

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Escola de Enfermagem

Programa de pós-graduação em Nutrição e Saúde

Paula Duarte Palhares

**AVALIAÇÃO DO ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA E MARCADORES
BIOLÓGICOS DA INFLAMAÇÃO APÓS INTERVENÇÃO NUTRICIONAL COM
RESTRIÇÃO DO TEMPO DE ALIMENTAÇÃO**

Belo Horizonte

2023

Paula Duarte Palhares

**AVALIAÇÃO DO ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA E MARCADORES
BIOLÓGICOS DA INFLAMAÇÃO APÓS INTERVENÇÃO NUTRICIONAL COM
RESTRICÇÃO DO TEMPO DE ALIMENTAÇÃO**

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

Orientadora: Profa. Dra. Adaliene Versiani Matos
Ferreira

Coorientadora: Dra. Gabriela Barbosa Pires
Fagundes

Belo Horizonte

2023

P161a Palhares, Paula Duarte.
Avaliação do índice inflamatório da dieta e marcadores biológicos da inflamação após intervenção nutricional com restrição do tempo de alimentação [manuscrito]. / Paula Duarte Palhares. - - Belo Horizonte: 2022. 108f.: il.
Orientador (a): Adaliene Versiani Matos Ferreira.
Coorientador (a): Gabriela Barbosa Pires Fagundes.
Área de concentração: Nutrição e Saúde.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Jejum Intermitente. 2. Obesidade. 3. Dieta. 4. Inflamação. 5. Metabolismo Basal. 6. Dissertação Acadêmica. I. Ferreira, Adaliene Versiani Matos. II. Fagundes, Gabriela Barbosa Pires. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. IV. Título.

NLM: QU 248

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

FOLHA DE APROVAÇÃO

"Avaliação do índice inflamatório da dieta e marcadores biológicos da inflamação após intervenção nutricional com restrição do tempo de alimentação"

PAULA DUARTE PALHARES

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia **13 de dezembro de 2023**, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

Ana Maria dos Santos Rodrigues

Hospital Regional de Betim - MG

Simone de Vasconcelos Generoso

UFMG

Gabriela Barbosa Pires Fagundes - Coorientadora

UFMG

Adaliene Versiani Matos Ferreira - Orientadora

UFMG

Belo Horizonte, 07 de fevereiro de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Adaliene Versiani Matos Ferreira, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 08/02/2024, às 09:13, 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 **Ana Maria dos Santos Rodrigues, Usuário Externo**, em 08/02/2024, às 16:36, 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 19/02/2024, às 09:55, 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 **Simone de Vasconcelos Generoso, Professora do Magistério Superior**, em 19/02/2024, às 12:13, 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 **3020904** e o código CRC **BB04FD85**.

Dedico este trabalho ao Ulisses, o meu maior incentivador, que muitas vezes acredita mais em mim do que eu mesma e me faz buscar os meus sonhos mais impossíveis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por Sua orientação e presença constante nesta jornada.

Ao meu marido, Ulisses, que não mede esforços para me fazer feliz. Obrigada por estar comigo de coração e alma em todos os momentos, trazer-me paz e apoiar-me incondicionalmente.

Aos meus pais, Jacqueline e Marcelo, que são pessoas e profissionais admiráveis. Vocês me ensinaram pelo exemplo a trabalhar duro e correr atrás dos meus sonhos.

À minha orientadora, Adaliene, por me receber no grupo e me ensinar tanto. Você fez total diferença na minha formação como nutricionista. À minha coorientadora, Gabriela, por toda a paciência, prontidão para ajudar e generosidade ao compartilhar os dados de sua pesquisa e vastos conhecimentos.

Ao grupo Imunometabolismo, em especial a Adma, Jenneffer e Ana Letícia, que contribuíram grandemente para o meu trabalho. Aos demais, agradeço pela constante partilha de conhecimento. Aos amigos Karin, Wagner e Jéssica, por compartilharem tantos momentos, conversas e incentivos.

Ao Flávio, meu psicólogo, que é um profissional e ser humano incrível e nunca hesitou em me ajudar para além das sessões de terapia. Não há palavras que descrevam minha gratidão!

Aos meus amigos, por trazerem mais diversão e alegria para a minha vida e por me apoiarem durante todo o processo. Em especial, Denise, que sempre me incentivou, escutou, torceu por mim e se disponibilizou para me ajudar.

RESUMO

O jejum intermitente tem se mostrado uma abordagem promissora, emergindo como uma ferramenta potencial para auxiliar na perda de peso e na otimização da saúde metabólica, especialmente em situações de sobrepeso e obesidade. Trabalho anterior do nosso grupo de pesquisa realizou um ensaio clínico randomizado para avaliar a efetividade da restrição calórica associada ou não a alimentação com tempo restrito (ATR) para perda de peso em mulheres com sobrepeso e com obesidade. As participantes que realizaram ATR apresentaram maior perda de peso, entretanto, nenhum fator aparente, avaliado, foi identificado como indutor da melhor resposta. O objetivo deste trabalho foi investigar se a característica da dieta, baseada no índice inflamatório da dieta (IID), marcadores biológicos da inflamação, ou o gasto energético determinam a melhor resposta para a perda de peso nas participantes submetidas à restrição calórica associada a restrição do tempo de alimentação quando comparada a restrição calórica isoladamente. Este trabalho foi dividido em dois eixos. O primeiro utiliza amostra de um ensaio clínico randomizado paralelo, composta por mulheres adultas, entre 18 e 59 anos, com índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 25 kg/m². O protocolo do estudo incluiu a prescrição dietética de plano alimentar individualizado, restrito ou não em relação as horas de alimentação e teve duração aproximada de dois meses. O índice inflamatório da dieta foi calculado a partir dos registros alimentares de três dias de cada participante e englobou 26 parâmetros alimentares, entre eles macronutrientes, micronutrientes e calorias. O isolamento das células mononucleares do sangue periférico humano foi realizado utilizando o reagente Ficoll-Paque™ Plus (GE Healthcare, Uppsala, Suécia) e a extração do RNA total das células mononucleares do sangue para a análise da expressão dos genes codificadores das citocinas inflamatórias foi feita por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) utilizando o kit RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Alemanha). Os dados foram analisados com o auxílio do programa Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS) versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas. O método de Equações de Estimações Generalizadas (GEE) foi utilizado para a análise dos dados longitudinais de medidas repetidas, avaliando o efeito do tempo e da intervenção separadamente, e a interação tempo x intervenção. O teste *post-hoc* de Bonferroni foi utilizado para detectar diferenças significativas identificadas pelo GEE.

O segundo eixo utiliza a amostra deste e de outro ensaio clínico não randomizado, composta por mulheres adultas, entre 18 e 59 anos, eutróficas, com IMC maior que 18,5 kg/m² até 24,99 kg/m² ou com obesidade, com IMC maior que 35kg/ m². As participantes compareceram ao ambulatório após jejum noturno para realizar o exame de calorimetria indireta. Em seguida, receberam desjejum padrão e foram liberadas para seguir com as atividades diurnas. As participantes foram orientadas a não consumir mais nada durante o dia e compareceram ao ambulatório 10h depois para outra avaliação de calorimetria indireta. Foi utilizado o mesmo método de análise estatística do eixo 1. Os resultados demonstram que nenhum dos grupos apresentou dieta com perfil anti-inflamatório ao final da intervenção, sem diferença entre os grupos, apesar de em ambos os grupos a prescrição dietética determinar índices menores quando comparado a linha de base. Não foram encontradas correlações significativas entre o IID e as concentrações séricas das citocinas IL-10, IL-18 e TNF e MCP-1, em ambos os grupos. A expressão relativa de NFκB em PBMC não demonstrou diferença significativa entre os grupos. Entretanto, foram encontradas interações significativas entre a expressão relativa de NFκB e a concentração sérica do TNF no grupo sem ATR após 30 dias de intervenção. Já após 60 dias, houve interação tempo por intervenção significativas entre a expressão relativa de NFκB e IL-18 em ambos os grupos. Os resultados indicam que o IID, e marcadores biológicos da inflamação não apresentaram impacto significativo para a perda de peso diferenciada das pacientes em ATR. Além disso, a análise do gasto energético de repouso corrigida por massa livre de gordura não demonstrou diferença significativa entre os tempos da intervenção em ambos grupos, nos dois estudos avaliados.

Palavras-chave: alimentação com tempo restrito; obesidade; índice inflamatório da dieta; inflamação; taxa metabólica de repouso.

ABSTRACT

Intermittent fasting has emerged as a promising approach, evolving as a potential tool to assist in weight loss and the optimization of metabolic health, particularly in cases of overweight and obesity. Previous work from our research group conducted a randomized clinical trial to evaluate the effectiveness of calorie restriction, either alone or combined with time-restricted eating (TRE), in weight loss for women with overweight and obesity. Participants who underwent TRE exhibited greater weight loss, however, no apparent factor evaluated was identified as a driver of this improved response. The aim of this study was to investigate whether diet characteristics, based on the dietary inflammatory index (DII), biological markers of inflammation, or energy expenditure, determine the best response for weight loss in participants subjected to calorie restriction combined with time-restricted eating compared to calorie restriction alone. This work was divided into two axes. The first used a sample from a parallel randomized clinical trial, consisting of adult women aged 18 to 59 years, with a body mass index (BMI) of 25 kg/m² or higher. The study protocol eating hours, lasting approximately two months. The dietary inflammatory index was calculated from the three-day food records of each participant, encompassing 26 dietary parameters, including macronutrients, micronutrients, and calories. Isolation of human peripheral blood mononuclear cells was performed using Ficoll-Paque™ Plus reagent (GE Healthcare, Uppsala, Sweden), and total RNA extraction from these cells for analysis of inflammatory cytokine gene expression was done by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) using the RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany). Data were analyzed with the aid of the Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS) version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of quantitative variables. The Generalized Estimating Equations (GEE) method was used for the analysis of longitudinal repeated measures data, assessing the effect of time and intervention separately, and the time x intervention interaction. The Bonferroni post-hoc test was used to detect significant differences identified by GEE. The second axis used the sample from this and another non-randomized clinical trial, consisting of adult women, aged 18 to 59 years, either eutrophic, with a BMI greater than 18.5 kg/m² up to 24.99 kg/m², or obese, with a BMI greater than 35 kg/m². Participants attended the clinic after overnight fasting to perform indirect calorimetry testing. Subsequently, they received a standard breakfast and

were released to continue their daytime activities. Participants were advised not to consume anything else during the day and returned to the clinic 10 hours later for another indirect calorimetry assessment. The same statistical analysis method from axis 1 was used. The results demonstrate that none of the groups presented an anti-inflammatory diet profile at the end of the intervention, with no difference between the groups, although in both groups the dietary prescription determined lower indices compared to baseline. No significant correlations were found between the DII and serum concentrations of the cytokines IL-10, IL-18, TNF, and MCP-1 in both groups. The relative expression of NF κ B in PBMC did not show a significant difference between the groups. However, significant interactions were found between the relative expression of NF κ B and the serum concentration of TNF in the group without TRE after 30 days of intervention. After 60 days, there were significant time-by-intervention interactions between the relative expression of NF κ B and IL-18 in both groups. The results indicate that the DII and biological markers of inflammation did not have a significant impact on the differentiated weight loss of patients in TRE. Furthermore, the analysis of resting energy expenditure corrected for fat-free mass showed no significant difference between the times of intervention in both groups, in both studies evaluated.

Keywords: time-restricted eating; obesity; dietary inflammatory index; inflammation; resting metabolic rate.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGL	Ácidos graxos livres
AG	Ácidos graxos
ATR	Alimentação com tempo restrito
BHB	β -hidroxibutirato
BIA	Bioimpedância
CCK	Colecistoquinina
d	Dia
DAI	Dieta anti-inflamatória
DC	Doença cardiovascular
DHA	Ácido docosa-hexaenóico
DII	Dietary inflammatory index
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECR	Ensaio clínico randomizado
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPA	Ácido eicosapentaenóico
g	Gramas
GEE	Equações de Estimações Generalizadas
GLP-1	Peptídeo semelhante à glucagon 1
GWAS	Genome-wide association study
h	Horas
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGF-1	Glucagon-like peptide 1
IID	Índice Inflamatório da Dieta

IL-1	Interleucina 1
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice de Massa Corporal
JI	Jejum intermitente
kcal	Quilocalorias
kg	Quilogramas
m	Metro
MCP1	proteína quimiotática de monócitos-1
MET	Metabolic Equivalent of Task
mL	Mililitros
mm	Milímetros
NF κ B	Nuclear factor kappa beta
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAF	Fator Ativador de Plaquetas
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PBMC	Células mononucleares do sangue periférico humano
PCR	Proteína C Reativa
PGC-1 α	Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α
PYY	Peptídeo YY
RI	Resistência à insulina

RNA	Ácido ribonucleico
rpm	Rotações por minuto
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa
sem	Semana
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	Statistical Package for the Social Siences
T3	triiodotironina
T4	Tiroxina
TA	Tecido adiposo
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGL	Triglicerídeos
TRE	Time restricted eating
TLRs	Receptores do tipo Toll
TMR	Taxa metabólica de repouso
TNF- α	Tumor necrosis factor- α
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
VCT	Valor calórico total
Vigitel	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VO ₂	Volume de oxigênio

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Delineamento experimental	45
Figura 2. Grupos experimentais do estudo	47
Figura 3. Fluxograma do estudo	51
Figura 4. Efeito da intervenção nutricional com restrição do tempo de 52 alimentação associada ou não com restrição calórica no índice inflamatório da dieta	
Figura 5. Efeito da intervenção nutricional com restrição do tempo de 55 alimentação associada ou não com restrição calórica na expressão relativa do fator de transcrição NFκB	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Modalidades de jejum intermitente	26
Tabela 2. Estudos que avaliaram o efeito do jejum na taxa metabólica de repouso	31
Tabela 3. Características das participantes na linha de base	51
Tabela 4. Correlação entre o índice inflamatório da dieta e os parâmetros inflamatórios séricos na primeira consulta	53
Tabela 5. Correlação entre o índice inflamatório da dieta e os parâmetros inflamatórios séricos e celular no segundo retorno	53
Tabela 6. Correlação entre o índice inflamatório da dieta e os parâmetros inflamatórios séricos e celular no terceiro retorno	54
Tabela 7. Correlação entre a expressão do NFκB e os parâmetros inflamatórios séricos no segundo retorno	55
Tabela 8. Correlação entre a expressão do NFκB e os parâmetros inflamatórios séricos no terceiro retorno.	56

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Aspectos epidemiológicos da obesidade	15
1.2. Desequilíbrio energético crônico e mecanismos fisiopatológicos da obesidade	16
1.3. Taxa metabólica de repouso	21
1.4. Tratamento da obesidade	23
1.5. Jejum intermitente	26
1.6. O efeito da dieta na inflamação	35
1.7. Avaliação da inflamação por meio das células mononucleares do sangue periférico humano	38
2. OBJETIVOS	42
2.1 Objetivo geral	42
2.2 Objetivos específicos	42
3. MATERIAIS E MÉTODOS	43
3.1. Caracterização do estudo	43
3.2. População em estudo	43
3.3. Cálculo amostral	43
3.4. Questões éticas	44
3.5. Delineamento experimental	44
3.6. Randomização	47
3.7. Coleta de dados	48
3.8. Cálculo do índice inflamatório da dieta	48
3.9. Isolamento das células mononucleares do sangue periférico	49
3.10. Expressão de genes por PCR	49
3.11. Análise estatística	49
4. RESULTADOS (EIXO 1)	52
5. DISCUSSÃO	57
6. RESULTADOS (EIXO 2)	67
6.1 Artigo a ser submetido no periódico Nutrition	67
7. CONCLUSÃO	79
8. REFERÊNCIAS	80

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos epidemiológicos da obesidade

A prevalência mundial da obesidade tem aumentado em proporções pandêmicas durante os últimos 50 anos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2016, mais de 1,9 bilhões de adultos apresentavam sobrepeso e, destes, 650 milhões tinham obesidade (WHO, 2021). A prevalência da obesidade aumentou em homens e mulheres e em todas as idades, sendo maior em pessoas mais velhas e em mulheres (LIN et al., 2021). No Brasil, a Pesquisa Nacional da Saúde (PNS) de 2019 estima que mais de 60% dos brasileiros apresentam excesso de peso e, destes, 25,9% tem obesidade, totalizando mais de 41 milhões de brasileiros com essa condição (IBGE, 2020).

