, com alimentação realizada de 7h às 13h (grupo TRF, com período de alimentação de 6 horas) OU de 7h às 19h (período de alimentação de 12 horas) mostrou que a perda de peso foi semelhante entre os protocolos e que o TRF melhorou mais o estresse oxidativo e a sensibilidade à insulina (SUTTON *et al.*, 2018). A literatura, portanto, apresenta dados de que tanto o TRF quanto outros protocolos de jejum podem gerar perda de peso, podendo variar de 1,3% em 2 semanas a 8% em 8 semanas (PATTERSON *et al.*, 2015). Entretanto, conforme uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados, a perda de peso significativa provocada pelo TRF (> 4 semanas; DMP de -2,32%; IC 95% -3,50, -1,14%; $p < 0,01$) foi atribuída principalmente à perda de massa magra, o que requer cautela por pessoas com sobrepeso e obesidade que apresentam sarcopenia (CHEN, J. *et al.*, 2021). Corroborando essa informação, recentemente, um trabalho publicado pelo nosso grupo de pesquisa mostrou que mulheres com sobrepeso e obesidade submetidas a um protocolo de TRF de 8 horas por 60 dias tiveram perda mais acentuada de peso e gordura corporal, bem como de massa livre de gordura (MLG) em comparação com as mulheres pertencentes ao grupo não TRF. Os autores concluíram que, mesmo com esses resultados, são necessários mais estudos de

longo prazo para confirmar a eficácia do TRF na perda de peso em indivíduos com sobrepeso e obesidade e para avaliar seus potenciais efeitos adversos (FAGUNDES *et al.*, 2022).

Embora as evidências apresentem benefícios significativos dos diferentes protocolos de jejum na perda de peso, alguns trabalhos, incluindo ensaio clínico, revisão sistemática e meta-análise, mostram que o JI possui efeito semelhante ou menor em comparação com a restrição calórica contínua (RCC) na perda e manutenção do peso, na melhora de indicadores de risco para doenças cardiovasculares e na adesão dietética (TREPANOWSKI *et al.*, 2017; CIOFFI *et al.*, 2018; HARRIS *et al.*, 2018; GU *et al.*, 2022; EZZATI *et al.*, 2022). Porém, mesmo com resultados semelhantes, tanto a RCC quanto a restrição calórica intermitente (RCI) alcançaram perda de peso comparável de mais de 5 kg, com associação a benefícios clínicos para a saúde, corroborando o uso da RCI semanal como opção alternativa, e não a melhor, para o tratamento da obesidade (HARRIS *et al.*, 2018).

Durante o jejum por 10 a 14 horas, há uma depleção dos estoques de glicogênio hepático, aumento acelerado da lipólise e liberação de AGL na circulação, os quais são transportados para os hepatócitos, onde produzem os corpos cetônicos acetona, acetoacetato e β -hidroxibutirato (β -HB) (CABO; MATTSON, 2019). Lessan e Ali (2019) reforçam que a lipólise e a cetogênese já acontecem 6 a 24 horas após o início do jejum. Os corpos cetônicos, então, são transportados ativamente para os tecidos extra-hepáticos e podem ser metabolizados em acetil-CoA, os quais entram no CK para gerar ATP, sendo o β -HB o principal corpo cetônico utilizado como combustível cerebral na ausência de glicose em jejum prolongado (CAHILL; VEECH, 2003; ANTON *et al.*, 2018; CABO; MATTSON, 2019).

Outro aspecto do jejum é a sua relação com a concentração sanguínea de insulina e glucagon que, fisiologicamente, estão reduzidos e aumentados, respectivamente. A redução de glicose sanguínea leva a uma baixa síntese de ATP nas células α pancreáticas, com consequente ativação de vias que desencadeiam a liberação de glucagon. Em contrapartida, quando há glicose disponível, principalmente em estado pós-prandial, há aumento de ATP nas células β pancreáticas, que é necessário para fechar os canais de potássio sensíveis a ATP (KATP) e abertura de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, estimulando a exocitose da insulina (MÜLLER *et al.*, 2017).

Conforme já mencionado, na obesidade há aumento plasmático da concentração de insulina devido a resposta compensatória à RI (KOH; CAO; MITTENDORFER, 2022). Em relação ao glucagon, sabe-se que, em indivíduos sem obesidade, a concentração plasmática basal de glucagon após jejum noturno de 12 horas é menor em relação às pessoas com obesidade, mostrando que na obesidade há uma resposta a um jejum de curto prazo com um aumento no glucagon circulante (STERN *et al.*, 2019). Isso pode ser explicado, em parte, pela alteração no metabolismo da glicose, caracterizada por resistência à insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, que interfere na secreção de glucagon, favorecendo a hiperglucagonemia (THOMAS *et al.*, 2019; STANEK *et al.*, 2022).

No estudo de Gabel; Hoddy; Varady (2019), 23 indivíduos com obesidade participaram de uma intervenção TRF de 8 horas por 12 semanas [janela de alimentação de 8 horas (10:00h às 18:00h)/janela de jejum de 16 horas diariamente (18:00h às 10:00h)]. Foi observada redução da concentração de insulina de jejum após o período de intervenção. O mesmo foi encontrado em um estudo realizado por Wegman e colaboradores (2015). O TRF de 12 semanas induziu redução na concentração de glicose em jejum, porém, sem alterar a concentração de insulina (STANEK *et al.*, 2022). Redução significativa nas concentrações de glicose em jejum foi observada também após protocolos de TRF, com DMP de -1,71 mg/dL (IC 95%: -3,20 a -0,21; p = 0,03) (PELLEGRINI *et al.*, 2020).

A melhora do perfil lipídico em decorrência da prática do JI pode ocorrer com ou sem alterações na perda de peso, sendo descrito aumento entre 1 e 14 mg/dL nas concentrações de HDL e diminuição de 1 a 47 mg/dL de LDL, de 5 a 88 mg/dL de colesterol total (CT) e de 3 a 64 mg/dL de TG (SANTOS; MACEDO, 2018). O mecanismo que pode explicar essa mudança é o aumento da expressão nuclear do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa (PPAR- α) e de PGC-1 α após o JI, que levam ao aumento da oxidação de AG, com diminuição dos TG hepáticos, e ao aumento da produção hepática de apolipoproteína A (apo A) e redução de apolipoproteína B (apo B), com consequente aumento de HDL e diminuição da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e LDL, respectivamente (ADLOUNI *et al.*, 1998; WANG, 2010; HAMMOUDA *et al.*, 2013; KINGWELL; CHAPMAN, 2013).

Um ensaio clínico não randomizado de 6 semanas foi realizado em participantes (magros e com obesidade) com HDL baixo (< 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres). Ao grupo intervenção (n=15) foi recomendado jejuar por ~12

horas durante o dia (6:00h às 18:00h), três vezes por semana e a fazer a dieta de rotina no período sem jejum. Após a intervenção, foi verificado que o JI melhorou as concentrações de CT ($p = 0,033$), HDL ($p = 0,0001$) e LDL ($p = 0,010$) em relação ao grupo controle ($n=20$) (AHMED *et al.*, 2021).

Diferenças significativas em variáveis metabólicas foram identificadas em três dos 18 estudos inseridos na meta-análise realizada por Guerrero e colaboradores (2021). A revisão sistemática e meta-análise de estudos controlados e randomizados realizada por Yang e colaboradores (2021) mostrou que, além de redução significativa do peso corporal, CC e massa de gordura em comparação com grupos controle, os participantes expostos à intervenção de JI tiveram mudanças significativas em vários fatores de risco cardiometabólicos como na glicemia de jejum (DMP de $-0,053$ mmol/L; IC 95%: $-0,105$ a $0,001$; $p < 0,05$), na insulina de jejum (DMP de $-0,8$ mIU/L; IC 95%, $-1,15$ a $-0,44$; $p < 0,05$), na RI (DMP de $-0,21$; IC 95%, $-0,36$ a $-0,05$; $p < 0,05$), no CT (DMP de $-0,10$ mmol/L; IC 95%, $-0,17$ a $-0,02$; $p < 0,05$) e nos TG (DMP de $-0,09$ mmol/L; IC 95%, $-0,13$ a $-0,04$; $p < 0,05$), sem efeitos no HDL, no LDL e na hemoglobina glicada. Uma recente revisão sistemática com meta-análise de 17 ensaios controlados randomizados também mostrou que o TRF provocou efeitos benéficos no perfil lipídico em participantes com excesso de peso, incluindo redução da concentração plasmática de TG (DMP de $-12,71$ mg/dl, IC 95% $-24,9$ a $-0,52$), de CT (DMP $-6,45$ mg/dl, IC 95% $-7,40$ a $-5,49$) e de LDL (DMP $-7,0$ mg/dl, IC 95% $-9,74$ a $-4,25$) (LIU *et al.*, 2022).

O aumento de TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias estão associadas à piora do perfil lipídico (ALEXANDER, 2010). Na obesidade, essa piora pode se potencializar, já que a polarização em macrófagos M1 no tecido adiposo hipertrofiado contribui com o aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias e disfunção metabólica (MURRAY *et al.*, 2014; YAO; WU; QIU, 2022; OLIVEIRA *et al.*, 2022). No estudo conduzido por Santos e Macedo (2018), a concentração de TNF- α , mas não de IL-1 β e IL-6, foi reduzida após o período de jejum do Ramadã em indivíduos eutróficos e com obesidade. Já o estudo cruzado de Sutton e colaboradores (2018) mostrou que o TRF de 5 semanas (alimentação de 7:00h às 13:00h ou de 7:00h às 19:00h) não afetou os marcadores de inflamação avaliados, no caso a concentração matinal de PCR de alta sensibilidade ($\Delta = -0,3 \pm 1,0$ mg/l; $p = 0,77$) e de IL-6 ($\Delta = 0,45 \pm 0,27$ pg/ml; $p = 0,12$). Um trabalho publicado em 2016 relatou redução de TNF- α e IL-1 β após 8 semanas de TRF (MORO *et al.*, 2016). Entretanto, uma revisão

sistemática e meta-análise de 18 ensaios clínicos randomizados mostrou, também, que o JI não reduziu significativamente as concentrações de TNF- α (DMP de -0,158 pg/mL; $p = 0,549$) e de IL-6 (DMP de -0,541 pg/mL; $p = 0,080$), mas reduziu a concentração de PCR (DMP de -0,029; IC 95%: -0,058 a -0,000), com maior redução em indivíduos com sobrepeso e obesidade (DMP de -0,03 mg/dL; IC 95%: -0,05 a 0,01) (WANG *et al.*, 2020). Outros trabalhos indicaram que o JI não afeta a maioria dos mediadores inflamatórios (PCR, IL-6 e TNF- α) em humanos (TREPANOWSKI *et al.*, 2017; WEI *et al.*, 2017). Em contrapartida, Castela e colaboradores (2022) realizaram um estudo controlado e randomizado com o objetivo de comparar os efeitos da RCI com a RCC em marcadores cardiometabólicos e inflamatórios durante um período de 12 semanas em adultos com obesidade. Houve melhora do perfil inflamatório no grupo RCI, com diminuição significativa de IL-1 β ($p = 0,011$), interferon gama (IFN- γ) ($p = 0,023$), MCP-1 ($p = 0,023$), IL-18 ($p = 0,019$), interleucina 23 (IL-23) ($p = 0,011$) e interleucina 33 (IL-33) ($p = 0,028$).

De acordo com os estudos apresentados referentes aos efeitos do jejum sobre mediadores inflamatórios, observa-se que os resultados são ainda conflitantes.

Já é bem estabelecido na literatura que o aumento de mediadores inflamatórios induzido pela obesidade é fator de risco para RI, diabetes, SM e aterosclerose (ELLULU *et al.*, 2017). Entretanto, trabalhos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado que a inflamação também pode estar envolvida na regulação imune-metabólica fisiológica. Estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa mostrou que a diminuição da sinalização do receptor do fator ativador de plaquetas (PAFR) pode favorecer um acúmulo de tecido adiposo em humanos e animais devido a uma hiporresponsividade inflamatória, uma vez que o fator ativador de plaquetas (PAF) é um mediador inflamatório que estimula a quimiotaxia e migração celular, bem como a produção de citocinas, sendo, então, necessário para o remodelamento fisiológico do tecido adiposo (COSTA *et al.*, 2022). De forma interessante, outro trabalho do nosso grupo de pesquisa demonstrou que camundongos magros submetidos a 24 horas de jejum apresentam aumento no recrutamento de células do sistema imune para o tecido adiposo e maior concentração de IL-6, TNF- α , IL-10, TGF- β e do ligante 1 de quimiocina (CXCL-1), além da perda de aproximadamente 63% de sua massa de tecido adiposo. No entanto, em camundongos moderadamente obesos, embora apresentassem concentrações basais mais altas de citocinas do que camundongos magros, não houve aumento das citocinas citadas, além de eliminarem apenas 33%

de sua adiposidade (LACERDA *et al.*, 2019). Esses resultados corroboram os resultados de Costa e colaboradores (2022), mostrando que a inflamação pode participar da perda de massa gorda induzida pelo jejum, bem como que a menor resposta inflamatória desencadeada pelo jejum em camundongos moderadamente obesos prejudica a mobilização do tecido adiposo (LACERDA *et al.*, 2019).

2.4 Efeitos do jejum no período ativo na composição corporal e nas respostas metabólicas e inflamatórias da obesidade

Os protocolos tradicionais de JI, incluindo o TRF, geralmente têm uma janela de jejum estendida na fase inativa, ou seja, na fase escura do dia em humanos, podendo, também, ocupar parte do período ativo (FREIRE, *et al.*, 2020). Isso se deve, em partes, à tentativa de manter os ritmos circadianos normais, já que consumo energético fora da fase habitual de alimentação (período claro do dia) pode redefinir alguns relógios periféricos e interromper o equilíbrio energético (PATTERSON; SEARS, 2017).

Apesar do jejum do Ramadã, praticado no intervalo entre o nascer e o pôr do sol, ser a forma mais comum de TRF e resultar em perda de peso transitória e melhora de marcadores metabólicos, é um padrão de alimentação que se opõe biologicamente aos ritmos circadianos humanos (PATTERSON; SEARS, 2017). Conforme a literatura, protocolos de TRF praticado durante o dia e alinhados com o ciclo claro-escuro de 24 horas geram reprogramação de mecanismos moleculares do metabolismo energético e melhor regulação do peso corporal (HATORI *et al.*, 2012). Entretanto, estudos mais antigos ainda assim mostram redução do peso corporal, da concentração da glicemia de jejum, de CT, LDL e TG, além de marcadores inflamatórios como PCR, IL-6 e TNF- α em homens e mulheres saudáveis e eutróficos após jejum do Ramadã (AKSUNGAR; TOPKAYA; AKYILDIZ, 2007; FARIS *et al.*, 2012; KUL *et al.*, 2014).

Recentemente, a revisão sistemática e meta-análise de 91 estudos (4.431 adultos de 18 a 85 anos) realizada por Jahrami e colaboradores (2021) mostrou que, em adultos saudáveis, o jejum do Ramadã levou à redução da pressão arterial diastólica, frequência cardíaca e da concentração sanguínea de CT, TG, VLDL e LDL, além de aumento de HDL. Os autores concluíram que este tipo de jejum impacta positivamente fatores de risco cardiometabólico e pode proteger transitoriamente a curto prazo pessoas saudáveis contra doenças cardiovasculares.

Em relação à obesidade, homens sedentários ($n = 30$) foram divididos aleatoriamente em grupo experimental ($n = 15$) ou grupo controle ($n = 15$). O grupo experimental realizou o jejum do Ramadã por 30 dias, enquanto o grupo controle continuou com seus hábitos diários normais. Após o período de jejum, os homens apresentaram reduções significativas da massa corporal ($p = 0,007$), IMC ($p = 0,003$), % de gordura ($p = 0,005$) e relação cintura-quadril (RCQ) ($p = 0,001$) (ZOUHAL *et al.*, 2020a). Em outro trabalho, realizado também com homens com obesidade, Zouhal e colaboradores (2020b) mostrou uma redução de IL-6 ($p = 0,02$) e TNF- α ($p = 0,01$), sem alterações na PCR ($p = 0,3$) no grupo que realizou o jejum de Ramadã ($n = 14$) em relação ao grupo controle ($n = 14$).

Observa-se, nos estudos apresentados, que o jejum diurno foi relacionado basicamente com o jejum do Ramadã, que pode variar de 11 a 22 horas por 29 a 30 dias consecutivos (PATTERSON; SEARS, 2017; JAHRAMI *et al.*, 2021). Entretanto, pouco se sabe dos efeitos imune-metabólicos do jejum quando realizado no período ativo, principalmente os efeitos agudos desse jejum.

No estudo de Lacerda e colaboradores (2019), já apresentado anteriormente, o jejum de 24 horas gerou redução de 63% do tecido adiposo de camundongos magros e apenas 33% em camundongos moderadamente obesos, além do aumento de leucócitos e citocinas (IL-6, TNF- α , IL-10, TGF- β e CXCL-1) no tecido adiposo de camundongos magros, o que não ocorreu em camundongos moderadamente obesos, indicando que a inflamação possa participar da perda de massa gorda induzida pelo jejum.