A obesidade é definida pela OMS como o acúmulo excessivo ou anormal de gordura que pode prejudicar a saúde e é classificada por meio do Índice de Massa Corporal (IMC). O $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ classifica o indivíduo como sobrepeso e quando acima de 30 kg/m^2 classifica como obesidade (WHO, 2021). A obesidade pode provocar redução na qualidade de vida, incapacidade prematura e morte devido ao aumento do risco de diversas doenças e condições. Entre estas, destacam-se diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DC), síndrome metabólica, doença renal crônica, apneia obstrutiva do sono, osteoartrite, depressão e alguns tipos de cânceres (AVGERINOS et al., 2019; GADDE et al., 2018). É estimado que pessoas com obesidade gastam 30% a mais com cuidados médicos do que indivíduos eutróficos (LIN et al., 2021).

A obesidade tem natureza multifatorial e é o resultado de interações entre fatores genéticos, psicológicos, comportamentais, socioculturais e ambientais, que levam à um desequilíbrio energético entre as calorias consumidas em excesso e poucas calorias gastas durante um longo espaço de tempo (BLÜHER, 2019; BRAY et al., 2016).

A genética influencia o desenvolvimento da obesidade; contudo, embora os índices de obesidade tenham aumentado, os genes permaneceram constantes nas últimas décadas, diferentemente do ambiente (JACKSON et al., 2020). Entre os fatores ambientais relacionados ao desenvolvimento da obesidade estão: (i) o aumento dos suprimentos alimentares e do consumo per capita, em específico de

alimentos palatáveis e densos em calorias, que são comumente servidos em porções grandes; (ii) as mudanças no perfil de atividade ocupacional, favorecendo atividades sedentárias, assim como um maior tempo de lazer gasto em atividades sedentárias, como assistir televisão e a utilização de equipamentos eletrônicos no tempo livre; (iii) o aumento na utilização de medicamentos que favorecem o ganho de peso, como por exemplo a amitriptilina, mirtazapina, quetiapina, risperidona, entre outros e (iv) o tempo e a qualidade de sono inadequados (DOMECQ et al., 2015; HEYMSFIELD et al., 2017).

1.2. Desequilíbrio energético crônico e mecanismos fisiopatológicos da obesidade

A ingestão alimentar é motivada pela fome e é coordenada pelas interações entre o trato gastrointestinal, os sistemas endócrino e nervoso e os estímulos externos e comportamentais. Após a ingestão alimentar, o estômago se expande para acomodar os alimentos consumidos, promovendo sinais que levam à sensação de saciação imediata no cérebro, que induz o esvaziamento do conteúdo gástrico para o duodeno e inicia a secreção de hormônios e neurotransmissores que regulam o balanço energético (CIFUENTES et al., 2022). Entre esses hormônios, estão a colecistoquinina (CCK), o peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), a leptina e o peptídeo YY (PYY), que promovem a sensação de saciedade até a próxima refeição, quando o ciclo de ingestão alimentar se reinicia (MACE et al., 2015). O controle da ingestão alimentar é coordenado pelo sistema nervoso central (SNC) (LOOS, 2018), e também pelo TA, que exerce a função de armazenamento de energia e de sensor do *status* de energia (REILLY et al., 2017).

Sob condições ambientais estáveis, o peso corporal tende a permanecer constante devido ao controle homeostático do balanço energético exercido pelo hipotálamo e tronco cerebral, referidos como "cérebro metabólico". No entanto, o "cérebro cognitivo e emocional" pode perturbar o balanço energético (YU et al., 2015). Este funciona de forma não homeostática e favorece a ingestão alimentar pela sensação de recompensa promovida pelo alimento (BERRIDGE et al., 2010). Várias vias neuronais estão envolvidas no sistema de recompensa, sendo influenciadas por fatores como a palatabilidade dos alimentos, experiências alimentares anteriores, emoções, estresse físico e social, disponibilidade de comida, excitação e estado metabólico (SESACK et al., 2010). A sinalização dopaminérgica, associada ao prazer

da ingestão, pode incentivar o consumo exagerado de calorias e ser um fator contributivo para o ganho de peso (BEGG et al., 2013).

O principal órgão que reflete a condição da obesidade é o tecido adiposo (TA) que se expande nesse contexto. Este tecido é dinâmico e se adapta às demandas do cenário metabólico conforme o estado nutricional, sendo crucial para manter a homeostase metabólica tanto em períodos de abundância quanto de escassez alimentar (SUN et al., 2011). O tecido adiposo se remodela através da interação entre diversos tipos celulares, incluindo adipócitos, células imunológicas, células endoteliais e fibroblastos (CREWE et al., 2017).

A expansão benéfica do tecido adiposo se dá pelo recrutamento de células precursoras de adipócitos e células estromais, seguido de vascularização, mínima indução inflamatória e formação de matriz extracelular (VISHVANATH et al., 2019). Esta resposta imediata pode ser vista como uma expansão saudável, uma vez que, historicamente, a expansão era sucedida por momentos de jejum ou escassez, revertendo o ganho de peso (SUN et al., 2011). Por outro lado, em um contexto de balanço energético positivo contínuo, como na obesidade, a regulação metabólica após a digestão é comprometida, levando à superprodução de hormônios como insulina e leptina, bem como de neurotransmissores, como as catecolaminas (REILLY et al., 2017). Neste cenário, os adipócitos crescem tanto em tamanho (hipertrofia) quanto em quantidade (hiperplasia) para armazenar os triglicerídeos excedentes, impulsionados pela força anabólica da hiperinsulinemia (GREGOR et al., 2011). Entretanto, há um limite para a expansão do tecido adiposo e, ao atingi-lo, a difusão de oxigênio torna-se insuficiente, gerando estresse nos adipócitos (REILLY et al., 2017). A consequente hipóxia, embora moderada, é essencial para desencadear sinal de estresse, que é marcado pela liberação de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo, promovendo angiogênese e reestruturação da matriz extracelular, preparando o tecido para futuras expansões e atenuando a hipóxia (CREWE et al., 2017). A contínua demanda por expansão do tecido adiposo pode resultar em hipóxia crônica, fibrose, senescência celular, necrose e inflamação (SUN et al., 2011).

A inflamação, condição essencial da defesa promovida pelo sistema imunológico, pode se tornar deletéria em condições crônicas, como no estado de inflamação crônica de baixo grau. No contexto da obesidade, a inflamação é reconhecida como metainflamação (HOTAMISLIGIL, 2006) e associa-se de forma

importante com o desenvolvimento de diversas condições crônicas associadas à obesidade incluindo a síndrome metabólica, a esteatose hepática não alcoólica, o DM2 e da DC (MINIHANE et al., 2015). Assim, a inflamação ligada à obesidade é diferenciada da inflamação tradicional - marcada por vermelhidão, inchaço, calor e dor, e associada a um aumento no metabolismo basal (GREGOR et al., 2011). Na resposta inflamatória tradicional, o sistema imunológico age de maneira imediata e localizada ao sítio de lesão ou infecção. Normalmente, assim que a ameaça é eliminada ou neutralizada, o processo inflamatório se resolve (SALTIEL et al., 2017). Entretanto, na metainflamação, observa-se uma inflamação crônica, sutil, persistente e, aparentemente, sem resolução, além de estar associada à diminuição da taxa metabólica de repouso (GREGOR et al., 2011).

O consumo excessivo de calorias e nutrientes aciona a inflamação no TA por meio da alteração na composição das células imunológicas presentes. Em contraste com o tecido adiposo saudável, que secreta citocinas com efeito anti-inflamatório, o tecido adiposo em estados de obesidade tende a liberar citocinas pró-inflamatórias (KAWAI et al., 2021).

O TA desempenha papel crucial na integração do metabolismo em todo o organismo, secretando proteínas conhecidas como adipocinas. Essas moléculas participam de várias vias de sinalização metabólica e fisiológica, influenciando a sinalização da insulina, a captação de glicose, a oxidação de ácidos graxos e outras funções metabólicas ligadas à produção de energia (KAWAI et al., 2021). Algumas adipocinas chave são: a leptina, responsável pelo controle do apetite no sistema nervoso central; o fator de necrose tumoral (TNF), que sinaliza a inflamação e atua como antagonista da ação da insulina; a interleucina 6 (IL-6), cuja função muda de acordo com a origem e o tecido alvo; a interleucina 18 (IL-18), responsável por promover a inflamação de amplo espectro; a resistina, que promove resistência à insulina e inflamação por meio da secreção de IL-6 e TNF dos macrófagos; e a adiponectina, que atua como sensibilizador de insulina e apresenta efeito anti-inflamatório (OUCHI et al., 2011).

A leptina, produzida predominantemente pelo tecido adiposo, atua como um hormônio regulador do apetite, comunicando ao SNC as reservas de gordura corporal. Entretanto, a resistência à leptina é comum em indivíduos com obesidade e pode resultar na atenuação de sua capacidade de inibir o apetite (OBRADOVIC et al., 2021).

Por outro lado, a insulina, secretada em resposta ao aumento das concentrações de glicose sanguínea, desempenha um papel crucial na regulação da homeostase glicêmica e na promoção da captação de glicose pelas células (AMITANI et al., 2013). A resistência à insulina, frequentemente presente em obesos, está associada a concentrações elevadas de glicose no sangue e à predisposição a DM2 (KAHN et al., 2000).

O TNF é uma citocina que apresenta ação pró-inflamatória e sua secreção fica aumentada na obesidade. Este mediador inflamatório prejudica sinalização e secreção da insulina e favorece a resistência à insulina (FASSHAUER et al., 2015). A IL-6, também fica aumentada na obesidade, exerce efeito inflamatório e se correlaciona com o risco de DM2 e síndrome metabólica (WUEEST et al., 2020) Já a IL-10 é uma citocina anti-inflamatória, que apresenta ação reguladora e limita e/ou finaliza a resposta inflamatória. As concentrações de IL-10 circulantes se correlacionam com a sensibilidade à insulina e é tipicamente expressa no TA magro (LUMENG et al., 2007).

A via de sinalização de NFκB também aparece aumentada na obesidade. O NFκB é um fator de transcrição vital para o sistema imunológico, pois regula genes ligados à inflamação (HOTAMISLIGIL et al., 2017). Ele pode ser ativado por diversos estímulos, como a liberação de citocinas e padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) que acionam receptores na superfície das células, especialmente os receptores do tipo toll (TLRs) (HAYDEN et al., 2008), infecções bacterianas ou virais, a exposição a citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento e estresses oxidativos ou biomecânicos (KUMAR, 2004).

No tecido muscular, a ativação do NFκB desempenha um papel crucial na orquestração de respostas inflamatórias em reação a estímulos como lesões musculares, exercícios vigorosos, inflamação local e adaptação ao treinamento esportivo (VELLA et al., 2012) Essa ativação resulta na expressão de citocinas e quimiocinas, como a IL-6, TNF e proteína quimioatratante de monócitos-1 (MCP-1) (LIH et al., 2008), que são responsáveis pelo recrutamento de diversas células do sistema imunológico, incluindo neutrófilos, linfócitos, macrófagos e células dendríticas, para o local da lesão ou inflamação (CLARKSON et al., 2002). A resposta inflamatória desempenha um papel fundamental no reparo, hipertrofia e manutenção da homeostase muscular, regulando a expressão de genes envolvidos na proliferação

de células satélites, responsáveis pela regeneração muscular, genes associados ao crescimento muscular, incluindo aqueles que governam a síntese de proteínas musculares como a miosina e actina, e genes que conferem proteção contra o estresse oxidativo, ao mesmo tempo que mantêm o equilíbrio entre a síntese e degradação de proteínas musculares (VELLA et al., 2012).

A ativação do NFκB no fígado instiga uma resposta multifacetada que pode ter um impacto benéfico na defesa contra patógenos, mas também pode ser prejudicial em contextos de inflamação crônica e doença hepática (LUEDDE et al., 2011). Essa ativação é precipitada por citocinas pró-inflamatórias, como TNF e IL-1, juntamente com agentes patogênicos como lipopolissacarídeos (LPS) de origem bacteriana (LUEDDE et al., 2006). Isso resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6 e IL-8, desencadeando uma resposta inflamatória local (NORRIS et al., 2014). Como parte dessa resposta, o NFκB auxilia na atração de células imunológicas, como neutrófilos, macrófagos e linfócitos, para o fígado, especialmente em cenários de infecção hepática ou lesão hepática, onde essas células desempenham um papel vital na eliminação de patógenos e na reparação de tecido danificado (NORRIS et al., 2014). O NFκB também coordena a expressão de genes relacionados à defesa antioxidante, mitigando os danos provocados por espécies reativas de oxigênio (MORGAN et al., 2011). Entretanto, em condições patológicas, como hepatite viral e esteatose hepática não alcoólica, a ativação do NFκB pode precipitar uma resposta inflamatória contribuindo para a fibrose hepática e disfunção hepática. Já no caso de lesão hepática, o NFκB pode estimular a regeneração hepática promovendo a proliferação das células hepáticas remanescentes (LUEDDE et al., 2011).

No SNC, a ativação do NFκB é necessária para o processo de aprendizado, memória de longo prazo e neuroproteção, mas também desencadeia uma resposta inflamatória e imunológica em casos de lesões, inflamação, estresse oxidativo e infecções no cérebro e medula espinhal (KALTSCHMIDT et al., 2009). Isso resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF-α, e na atração de células do sistema imunológico para o SNC, com o objetivo de combater o desafio (DRESSELHAUS et al., 2019). O NFκB também regula a expressão gênica, afetando moléculas de adesão, citocinas e fatores de crescimento (MATTSON et al., 2006). Essa ativação é importante na resposta a lesões, mas também pode contribuir para a neuroinflamação crônica em doenças neurodegenerativas, exigindo um equilíbrio delicado para manter a homeostase do SNC (KALTSCHMIDT et al., 2009).

Já nos adipócitos, a ativação do NF κ B ocorre em decorrência da inflamação promovida pelo consumo alimentar excessivo, liberação de citocinas inflamatórias como TNF e IL-1 e pelo LPS (BAKER et al., 2011). Após ativado, ele é translocado para o núcleo da célula, aonde regula a expressão gênica e favorece a secreção de IL-6 e IL-8, que contribuem para o estabelecimento de um estado inflamatório de baixo grau no tecido adiposo (GRIFFIN et al., 2022). Esse processo favorece o surgimento da resistência à insulina (RI) nos músculos, fígado e tecido adiposo (HOTAMISLIGIL, 2010). A RI é um precursor do DM2, e ambas são vistas como doenças inflamatórias crônicas, nas quais o NF κ B tem papel central (HOTAMISLIGIL, 1993). A interação entre NF κ B, RI e DM2 foi inicialmente observada em estudos com aspirina e outros salicilatos, medicamentos anti-inflamatórios. Pacientes com RI que receberam esses medicamentos apresentaram melhora nos sintomas (WILLIAMSON, 1901) Essas substâncias parecem agir sobre a via de sinalização do NF κ B e mostraram reduzir a RI induzida por gordura no músculo esquelético (KOPP et al., 1994).

Além disso, nos adipócitos o NF κ B também regula a expressão de genes relacionados à adipogênese e à lipogênese, como o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR- γ) e o fator de transcrição de ligação ao elemento regulador de esterol 1 (SREBP-1) (GRIFFIN et al., 2022), bem como genes que controlam a liberação de adipocinas, como a leptina e o adiponectina, que influenciam a hipertrofia e hiperplasia do tecido adiposo (ZAMBONI et al., 2007).

Fica claro que as vias inflamatórias envolvendo o NF κ B influenciam nas doenças metabólicas, tornando estratégias terapêuticas que miram nos genes alvo do NF κ B particularmente promissoras (BAKER et al., 2011). A ativação de NF κ B também acontece em células circulantes, como as células mononucleares do sangue periférico humano (PBMCs) e pode ser avaliada por meio de técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) e Western blot (RAULF-HEIMSOTH, 2008). Evidências sobre a isto estão no subtópico 1.6 Avaliação da inflamação por meio das células mononucleares do sangue periférico humano.

1.3. Taxa metabólica de repouso

Outro órgão de participação relevante na obesidade é a glândula tireóide, responsável pela secreção dos hormônios, tiroxina (T4) (hormônio inativo) e triiodotironina (T3) (hormônio ativo), que exercem papel importante na regulação do

metabolismo, do peso corporal, na modulação do apetite e ingestão alimentar e também na manutenção da taxa metabólica de repouso (TMR) (MULLUR et al., 2014).

A TMR se refere ao número de calorias necessárias para a manutenção das funções fisiológicas basais enquanto em repouso, acordado e em estado pós-absortivo (MOLÉ, 1990). O valor da TMR se origina das ações metabólicas de diversos tecidos, sendo que as taxas metabólicas do cérebro e órgãos vitais são maiores, enquanto a do músculo esquelético, tecido adiposo e massa óssea são menores (ELIA, 1992; KANG P et al., 2010).

A TMR contribui de 60 a 70% para o gasto energético total e um indivíduo (BENEDICT, 1915; MILLER, 1982). O processo de emagrecimento pode promover diminuição na TMR, que pode ser atribuída, em parte (50-60%), à perda de tecidos metabolicamente ativos e magros, incluindo a massa muscular esquelética e a massa de órgãos como fígado, rins e coração (BOSY-WESTPHAL et al., 2009). Os outros 40-50% da redução na TMR são atribuídos à termogênese adaptativa, que envolve mecanismos como a diminuição na secreção de insulina e leptina, disfunção da tireoide (evidenciada pela redução nas concentrações de T3 livre) e, como resultado, a atenuação da resposta do sistema simpático (CAMPS et al., 2013; CASANOVA et al., 2019; TREMBLAY et al., 2013).

Estudos em modelo animal demonstram que a inanição rapidamente reduz as concentrações de T4 e T3 para reduzir o gasto energético e aumentar a capacidade de sobrevivência (FLIER et al., 2000). NAIR e colaboradores (1989) avaliaram os efeitos do T3 na TMR induzidas pelo jejum completo em humanos. Oito mulheres com obesidade foram divididas entre grupos jejum + T3 (n = 5) e grupo controle (n = 3). Ambos jejuaram por 2 semanas, sendo que o grupo jejum + T3 também recebeu 20mcg de T3 na segunda semana do estudo. A TMR do grupo controle reduziu em 13,1% na primeira semana e 13,3% ao final da segunda semana, enquanto a TMR do grupo T3 reduziu 11,7% na primeira semana durante o jejum completo, mas aumentou 5,3% no final da segunda semana após receber T3 (NAIR et al., 1989). A relação entre redução na TMR e concentrações de T3 após o emagrecimento provocado por restrição calórica também foi observada por JOHANNSEN e colegas (2012). Foram recrutados 16 indivíduos com obesidade severa (IMC $49,4 \pm 9,4\text{kg/m}^2$ e 49,5% de gordura corporal). Os participantes foram instruídos a consumir uma dieta restrita em mais de 70% da necessidade energética recomendada durante 30 semanas. Os

participantes foram supervisionados durante a prática 90 minutos de treinamento circuitado ou aeróbio por dia e foram incentivados a se exercitar por até mais 3h/d. Eles foram avaliados 1 semana antes da data de início da dieta, após 6 meses e ao final de 30 semanas. Mais de um terço do peso inicial foi perdido (38,9%), sendo 17,8% de MLG e 83,8% de gordura. A TMR reduziu em 789 ± 483 kcal/dia no final do estudo, o que foi 504 ± 171 kcal/d acima do que seria contabilizado pela mudança de peso e composição corporal. Os autores notaram que os indivíduos com maior perda de peso apresentaram maior adaptação metabólica e sugerem que a magnitude da intervenção desempenha um papel na resposta metabólica para conter a perda de peso. Em média, as concentrações de T3 reduziram e os participantes que apresentaram valores de hormônio estimulante da tireóide (TSH) mais elevados tinham concentrações de T3 mais elevadas (JOHANNSEN et al., 2012)

1.4. Tratamento da obesidade

O tratamento da obesidade exige, principalmente, intervenção assertiva no estilo de vida, englobando modificação dietética, mudança comportamental, aumento da prática de atividade física, e, em alguns casos, uso de medicamentos e cirurgia bariátrica (BRAY et al., 2016). Nesse contexto, o objetivo principal é a redução de peso que emerge como o principal desfecho para redução de distúrbios metabólicos, diminuindo a gordura visceral, a probabilidade de desenvolver DM2 e atenuar a metainflamação (YANNAKOULIA et al., 2019).

A intervenção dietética visa restringir as calorias consumidas, e esse objetivo pode ser atingido por meio de diversas estratégias. Estas incluem alterações na distribuição de macronutrientes (como a limitação de carboidratos ou gorduras), adoção de dietas de muito baixo teor calórico ou a mudança para padrões alimentares específicos, como a dieta mediterrânea, cetogênica ou o jejum intermitente (CHAO et al., 2021). Independentemente da abordagem escolhida, o fator determinante para uma perda de peso bem-sucedida é a capacidade do paciente em aderir consistentemente à dieta pelo período necessário (THOM et al., 2017; KIM et al., 2021).

Dietas com restrição calórica induzem um balanço energético negativo, levando à perda de peso que pode variar de 5 a 7% (BRAY et al., 2021). Em indivíduos obesos, a diminuição da gordura corporal, especialmente a visceral e diminui a liberação de citocinas. Esta redução tem um papel fundamental na regulação da resposta

inflamatória, na função endotelial vascular, na imunidade e também favorece a sensibilidade à insulina (BIANCHI, 2018). Apesar do efeito positivo da restrição calórica na potencialização da perda de peso e melhorias metabólicas, o déficit calórico pode desencadear alterações compensatórias no apetite (DEBENEDICTIS et al., 2020) Observa-se aumento nas concentrações de grelina, um hormônio orexígeno, e redução nos hormônios relacionados à saciedade, como o peptídeo YY e GLP-1, bem como em indicadores de adiposidade, como leptina e insulina (CASANOVA et al., 2019). Paralelamente, a resposta cerebral ao estímulo de recompensa por alimentos se intensifica, incentivando a procura por comidas densas em calorias (SIMON et al., 2018). Adaptações metabólicas também surgem, podendo resultar em diminuição do gasto energético, o que torna a jornada de emagrecimento ainda mais desafiadora (FIRMAN et al., 2022; TEMPLEMAN et al., 2020).

Um grande dificultador do sucesso da intervenção dietética é a baixa adesão por parte dos pacientes a longo prazo. Estima-se que mais de 80% do peso perdido é recuperado em até 5 anos após o período de intervenção para perda de peso (FIRMAN et al., 2022; TEMPLEMAN et al., 2020). Dada a dificuldade de adesão aos tratamentos dietéticos a cirurgia bariátrica tem sido reconhecida como o tratamento mais efetivo para a obesidade até o momento. Pacientes submetidos a essa intervenção podem experimentar uma perda de peso significativa, cerca de 27,5% em comparação ao peso inicial, mantendo uma redução de mais de 20% uma década após a cirurgia (MACIEJEWSKI et al., 2016). Tal magnitude de perda é frequentemente ligada à remissão do DM2 e outras complicações relacionadas à obesidade. Benefícios adicionais da cirurgia incluem o aumento dos hormônios associados à saciedade no sangue, aprimoramento da composição da microbiota intestinal e atenuação da resposta cerebral de recompensa por comida (FIRMAN et al., 2022). No entanto, apesar da notável eficácia da cirurgia, muitos pacientes encontram barreiras ao seu acesso, ou são reticentes em realizar um procedimento tão invasivo, optando por alternativas como a farmacoterapia (DESOGUS et al., 2019).

O emprego de fármacos como coadjuvantes no processo de emagrecimento é recomendado quando o indivíduo não conseguiu reduzir pelo menos 5% do seu peso corporal anteriormente e/ou manter o peso reduzido, ou quando o paciente apresenta um IMC igual ou superior a 27 kg/m² e possui uma ou mais comorbidades, ou ainda quando o IMC é maior do que 30 kg/m² e estão presentes efeitos metabólicos

relacionados ao excesso de peso (APOVIAN et al., 2015). Os medicamentos atuam de forma central e/ou periférica com o objetivo de diminuir a sensação de fome e aumentar a de saciedade. Há uma variedade de medicamentos disponíveis, e a decisão de qual prescrever deve ser tomada considerando-se os potenciais efeitos adversos de cada um e as particularidades e contraindicações do paciente (BRAY et al., 2016).

Diversos medicamentos e combinações de medicamentos já foram aprovados, mas a eficácia e efeitos colaterais são variados. A fentermina, um agente simpaticomimético, de ação estimulante que suprime o apetite, é um medicamento eficaz e de baixo custo, mas apresenta efeitos colaterais importantes, como o aumento da frequência cardíaca, agitação, insônia e palpitações (ARONNE et al., 2013). É comumente combinado com o topiramato, um medicamento anticonvulsivante, que demonstrou inibir o apetite (KHERA et al., 2016). O orlistat, um inibidor da lipase pancreática que reduz a absorção de gordura pelo intestino, é um medicamento seguro, porém não promove perda de peso tão significativa (SJOSTROM et al., 1998). A lorcaserina é um agonista do receptor serotoninérgico 2C que reduz o apetite e aumenta a saciedade (FIDLER et al., 2011). Também apresenta poucos efeitos colaterais, mas não é tão eficaz na perda de peso (BRAY et al., 2016). A associação de naltrexona e bupropiona combina um antidepressivo com um antagonista opióide e apresenta efeito de emagrecimento intermediário. Como efeito colateral, também pode aumentar a frequência cardíaca (APOVIAN et al., 2013). Por fim, mais recentemente os fármacos que atuam como agonistas dos receptores de GLP-1 têm sido utilizados para a perda de peso. A liraglutida e a semaglutida são medicamentos injetáveis que reduzem as concentrações plasmáticas de glicose, promovem saciedade e reduzem o esvaziamento gástrico. Ambos demonstram resultados satisfatórios de perda de peso, mas apresentam alto custo e efeitos colaterais como náuseas, vômito e diarreia (BESSESEN et al., 2018).

A eficácia do tratamento farmacológico para perda de peso pode variar consideravelmente entre os pacientes. Adicionalmente, os efeitos colaterais significativos e o alto custo dos medicamentos podem restringir o acesso de muitos indivíduos a este tratamento. Além disto, o efeito dos fármacos é predominante enquanto estão sendo consumidos; assim, a adoção de mudanças no estilo de vida se faz essencial para garantir a manutenção dos resultados obtidos (CHAKHTOURA

et al., 2023). Diante desses desafios, a busca por métodos eficazes e sustentáveis de emagrecimento continua em destaque. Nesse contexto, o jejum intermitente (JI) tem se mostrado uma abordagem promissora, emergindo como uma ferramenta potencial para auxiliar na perda de peso e na otimização da saúde metabólica, especialmente em situações de sobrepeso e obesidade.

1.5. Jejum intermitente

O jejum refere-se à abstenção completa de alimentos por períodos específicos, que podem variar de várias horas até semanas (OKAWA et al., 2021). Historicamente, o jejum é uma prática incorporada em diversas tradições religiosas. Os muçulmanos, por exemplo, jejuam desde o amanhecer até o pôr do sol durante o mês do Ramadan. Cristãos, judeus, budistas e hindus também têm tradições de jejum, abstendo-se de comida em certos dias da semana ou períodos específicos do ano (LONGO et al., 2014).

Ji é um termo guarda-chuva que se refere a intervenções terapêuticas que visam restrições alimentares temporais, sendo as mais comuns: a dieta 5:2, jejum completo de dias alternados, jejum modificado de dias alternados e alimentação com tempo restrito (ATR). As modalidades de jejum estão explicadas na tabela 1 (TEMPLEMAN et al., 2020).

TABELA 1: Modalidades de jejum intermitente.	
MODALIDADE	RESTRIÇÃO TEMPORAL
Dieta 5:2	Restrição energética acentuada (consumo de 400-600kcal/dia) durante 2 dias consecutivos e alimentação <i>ad libitum</i> nos 5 dias restantes da semana.
Jejum completo de dias alternados	Restrição alimentar total durante 24h em dias não consecutivos, alternado com alimentação <i>ad libitum</i> .
Jejum modificado de dias alternados	Restrição energética severa em dias não consecutivos, alternados com dias de alimentação <i>ad libitum</i> . O consumo energético no dia de jejum é realizado em uma única refeição de

	600-800kcal.
Alimentação com tempo restrito	Restrição alimentar completa durante uma janela de alimentação estipulada, tipicamente estendendo o jejum noturno, com duração de 12 a 20h por dia.

A mudança de substrato energético preferencial parece desempenhar papel nos benefícios metabólicos promovidos pelo jejum. Essa mudança ocorre entre 12 e 36h de jejum, quando há aumento na lipólise de triglicerídeos (TG) do TA com consequente aumento dos ácidos graxos livres (AGL) e glicerol. Essa mudança ocorre quando os estoques de glicogênio hepático são depletados (PAOLI et al., 2019). Os AGL são transportados para os hepatócitos, onde são metabolizados pela β -oxidação para produzir corpos cetônicos, principalmente β -hidroxibutirato (BHB) e acetoacetato. Os corpos cetônicos são transportados em grande quantidade para células com maior atividade metabólica, como as células musculares e os neurônios, onde são metabolizados em acetil coenzima A, que então entra no ciclo dos ácidos tricarboxílicos para gerar adenosina trifosfato (ATP). Por meio destes processos, os corpos cetônicos servem como fonte de energia para manter as funções das células dos músculos e do cérebro durante o jejum e períodos extensos de esforço/exercício (ANTON et al., 2018).