Sob outra perspectiva, os resultados de um estudo realizado com 36 camundongos machos e 36 fêmeas, que tiveram restrição alimentar por 6 horas na fase ativa (noturna), mostraram que o jejum agudo de 6 horas reduziu a concentração de insulina em jejum ($p = 0,017$) e glicemia basal ($p = 0,025$), gerou maior capacidade de lipogênese e armazenamento de TG e aumentou o potencial de utilização de gordura para produção de energia pela β -oxidação nas fêmeas em comparação com os machos (FREIRE, *et al.*, 2020). Conforme esses resultados, os autores destacaram diferenças biológicas e metabólicas entre camundongos machos e fêmeas e enfatizaram a necessidade da inclusão de ambos os sexos em pesquisas científicas.

Diante de todas as informações expostas, a realização deste trabalho se justifica por três motivos. Primeiro, com o aumento da prevalência da obesidade em nível mundial, há uma busca por novas estratégias para auxiliar no seu tratamento,

tendo o jejum como uma alternativa muito estudada ultimamente. Porém, considerando que o jejum de longo prazo possui efeito anti-inflamatório e que o aumento agudo da inflamação parece contribuir com a mobilização de gordura, estudos translacionais são necessários para melhor compreender sobre as respostas metabólicas e inflamatórias do jejum agudo em humanos. Segundo, há uma escassez de estudos sobre os efeitos do jejum agudo no período ativo realizados em humanos, já que a maioria dos protocolos tradicionais de JI, com objetivo de perda de peso e melhora metabólica, inclusive usados nos estudos, são, geralmente, praticados na fase inativa do dia, respeitando-se o ciclo circadiano. Terceiro, sob uma visão prática, os resultados deste trabalho poderão determinar e orientar quais indivíduos poderão melhor se beneficiar do jejum no período ativo, uma vez que estudos já demonstraram que pessoas com obesidade respondem de maneira diferente quanto às adaptações metabólicas desencadeadas pelo jejum.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar o efeito do jejum realizado durante o período ativo sobre as respostas metabólicas e inflamatórias em mulheres adultas eutróficas e com obesidade.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito do jejum no período ativo sobre os metabólitos circulantes glicose, insulina, glucagon, triglicérides, colesterol total, ácidos graxos livres e corpos cetônicos em mulheres eutróficas e com obesidade.
- Avaliar os mediadores da resposta inflamatória após o jejum no período ativo por meio da concentração sanguínea de PCR, TNF- α , IL-6, IL-10, IL-18 e MCP-1/CCL2.

4 MÉTODOS

4.1 Caracterização do estudo

Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, estratificado por estado nutricional conforme o IMC. O trabalho foi realizado de acordo com o projeto aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (CAAE: 72774617.6.0000.5149) e registrado na plataforma *ClinicalTrials.gov* (NCT03574103). O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os sujeitos (APÊNDICE A).

4.2 População de estudo

Participaram do estudo mulheres com idade de 18 a 59 anos, divididas em dois grupos conforme pontos de corte do IMC (kg/m^2), sendo grupo eutrofia (grupo 1/IMC de 18,5 a 24,9 kg/m^2) e grupo obesidade (grupo 2/IMC $\geq 35,0$ kg/m^2) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1995). Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de doenças crônicas como câncer, insuficiência renal crônica, doença cardíaca, hepática ou autoimune; alteração tireoidiana e/ou uso de medicamento para esta condição; uso contínuo de corticoides, imunossupressores, anti-inflamatórios, medicamentos para perda de peso, hipoglicemiantes orais, insulina e quaisquer medicamentos que influenciem parâmetros metabólicos e/ou inflamatórios; operação prévia para redução do peso corporal; gravidez ou lactação; tabagismo e consumo diário de bebida alcoólica maior do que duas doses diárias.

Para o recrutamento, escolheu-se divulgação em mídias eletrônicas (portal de notícias, rádio e televisão), em mídias sociais (Facebook e Instagram) e no site da UFMG (www.ufmg.br).

4.3 Cálculo amostral

Para calcular o tamanho da amostra foi utilizado dados da diferença média de parâmetros metabólicos e inflamatórios de indivíduos magros e com obesidade em jejum noturno de 12 horas, uma vez que não haviam estudos prévios publicados que avaliaram o jejum durante o período ativo. Foram utilizados os dados de glicose, TG e IL-6 do estudo de Chielle e colaboradores (2016). Considerando-se a diferença na

glicose entre indivíduos magros ($79,6 \pm 6,7$ mg/dL) e com obesidade ($87,1 \pm 10,8$ mg/dL), o tamanho da amostra foi dimensionado em 46 participantes. Ainda, tendo como referência o estudo citado, considerou-se a diferença média de TG (79 ± 10 mg/dL *versus* 92 ± 9 mg/dL) e L-6 ($3,2 \pm 0,15$ pg/mL *versus* $4,9 \pm 1,05$ pg/mL), sendo dimensionados 18 e 8 participantes, respectivamente. A amostra, então, foi constituída por 50 participantes, tendo como base o maior tamanho amostral calculado e um adicional de 10% para suprir possíveis perdas durante a realização do estudo.

As estimativas foram realizadas com auxílio do programa STATA/SE® versão 12.0 assumindo poder de 80% ao nível de significância de 5%.

4.4 Protocolo de estudo

As participantes do estudo foram avaliadas em dois momentos, sendo o primeiro após jejum noturno de 10 horas (tempo 1) e o segundo após jejum no período ativo de 10 horas (tempo 2). O delineamento experimental está demonstrado na figura 4.

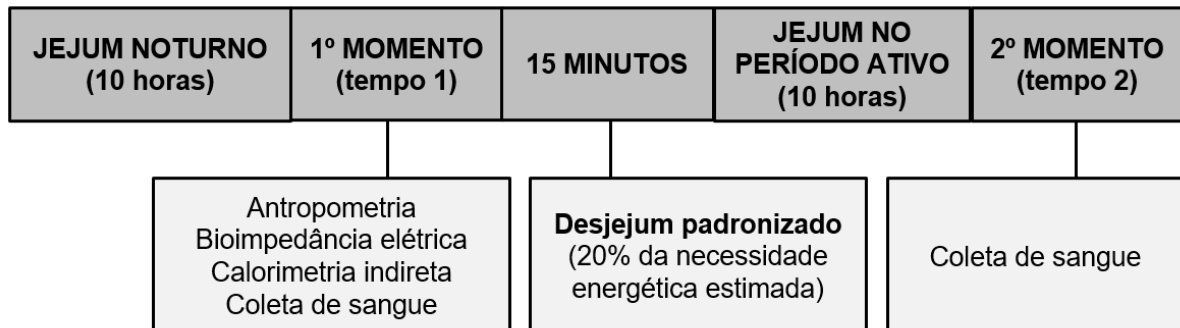


Figura 4 – Delineamento experimental do estudo.

As mulheres foram orientadas a não realizar atividade física extenuante (esportes e exercícios físicos em academias), não ingerir bebidas alcoólicas, não consumir café ou chá após as 18 horas, manter o consumo alimentar próximo ao habitual no dia anterior à intervenção e comparecerem no ambulatório para avaliação após 10 horas de jejum.

Na primeira avaliação, pela manhã, as participantes tiveram aferição de dados antropométricos, avaliações da composição corporal e do gasto energético de repouso (GER) e passaram por coleta de sangue. Posteriormente, elas tiveram 15 minutos para consumirem o desjejum padronizado (café da manhã) e permaneceram

mais 10 horas de jejum (jejum no período ativo). Ao final, passaram por uma nova coleta de sangue (figura 4).

4.4.1 Desjejum padronizado

A composição do desjejum padronizado foi pão de forma tradicional, margarina, presunto cozido e néctar de fruta industrializado, sendo 50% de carboidratos, 35% de lipídeos e 15% de proteínas, de acordo com as recomendações do *Institute of Medicine* (IOM) (IOM, 2002). O valor calórico dessa refeição foi 20% da necessidade energética estimada, calculada a partir do GER obtido por calorimetria indireta (equipamento QUARK-RMR (COSMED, Roma, Itália)) multiplicado por fator atividade e somado de 10% referente ao efeito térmico dos alimentos.

4.4.2 Antropometria, composição corporal e gasto energético

A avaliação antropométrica incluiu a aferição do peso, altura e circunferências (cintura e quadril). A avaliação da composição corporal foi realizada por meio do aparelho Quantum II (RJL Systems, Michigan, EUA) de impedância bioelétrica de acordo com as instruções do fabricante. Os valores de resistência e reatância foram utilizados para o cálculo da gordura corporal e MLG.

O GER foi obtido por meio do equipamento QUARK-RMR (COSMED, Roma, Itália) pelo método calorimetria indireta.

4.4.3 Perfil bioquímico e inflamatório

Foram coletados 10 mL de sangue para análise metabólica e inflamatória. O sangue foi centrifugado durante 15 min, 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.

A concentração de glicose, TG, CT, corpos cetônicos e AGL foram medidas por kits enzimáticos colorimétricos (Bioclin® e Interteck Katal®, Belo Horizonte, Brasil; Cayman Chemical®, USA; Wako Chemicals, USA, respectivamente). A insulina foi medida por quimioluminescência.

O perfil inflamatório, bem como o glucagon, foi avaliado pela quantificação de citocinas e quimiocina no soro por meio de imunoensaio. Para a avaliação foi utilizada a plataforma Milliplex/Luminex xMAP, de acordo com as instruções do fabricante (Millipore Corporation, MA, USA). Foram usados 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 de TNF- α , IL-6, IL-10, IL-18 e da quimiocina MCP-1. A avaliação de PCR foi feita por imunoturbidimetria.

Além disso, foi calculado o índice de RI por meio do Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) com uso da fórmula $HOMA-IR = \text{insulinemia de jejum (mU/L)} \times (\text{glicemia de jejum (mg/dL)} \times 0,0555) / 22,5$ (MATTHEWS *et al.*, 1985; PONTES *et al.*, 2018).

4.5 Análise estatística

Os gráficos foram criados com uso do *GraphPad Prism* versão 8.0.1. As análises estatísticas foram realizadas por meio do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0. Para testar a normalidade das variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk.

A comparação dos dados, controlados pela idade, foi feita por meio do método de Equações de Estimções Generalizadas (GEE), sendo utilizada, como pós-teste, a correção de Bonferroni. Os dados da diferença entre os dois momentos (Δ) foram comparados pelo teste de Mann-Whitney (para variáveis não paramétricas) e teste T de Student Simples (para variáveis paramétricas). A correlação entre duas variáveis paramétricas foi realizada por meio do teste de Pearson e correlação entre duas variáveis não paramétricas foi realizada por meio do teste de Spearman.

Para todas as análises foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Os dados dos gráficos e tabelas foram apresentados como média com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Nos gráficos, as comparações relevantes nas análises entre o tempo 1 e tempo 2 intergrupo foram apresentadas como asterisco (*) e entre o tempo 1 e tempo 2 intragrupo como cerquilha (#). Nas tabelas, as comparações relevantes nas análises entre o tempo 1 e tempo 2 intragrupo foram apresentadas como cerquilha (#) e entre o tempo 1 e tempo 2 intergrupo como a ligadura tipográfica \emptyset .

5 RESULTADOS

Foram entrevistadas, para participação no estudo, 274 mulheres. Destas, 54 atenderam aos critérios de inclusão e foram alocadas no grupo eutrofia (n=29) e grupo obesidade (n=25). Porém, uma participante do grupo eutrofia foi excluída devido a alterações glicêmicas e uma do grupo obesidade desistiu de participar. Completaram, então, do estudo, 28 mulheres do grupo eutrofia e 24 do grupo obesidade (figura 5). As características das participantes estão descritas na tabela 1. Todas as variáveis descritas nesta tabela apresentaram diferença estatística entre os dois grupos ($p < 0,001$).

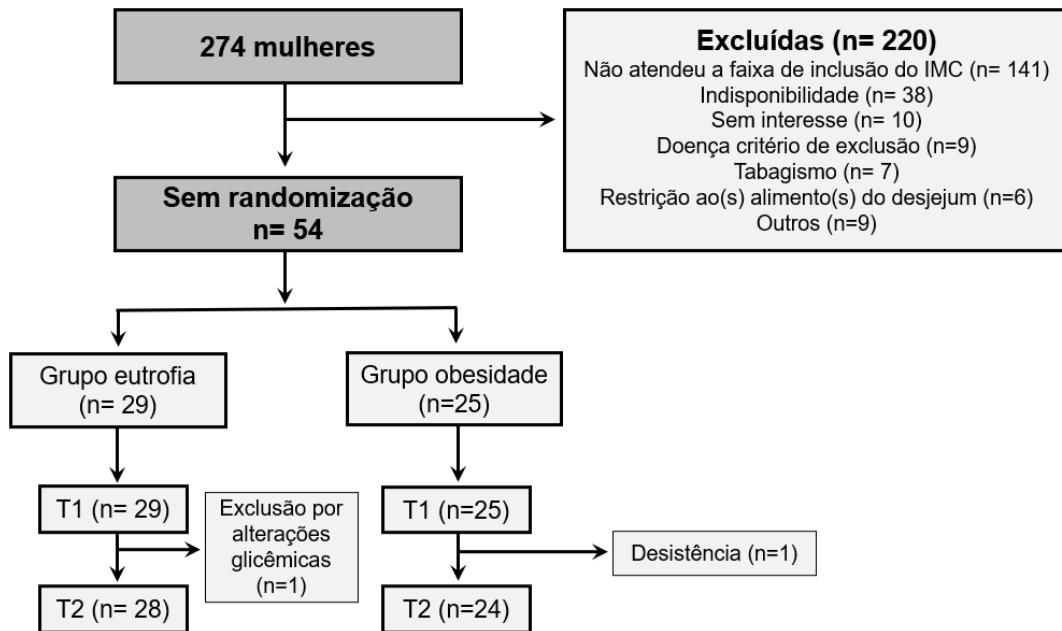


Figura 5 – Fluxograma do estudo.

Tabela 1 – Características das participantes do estudo.

Variáveis	Eutrofia (n=29)	Obesidade (n=25)	Valor p
Idade (anos)	26,46 (24,22; 28,26)	35,72 (31,30; 40,14)	< 0,001 ^a
Peso (Kg)	58,36 (55,80; 60,91)	101,60 (96,97; 106,24)	< 0,001 ^a
IMC (Kg/m ²)	21,66 (20,91; 22,40)	39,53 (38,38; 40,69)	< 0,001 ^a
CC (cm)	69,86 (68,10; 71,62)	102,77 (100,46; 105,08)	< 0,001 ^a
RCQ	0,71 (0,69; 0,72)	0,80 (0,77; 0,83)	< 0,001 ^b
Gordura corporal (%)	31,43 (30,07; 32,79)	47,09 (46,38; 47,79)	< 0,001 ^a
MLG (%)	68,57 (67,21; 69,93)	52,91 (52,21; 53,62)	< 0,001 ^a

Legenda: IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; RCQ, relação cintura/quadril; MLG, massa livre de gordura.

Nota: dados expressos como média com IC 95%; ^aTeste t de Student Simples; ^bTeste U de Mann Whitney.

5.1 Efeito do jejum no período ativo sobre metabólitos circulantes

A idade foi incluída no modelo do GEE, visto que as mulheres do grupo obesidade eram mais velhas que as do grupo eutrofia ($p < 0,001$). Não foi observada diferença estatística nas concentrações de glicose entre ou intra grupos. As concentrações de insulina e os valores de HOMA-IR foram maiores no grupo com obesidade independentemente do tipo de jejum e diminuíram depois do jejum em período ativo tanto para mulheres eutróficas quanto para mulheres com obesidade. Não houve diferença estatística nas concentrações de glucagon entre ou intra grupos nos diferentes tempos avaliados (tabela 2 e figura 6).

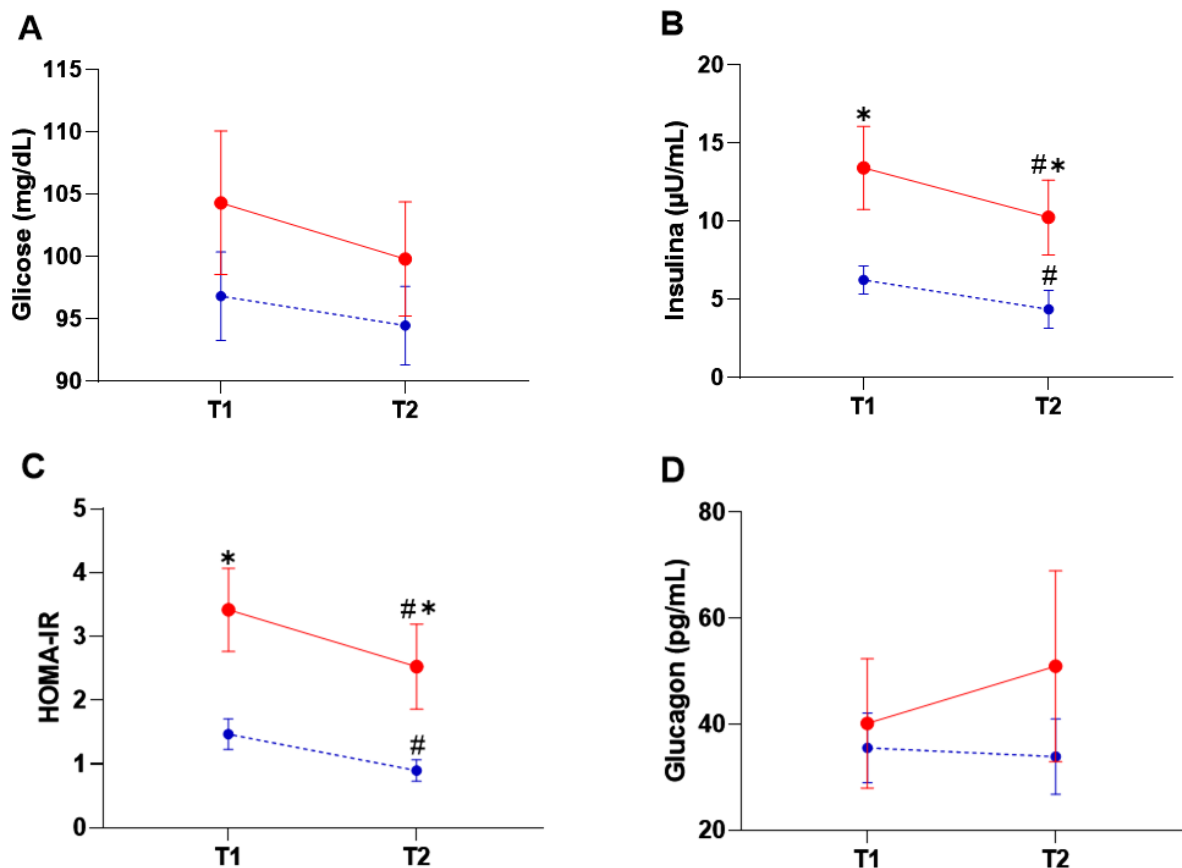


Figura 6 – Efeito do jejum no período ativo sobre o metabolismo da glicose de mulheres eutróficas e com obesidade. HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; T1, tempo 1; T2, tempo 2. (A) Glicose; (B) Insulina; (C) HOMA-IR; (D) Glucagon.

Nota: dados expressos como média com IC 95%; linhas pontilhadas, grupo eutrofia; linhas contínuas, grupo obesidade; análise dos dados realizada pelo método de Equações de Estimações Generalizadas (GEE); # $p < 0,05$, diferença significativa entre T1 e T2 intragrupo; * $p < 0,05$, diferença significativa entre T1 ou T2 intergrupo; $n=16-28$.

Tabela 2 – Efeito do jejum no período ativo sobre parâmetros metabólicos de mulheres eutróficas e com obesidade.

Variável	Eutrofia		Obesidade		Valor p		Grupo versus tempo
	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 1	Tempo 2	Grupo	Tempo	
Glicose (mg/dL)	96,82 (93,53; 100,21)	94,47 (91,57; 97,47)	104,31 (99,10; 109,79)	99,75 (95,62; 104,04)			
Insulina (µU/mL)	6,36 (5,56; 7,28)	4,42 (3,43; 5,71)#	13,72 (11,42; 16,50)Ø	10,23 (8,23; 12,72)#Ø	***	***	
HOMA-IR	1,50 (1,29; 1,75)	0,91 (0,77; 1,08)#	3,53 (2,95; 4,23)Ø	2,55 (2,00; 3,24)#Ø	***	***	
Glucagon (pg/mL)	35,57 (30,08; 42,05)	33,40 (27,59; 40,43)	40,19 (30,61; 52,76)	48,97 (35,48; 67,60)			
Triglicérides (mg/dL)	94,42 (83,44; 106,85)	88,64 (78,33; 100,30)	117,92 (107,01; 129,95)Ø	132,93 (109,74; 161,02)Ø	***		
Colesterol total (mg/dL)	137,39 (129,03; 146,29)	141,30 (131,8; 151,39)	142,70 (131,73; 154,58)	142,53 (130,66; 155,47)			
AGL (mEq/L)	0,29 (0,25; 0,33)	0,49 (0,44; 0,54)#	0,36 (0,32; 0,39)	0,48 (0,43; 0,52)#		***	*
Corpos cetônicos (mM)	0,13 (0,10; 0,18)	0,23 (0,18; 0,28)#	0,10 (0,08; 0,13)	0,19 (0,14; 0,24)#		***	

Legenda: HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; AGL, ácidos graxos livres.

Nota: dados expressos como média com IC 95%; análise dos dados realizada pelo método de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE); *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, diferença significativa entre os grupos ou entre os tempos ou na interação entre os grupos e tempos; #p < 0,05, diferença significativa entre T1 e T2 intragrupo; Øp < 0,05, diferença significativa entre T1 ou T2 intergrupo; n=15-29.

A concentração de TG, tanto no grupo eutrofia quanto no grupo obesidade, não se modificou após o jejum no período ativo. Porém, no tempo 1 e no tempo 2, a concentração de TG era maior no grupo obesidade quando comparada com o grupo eutrofia ($p < 0,05$) (tabela 2 e figura 7).

Quanto ao CT, não foi observada mudança significativa no grupo eutrofia e no grupo obesidade após o jejum no período ativo. Também, não houve diferença entre os grupos nos dois tempos avaliados (tabela 2 e figura 7).

Tanto no grupo eutrofia como na obesidade, as concentrações de AGL e de corpos cetônicos aumentaram significativamente após o jejum no período ativo ($p < 0,05$). Entretanto, não foi observada diferença na concentração desses metabólitos entres os grupos no tempo 1 e no tempo 2 (tabela 2 e figura 7).

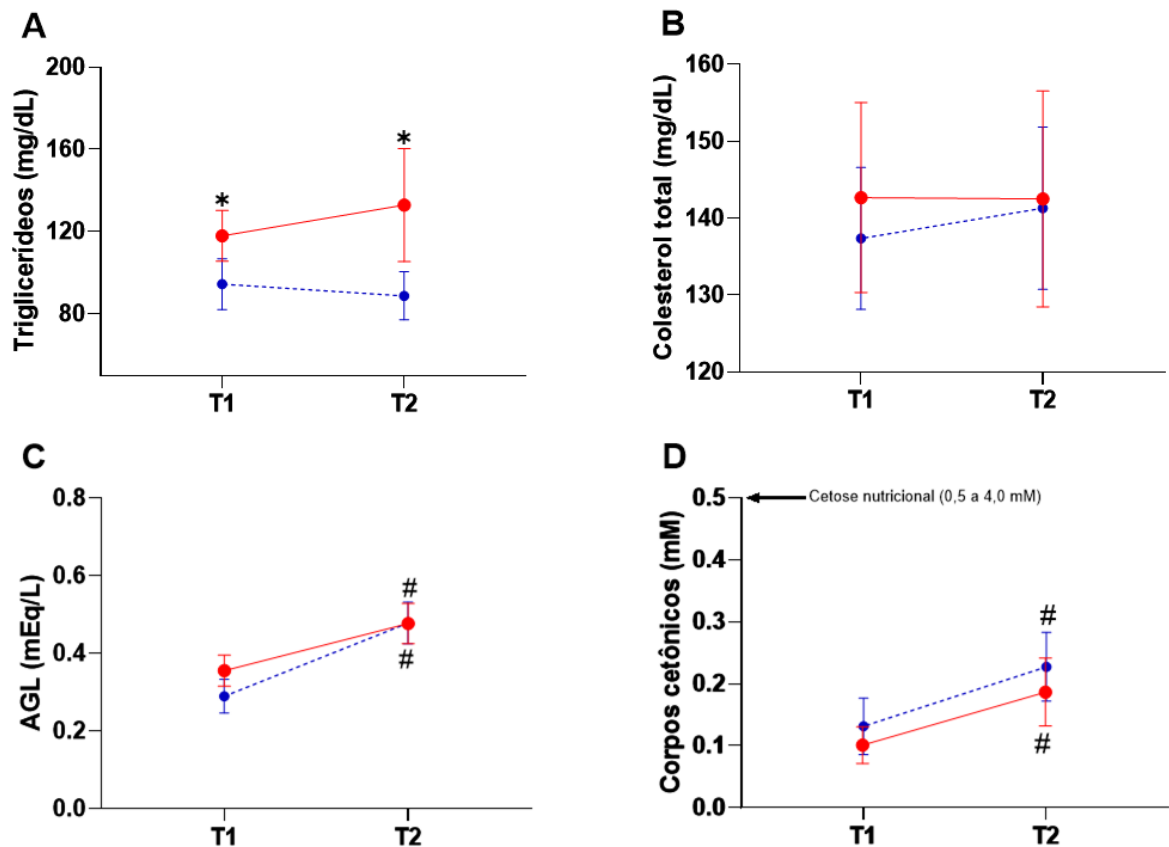


Figura 7 – Efeito do jejum no período ativo sobre o metabolismo lipídico de mulheres eutróficas e com obesidade. AGL, ácidos graxos livres; T1, tempo 1; T2, tempo 2. (A) Triglicerídeos; (B) Colesterol total; (C) Ácidos graxos livres (AGL); (D) Corpos cetônicos.

Nota: dados expressos como média com IC 95%; linhas pontilhadas, grupo eutrofia; linhas contínuas, grupo obesidade; análise dos dados realizada pelo método de Equações de Estimações Generalizadas (GEE); #p < 0,05, diferença significativa entre T1 e T2 intragrupo; *p < 0,05, diferença significativa entre T1 ou T2 intergrupo; n=15-29.

Uma vez que alguns dados apresentaram mudança na concentração de alguns metabólitos após o jejum no período ativo, foi calculada a variação média (Δ) e a variação percentual (Δ (%)) do perfil metabólico das participantes do estudo, com representação na tabela 3 e nas figuras 8 e 9.

Como observado, a variação do tempo 2 em relação ao tempo 1 (Δ) da glicose, insulina, HOMA-IR, TG, CT e corpos cetônicos não foi diferente entre o grupo eutrofia e grupo obesidade.

A variação média do glucagon (Δ) foi diferente entre o grupo eutrofia (-2,86 pg/mL; IC 95%: -6,98 pg/mL a 1,26) e obesidade (9,14 pg/mL; IC 95%: 0,01 a 18,28) ($p < 0,05$) (tabela 3 e figura 8D). Houve redução de 7,77% no grupo eutrofia e um aumento de 21,86% na concentração de glucagon no grupo obesidade após o jejum realizado no período ativo (tabela 3 e figura 9). Não houve diferença entre os grupos nos outros parâmetros avaliados.

Quanto ao AGL, observa-se uma tendência de diferença estatística na variação média (Δ) entre os grupos ($p = 0,053$), com aumento de 72,39% e 33,62% de AGL nos grupos eutrofia e obesidade, respectivamente, após o jejum no período ativo (tabela 3 e figuras 8G e 9).

Tabela 3 – Variação média (Δ) do perfil metabólico de mulheres eutróficas e com obesidade submetidas a jejum no período ativo.

Variável	Eutrofia			Obesidade			Valor p
	n	Δ	Δ (%)	n	Δ	Δ (%)	
Glicose (mg/dL) ^{tt}	28	-2,35 (-7,64; 2,95)	-2,42	23	-4,02 (-11,86; 3,83)	-3,87	
Insulina (μ U/mL) ^{tu}	27	-1,87 (-2,78; -0,96)	-30,76	23	-4,07 (-6,44; -1,71)	-30,40	
HOMA-IR ^{tt}	27	-0,56 (-0,70; -0,41)	-39,20	22	-1,04 (-1,62; -0,47)	-31,52	
Glucagon (pg/mL) ^{tt}	18	-2,86 (-6,98; 1,26)	-7,77	16	9,14 (0,01; 18,28)	21,86	*
Triglicerídeos (mg/dL) ^{tu}	28	-5,34 (-24,86; 14,18)	-5,68	23	14,93 (-16,72; 46,57)	12,66	
Colesterol (mg/dL) ^{tu}	23	2,46 (-2,48; 7,40)	1,77	14	2,51 (-4,80; 9,81)	1,78	
AGL (mEq/L) ^{tt}	22	0,20 (0,14; 0,26)	72,39	18	0,13 (0,08; 0,18)	33,62	0,053
Corpos cetônicos (mM) ^{tu}	20	0,10 (0,03; 0,17)	75,88	18	0,09 (0,04; 0,13)	84,71	

Legenda: HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; AGL, ácidos graxos livres.

Nota: dados do Δ expressos como média com IC 95%; Δ e Δ (%), variação do tempo 2 em relação ao tempo 1; comparação das médias (Δ): ^{tt}Teste t de Student Simples, ^{tu}Teste U de Mann Whitney, *p < 0,05

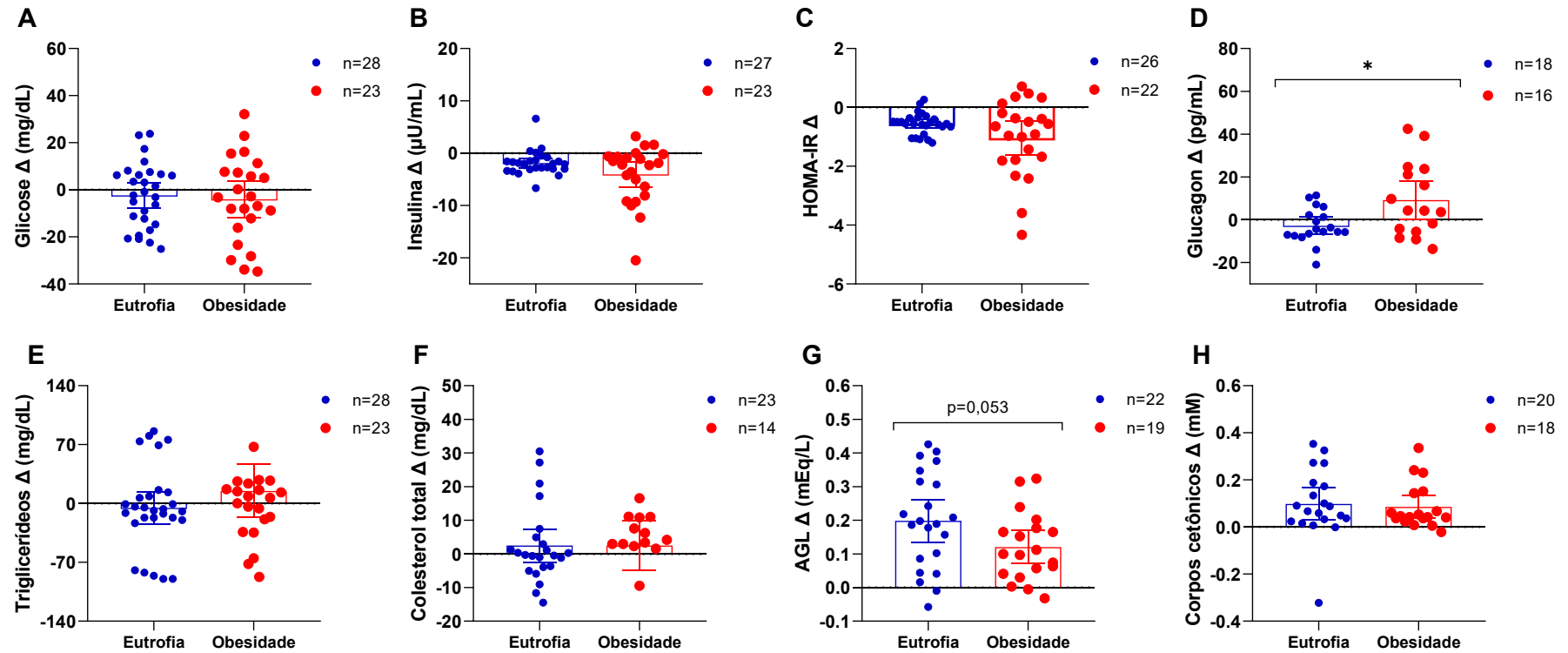


Figura 8 – Variação média (Δ) do perfil metabólico de mulheres eutróficas e com obesidade submetidas a jejum no período ativo. (A) Glicose; (B) Insulina; (C) HOMA-IR; (D) Glucagon; (E) Triglicerídeos; (F) Colesterol total; (G) Ácidos graxos livres (AGL); (H) Corpos cetônicos.

Nota: dados do Δ expressos como média com IC 95%; * $p < 0,05$, diferença significativa entre os grupos (Teste t de Student Simples).