A ATR é uma intervenção dietética que visa restringir a janela de alimentação diária e manter um ciclo de alimentação e jejum, respeitando o ritmo circadiano. Em modelo animal, a ATR demonstrou restauração dos ritmos circadianos, a redução na adiposidade e a redução de parâmetros metabólicos associados à DM2, DC e doenças neurológicas (DE CABO et al., 2019). Em humanos, a ATR está associada à redução de peso corporal e de massa de gordura, melhora da tolerância à glicose e redução da pressão arterial, especialmente em indivíduos com sobrepeso ou obesidade (REGMI et al., 2020). A ATR também pode exercer efeito positivo na inflamação, mas, de acordo com a revisão de ŚWIĄTKIEWICZ e colaboradores, publicada em 2021, os achados são limitados e inconsistentes. Não foram constatadas melhoras significativas nas concentrações de proteína C reativa de alta sensibilidade, TNF e IL-6 em indivíduos com obesidade (ŚWIĄTKIEWICZ et al., 2021).

O ensaio clínico randomizado de MORO e colaboradores (2016) avaliou o efeito da ATR com 16h de jejum e 8h de janela de alimentação no metabolismo basal, força máxima, composição corporal, inflamação e fatores de risco cardiovasculares em 34 homens envolvidos em treinamento de força. A amostra foi dividida em dois grupos, com ATR (n = 17) e sem (n = 17) e a intervenção teve duração de 8 semanas. Ao final da intervenção, o grupo ATR apresentou concentrações séricas menores de TNF e interleucina-1 beta (IL-1 β) em comparação ao grupo controle e as concentrações de IL-6 não foram significativamente diferentes (MORO et al., 2016).

O ensaio cruzado, controlado e randomizado de SUTTON e colaboradores (2018) avaliou o efeito de ATR com janela de alimentação de 6h (sendo a última refeição às 14h) em homens com pré-diabetes durante 5 semanas. Após completar o período de intervenção, os indivíduos passaram por 7 semanas de *washout* antes de passar para o outro braço do estudo, que consistiu em uma janela de alimentação de 12h e 12h de jejum. Os resultados demonstraram que os homens que foram alocados no grupo ATR tiveram melhora na sensibilidade à insulina, avaliada pelo teste de tolerância oral à glicose, pressão arterial e estresse oxidativo, mesmo sem perda de peso. Em relação aos marcadores inflamatórios, os autores avaliaram as concentrações séricas de proteína C reativa (PCR), IL-6 e cortisol, mas não houve diferença após o período de ATR (SUTTON et al., 2018).

O ensaio randomizado paralelo de CIENFUEGOS e colaboradores (2020) avaliou o efeito da ATR no peso e saúde cardiometabólica em adultos com obesidade. O estudo teve duração total de 10 semanas, sendo um período inicial de 2 semanas, seguido por um período de intervenção ATR de 8 semanas. Os 58 participantes foram randomizados entre os grupos de ATR por 4h (n = 16), ATR por 6h (n = 19) e grupo controle (n = 14) sem prescrição dietética. Ambos regimes produziram reduções comparáveis no peso corporal, ingestão energética, resistência à insulina e estresse oxidativo. O consumo alimentar reduziu em média 550kcal/d sem contagem de calorias e perderam em torno de 3kg. Em relação aos marcadores inflamatórios, os autores avaliaram as concentrações plasmáticas de TNF e IL-6, e nenhuma das duas intervenções teve efeito nos marcadores (CIENFUEGOS et al., 2020).

O ensaio de braço único de WILKINSON e colaboradores (2020) avaliou o efeito da ATR de 10h de jejum e 14h de janela de alimentação durante 12 semanas. Os participantes (n = 19) com síndrome metabólica e uma janela de alimentação

superior a 14h foram submetidos a ATR de 10h por 12 semanas. Ao final da intervenção, os autores relataram redução de peso, de pressão arterial e de lipídeos aterogênicos em pacientes com síndrome metabólica em comparação a linha de base. Os autores utilizaram as concentrações plasmáticas de PCR como marcador inflamatório, mas não encontraram mudança significativa (WILKINSON et al., 2020).

O ensaio clínico controlado não randomizado de FAZELI e colaboradores (2020) avaliou o efeito do jejum completo durante 10 dias sobre a inflamação tecidual e sistêmica. Foram recrutados 7 indivíduos saudáveis, com peso normal ou com sobrepeso. Os voluntários foram internados e submetidos a jejum com ingestão de água *ad libitum*. Os participantes receberam suplementação de multivitamínicos e eletrólitos e foram medicados com 200mg de alopurinol diariamente. Os autores coletaram amostras do TA subcutâneo da região periumbilical dos participantes no primeiro e no último dia do jejum. Para investigar as assinaturas transcricionais, foi realizada cultura de monócitos humanos e monócitos THP-1. Para avaliar a celularidade das biópsias do tecido adiposo, os autores utilizaram microscopia eletrônica de transmissão e testaram as mudanças associadas aos mediadores inflamatórios na circulação sistêmica antes e após o jejum por ensaios de *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) das amostras de sangue coletadas.

Trabalho anterior do nosso grupo de pesquisa realizou um ensaio clínico randomizado para avaliar a efetividade da alimentação com tempo restrito associada ou não a restrição calórica para perda de peso em mulheres com sobrepeso e com obesidade. Trinta e seis voluntárias foram randomizadas entre dois grupos: 24 no grupo intervenção (ATR + restrição calórica) e 12 no grupo controle (restrição calórica sem ATR). O período de intervenção teve duração de 8 semanas. Destas, 20 mulheres completaram o período de intervenção, sendo 9 do grupo controle e 11 do grupo intervenção. As participantes receberam um plano alimentar individualizado com restrição calórica, prescrito por nutricionista. A restrição variou de 513 até 770kcal por dia e a composição de macronutrientes do plano alimentar variou de 40-45% de carboidrato, 30-35% de lipídeos e 20-25% de proteína. As concentrações séricas dos marcadores inflamatórios IL-10, IL-18, TNF e MCP-1 foram avaliadas. A janela de alimentação do grupo ATR foi de 8h e a do grupo controle de 12h. Durante 60 dias, o grupo ATR reduziu $4,3 \pm 3,6$ kg de peso corporal e o grupo controle $1,5 \pm 1,8$ kg. Os resultados mostraram que a perda de peso, massa de gordura, massa livre de gordura e de água corporal total foi, claramente, mais expressiva no grupo ATR. Apesar de

melhor efetividade na perda de peso e adiposidade, a taxa metabólica de repouso, consumo de oxigênio e o quociente respiratório não mudou em nenhum dos grupos. Além disso, as concentrações séricas de IL-10, IL-18, TNF e MCP-1 não foram significativamente diferentes entre os grupos com ATR e sem (FAGUNDES et al., 2022).

Trabalho recente de JAMSHED e colaboradores (2022) também avaliou se a ATR diurna com janela de alimentação de 8h associada a restrição calórica é mais eficaz para perda de peso do que a alimentação restrita em calorias realizada durante um período de 12h mais. O estudo foi um ensaio clínico randomizado com duração de 14 semanas e 59 participantes, homens e mulheres com obesidade. O grupo ATR perdeu mais peso (-6,3kg) que o grupo controle (-4,0kg), mas a perda de gordura não foi estatisticamente diferente entre os grupos (-4,7kg vs -3,4kg). Os autores argumentaram para a possibilidade do grupo ATR ter tido um déficit energético maior, seja via alimentação ou exercício físico, que justificasse a maior perda de peso do grupo ATR; contudo, relatam não ter sido possível identificá-lo (JAMSHED et al., 2022).

Os resultados das biópsias do TA indicaram perda de peso uniforme durante o período de jejum (média de $7.2 \pm 0,8$ kg), mudança no substrato metabólico utilizado, de glicose para a reserva de gordura, redução nas vias de sinalização da glicogenólise, fosforilação oxidativo e lipogênese. Um achado inesperado foi a indução da via de inflamação pelo sistema imunológico. As biópsias do TA exibiram aumento de monócitos e macrófagos. Isto ficou evidente no décimo dia, quando foi sinalizado o aumento na inflamação sistêmica, corroborado pela avaliação sérica do marcador inflamatório proteína C reativa e pela quimiocina CCL18. Os autores constatarem que os efeitos benéficos do jejum podem depender do contexto de sua aplicação (FAZELI et al., 2020).

Trabalho anterior do nosso grupo de pesquisa realizou um ensaio clínico randomizado para avaliar a efetividade da alimentação com tempo restrito associada ou não a restrição calórica para perda de peso em mulheres com sobrepeso e com obesidade. Trinta e seis voluntárias foram randomizadas entre dois grupos: 24 no grupo intervenção (ATR + restrição calórica) e 12 no grupo controle (restrição calórica sem ATR). O período de intervenção teve duração de 8 semanas. Destas, 20 mulheres completaram o período de intervenção, sendo 9 do grupo controle e 11 do grupo intervenção. As participantes receberam um plano alimentar individualizado com

restrição calórica, prescrito por nutricionista. A restrição variou de 513 até 770kcal por dia e a composição de macronutrientes do plano alimentar variou de 40-45% de carboidrato, 30-35% de lipídeos e 20-25% de proteína. As concentrações séricas dos marcadores inflamatórios IL-10, IL-18, TNF e MCP-1 foram avaliadas. A janela de alimentação do grupo ATR foi de 8h e a do grupo controle de 12h. Durante 60 dias, o grupo ATR reduziu $4,3 \pm 3,6$ kg de peso corporal e o grupo controle $1,5 \pm 1,8$ kg. Os resultados mostraram que a perda de peso, massa de gordura, massa livre de gordura e de água corporal total foi, claramente, mais expressiva no grupo ATR. Apesar de melhor efetividade na perda de peso e adiposidade, a taxa metabólica de repouso, consumo de oxigênio e o quociente respiratório não mudou em nenhum dos grupos. Além disso, as concentrações séricas de IL-10, IL-18, TNF e MCP-1 não foram significativamente diferentes entre os grupos com ATR e sem (FAGUNDES et al., 2022).

Trabalho recente de JAMSHED e colaboradores (2022) também avaliou se a ATR diurna com janela de alimentação de 8h associada a restrição calórica é mais eficaz para perda de peso do que a alimentação restrita em calorias realizada durante um período de 12h mais. O estudo foi um ensaio clínico randomizado com duração de 14 semanas e 59 participantes, homens e mulheres com obesidade. O grupo ATR perdeu mais peso (-6,3kg) que o grupo controle (-4.0kg), mas a perda de gordura não foi estatisticamente diferente entre os grupos (-4,7kg vs -3,4kg). Os autores argumentaram para a possibilidade do grupo ATR ter tido um déficit energético maior, seja via alimentação ou exercício físico, que justificasse a maior perda de peso do grupo ATR; contudo, relatam não ter sido possível identificá-lo (JAMSHED et al., 2022).

Os efeitos do jejum intermitente, jejum crônico associado à inanição e jejum de Ramadan na taxa metabólica de repouso foram revisados e a tabela 2 apresenta o resumo dos artigos encontrados. Os artigos serão apresentados no eixo 2.

Tabela 2. Estudos que avaliaram o efeito do jejum na taxa metabólica de repouso			
Autores	Amostra	Delineamento experimental	Principais resultados
Jejum crônico e/ou estudos de inanição			
Benedict	1 homem	Jejum complete por 31 dias	O participante perdeu 13,2 kg. No

(1915)		consecutivos. TMR foi avaliada por calorímetro de respiração.	final da intervenção, foram observadas reduções nos valores de consumo de oxigênio, excreção de oxigênio e produção de dióxido de carbono, temperatura corporal, quociente respiratório e pressão arterial sistólica em posição de repouso.
Nair, et al. (1989)	8 mulheres com obesidade	Jejum completo por 2 semanas. Indivíduos foram divididos em grupos: (i) jejum por 2 semanas + 20mcg de T3 na segunda semana (grupo T3) e (ii) jejum completo por duas semanas (grupo controle).	A TMR reduziu 11,7% após a primeira semana de jejum e aumentou 5,3% após a segunda semana no grupo T3. No grupo de controle, o RMR reduziu 13,1% ao final da primeira semana e para 13,3% ao final da segunda semana.
Zauner et al. (2000)	11 indivíduos eutróficos saudáveis	Jejum completo por 4 dias sob condições de vida normais, sem atividade física. A TMR foi avaliada por calorímetro de circuito aberto (Deltatrac Metabolic Monitor; Datex Instruments, Helsinki).	A inanição de curto prazo levou a um aumento progressivo na norepinefrina, seguido por um aumento na TMR lipólise e cetogênese nos participantes. A TMR aumentou até o terceiro dia e começou a diminuir no quarto.
Jejum intermitente			
Heilbronn et al. (2005)	16 indivíduos	Jejum de dias alternados durante 22 dias consecutivos. TMR foi avaliada por calorimetria indireta (DeltaTrac metabolic monitor. SensorMedics, Yorba Linda, CA).	Os participantes perderam 2,5% do peso corporal e 4% da gordura corporal inicial. A sensação de fome aumentou durante o primeiro dia de jejum e permaneceu elevada. A TMR não apresentou mudanças significativas quando ajustado para a massa gorda e massa isenta de gordura.
Moro et al. (2016)	34 homens eutróficos treinados (força)	Alimentação com tempo restrito por 8 semanas. Indivíduos foram divididos em: (i) ATR - 16h de jejum seguido por janela de alimentação 8h com refeições 13h, 16h, 20h and (ii) controle – 3 refeições	O grupo ATR perdeu mais gordura corporal do que o grupo de controle. A massa livre de gordura (FFM), a área muscular da coxa e do braço, e a força máxima foram preservadas em ambos os grupos. Não houve alterações na TMR.

		sem restrição temporal (8h, 13h, 20h). Ambos os grupos consumiram 100% da necessidade energética. A TMR foi avaliada por calorímetro de circuito aberto (max Encore 29 System, Vmax, Viasys Healthcare, Inc., Yorba Linda, CA, USA).	
Coutinho et al. (2018)	35 adultos com obesidade	Os participantes foram randomizados em dois grupos: (i) restrição intermitente de energia (três dias de jejum não consecutivos por semana, nos quais os participantes ingeriram 550-660 kcal/dia para mulheres e para homens, respectivamente) e (ii) restrição contínua de energia com a mesma quantidade de restrição de energia. A TMR foi avaliada por calorimetria indireta (Vmax Encore 29N, Care Fusion, Germany).	Ambos os grupos perderam uma quantidade semelhante de peso. A TMR reduziu significativamente apenas no grupo jejum mas não quando expresso por kg/MLG.
Ravussin et al. (2019)	11 adultos com sobrepeso	Os participantes foram divididos em dois grupos: (i) alimentação com restrição de tempo (horário de alimentação entre 8h às 14h; janela de 6 horas) ou (ii) grupo de controle (alimentação entre 8h às 20h; janela de 12 horas). A intervenção ocorreu por 4 dias, e os grupos foram trocados após um período de eliminação de 3,5-5 semanas. A ingestão de energia foi isocalórica em ambos os grupos. A TMR foi avaliada por câmara respiratória.	O gasto energético de 24 horas não mudou de acordo com o horário circadiano da ingestão das refeições. A TMR não foi afetada ao final da intervenção.