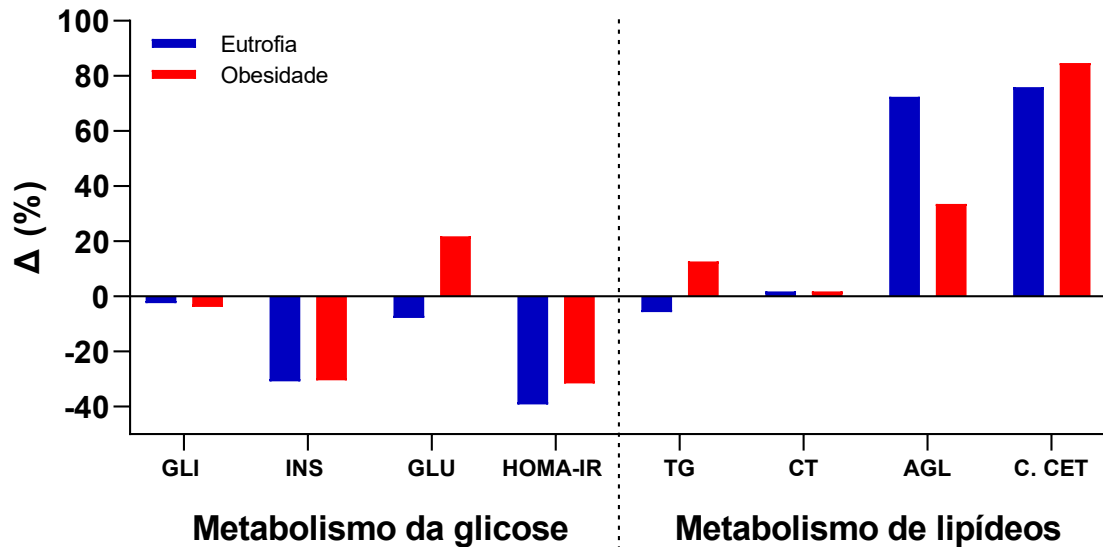


Figura 9 – Variação percentual (Δ (%)) do perfil metabólico de mulheres eutróficas e com obesidade submetidas a jejum no período ativo. GLI, glicose (mg/dL); INS, insulina (μ U/mL); HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; GLU, glucagon; TG, triglicérideo (mg/dL); CT, colesterol total (mg/dL); AGL, ácidos graxos livres (mEq/L); C. CET, corpos cetônicos (mM).

Ao avaliar a associação entre os parâmetros metabólicos (tabela 4), observou-se que a concentração de AGL correlacionou-se positivamente com a de insulina ($\rho = 0,470$; $p < 0,05$; figura 10B), com os valores de HOMA-IR ($\rho = 0,419$; $p < 0,05$; figura 10C) e com a concentração de corpos cetônicos ($\rho = 0,495$; $p < 0,05$; figura 11) no tempo 2 do grupo eutrofia. Neste mesmo grupo, não foi identificada correlação entre AGL e glicose e entre AGL e glucagon. No grupo obesidade foi observada correlação positiva somente entre a concentração de AGL e de glicose após o jejum no período ativo ($r = 0,549$; $p < 0,05$; figura 10A).

Tabela 4 – Correlação entre parâmetros metabólicos de mulheres eutróficas e com obesidade após o jejum no período ativo.

Correlação	Eutrofia			Obesidade		
	n	Coefficiente de correlação (ρ/r)	Valor p	n	Coefficiente de correlação (ρ/r)	Valor p
AGL e glicose	23	-0,307 ^{tp}		18	0,549 ^{tp}	*
AGL e insulina	23	0,470 ^{ts}	*	19	-0,090 ^{ts}	
AGL e HOMA-IR	23	0,419 ^{ts}	*	18	0,112 ^{ts}	
AGL e glucagon	17	0,165 ^{tp}		16	-0,169 ^{ts}	
AGL e corpos cetônicos	19	0,495 ^{ts}	*	18	0,302 ^{ts}	

Legenda: AGL, ácidos graxos livres; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina.

Nota: ^{tp}Teste de correlação de Pearson; ^{ts}Teste de correlação de Spearman; * $p < 0,05$.

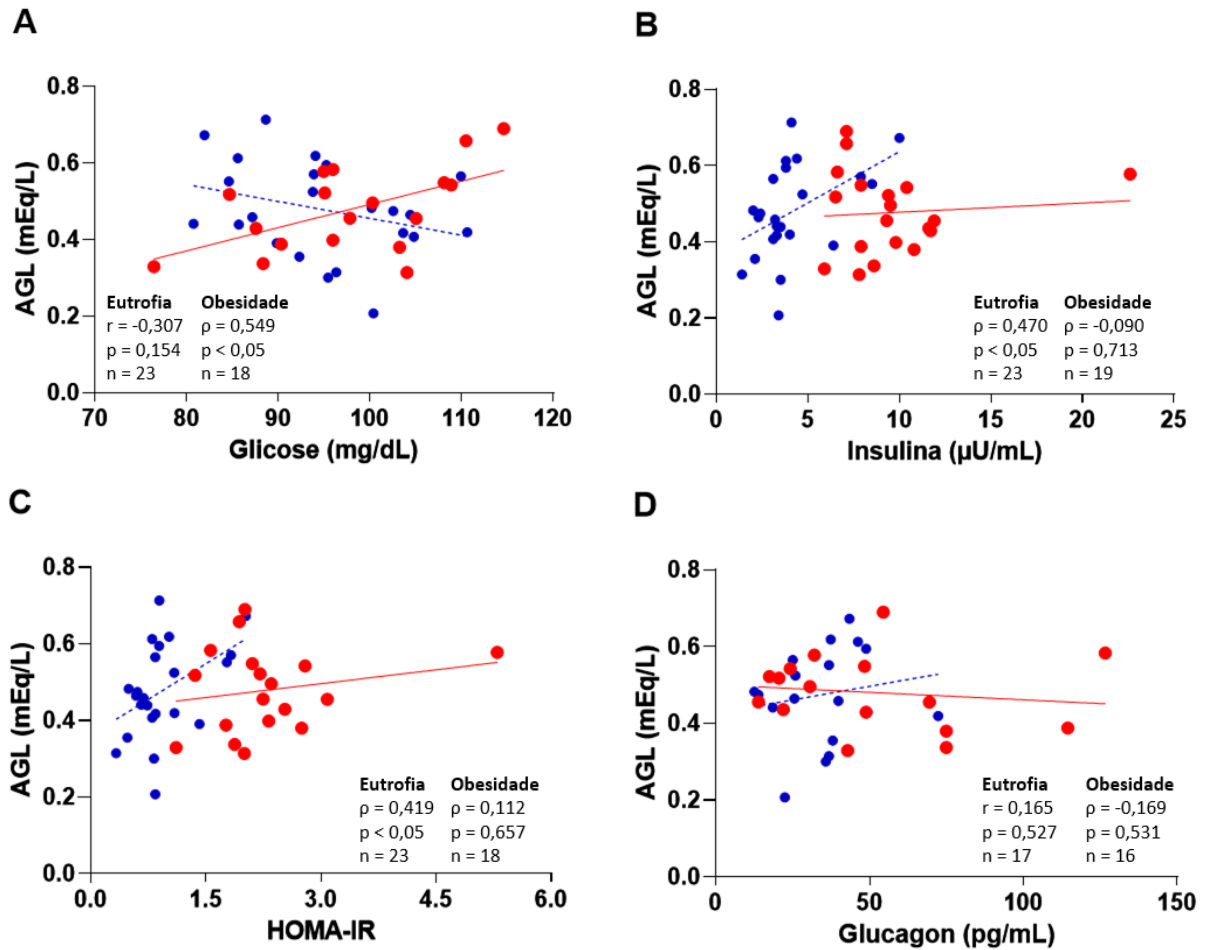


Figura 10 – Correlação entre as concentrações de AGL e glicose, de AGL e insulina, de AGL e HOMA-IR e de AGL e glucagon de mulheres eutróficas e com obesidade após jejum no período ativo. AGL, ácidos graxos livres; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina. (A) Correlação entre AGL e glicose; (B) Correlação entre AGL e insulina; (C) Correlação entre AGL e HOMA-IR; (D) Correlação entre AGL e glucagon.

Nota: linhas pontilhadas, grupo eutrofia; linhas contínuas, grupo obesidade.

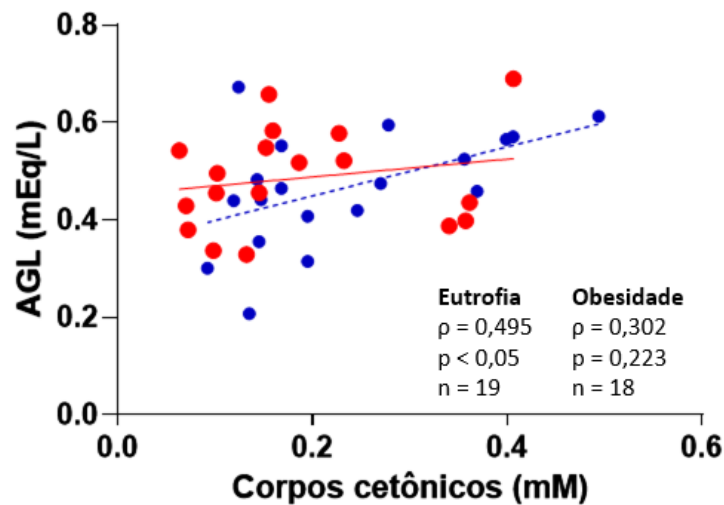


Figura 11 – Correlação entre as concentrações de AGL e corpos cetônicos de mulheres eutróficas e com obesidade após jejum no período ativo. AGL, ácidos graxos livres.

Nota: linhas pontilhadas, grupo eutrofia; linhas contínuas, grupo obesidade.

5.2 Efeito do jejum no período ativo sobre mediadores da resposta inflamatória

Mulheres eutróficas e com obesidade não apresentaram alteração na concentração de PCR após o jejum no período ativo. Porém, no grupo obesidade, a concentração de PCR era maior no tempo 1 e no tempo 2 quando comparada ao grupo eutrofia ($p < 0,05$) (tabela 5 e figura 12A).

Quanto ao TNF- α , houve redução significativa no grupo eutrofia após o jejum no período ativo ($p < 0,05$), o que não ocorreu no grupo obesidade ($p = 0,857$), se mantendo, neste grupo, mais elevado significativamente no tempo 2 em relação ao mesmo tempo no grupo eutrofia (tabela 5 e figura 12B).

Tanto no grupo eutrofia quanto no grupo obesidade não foram observadas alterações nas concentrações de IL-6, IL-10 e IL-18 após o jejum no período ativo. Ainda, nos dois tempos avaliados, as concentrações desses mediadores da resposta inflamatória não apresentaram diferenças entre os grupos (tabela 5 e figuras 12C, 12D, 12E).

Em relação à concentração de MCP-1, tanto as mulheres com eutrofia quanto as com obesidade não apresentaram alteração após o jejum no período ativo. No grupo obesidade, a concentração de MCP-1 foi maior no tempo 2 quando comparada com o tempo 2 do grupo eutrofia ($p < 0,05$) (tabela 5 e figura 12F).

Tabela 5 – Efeito do jejum no período ativo sobre parâmetros inflamatórios de mulheres eutróficas e com obesidade.

Variável	Eutrofia		Obesidade		Valor p		Grupo versus tempo
	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 1	Tempo 2	Grupo	Tempo	
PCR (mg/dL)	2,18 (1,48; 3,22)	2,20 (1,44; 3,35)	9,25 (7,08; 12,10)Ø	9,98 (7,21; 13,80)Ø	***		
TNF-α (pg/mL)	3,39 (3,02; 3,82)	3,06 (2,67; 3,50)#	3,85 (3,16; 4,68)	4,19 (3,53; 4,98)Ø			**
IL-6 (pg/mL)	114,19 (59,70; 218,43)	134,32 (74,55; 242,01)	58,64 (26,03; 132,10)	37,08 (19,64; 70,00)			
IL-10 (pg/mL)	11,04 (8,83; 13,82)	10,70 (8,79; 13,02)	14,28 (6,59; 30,92)	17,70 (9,17; 34,14)			
IL-18 (pg/mL)	26,81 (14,83; 48,47)	27,57 (18,06; 42,09)	34,32 (23,81; 49,47)	39,72 (27,18; 58,06)			
MCP-1/CCL2 (pg/mL)	102,94 (88,88; 119,23)	98,38 (83,11; 112,41)	129,89 (107,79; 156,51)	145,74 (123,02; 172,66)Ø	**		*

Legenda: PCR, proteína C reativa; TNF-α, fator de necrose tumoral alfa; IL-6, interleucina 6, IL-10, interleucina 10, IL-18, interleucina 18 e MCP-1/CCL2, proteína quimioatrativa de monócitos-1.

Nota: dados expressos como média com IC 95%; análise dos dados realizada pelo método de Equações de Estimações Generalizadas (GEE); *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, diferença significativa entre os grupos ou entre os tempos ou na interação entre os grupos e tempos; #p < 0,05, diferença significativa entre T1 e T2 intragrupo; Øp < 0,05, diferença significativa entre T1 ou T2 intergrupo; n=8-29.

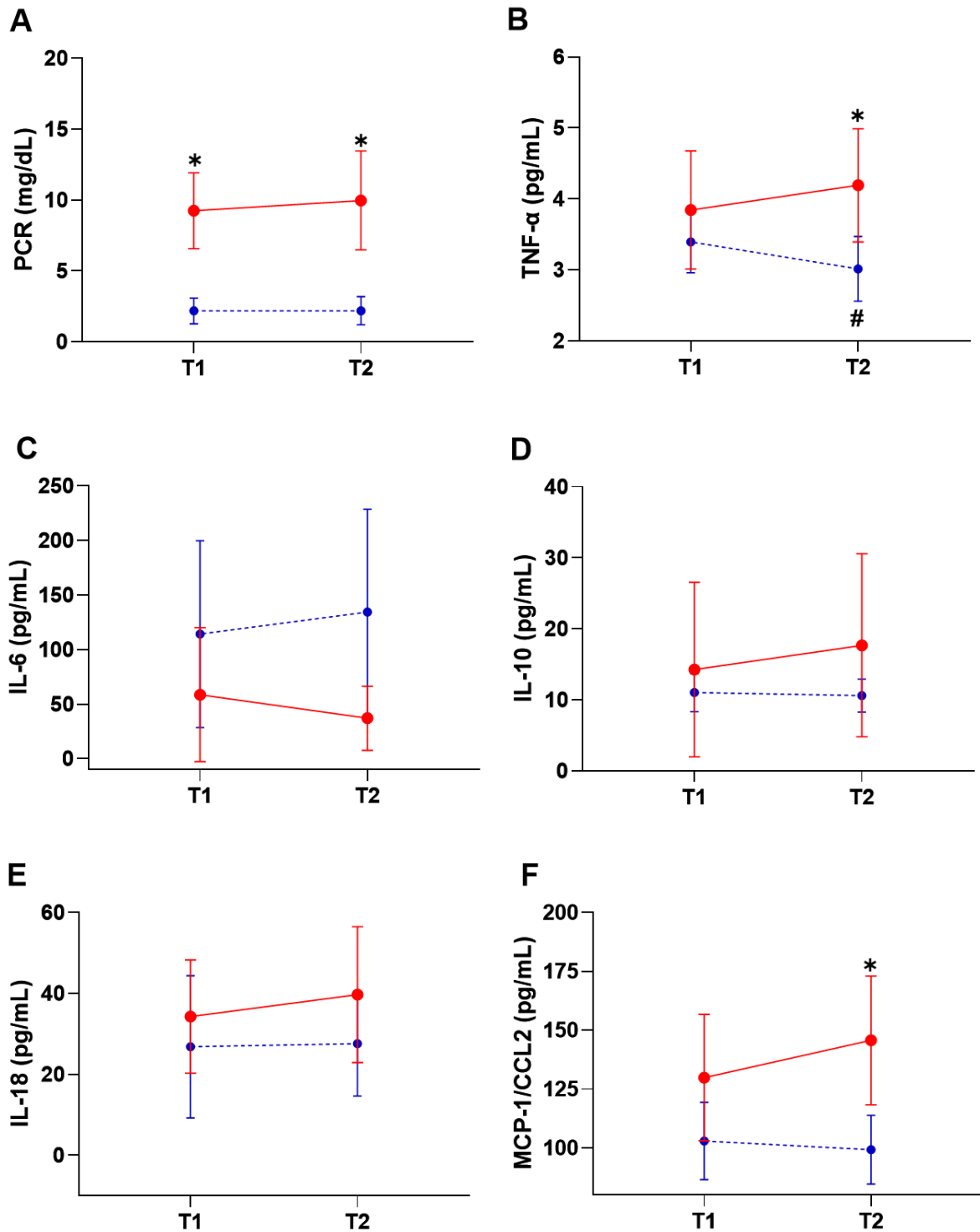


Figura 12 – Efeito do jejum no período ativo sobre parâmetros inflamatórios de mulheres eutróficas e com obesidade. PCR, proteína C reativa; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; IL-6, interleucina 6; IL-10, interleucina 10; IL-18, interleucina 18; MCP-1/ CCL2, proteína quimioatrativa de monócitos-1; T1, tempo 1; T2, tempo 2. (A) PCR; (B) TNF- α ; (C) IL-6; (D) IL-10; (E) IL-18; (F) MCP-1/CCL2.

Nota: dados expressos como média com IC 95%; linhas pontilhadas, grupo eutrófica; linhas contínuas, grupo obesidade; análise dos dados realizada pelo método de Equações de Estimações Generalizadas (GEE); #p < 0,05, diferença significativa entre T1 e T2 intragrupo; *p < 0,05, diferença significativa entre T1 ou T2 intergrupo; n=8-29.

A variação média (Δ) e a variação percentual (Δ (%)) dos mediadores da resposta inflamatória estão descritas na tabela 6 e nas figuras 13 e 14. Como observado, a variação do tempo 2 em relação ao tempo 1 de PCR, IL-6, IL-10 e IL-18 não foi diferente entre o grupo eutrofia e grupo obesidade. A variação do TNF- α e MCP-1 foram diferentes de forma significativa entre os grupos ($p < 0,05$) (figuras 13B e 13F). No grupo obesidade houve aumento de 9,07% e de 12,21% na concentração de TNF- α e MCP-1, respectivamente, enquanto que no grupo eutrofia houve uma redução de 9,03% na concentração de TNF- α e de 4,77% na concentração de MCP-1 após o jejum realizado no período ativo (tabela 6 e figura 14).

Tabela 6 – Variação média (Δ) do perfil inflamatório de mulheres eutróficas e com obesidade submetidas a jejum no período ativo.

Variável	Eutrofia			Obesidade			Valor p
	n	Δ	Δ (%)	n	Δ	Δ (%)	
PCR (mg/dL) ^{tu}	28	0,06 (-0,27; 0,39)	2,79	23	-0,37 (-0,83; 0,08)	-4,03	
TNF- α (pg/mL) ^{tu}	21	-0,30 (-0,56; -0,04)	-9,03	18	0,35 (-0,17; 0,87)	9,07	*
IL-6 (pg/mL) ^{tt}	9	0,57 (-13,70; 14,80)	0,35	7	5,67 (1,90; 9,43)	15,57	
IL-10 (pg/mL) ^{tu}	20	-0,04 (-1,16; 1,08)	-0,37	15	-1,77 (-6,96; 3,43)	-10,91	
IL-18 (pg/mL) ^{tt}	16	4,01 (-2,13; 10,15)	16,63	17	5,40 (-11,42; 22,23)	15,74	
MCP1/CCL2 (pg/mL) ^{tt}	21	-4,97 (-14,88; 4,95)	-4,77	18	15,86 (0,25; 31,46)	12,21	*

Legenda: PCR, proteína C reativa (PCR); TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; IL-6, interleucina 6, IL-10, interleucina 10, IL-18, interleucina 18 e MCP1/CCL2, proteína quimioatrativa de monócitos-1.

Nota: dados do Δ expressos como média com IC 95%; Δ e Δ (%), variação do tempo 2 em relação ao tempo 1; comparação das médias (Δ): ^{tu}Teste U de Mann Whitney, ^{tt}Teste t de Student Simples, *p < 0,05.

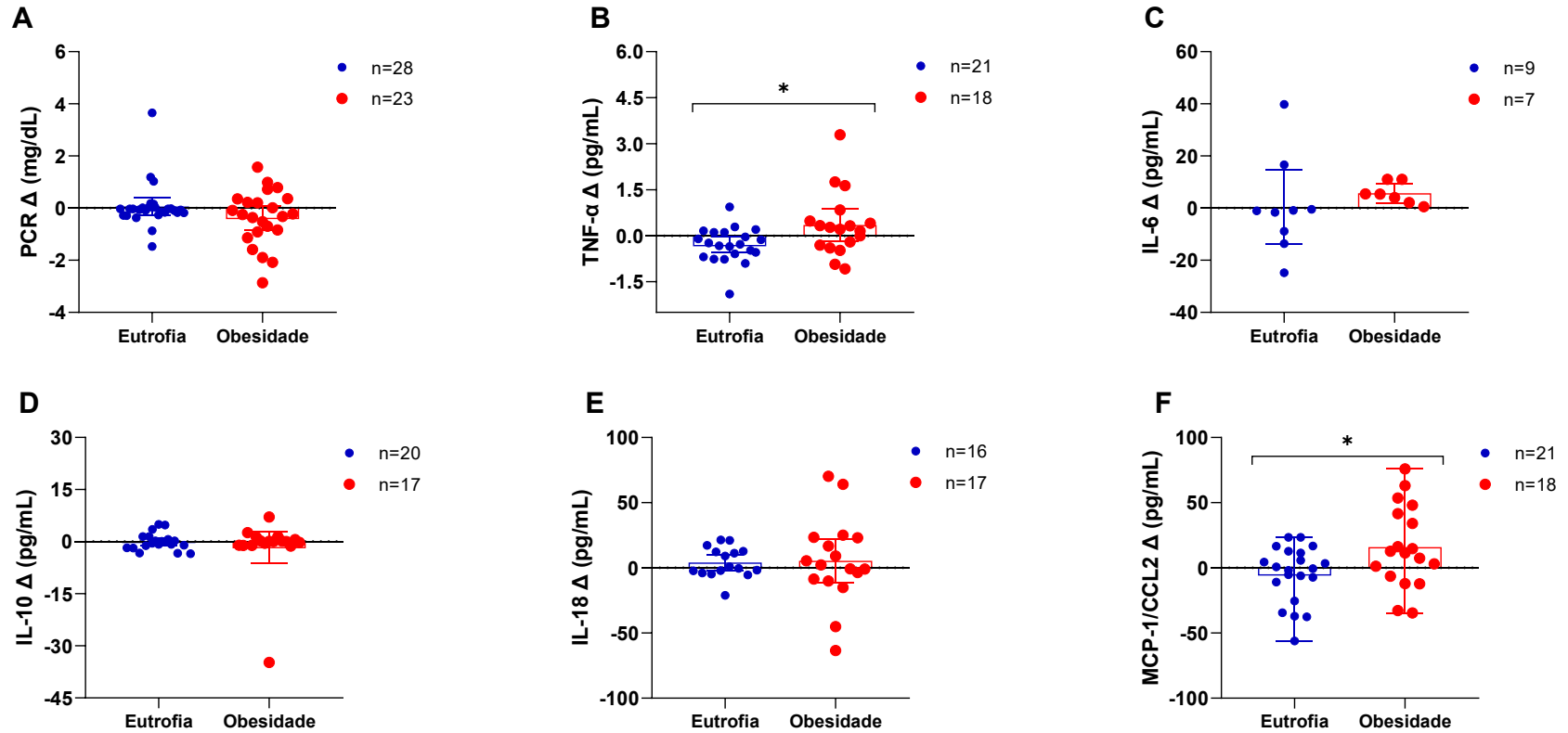


Figura 13 – Variação média (Δ) do perfil inflamatório de mulheres eutróficas e com obesidade submetidas a jejum no período ativo. (A) PCR, proteína C reativa; (B) TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; (C) IL-6, interleucina 6; (D) IL-10, interleucina 10; (E) IL-18, interleucina 18; (F) MCP-1/ CCL2, proteína quimioatrativa de monócitos-1.

Nota: dados do Δ expressos como média com IC 95%; * $p < 0,05$, diferença significativa entre os grupos para TNF- α e MCP-1/ CCL2 pelo Teste U de Mann Whitney e Teste t de Student Simples, respectivamente.

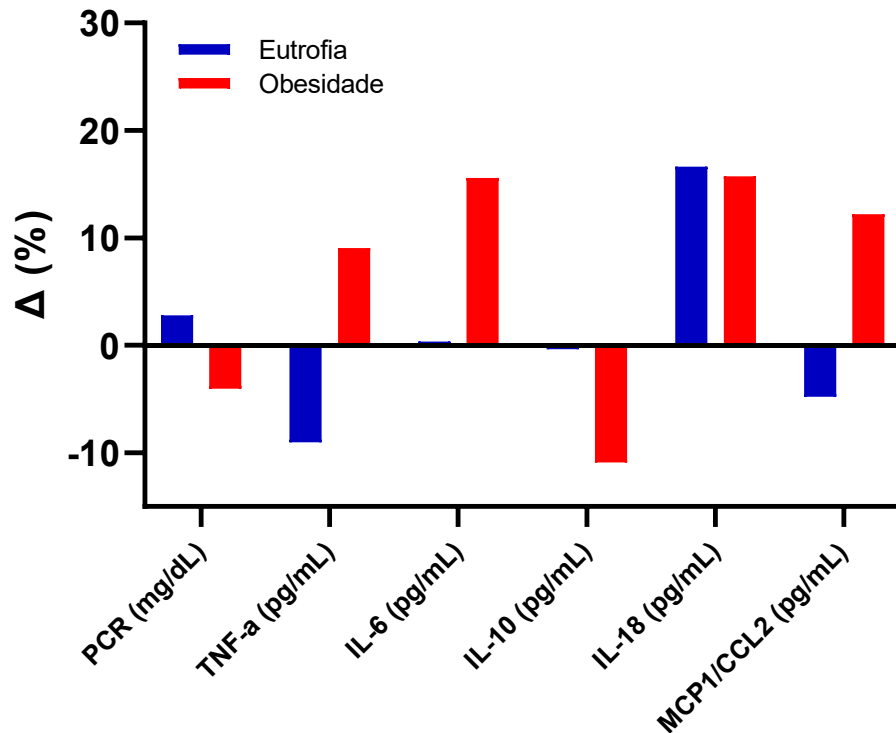


Figura 14 – Variação percentual (Δ (%)) do perfil inflamatório de mulheres eutróficas e com obesidade submetidas a um jejum de 10 horas no período ativo. PCR, proteína C reativa; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; IL-6, interleucina 6, IL-10, interleucina 10, IL-18, interleucina 18 e MCP1/CCL2, proteína quimioatrativa de monócitos-1.

Após avaliar a associação entre os parâmetros inflamatórios e metabólicos, não foram observadas correlações entre IL-6, IL-10, TNF- α e MCP-1 com glucagon e entre IL-18 e TNF- α com HOMA-IR nas mulheres eutróficas após o jejum no período ativo (tabela 7 e figura 15). Entretanto, neste mesmo grupo, observou-se que a concentração de IL-6 se correlacionou positivamente com a concentração de glicose ($r = 0,668$; $p < 0,05$; figura 15A) e de MCP-1 negativamente com AGL ($r = -0,447$; $p < 0,05$; figura 15H).

Já no grupo obesidade, houveram correlação positiva na concentração de IL-6 e glucagon ($\rho = 0,795$; $p < 0,05$; figura 15B), de IL-10 e glucagon ($\rho = 0,645$; $p < 0,01$; figura 15C) e de IL-18 e HOMA-IR ($\rho = 0,574$; $p < 0,05$; figura 15D) e negativa entre MCP-1 e glucagon ($\rho = -0,502$; $p < 0,05$; figura 15G). Não foram observadas correlações entre IL-6 e glicose, TNF- α e glucagon, TNF- α e HOMA-IR e entre MCP-1 e AGL (tabela 7 e figura 15).

Quanto à associação entre parâmetros inflamatórios, os resultados mostraram correlação positiva nas mulheres com eutrofia após jejum no período ativo entre TNF-

α e IL-18 ($\rho = 0,473$; $p < 0,05$; figura 16A), TNF- α e MCP-1 ($r = 0,440$; $p < 0,05$; figura 16B), IL-10 e IL-18 ($\rho = 0,481$; $p < 0,05$; figura 16C) e entre IL-18 e MCP-1 ($\rho = 0,480$; $p < 0,05$; figura 16D). No grupo obesidade, essas correlações não foram identificadas (tabela 7 e figura 16).

Tabela 7 – Correlação entre parâmetros inflamatórios e metabólicos de mulheres eutróficas e com obesidade após o jejum ativo.

Correlação	Eutrofia			Obesidade		
	n	Coefficiente de correlação (ρ/r)	Valor p	n	Coefficiente de correlação (ρ/r)	Valor p
Correlação entre parâmetros inflamatórios e metabólicos						
IL-6 e glicose	11	0,668 ^{tp}	*	9	0,033 ^{ts}	
IL-6 e glucagon	11	0,200 ^{tp}		9	0,795 ^{ts}	*
IL-10 e glucagon	17	-0,164 ^{tp}		16	0,645 ^{ts}	**
MCP-1/CCL2 e glucagon	18	-0,261 ^{tp}		16	-0,502 ^{ts}	*
TNF- α e glucagon	18	-0,353 ^{tp}		16	0,151 ^{ts}	
TNF- α e HOMA-IR	20	0,153 ^{ts}		17	-0,302 ^{ts}	
IL-18 e HOMA-IR	18	0,128 ^{tp}		16	0,574 ^{ts}	*
MCP-1/CCL2 e AGL	20	-0,447 ^{tp}	*	18	0,226 ^{ts}	
Correlação entre parâmetros inflamatórios						
TNF- α e IL-18	18	0,473 ^{ts}	*	17	0,130 ^{ts}	
TNF- α e MCP-1/CCL2	21	0,440 ^{tp}	*	18	0,466 ^{ts}	
IL-10 e IL-18	18	0,481 ^{ts}	*	17	0,166 ^{ts}	
IL-18 e MCP-1/CCL2	18	0,480 ^{ts}	*	17	0,365 ^{ts}	

Legenda: IL-6, interleucina 6; IL-10, interleucina 10; MCP1/CCL2, proteína quimioatrativa de monócitos-1; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; IL-18, interleucina 18; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; AGL, ácidos graxos livres;

Nota: ^{ts}Teste de correlação de Spearman; ^{tp}Teste de correlação de Pearson; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

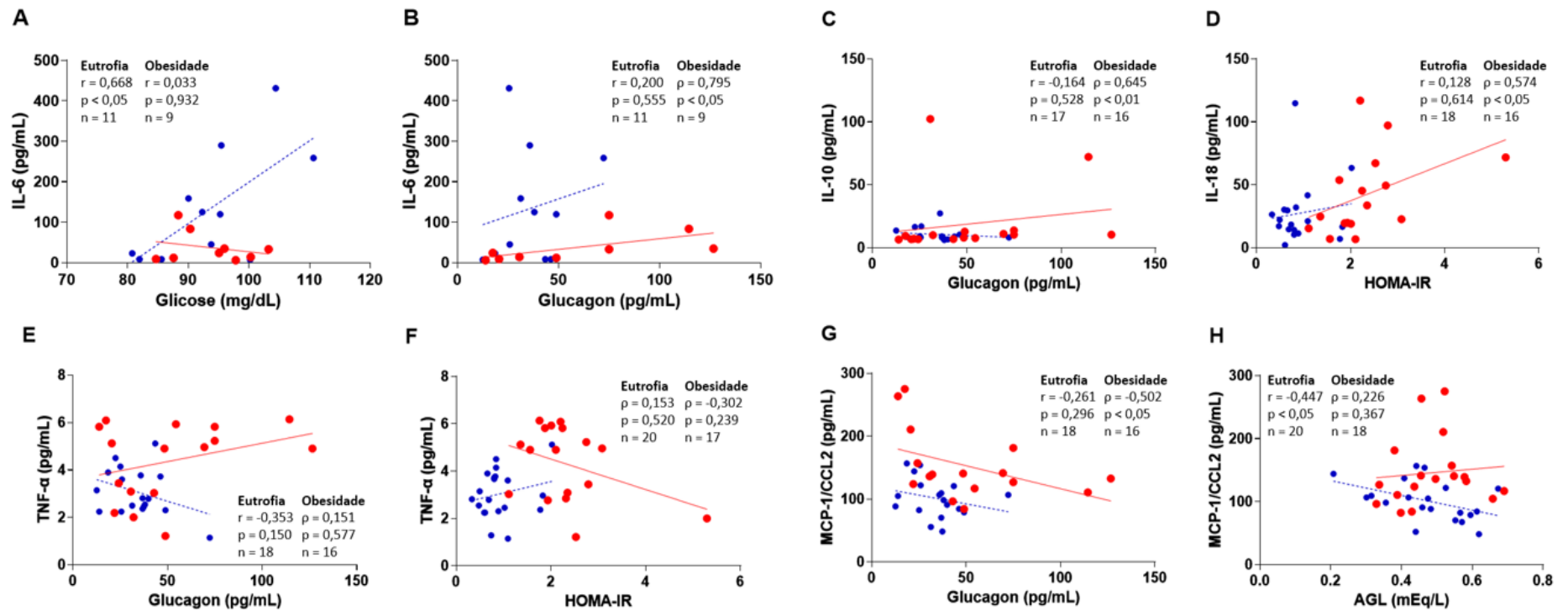


Figura 15 – Correlação entre parâmetros inflamatórios e metabólicos de mulheres eutróficas e com obesidade após o jejum ativo. IL-6, interleucina 6; IL-10, interleucina 10; IL-18, interleucina 18; HOMA-IR, Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; MCP-1/CCL2, proteína quimioatrativa de monócitos-1; AGL, ácidos graxos livres. (A) Correlação entre IL-6 e glicose; (B) Correlação entre IL-6 e glucagon; (C) Correlação entre IL-10 e glucagon; (D) Correlação entre IL-18 e HOMA-IR; (E) Correlação entre TNF- α e glucagon; (F) Correlação entre TNF- α e HOMA-IR; (G) Correlação entre MCP-1/CCL2 e glucagon; (H) Correlação entre MCP-1/CCL2 e AGL.

Nota: linhas pontilhadas, grupo eutrofia; linhas contínuas, grupo obesidade.