<p>Moro et al. (2020)</p>	<p>16 jovens saudáveis, ciclistas de elite</p>	<p>Os participantes foram randomizados em um grupo de alimentação com restrição de tempo (comendo das 10h às 18h) ou um grupo de dieta regular (comendo das 7h às 21h) por 4 semanas. Ambos os grupos receberam a mesma dieta de 4800 kcal. A TMR foi medida por calorimetria indireta de circuito aberto. (max Encore 29 System, Vmax, Viasys Health-care, Inc., Yorba Linda, CA, USA)</p>	<p>O grupo ATR reduziu o peso corporal e a porcentagem de gordura corporal, sem alterações na massa isenta de gordura. Não houve diferença em relação ao TMR quando os resultados foram normalizados pelo peso corporal.</p>
<p>Templeman et al. (2021)</p>	<p>36 indivíduos eutróficos</p>	<p>Os participantes foram divididos em três grupos: (i) jejum em dias alternados (24 horas de jejum, seguidas por 24 horas de ingestão de 150% das necessidades energéticas) e grupos de controle: (ii) restrição contínua de energia de 75% das necessidades energéticas; (iii) 24 horas de jejum seguidas por 24 horas de ingestão de 200% das necessidades energéticas. O período de intervenção durou 3 semanas. A TMR foi medida por calorimetria indireta.</p>	<p>O grupo de restrição energética perdeu mais peso, significativamente mais gordura e menos massa magra do que os grupos de jejum. O grupo de jejum + restrição foi o único a apresentar reduções na TMR, parcialmente atribuídas à perda de massa magra. Os autores não mostraram os valores normalizados para a massa magra após a intervenção, nem forneceram os valores absolutos.</p>
<p>Fagundes et al. (2022)</p>	<p>36 mulheres com sobrepeso</p>	<p>As participantes foram alocadas aleatoriamente em dois grupos (grupo ATR de 8 horas ou grupo não-ATR). Ambos os grupos receberam um plano de dieta com restrição calórica. O período de intervenção durou 8 semanas. A TMR foi medida por calorimetria indireta</p>	<p>Os participantes do grupo ATR mostraram uma perda mais pronunciada de peso, massa de gordura corporal e massa isenta de gordura em comparação com aqueles no grupo não-ATR. Essas perdas não foram associadas a alterações na taxa metabólica de repouso, perfil metabólico e sintomas de transtornos alimentares</p>

			ou de humor.
Ramadã			
El Ati (1995)	16 mulheres saudáveis	As mulheres foram avaliadas 2 dias antes do Ramadã, no 28º dia e um mês após o Ramadã. A TMR foi medida por calorimetria indireta	A ingestão total de energia, peso e composição corporal não foram afetados pelo jejum do Ramadã. O padrão da TMR mudou, sendo mais baixo durante o dia e mais alto durante a noite, mas sem diferença geral.
Sana'a et al. (2017)	17 homens saudáveis	Os indivíduos foram divididos em dois grupos: (i) jejum durante o Ramadã (avaliação nos dias 10, 20, 30) e (ii) grupo de controle, sem jejum, avaliado antes e depois do Ramadã. A TMR foi medida por calorimetria indireta (Sable Systems International).	O grupo de jejum perdeu peso corporal e adiposidade, enquanto o grupo de controle permaneceu inalterado. Não foi observada nenhuma mudança na TMR antes e após a intervenção.
Lessan et al. (2018)	29 indivíduos saudáveis não obesos	Os indivíduos jejuaram por 4 semanas em condições de vida livre. A TMR foi medida por calorimetria indireta (COSMED Quark RMR).	O jejum durante o Ramadã não alterou significativamente a TMR.

Abreviações: ATR – alimentação com tempo restrito; h - horas; JI – jejum intermitente kg - quilograma; mcg - microgramas; MLG – massa livre de gordura; TMR – taxa metabólica de repouso; T3 – triiodotirofina.

1.6. O efeito da dieta na inflamação

A dieta, bem como seus diversos componentes, estão relacionados com a inflamação sistêmica (GALLAND, 2010). Por exemplo, o consumo regular de frutas e vegetais é conhecido por atenuar a inflamação, enquanto a ingestão de carne vermelha tende a amplificá-la (CHAI et al., 2017). Optar por um padrão alimentar rico em alimentos vegetais, como frutas, legumes, nozes e grãos integrais, está ligado à prevenção e controle das DC. Em contraste, uma dieta rica em carnes processadas eleva o risco de DC (GROSSO et al., 2017). Compostos como polifenóis e antioxidantes, que incluem a quercetina, o resveratrol, as antocianinas e as catequinas, têm o poder de neutralizar o estresse oxidativo, eliminando radicais livres. Essa ação é fundamental para reduzir o risco de mortalidade por DC (SHIVAPPA et

al., 2018).

O consumo alimentar de ácidos graxos (AG) pode influenciar a inflamação sistêmica pelo seu efeito no peso corporal e massa de TA e por meio da modificação da composição e função das membranas celulares (CALDER, 2013). Dentro da célula, os AG derivados da membrana podem influenciar a inflamação por meio da modulação de vias dos fatores de transcrição NF κ B e PPAR α/γ e também como precursores de uma série de produtos de oxidação de eicosanóides e docosanóides (CALDER, 2013). Os AG poli-insaturados de cadeia longa da série ômega 3 demonstraram efeito anti-inflamatório na secreção de eicosanóides e reduziram a expressão de genes inflamatórios no tecido adiposo subcutâneo de pacientes com obesidade não diabéticos (WALL et al., 2010).

Dados da literatura, principalmente em modelos *in vitro* e *in vivo*, demonstram que, especiarias como a canela, a pimenta preta, o gengibre, a cúrcuma, o alho, o açafraão, entre outros, além de adicionarem sabor aos alimentos, possuem em suas composições compostos bioativos que conseguem interagir com as vias da inflamação no organismo, apresentando efeito anti-inflamatório (KUNNUMAKKARA et al., 2018). A curcumina, presente na cúrcuma, apresenta atividades antioxidantes, antibactericida, anticâncer, antifúngica, antivirais e anti-inflamatórias, reduzindo mediadores inflamatórios, como IL-6, TNF, NF κ B, entre outros (KAUR et al., 2015). Já o gingerol, composto bioativo presente no gengibre, também apresenta ação antioxidante e anti-inflamatória, por meio da regulação de IL-6, TNF, NF κ B e MCP-1 (TZENG et al., 2015).

Diante do impacto que alimentos e compostos bioativos têm na modulação da inflamação, torna-se fundamental a realização de avaliações que meçam o potencial inflamatório ou anti-inflamatório das dietas, sobretudo em um contexto abrangente da alimentação para favorecer o desenvolvimento de estratégias alimentares benéficas para a saúde. Até 2009 não havia nenhuma ferramenta disponível para avaliar o potencial inflamatório da dieta, considerando o consumo dietético habitual. Shivappa e colaboradores (2009) desenvolveram o Índice Inflamatório Dietético (IID), com a intenção de fornecer uma ferramenta para categorizar o potencial inflamatório da ingestão alimentar, desde o máximo possível de anti-inflamatório ao máximo possível de pró-inflamatório, e quanto menor a

pontuação gerada, mais anti-inflamatória é a dieta (CAVICCHIA et al., 2009). Em 2014, o índice foi aprimorado e atualmente engloba 45 parâmetros alimentares, dentre alimentos inteiros, nutrientes e compostos bioativos: álcool, vitamina B12, vitamina B6, beta caroteno, cafeína, carboidrato, colesterol, energia, eugenol, gordura total, fibra, ácido fólico, alho, gengibre, ferro, magnésio, gordura monoinsaturada, niacina, ácidos graxos ômega 3, ácidos graxos ômega 6, cebola, proteína, gordura poli-insaturada, riboflavina, açafraão, gordura saturada, selênio, tiamina, gordura trans, cúrcuma, vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, zinco, chá verde/preto, flavan-3-ol, flavanóis, flavonas, antocianinas, isoflavonas, pimenta, orégano, alecrim (SHIVAPPA et al., 2014). Os marcadores inflamatórios utilizados para a elaboração do IID foram IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF e PCR. O IID pode ser calculado por entrevista ou por meio de ferramentas de acesso ao consumo alimentar, como os questionários de frequência alimentar e os registros alimentares (SHIVAPPA et al., 2014).

Em 2020, KENDEL JOVANOVIC e colaboradores avaliaram a eficácia de uma dieta anti-inflamatória e restrita em energia para o manejo de obesidade em adultos jovens. O estudo incluiu homens e mulheres com IMC \geq 30 kg/m² em um ensaio clínico randomizado duplo controlado. O período de intervenção durou 24 semanas e os participantes foram divididos entre o grupo dieta anti-inflamatória (DAI) (n = 63) e grupo dieta controle (n = 62). Todos os participantes participaram de oficinas educacionais mensais ministradas por um nutricionista. O grupo DAI foi encorajado a seguir uma dieta restrita em calorias, baseada em alimentos de baixo índice glicêmico, produtos integrais, legumes, vegetais e frutas, sementes, oleaginosas, peixe marinho, azeite, chá verde e preto e diversos temperos e ervas. Eles também foram instruídos a evitar carne vermelha. Já o grupo controle foi encorajado a seguir um protocolo de dieta padrão para emagrecimento. O tamanho das porções, consumo de alimentos específicos e elaboração de receitas foram discutidos durante as oficinas. Os parâmetros inflamatórios avaliados foram PCR de alta sensibilidade, IL-6 e TNF séricos. Ambos grupos perderam peso, massa de gordura e massa muscular na mesma proporção. Além disso, os parâmetros inflamatórios reduziram em ambos grupos, sendo que o grupo DAI reduziu a PCR em 42,18% e o grupo controle em 29,46%, a IL-6 em 26,86% e 18,18% no grupo controle e o TNF em 34,21% e 10,47%. A dieta se mostrou efetiva para o manejo da obesidade e melhora nos parâmetros

inflamatórios, mas não houve diferença significativa entre grupos e o IID não foi utilizado (KENDEL JOVANOVIC et al., 2020). Importaneamente, a literatura carece de estudos que avaliaram o IID no contexto de emagrecimento.

1.7. Avaliação da inflamação por meio das células mononucleares do sangue periférico humano

As células mononucleares do sangue periférico (*peripheral blood mononuclear cells* - PBMC) humano podem servir como uma alternativa promissora para estudos de nutrigenômica. Elas são compostas principalmente por linfócitos (70-90%), monócitos (10-20%) e, em menor proporção, por células dendríticas (1-2%) (KLEIVELAND, 2015). Na ausência de uma resposta imunológica em progresso, a maior parte das PBMCs são células em descanso ou sem funções efetoras, ou células T de memória (CROTTY S, 2011). Os efeitos da função imunológica nas PBMCs são tipicamente investigados por meio da mensuração da mudança na proliferação de linfócitos, da caracterização do perfil de secreção de citocinas ou da mudança na expressão gênica (KLEIVELAND, 2015). As PBMCs são facilmente obtidas com utilização do sangue periférico e extraídas utilizando-se o Ficoll, um polissacarídeo hidrofílico, seguido da centrifugação por gradiente de densidade. Após a centrifugação, a fração de PBMC aparecerá como uma camada fina branca (RAULF-HEIMSOTH, 2008).

As PBMCs refletem as características de expressão gênica de várias doenças. Por isso, elas podem atuar como biomarcadores substitutos, auxiliando na previsão dos efeitos de determinada intervenção em tecidos que são de difícil acesso, como o hepático, muscular e adiposo (CRUJEIRAS et al., 2008). Conforme apontado por LIEW e colaboradores (2006), existe uma concordância superior a 80% no perfil de expressão gênica entre PBMCs e genes de tecidos como cérebro, coração, rins, fígado, pulmão e estômago.

De acordo com CAIMARI e colegas (2010), o perfil de expressão genética das PBMCs reflete as adaptações metabólicas para mudanças agudas na ingestão alimentar, especialmente as relacionadas ao metabolismo lipídico. Em uma situação de jejum, a expressão de genes lipogênicos como o ácido graxo sintase (FASN) e diacilglicerol o-aciltransferase 1 (Dgat1) reduziram e aumentaram após a alimentação (CAIMARI et al., 2010).

O estudo de CRUJEIRAS e colegas (2008) demonstraram que a perda de peso

induz resultado béfico na cascata de sinalização de TNF e NF κ B e na sinalização de genes de estresse oxidativo. A expressão gênica de IL18 reduziu após a perda de peso induzida por dieta baixa em calorias realizada durante 8 semanas e os autores propõem que esta poderia ser utilizada como um possível biomarcador para o desfecho do tratamento de obesidade (CRUJEIRAS et al., 2008). Outro estudo do mesmo grupo avaliou o efeito da perda de peso após 8 semanas de dieta hipocalórica na expressão gênica das sirtuínas 1 e 2 em PBMCs e constatou que a intervenção promoveu regulação positiva em ambas (CRUJEIRAS et al., 2008).

O ensaio clínico randomizado conduzido por DE MELLO e seus colaboradores em 2008 investigou os efeitos de uma intervenção dietética para perda de peso na alteração da expressão de genes relacionados à ativação de NF κ B, bem como suas associações com a sensibilidade à insulina em indivíduos com excesso de peso. A amostra (n = 34) foi randomizada em dois grupos: i) perda de peso (n = 24) ou ii) grupo controle (n = 10). A intervenção teve duração de 33 semanas, sendo 12 semanas de perda de peso, seguida por 21 semanas de estabilização de peso. Os participantes do grupo i receberam um plano alimentar prescrito por nutricionista e o grupo ii foi orientado a preservar os hábitos de alimentação e exercício físico. Os genes estudados foram os receptores de TNF TNFRSF1A e TNFRSF1B, e IL1R1, TLR4, TLR2, ICAM1, CCL5 e IKBKB. A análise da expressão gênica do mRNA foi feita através de RT-PCR e a avaliação da sensibilidade à insulina foi feita através do teste intravenoso de tolerância à glicose e do teste oral de tolerância à glicose. Os pesquisadores identificaram uma correlação entre a melhora na sensibilidade à insulina, que se manifestou após a perda de peso, e a redução na expressão de genes que codificam receptores de superfície (TLR4, TLR2 e TNFRSF1A) e mediadores imunológicos (CCL5). Esses genes estão envolvidos nas vias de sinalização inflamatória do NF κ B nas PBMCs de homens e mulheres com síndrome metabólica (DE MELLO et al., 2008).

O estudo transversal de LIQIANG e colaboradores (2023) avaliou a correlação entre 40 ácidos graxos livres presentes no sangue com a inflamação crônica na obesidade representada pela proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), por meio da expressão relativa de NF κ B p65, CD36 e TLR4 nas PBMCs de indivíduos com obesidade (n = 27) em comparação à indivíduos eutróficos (n = 25). Os resultados apontaram a identificação de 23 possíveis indicadores no sangue de ácidos graxos relacionados à obesidade, sendo que 11 deles mostraram uma forte ligação com o

marcador de inflamação crônica hs-CRP. Em comparação com o grupo de controle, as pessoas com obesidade apresentaram concentrações elevadas de TLR4, CD36 e NF- κ B p65 em monócitos. Nos linfócitos, o grupo i também mostrou uma expressão mais elevada de TLR4 e CD36, enquanto nos granulócitos, a expressão de CD36 também foi mais alta. Esses achados sugerem que os ácidos graxos no sangue estão associados à obesidade e à inflamação crônica, e essa associação parece ocorrer por meio do aumento ds concentrações de CD36, TLR4 e NF κ B p65 em monócitos (LIQIANG et al., 2023).