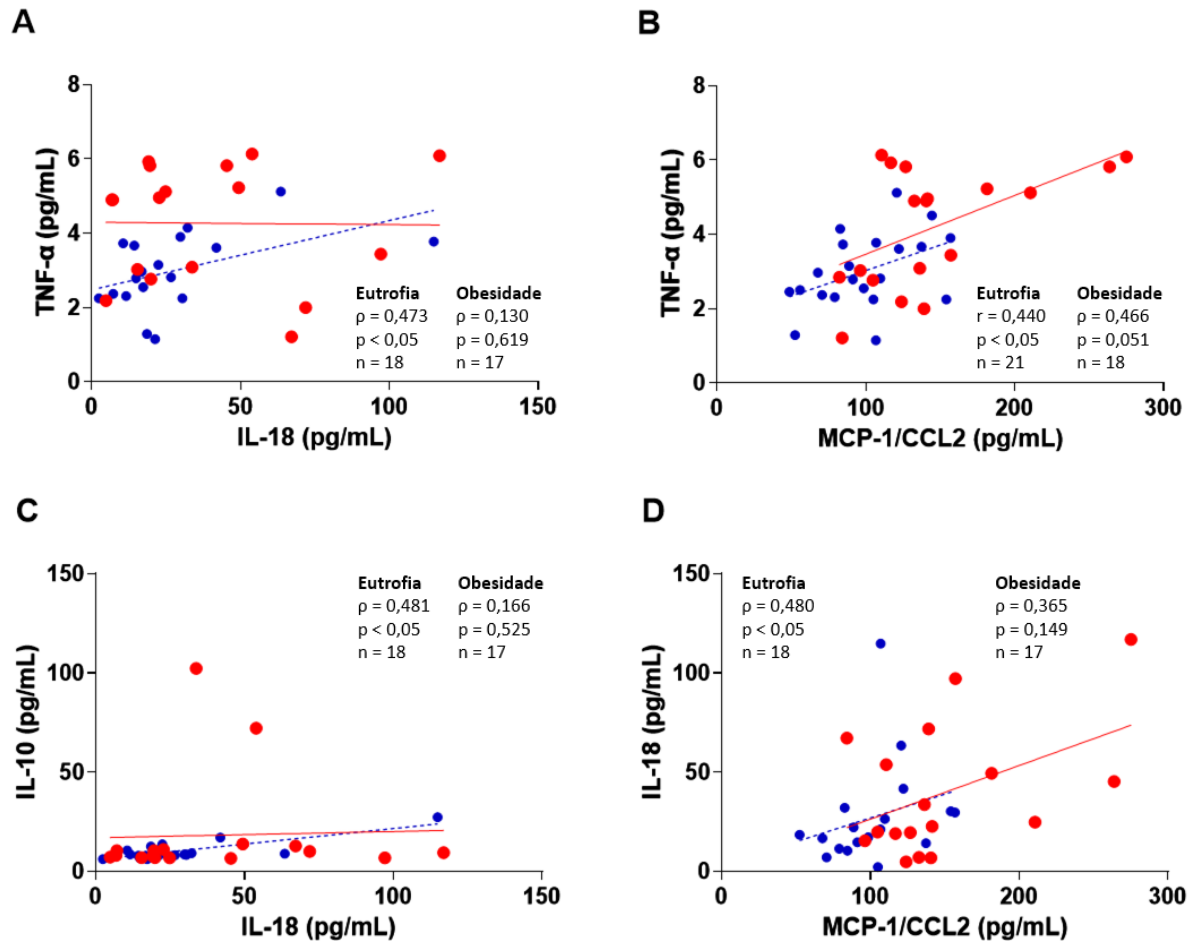


Figura 16 – Correlação entre mediadores da resposta inflamatória de mulheres eutróficas e com obesidade após o jejum ativo. TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; IL-18, interleucina 18; MCP-1/CCL2, proteína quimioatrativa de monócitos-1; IL-10, interleucina 10. (A) Correlação entre TNF- α e IL-18; (B) Correlação entre TNF- α e MCP-1/CCL2; (C) Correlação entre IL-10 e IL-18; (D) Correlação entre IL-18 e MCP-1/CCL2.

Nota: linhas pontilhadas, grupo eutrofia; linhas contínuas, grupo obesidade

6 DISCUSSÃO

Considerando que os protocolos tradicionais de JI geralmente respeitam o ciclo circadiano e a escassez de trabalhos sobre a relação do JI durante o período ativo de forma aguda no que se refere as mudanças metabólicas e inflamatórias, o objetivo do presente trabalho foi investigar o efeito do jejum realizado durante o período ativo sobre as respostas metabólicas e inflamatórias em mulheres adultas eutróficas e com obesidade.

Nas últimas décadas, os protocolos de jejum ganharam atenção científica e pública por serem intervenções dietéticas para manutenção ou perda de peso (FANTI *et al.*, 2021). Embora os efeitos na perda de peso sejam semelhantes entre o JI e a RCC, conforme mostrado em vários estudos (TREPANOWSKI *et al.*, 2017; CIOFFI *et al.*, 2018; HARRIS *et al.*, 2018; GU *et al.*, 2022; EZZATI *et al.*, 2022), o JI pode melhorar o perfil metabólico e inflamatório em indivíduos magros e com obesidade (SANTOS; MACEDO, 2018; WANG *et al.*, 2020; AHMED *et al.*, 2021). Contudo, alguns trabalhos sugerem que a inflamação do tecido adiposo é necessária para reduzir o acúmulo de gordura em humanos e animais e que a inflamação participa da perda de massa gorda induzida pelo jejum (LACERDA *et al.*, 2019; COSTA *et al.*, 2022).

Os dados desse trabalho mostraram que a concentração de insulina e o HOMA-IR eram maiores após jejum noturno e se mantiveram maiores após jejum diurno nas mulheres com obesidade. Nestas mulheres, o valor médio do HOMA-IR basal foi de 3,53, sugestivo de RI, considerando o ponto de corte de “> 2,71” da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (SBD, 2019). Na obesidade, o aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias pode alterar o funcionamento dos receptores de insulina e gerar RI no tecido adiposo, músculo e fígado (QING *et al.*, 2018; AHMED; SULTANA; GREENE, 2021). A baixa responsividade celular à insulina, na RI, com redução do uso da glicose para o metabolismo energético, faz com que as células β pancreáticas produzam mais insulina para compensar a hiperglicemia (AHMED; SULTANA; GREENE, 2021).

Foi observado, também, que tanto a insulina quanto o HOMA-IR reduziram após o jejum no período ativo tanto em mulheres eutróficas quanto em mulheres com obesidade. A baixa disponibilidade de glicose, em estado de jejum, aumenta a relação adenosina difosfato (ADP)/ATP, que bloqueia a sinalização para exocitose da insulina

(MÜLLER *et al.*, 2017). Além disso, a melhora da sensibilidade à insulina, representada pela redução do índice HOMA-IR, pode ter contribuído com a diminuição da concentração de insulina devido a uma possível redução da resposta compensatória de secreção da insulina provocada pela RI (KOH; CAO; MITTENDORFER, 2022). A melhora da RI, demonstrada pela diminuição do HOMA-IR em ambos os grupos, pode ser explicada, em parte, pelo aumento de adiponectina que acontece após o jejum (STANEK *et al.*, 2022). A adiponectina promove a ação da AMPK, que aumenta a regulação do transportador de glicose 4 (GLUT4) e favorece aumento de captação de glicose tecidual e redução do estímulo da secreção de insulina, além de melhorar a sensibilidade à insulina (HABEGGER *et al.*, 2012; YANAI; YOSHIDA, 2019). A adiponectina, portanto, reduz a concentração de glicose sanguínea por estimular a captação de glicose pelos músculos e reduzir a produção hepática de glicose (YANAI; YOSHIDA, 2019). Alguns trabalhos já demonstraram que o JI, bem como o TRF, pode reduzir a concentração de insulina e da glicose, tanto em indivíduos saudáveis quanto com obesidade (WEGMAN *et al.*, 2015; GABEL; HODDY; VARADY; 2019; PELLEGRINI *et al.*, 2020; STANEK *et al.*, 2022).

O glucagon é um hormônio secretado pelas células α pancreáticas que estimula a produção hepática de glicose (gliconeogênese) e aumenta a glicogenólise na ausência de insulina (LEE *et al.*, 2016). No nosso estudo, os valores brutos de glucagon reduziram 7,77% nas mulheres magras (Δ : -2,86 pg/mL; IC 95%: -6,98 a 1,26) e aumentaram 21,86% nas mulheres com obesidade (Δ : 9,14 pg/mL; IC 95%: 0,01 a 18,28) após o jejum diurno e essa variação média (Δ) foi diferente entre os grupos ($p < 0,05$). Porém, após comparar a média da concentração de glucagon após a correção pela idade, essas diferenças não foram identificadas. A literatura mostra que em indivíduos magros, a concentração plasmática basal de glucagon após jejum noturno de 12 horas é menor em relação às pessoas com obesidade, ao passo que há uma resposta a um jejum de curto prazo com um aumento no glucagon circulante em pessoas com obesidade (STERN *et al.*, 2019). Além disso, após jejum de 12 horas, não há aumento de glucagon em pessoas saudáveis, sendo necessário um jejum de pelo menos 72 horas para que isso aconteça (HOJLUND *et al.*, 2001). Nossos achados, portanto, indicam a necessidade de uma melhor investigação considerando uma amostra maior ou mulheres que tenham idades semelhantes.

Sobre o metabolismo de lipídeos, os resultados desse trabalho não apontam mudanças significativas no CT e TG após jejum no período ativo tanto no grupo

eutrofia, quanto no grupo obesidade. Apesar de não significativa, as mulheres eutróficas tiveram uma redução de 5,34 mg/dL de TG após o jejum diurno, que vai ao encontro dos dados da literatura, que mostram que o JI reduz a concentração de TG na faixa de 3 a 64 mg/dL (SANTOS; MACEDO, 2018). A interferência do jejum nas concentrações de TG plasmáticos pode estar relacionada com a expressão nuclear de PPAR- α e de PGC-1 α após o JI, que levam ao aumento da oxidação de AG, com diminuição dos TG hepáticos e conseqüentemente TG da circulação. Duas revisões sistemáticas com meta-análise mostraram, além de outros benefícios, que o JI promoveu redução significativa na concentração sanguínea de TG (YANG *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2022). Todavia, no grupo obesidade, a concentração de TG se manteve maior tanto no tempo 1 quanto no tempo 2 ($p < 0,05$). Como já mencionado, as mulheres do grupo obesidade tinham maior concentração de insulina nos dois tempos, bem como maior índice HOMA-IR, sugestivos de RI. A presença de RI gera hipertrigliceridemia devido à redução da depuração plasmática de lipoproteínas ricas em TG, que fisiologicamente acontece pela ação da lipase lipoprotéica (LPL) (VEKIC *et al.*, 2019). Assim sendo, mesmo não havendo alteração significativa após o jejum ativo, essa estratégia pode promover melhora da concentração de lipídeos plasmáticos em longo prazo.

Um ponto importante do nosso estudo foi confirmar a fisiologia do jejum sobre as concentrações plasmáticas de AGL e corpos cetônicos. Para esses dois metabólitos, foi observado aumento significativo após o jejum no período ativo, tanto nas mulheres magras quanto nas mulheres com obesidade. Observou-se uma tendência de diferença estatística na variação média (Δ) entre os grupos ($p = 0,053$), com aumento de 72,39% e 33,62% de AGL nos grupos eutrofia e obesidade, respectivamente, após o jejum no período ativo. Agudamente, o jejum de 6 a 24 horas promove lipólise dos TG do tecido adiposo e aumento de AGL e corpos cetônicos na circulação de maneira progressiva (ANTONI *et al.*, 2017; LESSAN; ALI, 2019). Na medida que há aumento de AGL na circulação, estes seguem para os hepatócitos e utilizados para a produção de corpos cetônicos (CABO; MATTSON, 2019). Nesse sentido, foi observada correlação positiva entre AGL e corpos cetônicos após jejum diurno no grupo eutrofia ($\rho = 0,495$; $p < 0,05$) (figura 11). No grupo obesidade, essa correlação não foi identificada. Nesse grupo, foi observada somente uma correlação positiva entre a concentração de AGL e de glicose após o jejum no período ativo ($r = 0,549$; $p < 0,05$) (figura 10A). O aumento da concentração sanguínea de glicose na

obesidade acontece paralelamente à hiperinsulinemia devido à RI (AHMED; SULTANA; GREENE, 2021). Mesmo com hiperinsulinemia, há uma perda do efeito antilipolítico da insulina no tecido adiposo pela baixa resposta celular à insulina na RI, o que promove aumento de lipólise e liberação de AGL na circulação (VEKIC *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2022).

Em relação especificamente aos corpos cetônicos, a concentração após o jejum diurno foi de 0,23 mM (IC 95%: 0,18 a 0,28) no grupo eutrofia e de 0,19 mM (IC 95%: 0,14 a 0,24) no grupo obesidade, se mantendo, nos dois grupos, dentro da faixa normal em humanos, que varia de 0 e 0,25 mM (CHOI; HALLETT; EHRlich, 2021). As concentrações identificadas não são compatíveis com a cetose nutricional, caracterizada por uma faixa de corpos cetônicos no plasma de 0,5 a 4,0 mM (figura 7D) (PUCHALSKA; CRAWFORD, 2017; CHOI; HALLETT; EHRlich, 2021). A cetose nutricional gera efeitos metabólicos importantes, com destaque para aumento da lipólise, da autofagia, da resistência ao estresse e melhora do funcionamento mitocondrial, da resistência à insulina e consequente normalização da concentração de glicose sanguínea, além de contribuir com a perda de peso corporal devido à ação supressora do apetite provocada pelos corpos cetônicos (GERSHUNI; YAN; MEDICI, 2018; PAOLI *et al.*, 2019). Embora, no nosso estudo, o jejum no período ativo tenha contribuído com a redução da concentração de insulina, dos valores de HOMA-IR e, possivelmente, aumento da sensibilidade à insulina, esses efeitos podem não ter relação com a concentração de corpos cetônicos, já que não foi alcançada a cetose nutricional.

No presente trabalho, mesmo que o período de jejum tenha ocorrido durante o período ativo, no qual a demanda energética é maior, e apesar de ocorrer numa faixa de tempo de 10 horas, não foi suficiente para levar a uma cetose nutricional. Possivelmente, esse resultado se deve à disponibilidade de glicose pela glicogenólise, em maior extensão, e pela gliconeogênese, que acontecem, ainda, na primeira fase do jejum, que ocorre entre 6 a 24 horas do pós-absortivo (LESSAN; ALI, 2019). Esse achado sugere, em outra investigação, ampliar o tempo de jejum (horas ou dias), uma vez que a cetose nutricional é alcançada com jejum de, no mínimo, 24 horas, conforme exposto por Choi; Hallett; Ehrlich (2021). O estudo de Bak e colaboradores (2018) mostrou que a cetose nutricional foi alcançada após um jejum de 72 horas tanto em homens magros ($3,0 \pm 0,6$ mM) quanto com obesidade ($1,9 \pm 0,6$ mM), além de um maior aumento na concentração de AGL em homens magros em relação aos com

obesidade após o protocolo de jejum. No nosso estudo, a concentração de AGL e corpos cetônicos aumentaram após o jejum no período ativo de maneira similar no grupo eutrofia e no grupo obesidade, mas essa resposta poderia ser diferente caso fosse um jejum mais prolongado.

A ampliação no tempo de jejum sugerida acima seria importante para uma melhor análise da resposta cetogênica do jejum no período ativo principalmente nas mulheres com obesidade devido a associação com RI. Como se sabe, a presença de cetose pode ser indicativa de aumento de lipólise, ao passo que o aumento de β -HB, por meio de retroalimentação negativa, inibe a lipólise no TAB (TAGGART *et al.*, 2005; GERSHUNI; YAN; MEDICI, 2018; PAOLI *et al.*, 2019). Contudo, a literatura tem trazido em discussão que a RI seja parte de uma inflexibilidade metabólica, que envolve, além de outras alterações, defeitos no metabolismo dos AG (GOODPASTER; SPARKS, 2017). Esse estado inflexível metabolicamente, observado na obesidade, RI e em outras doenças crônicas, caracteriza-se por redução da oxidação de gorduras durante períodos de jejum e uma redução na capacidade de oxidar carboidratos na fase alimentada (KELLEY; MANDARINO, 2000; RYNDERS *et al.*, 2018). O estudo de Bak e colaboradores (2018), já citado acima, mostra essa possível “inflexibilidade”, já que os homens com obesidade não responderam da mesma maneira que os magros após jejum de 72 horas, tendo menor aumento de AGL e de corpos cetônicos após a intervenção quando comparados aos homens magros. Em outro estudo, realizado com mulheres magras (n=35) e com sobrepeso/obesidade (n=29), a flexibilidade metabólica, avaliada pela alteração percentual no metabolismo lipídico, foi significativamente maior ($p = 0,035$) nas mulheres magras ($48,0 \pm 34,1\%$) em comparação com as mulheres com sobrepeso/obesidade ($29,3 \pm 34,3\%$) (TINIUS *et al.*, 2020). Os resultados desses dois últimos estudos apontam, portanto, que a inflexibilidade metabólica é uma condição que acomete indivíduos com obesidade, mas que pode estar presente tanto em homens quanto em mulheres.