Por fim, o principal objetivo do tratamento da obesidade é a perda de peso, todavia deve-se considerar os aspectos metabólicos e inflamatórios relacionados para uma avaliação abrangente das estratégias mais eficazes. O jejum intermitente surge como uma abordagem promissora, contudo, ainda há lacunas nas evidências atuais, como o efeito do jejum na inflamação sistêmica e o efeito na taxa metabólica de repouso. Estas lacunas instigam a necessidade de pesquisas mais aprofundadas, a fim de esclarecer o papel preciso do jejum intermitente no contexto do tratamento da obesidade, proporcionando uma base sólida para orientar abordagens terapêuticas mais personalizadas e eficazes.

JUSTIFICATIVA

A incessante busca por abordagens mais eficazes para a perda de peso é crucial no combate ao sobrepeso e obesidade. Nesse contexto, a prática de janelas de alimentação com tempo restrito na alimentação parece ser uma estratégia promissora que pode auxiliar na otimização da perda de peso induzida pela restrição alimentar. De fato, em nossa pesquisa, observamos que o grupo submetido ao ATR apresentou maior redução de peso sem termos identificado parâmetros claros que justificassem a melhor resposta nesse grupo. Diante disso, tornou-se imperativo expandir a investigação, explorando novos parâmetros que elucidem a significativa perda de peso no grupo ATR, bem como a ausência de alterações nos marcadores inflamatórios sistêmicos. Para isto, esta dissertação será dividida em dois eixos: (1) a análise da característica inflamatória da dieta e de mediadores inflamatórios exercido pela intervenção dietética, avaliado pelo índice inflamatório da dieta; (2) a investigação de mudanças na taxa metabólica de repouso decorrente da intervenção por ATR, que será incluída em conjunto com um artigo *mini-review*. Nós hipotetizamos que, mesmo que as citocinas inflamatórias séricas não tenham demonstrado mudanças após a intervenção, é possível que tenha havido alterações na expressão gênica a nível celular. Adicionalmente, a intervenção dietética aplicada em ambos grupos pode ter atuado como um moderador, atenuando manifestações de inflamação sistêmica. No estudo original, a TMR foi avaliada em termos absolutos e não mostrou variações significativas. No entanto, postulamos que, quando corrigida pela massa livre de gordura, essa taxa pode ter apresentado alterações relevantes.

1. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar se o índice inflamatório da dieta, marcadores inflamatórios ou ainda o gasto energético, determinam a melhor resposta a perda de peso em mulheres com sobrepeso e com obesidade submetidas a uma intervenção nutricional com restrição do tempo de alimentação quando comparada a restrição calórica isoladamente.

2.2 Objetivos específicos

Eixo 1:

- Avaliar o índice inflamatório da dieta com ATR e sem; verificar a correlação entre o índice inflamatório da dieta e os marcadores inflamatórios sistêmicos e avaliar expressão gênica do fator de transcrição NFκB nas células mononucleares do sangue periférico.

Eixo 2:

- Revisar e sintetizar a literatura científica existente sobre o impacto de diferentes modalidades de jejum na taxa metabólica de repouso.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Caracterização do estudo

A amostra do presente estudo foi obtida a partir do estudo de FAGUNDES e colaboradores (2022). Trata-se de um ensaio clínico randomizado paralelo, registrado na plataforma clinicaltrials.gov (NCT03574103). O estudo utilizou as bases físicas e a infraestrutura do Laboratório de Nutrição Clínica e Experimental da Universidade Federal de Minas Gerais (Escola de Enfermagem/UFMG) e do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

3.2. População em estudo

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

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

3.3. Cálculo amostral

O cálculo do tamanho da amostra para o desfecho primário foi realizado

com base na diferença média de perda ponderal de 237g, conforme resultados do estudo de AKSUNGAR e colaboradores (2017), considerando-se poder de 80% e nível de significância de 5%, totalizando 27 participantes. Foi ponderado um acréscimo de 70% para potenciais perdas, considerando-se ensaios clínicos anteriores com pacientes com excesso de peso realizados em nosso grupo de pesquisa, estimando-se o tamanho amostral para o presente estudo em 45 participantes (15 por grupo). As estimativas foram realizadas com o auxílio do programa BioEstat versão 5.3.

3.4. Questões éticas

O projeto foi submetido para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e (CAAE: 72774617.6.0000.5149) e pela Diretoria de Ensino Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas – UFMG. Todas as participantes receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foram esclarecidas verbalmente sobre o risco-benefício da participação e estavam cientes de que poderiam deixar de participar do estudo a qualquer momento.

O anonimato das participantes e a confidencialidade das informações foram mantidos e os dados coletados foram utilizados apenas para fins de pesquisa e somente os pesquisadores envolvidos neste trabalho terão acesso as informações. Essas precauções serão adotadas com intuito de preservar a privacidade e o bem-estar das participantes.

3.5. Delineamento experimental

Este estudo foi um ensaio clínico, que utilizou a amostra de FAGUNDES e colaboradores (2022). Os métodos completos referentes as análises anteriores constam no artigo original. Nesta dissertação serão descritos apenas os métodos utilizados para os dados apresentados nos resultados.

Resumidamente, o protocolo do estudo incluiu a prescrição dietética de plano alimentar individualizado, restrito ou não em relação as horas de alimentação durante o período diurno e noturno e teve duração aproximada de dois meses, com uma consulta inicial (T0), entrega do plano alimentar (7 dias após T0) e mais três consultas de reavaliação (T1 – 1º retorno, 15 a 22 dias após T0, T2 – 2º retorno, 30 a 37 dias após T0 e T3 – 3º retorno, 60 a 67 dias após T0) (Figura 1).

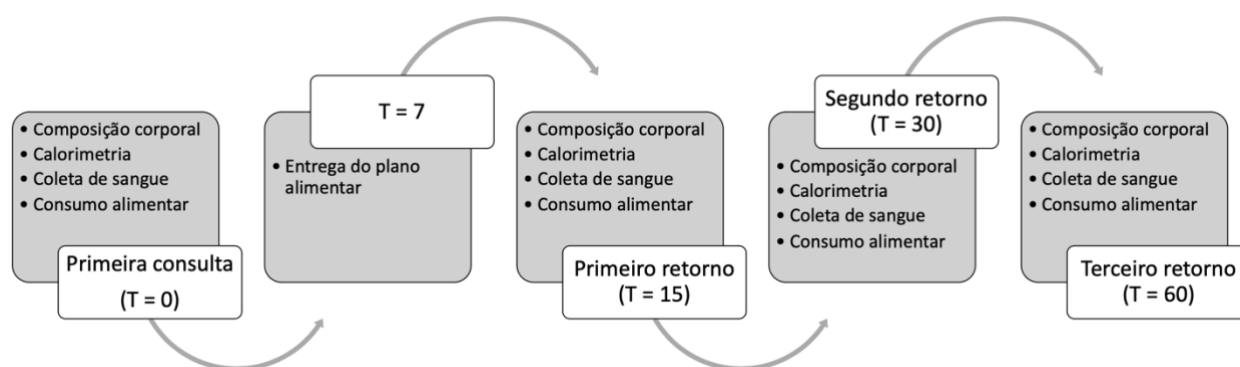


FIGURA 1. Delineamento experimental.

Para a primeira consulta e para as consultas de reavaliação as voluntárias compareceram ao ambulatório em jejum noturno de 11 horas e foram realizados os seguintes procedimentos: bioimpedância elétrica, calorimetria indireta, avaliação do consumo alimentar e coleta de sangue.

A mensuração de peso e estatura foi realizada em uma balança mecânica previamente calibrada, com capacidade máxima de 150kg e uma precisão de 100g, complementada por um estadiômetro integrado com acuidade de 0,1cm e extensão até 2,20m. Durante o procedimento, as participantes encontravam-se desprovidas de calçados e trajavam vestimentas leves, adotando uma postura vertical, com os pés alinhados, braços alongados e mãos paralelas ao tronco. Mantiveram a cabeça posicionada em uma angulação de 90° em relação ao pescoço, excluindo a presença de adornos que pudessem comprometer a medição. Por meio destes dados, foi viável determinar o Índice de Massa Corporal (IMC), que se define como peso (em kg) dividido pelo quadrado da altura (em metros), e categorizado conforme os parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde: Sobrepeso: 25,0 – 29,9; Obesidade I: 30,0 – 34,9; Obesidade II: 35,0 – 39,9 e Obesidade III: > 40,0 (WHO, 2000).

O equipamento de bioimpedância elétrica Quantum X® (RJL System, Michigan, EUA) foi utilizado para avaliação da composição corporal das voluntárias, que foram orientadas a permanecerem em decúbito dorsal, com os braços posicionados em ângulo de 45° em relação ao corpo e pernas entreabertas. Os eletrodos de corrente foram fixados no terceiro dedo da mão direita, logo abaixo da articulação metacarpo-falangeana e na porção anterior do pé direito, logo abaixo do arco transversal. Os eletrodos de detecção foram colocados na porção posterior do

punho direito e na porção ventral da articulação do tornozelo direito, entre os maléolos (KYLE et al., 2004). O equipamento utiliza corrente entre 500 a 800 μ A, com frequência de 50 kHz, para a realização do exame (HEYWARD et al., 2000). Os valores de resistência e reactância foram utilizados para o cálculo do percentual de gordura e da massa livre de gordura.

A mensuração da taxa metabólica de repouso por calorimetria indireta foi executada utilizando o aparelho QUARK-RMR® (COSMED, Roma, Itália), cuja validade foi comprovada por investigações prévias (ASHCRAFT et al., 2004; BLOND et al., 2011). Após um período de repouso de 30 minutos, a quantificação do volume de oxigênio (VO_2) consumido e do volume de gás carbônico (VCO_2) produzido foi conduzida durante um intervalo de 15 minutos, com as participantes em posição de decúbito dorsal e em estado de vigília. A taxa metabólica de repouso (TMR) foi determinada por meio da fórmula proposta por Weir (1949): $TMR \text{ (kcal/min)} = [(3,9 \times VO_2) + (1,1 \times VCO_2)]$. Adicionalmente, os valores de VO_2 e VCO_2 contribuíram para a apuração do quociente respiratório ($QR = VCO_2/VO_2$) (BRANSON; JOHANNIGMAN, 2004; HAUGEN et al., 2007; MILES-CHAN et al., 2015).

Para a avaliação da ingestão alimentar, empregou-se o método de registro alimentar de três dias, que serviu tanto para avaliar a ingestão costumeira na consulta inicial quanto para constatar a conformidade à dieta sugerida nas consultas de retorno (GIBSON, 1990). Instruiu-se as participantes a registrar meticulosamente todos os alimentos e líquidos ingeridos em dois dias úteis e um dia do final de semana, especificamente nos dias imediatamente antecedentes à data agendada para as reavaliações.

As participantes foram submetidas a coleta de 10mL de sangue para a análise inflamatória. O material obtido passou por um processo de centrifugação de 15 minutos a 3500 rotações por minuto, visando à separação das alíquotas de soro e plasma. Posteriormente, estas amostras foram conservadas em congelador a uma temperatura de -80°C . A coleta seguiu rigorosos padrões éticos e foi conduzida por um profissional adequadamente formado e apto para tal procedimento. A análise dos marcadores inflamatórios séricos foi conduzida por meio da técnica de MULTIPLEX e do marcador inflamatório celular foi feita por RT-qPCR. Foram seguidas as instruções dos respectivos fabricantes para a realização dos ensaios.

O valor calórico do plano alimentar foi definido de acordo com a necessidade energética estimada obtida pela seguinte fórmula: $TMR \times \text{fator atividade}$

+ 10%, considerando uma restrição de 513 a 770 kcal. A TMR foi obtida por meio da calorimetria indireta. O fator atividade foi obtido considerando o autorrelato dos minutos diários para cada atividade, que posteriormente foram determinadas considerando-se os equivalentes metabólicos (MET), utilizando o compêndio de Ainsworth (2011) (MATSUDO et al., 2001). Os 10% adicionais são referentes ao efeito térmico dos alimentos.

A distribuição de macronutrientes dos planos alimentares, independentemente do grupo, foi a seguinte: 50% do valor calórico total (VCT) de carboidratos, 30% de lipídeos e 20% de proteínas. As pacientes foram orientadas a manter os hábitos de vida durante todo o período de intervenção, especialmente em relação a prática de atividade física.

3.6. Randomização

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

Alternativamente, as pacientes alocadas no grupo ATR tinham a opção de trocar para o grupo sem ATR a partir do segundo retorno (T2). A randomização foi feita pelo site Randomization.com (<http://www.randomization.com>). A lista gerada indicava se a participante deveria ser incluída no grupo ATR ou no grupo sem, de acordo com sua entrada no estudo.

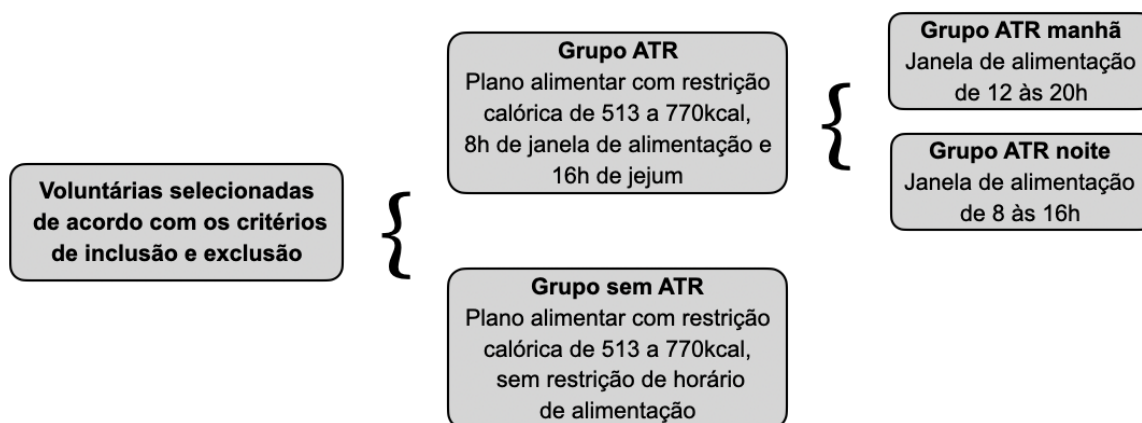


Figura 2: Grupos experimentais do estudo.

3.7. Coleta de dados

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

3.8. Cálculo do índice inflamatório da dieta

Para o cálculo do índice inflamatório da dieta, primeiramente os registros alimentares de três dias foram quantificados. O cálculo do total de calorias, de macronutrientes e de micronutrientes consumidos foi feito com o auxílio principalmente das tabelas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2014), e de outras tabelas e/ou rótulos de alimentos industrializados, quando necessário.

Foram considerados 26 parâmetros alimentares: Vitamina A, Vitamina C, Vitamina B1, Vitamina B2, Vitamina B3, Vitamina B6, Vitamina B12, Vitamina D, Vitamina E, Energia, Carboidrato, Proteína, Gordura total, Gordura trans, Gordura saturada, MUFA, PUFA, Ômega-3, Ômega-6, Colesterol, Fibra, Ácido fólico, Ferro, Zinco, Magnésio, Selênio. O cálculo foi feito como descrito por Salari-Moghaddam e colaboradores (2019): o Z Score de um alimento equivale a quantidade de alimento consumida por cada pessoa. Deste valor, se subtraiu a média global padrão. Em seguida, este valor foi dividido pelo desvio padrão global. Este valor foi convertido pelo percentil score para reduzir a distorção e, para cada participante, a pontuação foi multiplicada pelo efeito do respectivo parâmetro alimentar. Os valores de referência estão disponíveis no estudo de Shivappa e colaboradores (2014). Por fim, a

pontuação geral do índice inflamatório da dieta foi calculada a partir da soma da pontuação do índice inflamatório de todos os alimentos.