Além de prejudicar o metabolismo de AG, a inflexibilidade metabólica pode desencadear inflamação sistêmica, ao passo que essa inflamação sistêmica de baixo grau pode desencadear, também, inflexibilidade metabólica (SMITH *et al.*, 2018). Nesse sentido, o jejum pode ser uma alternativa para reduzir essa inflamação de baixo grau e, conseqüentemente, melhorar a flexibilidade metabólica no contexto da obesidade (MATTSON; LONGO; HARVIED, 2017).

Em humanos, alguns estudos conduzidos já demonstraram que o jejum de longo prazo modula negativamente a inflamação, principalmente em indivíduos com obesidade, com destaque para modulação de TNF- α , IL-6, PCR, IL-1 β e MCP-1 (SANTOS; MACEDO, 2018; ZOUHAL *et al.*, 2020b; WANG *et al.*, 2020; CASTELA *et al.*, 2022). Porém, outros estudos, conduzidos em animais, já demonstraram que a inflamação é necessária para o remodelamento do tecido adiposo e que o jejum praticado agudamente aumenta o recrutamento de células do sistema imune para o tecido adiposo e a concentração de citocinas inflamatórias, sendo determinante para uma maior mobilização de gordura e para evitar a expansão do tecido adiposo (LACERDA *et al.*, 2019; COSTA *et al.*, 2022).

Nesse contexto, nosso estudo não mostrou mudanças em IL-6, IL-10 e IL-18 após o jejum no período ativo. Entretanto, a concentração de IL-18 correlacionou-se positivamente com HOMA-IR no grupo obesidade ($\rho = 0,574$; $p < 0,05$). A IL-18 é uma citocina que induz uma ampla gama de respostas inflamatórias, que está aumentada na RI (GIRALT; CEREIJO; VILLARROYA, 2016). Níveis elevados de IL-18 já foram observados em muitas condições inflamatórias de baixo grau, como na obesidade, SM, pré-diabetes, diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemia (KABAKCHIEVA *et al.*, 2022). Ainda, no grupo obesidade, a concentração de IL-6 correlacionou-se positivamente com glucagon ($\rho = 0,795$; $p < 0,05$) e de IL-10 com glucagon ($\rho = 0,645$; $p < 0,01$). Conforme já exposto, na obesidade pode haver hiperglucagonemia, que tem relação com RI, que pode piorar o quadro inflamatório tecidual, com concomitante aumento na secreção de citocinas, dentre elas a IL-6. Além do aumento de IL-6 na obesidade, há a redução de mediadores anti-inflamatórios como a IL-10 (OLIVEIRA *et al.*, 2022). Entretanto, no nosso trabalho, a concentração de IL-10 era maior no tempo 1 nas mulheres com obesidade, mas sem diferença estatística, e houve aumento não significativo de glucagon e de IL-10 após o jejum diurno no grupo obesidade. Como o aumento de glucagon possui relação com a RI e com elevação de mediadores inflamatórios, o aumento de IL-10 pode ter ocorrido para tentar amenizar a inflamação presente nas mulheres com obesidade, já que sua principal função é atenuar a resposta inflamatória (GIRALT; CEREIJO; VILLARROYA, 2016).

No grupo obesidade, a concentração de PCR foi maior no tempo 1 e no tempo 2 quando comparada ao grupo eutrofia, mas não foi diferente nos dois grupos após o jejum no período ativo. A PCR é uma proteína de fase aguda que está elevada na obesidade devido a expansão do tecido adiposo e aumento de mediadores

inflamatórios (CHAIT; HARTIGH, 2020). Em 2020, Wang e colaboradores realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de 18 ensaios clínicos randomizados e mostraram que o JI reduziu a concentração de PCR, com maior redução em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Contudo, o estudo conduzido por Sutton e colaboradores (2018) mostrou que o jejum de 5 semanas, no caso o TRF, não afetou a concentração dessa proteína de fase aguda em homens com pré-diabetes e obesidade. O mesmo foi encontrado no trabalho de Zouhal e colaboradores (2020b), realizado com homens com obesidade. Outros trabalhos publicados indicaram que o JI não afeta a maioria dos mediadores inflamatórios como PCR, IL-6 e TNF- α em humanos (TREPANOWSKI *et al.*, 2017; WEI *et al.*, 2017).

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória que está aumentada na obesidade (OLIVEIRA *et al.*, 2022). Se cronicamente aumentada, sua concentração pode prejudicar a sinalização insulínica e gerar RI (QING *et al.*, 2018; AHMED; SULTANA; GREENE, 2021). No nosso trabalho, a concentração de TNF- α nas mulheres com obesidade era maior no tempo 1 (após jejum noturno), mas não significativamente, e não aumentou após o jejum diurno, mas se manteve mais elevada no tempo 2 de forma significativa em comparação às mulheres eutróficas. Ainda, a comparação da variação média do tempo 2 em relação ao tempo 1 mostrou diferença significativa entre os grupos, tendo o grupo eutrofia uma redução de 9,03% e o grupo obesidade um aumento de 9,07% após o jejum no período ativo. Esses resultados mostram que o jejum diurno pode não ter afetado a resposta inflamatória mediada pelo aumento de TNF- α nas mulheres com obesidade, o que não ocorreu no grupo eutrofia, que teve redução significativa da concentração de TNF- α após a intervenção. Em um estudo publicado em 2018, os resultados mostraram que a concentração de TNF- α foi reduzida após o jejum do Ramadã em indivíduos eutróficos e com obesidade (SANTOS; MACEDO, 2018), o que não foi observado na revisão sistemática de Wang e colaboradores publicada em 2020, já apresentada nessa discussão.

Assim como o TNF- α , a concentração de MCP-1 se manteve elevada nos tempos 1 e 2 nas mulheres com obesidade, mas de forma significativa somente após o jejum diurno em comparação com as mulheres eutróficas. Não houveram mudanças entre o tempo 1 e 2 nos dois grupos. Entretanto, a redução de 4,77% no grupo eutrofia e aumento de 12,21% no grupo obesidade após o jejum diurno se mostraram diferente estatisticamente ($p < 0,05$). Um trabalho publicado em 2008 mostrou que a expressão gênica de MCP-1, bem como de seus receptores, foi encontrada mais elevada nos

tecidos adiposos viscerais e subcutâneos de indivíduos com obesidade quando comparado com indivíduos magros (HUBER *et al.*, 2008). Essa proteína possui como principal função o recrutamento de monócitos do sangue para os tecidos para se tornarem macrófagos teciduais, sendo o primeiro passo do início da inflamação (RULL *et al.*, 2010). Logo, a elevação de MCP-1 na obesidade aumenta a inflamação local e a disfunção metabólica (MURRAY *et al.*, 2014; YAO; WU; QIU, 2022). No estudo de Castela e colaboradores (2022), ao comparar os efeitos de 12 semanas de protocolos de RCI com a RCC em marcadores cardiometabólicos e inflamatórios em adultos com obesidade, foi observada diminuição significativa de MCP-1, além de outros como IL-1 β , IFN- γ , IL-18, IL-23 e de IL-33.

A redução de MCP-1 pode ter relação com a diminuição da expressão da piruvato desidrogenase quinase 2/4 (PDK2/4) e do complexo piruvato desidrogenase (PDC) após o jejum, pois possuem relação com a polarização de macrófagos para o fenótipo M1 (CHEN, Y. *et al.*, 2021). Corroborando essa informação, Min e colaboradores (2019) mostraram, em modelo animal, que a polarização de macrófago M1 foi prevenida pela deleção combinada de PDK2 e PDK4, melhorando a inflamação. Neste raciocínio, sabe-se que a ativação da sinalização insulínica via IRS/proteína quinase B (PKB) inibe, por meio de fosforilação, a expressão de PDK4 (GJESSING *et al.*, 2015). Logo, na RI, essa inibição pode não acontecer, o que favorece a polarização de macrófago M1 no tecido adiposo e conseqüentemente o aumento na secreção de MCP-1 na obesidade após o jejum, ou até mesmo a manutenção desse aumento, como visto nos resultados do presente trabalho.

7 CONCLUSÃO

Um resumo dos principais resultados encontrados no trabalho está demonstrado na figura 17. Esses resultados, portanto, demonstraram que o jejum no período ativo influenciou o metabolismo da glicose e de lipídeos ao reduzir a concentração de insulina e os valores de HOMA-IR e aumentar as concentrações de AGL e de corpos cetônicos tanto nas mulheres eutróficas quanto nas mulheres com obesidade. Somente a concentração sanguínea de TNF- α reduziu no grupo eutrofia enquanto houve manutenção de concentrações mais elevadas de PCR, TNF- α e MCP-1, além de TG, no grupo obesidade após o jejum no período ativo. Assim, observa-se que o jejum no período ativo promoveu alterações no perfil metabólico e inflamatório de mulheres com obesidade de maneira diferente das mulheres eutróficas. Essa diferença nos efeitos pode ter relação, em parte, com a presença de RI e inflexibilidade metabólica nas mulheres com obesidade.

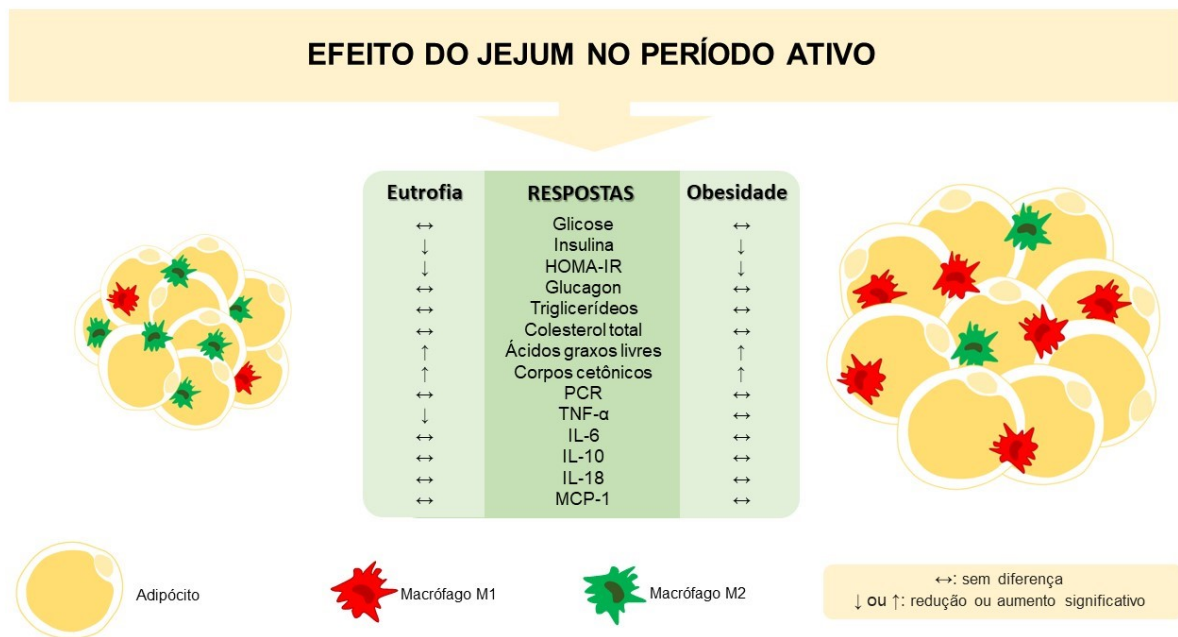


Figura 17 – Efeito do jejum no período ativo sobre as respostas metabólicas e inflamatórias de mulheres eutróficas e com obesidade. HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; PCR, proteína C reativa; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; IL-6, interleucina 6; IL-10, interleucina 10; IL-18, interleucina 18; MCP-1/ CCL2, proteína quimioatrativa de monócitos-1.

REFERÊNCIAS

ADLOUNI, A. *et al.* Beneficial effect on serum apo A1, apo B and Lp AI levels of Ramadan fasting. **Clin Chim Acta.**; 271(2):179-89, 1998.

AHMED, N. *et al.* Impact of intermittent fasting on lipid profile-a quasi-randomized clinical trial. **Front Nutr.**; 7:596787, 2021.

AHMED, B.; SULTANA, R.; GREENE, M.W. Adipose tissue and insulin resistance in obese. **Biomed Pharmacother**; 137:111315, 2021.

AKSUNGAR, F.B.; TOPKAYA, A.E.; AKYILDIZ, M. Interleukin-6, c-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting. **Ann Nutr Metab.**; 51:88-95, 2007.

ALEXANDER, R.W. President's address: common mechanisms of multiple diseases: why vegetables and exercise are good for you. **Trans Am Clin Climatol Assoc.**; 121:1-20, 2010.

ANTON, S.D. *et al.* Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. **Obesity (Silver Spring)**; 26(2):254-268, 2018.

ANTONI, R. *et al.* Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. **Proc Nutr Soc.**; 76(3):361-368, 2017.

BAK, A.M. *et al.* Prolonged fasting-induced metabolic signatures in human skeletal muscle of lean and obese men. **PLoS One.**; 3(9):e0200817, 2018.

BAO, R. *et al.* Effects of time-restricted feeding on energy balance: a cross-over trial in healthy subjects. **Front Endocrinol (Lausanne)**; 13:870054, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. **Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico.** Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BROCCHI, A. *et al.* Effects of intermittent fasting on brain metabolism. **Nutrients**; 14(6):1275, 2022.

CAHILL, G.L.; VEECH, R.L. Ketoacids: good medicine? **Trans Am Clin and Climatolol assoc.**; 114:149-163, 2003.

CASTELA, I. *et al.* Intermittent energy restriction ameliorates adipose tissue-associated inflammation in adults with obesity: a randomised controlled trial. **Clin Nutr.**; 41(8):1660-1666, 2022.

CHAIT, A.; HARTIGH, L.J.D. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. **Front Cardiovasc Med.**; 7:22, 2020.

CHAWLA, A.; NGUYEN, K.D.; GOH, Y.Q.S. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. **Nat Rev Immunol.**; 11(11):738-49, 2011.

CHEN, J. *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.**; 23;1-17, 2021.

CHEN, Y. *et al.* Intermittent fasting inhibits high-fat diet-induced atherosclerosis by ameliorating hypercholesterolemia and reducing monocyte chemoattraction. **Front Pharmacol.**;12:719750, 2021.

CHIELLE, E.O. *et al.* Adipocytokines, inflammatory and oxidative stress markers of clinical relevance altered in young overweight/obese subjects. **Clin Biochem.**; 49(7-8):548-53, 2016.

CHOI, A.; HALLETT, M.; EHRLICH, D. Nutritional ketosis in Parkinson's Disease - a review of remaining questions and insights. **Neurotherapeutics.**; 18(3):1637-1649, 2021.

CIOFFI, I. *et al.* Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Transl Med.**; 16(1):371, 2018.

COLLIER, R. Intermittent fasting: the next big weight loss fad. **CMAJ**; 185(9):E363-4, 2013a.

COLLIER, R. Intermittent fasting: the science of going without. **CMAJ**; 14;185(8): E321-2., 2013b.

COSTA, K.A. *et al.* PAF signaling plays a role in obesity-induced adipose tissue remodeling. **Int J Obes (Lond).**; 46(1):68-76, 2022.

CABO, R.; MATTSON, M.P. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. **N Engl J Med.**; 381(26):2541-2551, 2019.

DI FRANCESCO, A. *et al.* A time to fast. **Science.**; 362(6416):770–77, 2018.

DJALALINIA, S. *et al.* Health impacts of obesity. **Pak J Med Sci.**; 31(1): 239-242, 2015.

DRAGOO, J.L. *et al.* The essential roles of human adipose tissue: metabolic, thermoregulatory, cellular, and paracrine effects. **Journal of Cartilage & Joint Preservation**; 1(3):100026, 2021.

ELLULU, M.S. *et al.* Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. **Arch Med Sci.**; 13(4):851-863, 2017.

EZZATI, A. *et al.* The Effects of isocaloric intermittent fasting vs daily caloric restriction on weight loss and metabolic risk factors for noncommunicable chronic

diseases: a systematic review of randomized controlled or comparative trials. **J Acad Nutr Diet.**; S2212-2672(22)00992-3, 2022.

FAGUNDES, G.B.P. *et al.* Metabolic and behavioral effects of time-restricted eating in women with overweight and obesity – preliminary findings from a randomized study. **Nutrition**; 111909, 2022.

FANTI, M. *et al.* Time-restricted eating, intermittent fasting, and fasting-mimicking diets in weight loss. **Curr Obes Rep.**; 10(2):70-80, 2021.

FARIS, M.A.E. *et al.* Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. **Nutr Res.**; 32(12):947-55, 2012.

FINAN, B.; CAPOZZI, M.E.; CAMPBELL, J.E. Repositioning glucagon action in the physiology and pharmacology of diabetes. **Diabetes**; 69:532–541, 2020.

FREIRE, T. *et al.* Sex-specific metabolic responses to 6 hours of fasting during the active phase in young mice. **J Physiol.**; 598(11):2081-2092, 2020.

FROOD, S. *et al.* Obesity, complexity, and the role of the health system. **Curr Obes Rep.**; 2(4):320-326, 2013.

FRYK, E. *et al.* Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free fatty acids: a mechanistic case-control and a population-based cohort study. **EBioMedicine**; 65:103264, 2021.