Para classificação do índice inflamatório da dieta foi utilizada a graduação elaborada por Shivappa e colaboradores (2014), aonde -8,87 é considerado o valor mínimo anti-inflamatório; -3,37 o 10° percentil; -2,36 o 25° percentil; 0,23 a mediana geral; 1,90 o 75° percentil, 4,00 o 90° percentil e 7,98 o valor máximo de inflamatório.

3.9. Isolamento das células mononucleares do sangue periférico

Para isolamento das PBMCs do sangue periférico foi utilizado o reagente Ficoll-Paque™ Plus (GE Healthcare, Uppsala, Suécia). Um gradiente utilizando a mesma quantidade de Ficoll-Paque™ Plus e sangue foi delicadamente elaborado em um falcon de 50mL e centrifugado durante 40 minutos a 1200rpm. Após a centrifugação, o anel de PBMC foi coletado com o auxílio de uma pipeta e transferido para um falcon de 15mL. As células foram lavadas duas vezes com PBS e, após a segunda centrifugação a 1500rpm por 7 minutos, o conteúdo foi transferido para um microtubo de 1,5mL, que foi novamente centrifugado a 3000rpm por 5 minutos. O sobrenadante foi descartado e o pellet foi armazenado em freezer -80°C até o momento das análises.

3.10. Expressão de genes por RT-PCR

A extração do RNA total das PBMCs foi realizada utilizando-se o kit de extração RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Alemanha), seguindo as recomendações do fabricante. Para análise da expressão dos genes codificadores das citocinas por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), a quantidade de RNA das amostras foi quantificada usando o espectrofotômetro NanoDrop 2000 (ThermoScientific, Waltham MA, EUA). Em seguida, foi realizada a técnica de transcrição reversa de 2 ug de RNA. A quantificação do PCR em tempo real foi realizada por meio do sistema de detecção de sequência ABI PRISM 7500 (Applied Biosystems, Warrington, UK), com utilização de SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems). A expressão relativa foi determinada pelo método 2- $\Delta\Delta C_t$ usando o grupo sem ATR, normalizados pela expressão do 18S ribossomal. O seguinte primer foi utilizado para avaliar a expressão do NF κ B:

F: GCAGCACTACTTCTTGACCACC

R: TCTGCTCCTGAGCATTGACGTC

3.11. Análise estatística

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

O método de Equações de Estimações Generalizadas (GEE – *Generalized Estimating Equations*) foi utilizado para a análise dos dados longitudinais de medidas repetidas, avaliando o efeito do tempo (comparação de T15, T30 e T60 com a linha de base) e da intervenção (com ATR ou sem) separadamente, e a interação tempo x intervenção. O teste *post-hoc* de Bonferroni foi utilizado para detectar diferenças significativas identificadas pelo GEE.

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 e intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

3. RESULTADOS (EIXO 1)

4.1. Avaliação da expressão de genes da inflamação em células mononucleares do sangue periférico após intervenção nutricional com restrição do tempo de alimentação e a avaliação do índice inflamatório da dieta

De um total de 118 mulheres entrevistadas para a participação no estudo, 43 preencheram os critérios de inclusão. Dentre estas, sete optaram por desistir, resultando em 36 voluntárias que foram aleatoriamente randomizadas: 24 foram alocadas no grupo que seguiu o protocolo de jejum de ATR associada com restrição calórica e 12 no grupo que recebeu plano alimentar apenas com restrição calórica. Ao chegar no T60, quatro integrantes do grupo ATR decidiram mudar para o grupo não jejum. A Figura 3 ilustra o fluxograma do estudo, detalhando os motivos de desistência. A caracterização detalhada das participantes está na Tabela 3.

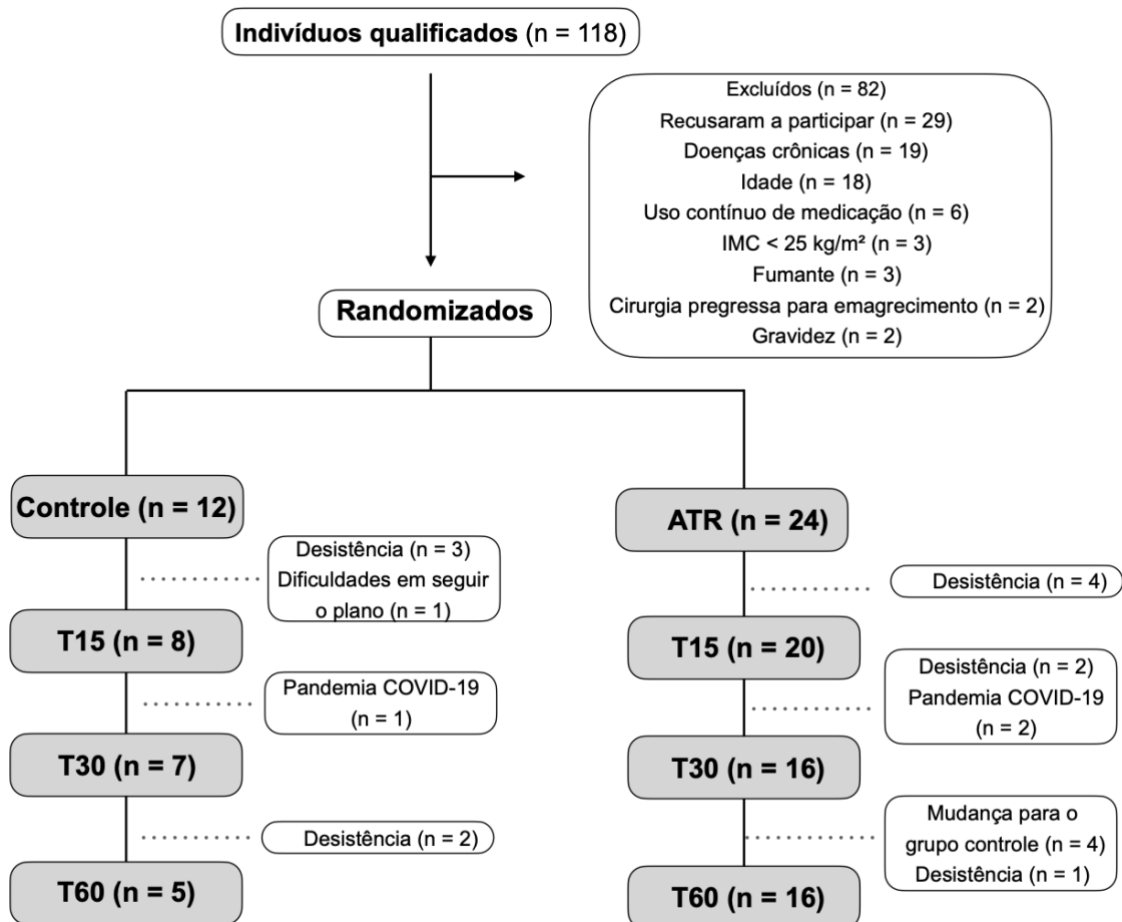


Figura 3: Fluxograma do estudo.

Tabela 3: Características das participantes na linha de base.

	Grupo ATR (n = 24)	Grupo sem ATR (n = 12)
Idade (anos)	36,2 ± 10,4	31,1 ± 5,6
Peso (kg)	82,6 ± 9,6	82,9 ± 9,6
Índice de massa corporal (kg/m²)	30,5 ± 3,2	30,1 ± 3,3
Massa de gordura (%)	42,2 ± 3,1	41 ± 2,6
Massa livre de gordura (kg)	47,6 ± 4,1	48,8 ± 4,6
Água corporal total (L)	34,1 ± 2,3	34,1 ± 3,1
Taxa metabólica de repouso (Kcal)	1367,7 ± 179,9	1404,5 ± 216,4

Nota: dados expressos como média ± desvio-padrão

A avaliação do IID calculado a partir dos registros alimentares indicou interação tempo x intervenção significativa ($p < 0,05$; Figura 4). No grupo ATR, o IID reduziu significativamente no primeiro (T15) e no segundo (T30) retornos, em comparação com a linha de base.

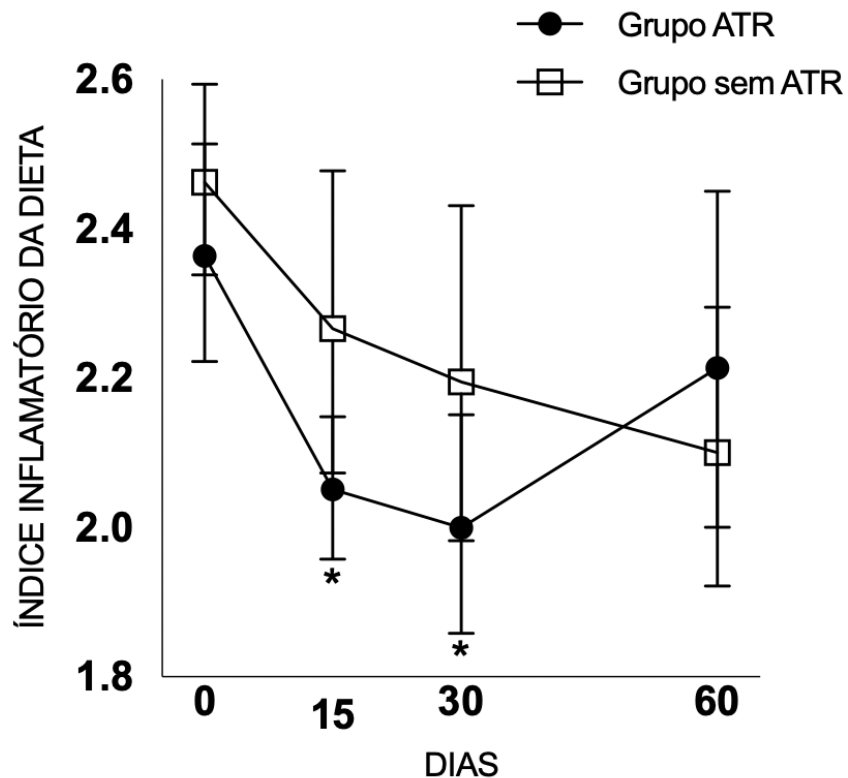


Figura 4. Efeito da intervenção nutricional com restrição do tempo de alimentação associada ou não com restrição calórica no índice inflamatório da dieta.

Dados expressos como média e IC 95%. Análise dos dados realizada pelo método de Equações de Estimções Generalizadas (GEE), seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni. * $p < 0,05$, diferença significativa em relação a linha de base (T0).

Grupo ATR: T0 n = 24; T15 n = 20; T30 n = 16; T60 n = 11.

Grupo sem ATR: T0 n = 12; T15 n = 8; T30 n = 7; T60 n = 9.

Com o objetivo de avaliar a associação entre o IID e as concentrações séricas dos marcadores inflamatórios, foram avaliadas as correlações entre esses dois parâmetros. Tanto na linha de base quanto nas reavaliações, não foram encontradas correlações significativas entre o IID e as concentrações séricas das citocinas IL-10, IL-18 e TNF e da quimiocina MCP-1, em ambos os grupos. Os resultados estão descritos na Tabelas 4, 5 e 6.

Tabela 4 – Correlação entre o índice inflamatório da dieta e os parâmetros inflamatórios séricos na primeira consulta.

Correlação	Grupo ATR			Grupo sem ATR		
	n	Coeficiente de correlação (ρ/r)	Valor p	n	Coeficiente de correlação (ρ/r)	Valor p
IID e IL-10	20	0,186 ^{ts}	0,434	12	0,228 ^{tp}	0,475
IID e IL-18	16	0,321 ^{ts}	0,226	10	-0,626 ^{ts}	0,53
IID e TNF	21	-0,216 ^{tp}	0,346	12	-0,170 ^{tp}	0,597
IID e MCP-1	21	-0,112 ^{ts}	0,628	12	-0,495 ^{tp}	0,102

Nota: ^{tp} Teste de correlação Pearson, ^{ts} Teste de correlação Spearman

Tabela 5 – Correlação entre o índice inflamatório da dieta e os parâmetros inflamatórios séricos e celular no segundo retorno.

Correlação	Com ATR			Sem ATR		
	n	Coeficiente de correlação (ρ/r)	Valor p	n	Coeficiente de correlação (ρ/r)	Valor p

IID e IL-10	13	-0,080 ^{ts}	0,795	6	0,018 ^{tp}	0,974
IID e IL-18	10	0,180 ^{tp}	0,618	14	0,373 ^{tp}	0,189
IID e TNF	14	-0,067 ^{tp}	0,821	6	-0,717 ^{tp}	0,109
IID e MCP-1	14	-0,189 ^{tp}	0,518	6	-0,084 ^{tp}	0,875
IID e NFκB	9	-0,500 ^{tp}	0,171	7	-0,480 ^{tp}	0,276

Nota: ^{tp} Teste de correlação Pearson, ^{ts} Teste de correlação Spearman

Tabela 6 – Correlação entre o índice inflamatório da dieta e os parâmetros inflamatórios séricos e celular no terceiro retorno.

Correlação	Com ATR		
	n	Coefficiente de correlação (p/r)	Valor p
IID e IL-10	13	0,084 ^{ts}	0,785
IID e IL-18	10	0,084 ^t	0,818
IID e TNF	13	0,346 ^{ts}	0,247
IID e MCP-1	14	-0,303 ^{tp}	0,292
IID e NFκB	8	-0,447 ^{tp}	0,267

Nota: ^{tp} Teste de correlação Pearson, ^{ts} Teste de correlação Spearman

A expressão do fator de transcrição NFκB nas células mononucleares do sangue periférico foi avaliada no segundo (T30) e no terceiro (T60) retornos. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos (grupo com ATR x sem ATR), entre os tempos (T30 x T60), bem como não houve interação significativa entre esses dois fatores (tempo x intervenção) (Figura 5).

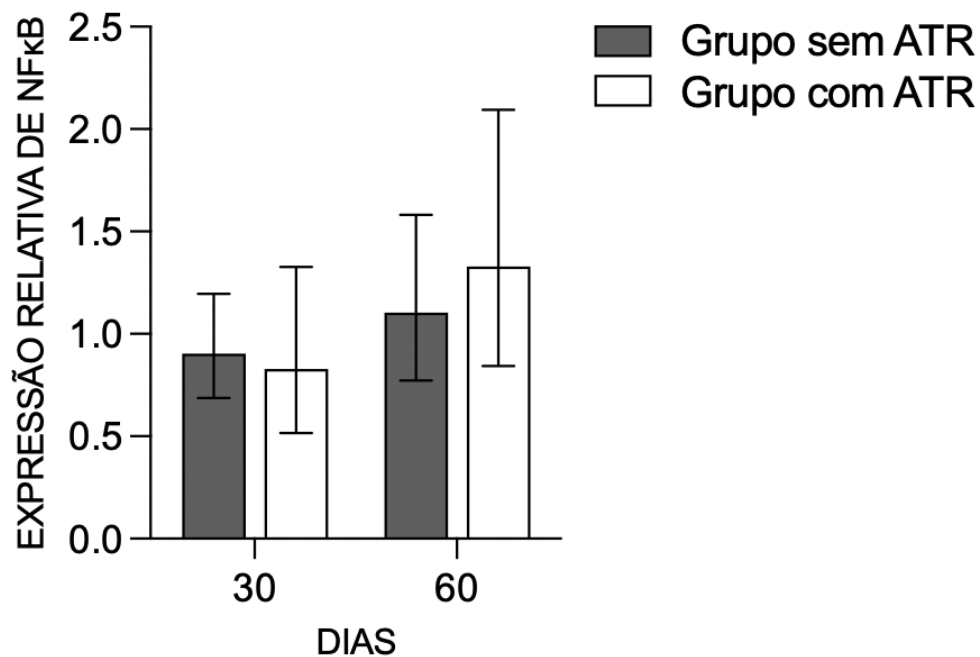


Figura 5. Efeito da intervenção nutricional com restrição do tempo de alimentação associada ou não com restrição calórica na expressão relativa do fator de transcrição NFκB. Dados expressos como média e IC 95%. Análise dos dados realizada pelo método de Equações de Estimações Generalizadas (GEE), seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni.