GABEL, K.; HODDY, K.K.; VARADY, K.A. Safety of 8-h time restricted feeding in adults with obesity. **Appl Physiol Nutr Metab.**; 44(1):107-109, 2019.

GERSHUNI, V.M.; YAN, S.L.; MEDICI, V. Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome. **Curr Nutr Rep.**; 7(3):97-106, 2018.

GIRALT, M.; CEREIJO, R.; VILLARROYA, F. Adipokines and the endocrine role of adipose tissues. **Handb Exp Pharmacol.**; 233:265-82, 2016.

GJESSING, P.F. *et al.* Preoperative carbohydrate supplementation attenuates post-surgery insulin resistance via reduced inflammatory inhibition of the insulin-mediated restraint on muscle pyruvate dehydrogenase kinase 4 expression. **Clin Nutr.**; 34(6):1177-83, 2015.

GOODPASTER, B.; SPARKS, L.M. Metabolic flexibility in health and disease. **Cell Metab.**; 25(5):1027-1036, 2017.

GU, L. *et al.* Effects of intermittent fasting in human compared to a non-intervention diet and caloric restriction: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Front Nutr.**; 9:871682, 2022.

GUERRERO, A.E. *et al.* Effectiveness of an intermittent fasting diet versus continuous energy restriction on anthropometric measurements, body composition

and lipid profile in overweight and obese adults: a meta-analysis. **Eur J Clin Nutr.**; 75(7):1024-1039, 2021.

GUO, Y. *et al.* Intermittent fasting improves cardiometabolic risk factors and alters gut microbiota in metabolic syndrome patients. **J Clin Endocrinol Metab.**; 106(1):64-79, 2021.

HABEGGER, K.M. *et al.* AMPK enhances insulin-stimulated GLUT4 regulation via lowering membrane cholesterol. **Endocrinology.**; 153(5):2130-41, 2012.

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

HAMMOUDA, O. *et al.* Concomitant effects of Ramadan fasting and time-of-day on apolipoprotein AI, B, Lp-a and homocysteine responses during aerobic exercise in Tunisian soccer players. **PLoS One.**; 8(11):e79873, 2013.

HAN, C.Y. *et al.* Adipocyte-derived serum amyloid A3 and hyaluronan play a role in monocyte recruitment and adhesion. **Diabetes**; 56(9):2260-73, 2007.

HARRIS, L. *et al.* Short-term intermittent energy restriction interventions for weight management: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev.**; 19(1):1-13, 2018.

HATORI, M. *et al.* Time restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high fat diet. **Cell Metab.**; 15(6):848-860, 2012.

HEILBRONN, L.K. *et al.* Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. **Am J Clin Nutr.**; 81(1):69-73, 2005.

HOJLUND, K. *et al.* Reference intervals for glucose, b-cell polypeptides, and counterregulatory factors during prolonged fasting. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**; 280: E50–E58, 2001.

HUBER, J. *et al.* CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. **J Clin Endocrinol Metab.**; 93(8):3215-21, 2008.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). **Dietary Reference Intakes. Energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids.** Washington: National Academy Press, 2002.

JAHRAMI, H.A. *et al.* Does four-week consecutive, dawn-to-sunset intermittent fasting during Ramadan affect cardiometabolic risk factors in healthy adults? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.**; 31(8):2273-2301, 2021.

JEITLER, J. *et al.* A randomized controlled trial of fasting and lifestyle modification in patients with metabolic syndrome: effects on patient-reported outcomes. **Nutrients**; 14(17):3559, 2022.

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

JURA, M.; KOZAK, L.P. Obesity and related consequences to ageing. **Age (Dordr)**.; 38(1):23, 2016.

KABAKCHIEVA, P. *et al.* Elevated levels of interleukin-18 are associated with several indices of general and visceral adiposity and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. **Arch Endocrinol Metab**.; 66(1):3-11, 2022.

KELLEY, D.E.; MANDARINO, L.J. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. **Diabetes**; 49(5):677-83, 2000.

KINGWELL, B.A.; CHAPMAN, M.J. Future of high-density lipoprotein infusion therapies: potential for clinical management of vascular disease. **Circulation**; 128(10):1112-21, 2013.

KOH, H.E.; CAO, C.; MITTENDORFER, B. Insulin clearance in obesity and type 2 diabetes. **Int J Mol Sci**.; 23(2):596, 2022.

KOTIADIS, V.N.; DUCHEN, M.R.; OSELLAME, L.D. Mitochondrial quality control and communications with the nucleus are important in maintaining mitochondrial function and cell health. **Biochim Biophys Acta**.; 1840(4):1254-65, 2014.

KUL, S. *et al.* Does Ramadan fasting alter body weight and blood lipids and fasting blood glucose in a healthy population? A meta-analysis. **J Relig Health**.; 53(3):929-42, 2014.

KWOK, K.H.M.; LAM, K.S.L.; XU, A. Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. **Exp Mol Med**.; 48: e215, 2016.

KYRIAZIS, I.D. *et al.* The impact of diet upon mitochondrial physiology (Review). **Int J Mol Med**.; 50(5):135, 2022.

LACERDA, D.R. Role of adipose tissue inflammation in fat pad loss induced by fasting in lean and mildly obese mice. **J Nutr Biochem**.; 72:108208, 2019.

LEE, Y.H. *et al.* Glucagon is the key factor in the development of diabetes. **Diabetologia**; 59(7):1372-1375, 2016.

LESSAN, N.; ALI, T. Energy metabolism and intermittent fasting: the Ramadan perspective. **Nutrients**; 11(5):1192, 2019.

LEVY, E. *et al.* Pediatric obesity and cardiometabolic disorders: risk factors and biomarkers. **EJIFCC**.; 28(1):6-24, 2017.

LI, Y. *et al.* The Molecular brakes of adipose tissue lipolysis. **Front Physiol**.; 13:826314, 2022.

LIU, L. *et al.* Metabolic efficacy of time-restricted eating in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Clin Endocrinol Metab.**; dgac570, 2022.

LONGO, V.D.; ANDERSON, R.M. Nutrition, longevity and disease: from molecular mechanisms to interventions. **Cell.**; 185(9):1455-1470, 2022.

LONGO, V.D.; PANDA, S. Fasting, circadian rhythms, and time restricted feeding in healthy lifespan. **Cell Metab.**; 23(6):1048-1059, 2016.

LUO, L.; LIU, M. Adipose tissue in control of metabolism. **Journal of Endocrinology**; 231(3): R77-R99, 2016.

MAO, T. *et al.* Short-term fasting reshapes fat tissue. **Endocr J.**; 68(4):387-398, 2021.

MATTSON, M.P.; LONGO, V.D.; HARVIED, M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. **Ageing Res Rev.**; 39:46-58, 2017.

MATTHEWS, D.R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**; 28(7):412-9, 1985.

MCCAY, C.M.; CROWELL, M.F.; MAYNARD, L.A. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. **Nutrition**; 5(3):155-71, 1989.

MIN, B. *et al.* Pyruvate dehydrogenase kinase is a metabolic checkpoint for polarization of macrophages to the M1 phenotype. **Front Immunol.**; 10:944, 2019.

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.**; 14(1):290, 2016.

MÜLLER, T.D. *et al.* The New Biology and Pharmacology of Glucagon. **Physiol Rev.**; 97(2):721-766, 2017.

MURRAY, P.J. *et al.* Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. **Immunity**; 41(1):14-20, 2014.

NATARAJAN, S. *et al.* Fasting - a medical historical overview. **International Refereed Journal of Reviews and Research**; 2(1); 2014.

NORAT, P. *et al.* Mitochondrial dysfunction in neurological disorders: exploring mitochondrial transplantation. **NPJ Regen Med.**; 5(1):22, 2020.

OLIVEIRA, M.C. *et al.* Editorial: Inflammation in Obesity: From Physiological to Pathological Aspects. **Front Nutr.**; 9:870131, 2022.

OLIVEIRA-DE-LIRA, L. *et al.* Supplementation-dependent effects of vegetable oils with varying fatty acid compositions on anthropometric and biochemical parameters in obese women. **Nutrients**; 10(7):932, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry**. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 1995.

OSBORNE, T.B.; MENDEL, L.B.; FERRY, E.L. The effect of retardation of growth upon the breeding period and duration of life of rats. **Science**; 45(1160):294-5, 1917.

OSELLAME, L.D.; BLACKER, T.S.; DUCHEN, M.R. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.**; 26(6):711-23, 2012.

PAOLI, A. *et al.* The Influence of meal frequency and timing on health in humans: the role of fasting. **Nutrients**; 11(4):719, 2019.

PATTERSON, R.E. *et al.* Intermittent fasting and human metabolic health. **J Acad Nutr Diet.**; 115(8):1203-1212, 2015.

PATTERSON, R.E.; SEARS, D.D. Metabolic effects of intermittent fasting. **Annu Rev Nutr.**; 37:371-393, 2017.

PELLEGRINI, M. *et al.* Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. **Rev Endocr Metab Disord.**; 21(1):17-33, 2020.

PÉREZ-TORRES, I. *et al.* Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity. **Int J Mol Sci.**; 22(4):1786, 2021.

PINTUS, F.; FLORIS, G.; RUFINI, A. Nutrient availability links mitochondria, apoptosis, and obesity. **Aging (Albany NY)**; 4(11):734-41, 2012.

PONTES, J.P.K. *et al.* Evaluation and perioperative management of patients with diabetes mellitus. A challenge for the anesthesiologist. **Braz J Anesthesiol.**; 68(1):75-86, 2018.

PUCHALSKA, P.; CRAWFORD, P.A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. **Cell Metab.**; 25(2): 262–284, 2017.

QING, Z. *et al.* Vitamin C deficiency aggravates tumor necrosis factor α -induced insulin resistance. **Eur J Pharmacol.** 829:1-11, 2018.

REDMAN, L.M.; RAVUSSIN, E. Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. **Antioxid Redox Signal.**; 14(2):275-87, 2011.

ROUS, P. The influence of diet on transplanted and spontaneous mouse tumors. **J Exp Med.**; 20(5):433-51, 1914.

RÓŻAŃSKI, G. *et al.* Effect of different types of intermittent fasting on biochemical and anthropometric parameters among patients with Metabolic-Associated Fatty Liver disease (MAFLD)-a systematic review. **Nutrients**; 14(1):91, 2022.

RULL, A. *et al.* Insulin resistance, inflammation, and obesity: role of monocyte chemoattractant protein-1 (or CCL2) in the regulation of metabolism. **Mediators Inflamm.**; 2010:326580, 2010.

RYNDERS, C.A. *et al.* Sedentary behaviour is a key determinant of metabolic inflexibility. **J Physiol.**; 596(8):1319-1330, 2018.

SANTOS, H.O.; MACEDO, R.C.O. Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss. **Clin Nutr ESPEN.**; 24:14-21, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.** 2019.

SCHINDLER, M. *et al.* Adiponectin stimulates lipid metabolism via AMPK in rabbit blastocysts. **Hum Reprod.**; 32(7):1382-1392, 2017.

SCHOETTL, T.; FISCHER, I.P.; USSAR, S. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. **J Exp Biol.**; 221(Pt Suppl 1):jeb162958, 2018.

SIGNOR, K.C. *et al.* Fração vascular estromal, uma nova terapêutica no fotoenvelhecimento: estudo comparativo e controlado. **Surg Cosmet Dermatol.**; 8(2):104-8, 2016.

SMITH, R.L. *et al.* Metabolic flexibility as an adaptation to energy resources and requirements in health and disease. **Endocr Rev.**; 39(4):489-517, 2018.

STANEK, A. *et al.* The role of intermittent energy restriction diet on metabolic profile and weight loss among obese adults. **Nutrients**; 14(7):1509, 2022.

STERN, J.H. *et al.* Obesity dysregulates fasting-induced changes in glucagon secretion. **J Endocrinol.**; 243(2):149-160, 2019.

STEWART, W.K.; FLEMING, L.W. Features of a successful therapeutic fast of 382 days' duration. **Postgraduate Medical Journal**; 49:203-209, 1973.

STOCKMAN, M. *et al.* Intermittent fasting: is the wait worth the weight? **Curr Obes Rep.**; 7(2):172-185, 2018.

SULIMAN, H.B.; PIANTADOSI, C.A. Mitochondrial quality control as a therapeutic target. **Pharmacol Rev.**; 68(1):20-48, 2016.

SUTTON, E.F. *et al.* Early Time-Restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative Stress even without weight loss in men with prediabetes. **Cell Metab.**; 27:1212-1221, 2018.

TAGGART, A.K.P. *et al.* (D)-beta-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. **J Biol Chem.**; 280(29):26649-52, 2005.

THOMAS, D. D. *et al.* Hyperinsulinemia: An early indicator of metabolic dysfunction. **J Endocr Soc.**; 3(9):1727-1747, 2019.

TINIUS, R.A. *et al.* Metabolic flexibility is impaired in women who are pregnant and overweight/obese and related to insulin resistance and inflammation. **Metabolism.**; 104:154142, 2020.

TREPANOWSKI, J.F. *et al.* Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. **JAMA Intern Med.**; 177(7):930-938, 2017.

VASANTHA RUPASINGHE, H.P. *et al.* Phytochemicals in regulating fatty acid β -oxidation: Potential underlying mechanisms and their involvement in obesity and weight loss. **Pharmacol Ther.**; 165:153-63, 2016.

VÁZQUEZ-VELA, M.E.F.; TORRES, N.; TOVAR, A.R. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. **Arch Med Res.**; 39(8):715-28, 2008.

VEKIC, J. *et al.* Obesity and dyslipidemia. **Metabolism.**; 92:71-81, 2019.

WANG, X. *et al.* Effects of intermittent fasting diets on plasma concentrations of inflammatory biomarkers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition**; 79-80:110974, 2020.

WANG, Y. PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases. **Cell Res.**; 20(2):124-137, 2010.

WEGMAN, M.P. *et al.* Practicality of intermittent fasting in humans and its effect on oxidative stress and genes related to aging and metabolism. **Rejuvenation Res.**; 18(2):162-72, 2015.

WEI, M. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. **Sci Transl Med.**; 9(377): eaai8700, 2017.

WEISBERG, S. *et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J Clin Invest.**; 112(12):1796-808, 2003.

WELTON, S. *et al.* Intermittent fasting and weight loss: systematic review. **Can Fam Physician.**; 66(2):117-125, 2020.

WORLD OBESITY FEDERATION. World Obesity Atlas 2022. World Obesity, London, 2022. Acesso em 26/10/22.

XIE, K. *et al.* Every-other-day feeding extends lifespan but fails to delay many symptoms of aging in mice. **Nat Commun.**; 8(1):155, 2017.

XU, H. *et al.* Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **J Clin Invest.**; 112(12):1821-30, 2003.

YANAI, H.; YOSHIDA, H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives. **Int J Mol Sci.**; 20(5):1190, 2019.

YANG, F. *et al.* Effect of epidemic intermittent fasting on cardiometabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Front Nutr.**; 8:669325, 2021.

YAO, J.; WU, D.; QIU, Y. Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases. **Front Immunol.**; 13:977485, 2022.

YE, J. Mechanism of insulin resistance in obesity: a role of ATP. **Front Med.**; 15(3):372-382, 2021.

YUAN, X. *et al.* Effect of intermittent fasting diet on glucose and lipid metabolism and insulin resistance in patients with impaired glucose and lipid metabolism: a systematic review and meta-analysis. **Int J Endocrinol.**; 2022:6999907, 2022.

YUMUK, V. *et al.* European Guidelines for Obesity Management in Adults. **Obes Facts.**; 8(6):402-24, 2015.

ZANG, Y. *et al.* Regulation of acetyl CoA carboxylase and carnitine palmitoyl transferase-1 in rat adipocytes. **Obesity Research.**; 12(9):1530-1539, 2005.

ZHANG, X. *et al.* Effects of alternate-day fasting, time-restricted fasting and intermittent energy restriction DSS-induced on colitis and behavioral disorders. **Redox Biol.**; 32:101535, 2020.

ZOUHAL, H. *et al.* Effects of Ramadan intermittent fasting on gut hormones and body composition in males with obesity. **Int J Environ Res Public Health**; 17(15):5600, 2020a.

ZOUHAL, H. *et al.* Effects of Ramadan intermittent fasting on inflammatory and biochemical biomarkers in males with obesity. **Physiol Behav.**; 225:113090, 2020b.

ZWICK, R.K. *et al.* Anatomical, physiological and functional diversity of adipose tissue. **Cell Metab.**; 27(1):68-83, 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “Efeito do jejum no período ativo sobre as respostas metabólicas e inflamatórias em mulheres eutróficas e com obesidade”. 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(a) aluno(a) de pós-graduação

Assinatura do(a) pesquisador(a) 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.

Pesquisadores:

Adaliene Versiani Matos Ferreira (pesquisadora responsável) – adaliene@gmail.com.

Gabriela Barbosa Pires Fagundes (doutoranda) – gabrielabps@gmail.com.

Jenneffer Rayane Braga Tibães (mestranda) – jennefferbt@gmail.com.

Wagner Alessandro dos Reis (mestrando) – espacowagnerdosreis@gmail.com

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 _____