A avaliação da correlação entre o marcador inflamatório celular (fator de transcrição NFκB) e marcadores inflamatórios séricos no segundo (T30) e no terceiro (T60) retornos estão apresentadas nas Tabelas 7 e 8. No segundo retorno, houve interação significativa entre a expressão relativa de NFκB e a concentração sérica do marcador inflamatório TNF no grupo sem ATR ($r = 1,000$ e $p = 0,009$). No terceiro retorno, houve interação tempo x intervenção significativa entre a expressão relativa de NFκB e IL-18 nos grupos ATR (correlação positiva; $r = 0,723$ e $p = 0,045$) e sem ATR (correlação negativa; $r = 1,000$ e $p = 0,009$).

Tabela 7 – Correlação entre a expressão do NFκB e os parâmetros inflamatórios séricos no segundo retorno.

Correlação	Com ATR	Sem ATR
------------	---------	---------

	n	Coefficiente de correlação (ρ/r)	Valor p	n	Coefficiente de correlação (ρ/r)	Valor p
NFκB e IL-10	9	-0.128 ^{tp}	0,744	7	0,579 ^{tp}	0,173
NFκB e IL-18	8	-0.295 ^{tp}	0,441	7	0,372 ^{tp}	0,412
NFκB e TNF	9	-0.186 ^{tp}	0,633	3	1.000 ^{tp}	0,009*
NFκB e MCP-1	9	0,716 ^{tp}	0,030*	7	0,576 ^{tp}	0,176

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

Tabela 8 – Correlação entre a expressão do NF κ B e os parâmetros inflamatórios séricos no terceiro retorno.

Correlação	Com ATR			Sem ATR		
	n	Coefficiente de correlação (ρ/r)	Valor p	n	Coefficiente de correlação (ρ/r)	Valor p
NFκB e IL-10	8	-0,143 ^{tp}	0,736	3	-0,375 ^{tp}	0,756
NFκB e IL-18	8	0,723 ^{tp}	0,045*	7	1,000 ^{tp}	0,009*
NFκB e TNF	8	0,577 ^{tp}	0,134	7	0,593 ^{tp}	0,173
NFκB e MCP-1	8	0,430 ^{tp}	0,287	3	0,578 ^{tp}	0,608

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

4. DISCUSSÃO

O jejum intermitente, uma prática milenar que se origina de tradições culturais e religiosas, tem ganhado destaque nos últimos anos como uma abordagem promissora para a perda de peso (LONGO et al., 2014). O JI propõe períodos alternados de alimentação e de jejum, com variações que vão desde janelas curtas de 16 horas até períodos mais longos de 24 horas ou mais (TEMPLEMAN et al., 2020). A alimentação com tempo restrito é uma modalidade de JI que se caracteriza pela ingestão de alimentos em uma janela específica durante o dia, geralmente variando entre 6 e 10 horas, e o período de jejum corresponde a uma janela maior que o típico jejum noturno (REGMI et al., 2020). Diferentemente de outros regimes de jejum, que podem envolver abstinência total de alimentos por 24 horas ou mais, a ATR permite a alimentação diária (PARR et al., 2022). Evidências sugerem que essa prática pode ser eficaz no aumento da sensibilidade à insulina e na promoção da perda de peso (MATTSON et al., 2017; JAMSHED et al., 2019).

Nossos resultados demonstram que nenhum dos grupos apresentou dieta com perfil anti-inflamatório ao final da intervenção. Não foram encontradas correlações significativas entre o IID e as concentrações séricas das citocinas IL-10, IL-18 e TNF e da quimiocina MCP-1, em ambos os grupos. Foram encontradas interações significativas entre a expressão relativa de NFκB e a concentração sérica do TNF no grupo sem ATR no segundo retorno. No terceiro retorno, houve interação tempo x intervenção significativa entre a expressão relativa de NFκB e IL-18 nos grupos com e sem ATR.

Nossos dados mostram que a ATR associada à restrição calórica apresenta resposta na perda de peso superior à restrição calórica isoladamente em mulheres com excesso de peso (FAGUNDES et al., 2022). Assim, o objetivo desse trabalho foi investigar possíveis fatores que podem justificar essa melhor resposta da intervenção nutricional que associa a ATR com restrição calórica. A primeira hipótese envolveu a possível modulação positiva da inflamação pelo jejum, mas os marcadores inflamatórios séricos não demonstraram diferença entre o grupo ATR e o grupo sem ATR no estudo original (FAGUNDES et al., 2022). Desta forma, avaliou-se os efeitos do tratamento dietético na inflamação promovida pela perda de peso. Para testar esta hipótese, foi utilizado o IID, uma ferramenta para classificar o consumo alimentar de um indivíduo em um contínuo, do máximo possível de anti-inflamatório ao máximo

possível de pró-inflamatório (SHIVAPPA et al., 2014).

Apesar de ambos os grupos terem recebido tratamento dietético e ambos terem reduzido o perfil inflamatório da dieta, nenhum deles apresentou a pontuação necessária para a dieta ser classificada como anti-inflamatória ao final da intervenção. Apenas o grupo ATR apresentou redução significativa na pontuação do IID, entre a linha de base e o primeiro e o segundo retornos. Entretanto, apesar de haver redução, o perfil da dieta não se tornou anti-inflamatório e o valor subiu novamente ao final da intervenção nutricional. Sendo assim, a hipótese de que o tratamento dietético poderia ter modulado a inflamação e isto refletido nos marcadores inflamatórios séricos foi refutada. Uma possível limitação da análise é que o consumo de especiarias e chás, que apresentam pontuação anti-inflamatória, não foi incentivado. Todavia, estes compostos também não foram presentes em aproximadamente dois terços do estudo que utilizaram o IID (DUGGAN et al., 2020) e SHIVAPPA e colegas validaram em dois estudos a associação do IID com a inflamação mesmo quando o índice é calculado sem estes parâmetros (SHIVAPPA et al., 2014; SHIVAPPA et al., 2015).

Nossos achados estão em concordância com outros estudos que demonstraram desfecho positivo para o emagrecimento e melhora de parâmetros inflamatórios independentemente do IID. O ensaio clínico randomizado de DUGGAN e colaboradores (2020) avaliou a mudança no padrão de IID em associação com a perda de peso em mulheres com sobrepeso e na menopausa. A correlação entre o IID e os marcadores inflamatórios séricos proteína C reativa, IL-6 e TNF também foi avaliada. O estudo teve duração de 12 meses, sendo seis meses de perda de peso e seis meses de manutenção de peso, e contou com a participação de 365 mulheres previamente sedentárias. A amostra foi dividida em quatro grupos: (i) grupo dieta (n = 98); (ii) grupo dieta + exercício (n = 98); (iii) grupo exercício (n = 94); (iiii) controle (n = 75). A intervenção dietética consistiu em dietas de 1200 a 2000 kcal/dia, com menos de 30% das calorias vindo de fontes de gordura e com o objetivo de perder 10% do peso corporal ao fim dos primeiros seis meses de intervenção. A intervenção de exercício consistiu em 45 minutos de exercício moderado à vigoroso realizado durante cinco dias na semana. O grupo controle foi orientado a não modificar hábitos de alimentação e exercício durante o período. Não houve prescrição de alimentos ou um padrão alimentar em específico, mas os participantes foram orientados em relação à

compra e preparo de alimentos e bebidas baixos em calorias e gorduras e sobre como aumentar o consumo de frutas e legumes. Cada participante teve pelo menos dois encontros individuais com um nutricionista e participação de reunião em grupo durante os seis meses. O consumo alimentar foi avaliado por questionários de frequência de consumo alimentar e o IID foi calculado considerando 28 dos 45 parâmetros alimentares do estudo original (SHIVAPPA et al., 2014). Os parâmetros não incluídos foram na maior parte especiarias e chás, como alho, gengibre, açafrão, chá verde e chá preto. Ao fim dos 12 meses de intervenção, a pontuação do IID reduziu em todos os grupos, sendo a magnitude de diminuição estatisticamente significativa apenas no grupo (i) dieta e (ii) dieta + exercício físico, sendo $-104,4\%$ e $84,4\%$ respectivamente ($p < 0,001$), em comparação ao grupo controle ($-34,8\%$) e ao grupo exercício ($-21,6\%$) (ambos $p = 0,68$). Houve redução nos marcadores inflamatórios séricos. Entretanto, ao avaliar a correlação entre o IID, marcadores inflamatórios e a perda de peso, os autores constataram que a perda de peso foi responsável pela redução dos marcadores inflamatórios, ao invés da mudança do IID (DUGGAN et al., 2020).

O ensaio clínico não randomizado de FERREIRA e colaboradores (2019) avaliou os efeitos de uma intervenção multidisciplinar para emagrecimento, englobando orientação nutricional, psicológica, clínica (médico endocrinologista) e de exercício físico com educação remota para verificar a correlação entre o IID e parâmetros inflamatórios (leptina e adiponectina) em adolescentes com obesidade. A intervenção durou 20 semanas e contou com a participação de 45 adolescentes, sendo 21 meninos e 24 meninas entre 14 e 19 anos. Os participantes participaram de cinco encontros presenciais com psicólogo, três com nutricionista, dois com médico endocrinologista, receberam orientações sobre a prática de exercício físico e vídeos educacionais sobre saúde semanais. A intervenção foi efetiva para perda de peso, redução de IMC, de circunferência de cintura, pescoço e quadril e de percentual de gordura corporal. Os participantes foram estratificados de acordo com o IID nos em dois subgrupos, os que reduziram e os que aumentaram o IID. A redução no IMC, na massa de gordura corporal e aumento de massa magra, assim como a redução na concentração de leptina e aumento na de adiponectina, foram mais significativas nos

participantes que apresentaram IID menor ao final da intervenção em comparação à linha de base. Os autores concluem que a intervenção multidisciplinar foi efetiva para a redução de peso e melhora de parâmetros inflamatórios e que estimular hábitos dietéticos anti-inflamatórios é uma estratégia eficaz para prevenir e tratar a obesidade e comorbidades relacionadas em adolescentes (FERREIRA et al., 2019).

No estudo original, os marcadores inflamatórios séricos não demonstraram diferença entre os grupos ao longo da intervenção. Todavia, os marcadores celulares poderiam antecipar essa possível alteração, uma vez que a resposta imunológica inflamatória se inicia pela estimulação da expressão de genes que codificam os marcadores inflamatórios, mediante à algum estímulo (ZHAO et al., 2016). Para isto, avaliou-se a expressão gênica do fator de transcrição NF κ B em células mononucleares do sangue periférico aos 30 e aos 60 dias de intervenção, com o objetivo de comparar diferenças entre os grupos, assim como a correlação entre os marcadores inflamatórios sistêmicos e o IID.

Esta hipótese foi levantada por causa do resultado de outro estudo do nosso grupo de pesquisa, realizado em 2019 em modelo animal, com o objetivo de avaliar a resposta inflamatória do tecido adiposo após um período de jejum de 24 horas, e investigar se o Fator Ativador de Plaquetas (PAF) exerce papel na perda de gordura. Os camundongos do tipo selvagem (WT) foram divididos em quatro grupos: i) WT controle (n = 8-10), ii) WT jejum de 24 horas (n = 8-10), iii) PAFR γ^{-} controle (n = 8-10), e iv) PAFR γ^{-} jejum de 24 horas (n = 8-10). Após 24 horas de jejum, os camundongos do grupo WT experimentaram uma redução de 70% na massa de gordura epididimal e apresentaram concentrações mais elevadas de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF, IL-10, TGF-B e CXCL-1) no tecido adiposo. Já os camundongos PAFR γ^{-} mostraram uma diminuição de apenas 36% na gordura após o jejum de 24 horas. O PAF é um fosfolípido bioativo com diversas funções biológicas, incluindo a estimulação de plaquetas e a síntese de citocinas como TNF, IL-6 e da interleucina 1B. Ele é expresso em várias células, como o endotélio, adipócitos, células estromais vasculares e leucócitos. Apesar dos efeitos prejudiciais da resposta inflamatória no desenvolvimento da obesidade, a inflamação desempenha um papel biológico importante no remodelamento do tecido adiposo e parece ser essencial para a perda de gordura durante o jejum, com o PAF aparentemente

modulando esse processo de maneira parcial (LACERDA et al., 2019).

A ativação do NF κ B é necessária para a expressão de genes pró-inflamatórios, afeta a função de células imunológicas e leva à expressão de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, quimiocinas e enzimas, que contribuem para processos inflamatórios em doenças e condições patológicas (SERASANAMBATI et al., 2016; TRIPATHI et al., 2006). De acordo com a literatura, a ativação de NF κ B contribui para a falha das células β pancreáticas em resposta à obesidade (MALLE et al., 2015). Além disso, estudos em pacientes com obesidade demonstraram correlação negativa entre a ativação de NF κ B e a expressão de PPAR- α no fígado, enfatizando seu papel pró-inflamatório na obesidade (VIDELA, 2010).

As correlações entre o marcador inflamatório celular NF κ B e os marcadores inflamatórios séricos TNF, IL-10, IL-18 e MCP-1 demonstraram interação tempo x intervenção entre TNF e NF κ B no segundo retorno no grupo sem ATR. Isto poderia demonstrar que o TNF poderia ter ativado o caminho de sinalização do NF κ B, favorecendo a expressão de genes envolvidos na resposta pró inflamatória no grupo sem ATR, mas a correlação não se perpetua até o fim da intervenção e ocorre no grupo sem ATR, sendo contrária à nossa hipótese.

No terceiro tempo, momento de maior perda de peso para ambos grupos, houve interação tempo x intervenção apenas entre NF κ B e IL-18 nos grupos com ATR e sem, também contrariando a hipótese. A IL-18 é uma citocina pró-inflamatória que exerce ação pró-aterogênica e está relacionada à resistência à insulina (STRACZKOWSKI et al., 2007). Suas concentrações são tipicamente elevadas em indivíduos com obesidade e em pacientes com DM2 e pode contribuir para a ativação de NF κ B (HUNG et al., 2005).

Em modelo animal, a IL-18 parece exercer efeito na regulação do apetite. De acordo com NETEA e colaboradores (2006) a deficiência de IL-18 ou de seu receptor levou a hiperfagia, obesidade e resistência à insulina. Os camundongos knockout para IL-18 exibiram um aumento na ingestão de alimentos, resultando em obesidade devido ao acúmulo de tecido adiposo. Esses camundongos também apresentaram hiperinsulinemia e hiperglicemia, indicando resistência à insulina. Além disso, a administração intracerebral de IL-18 recombinante (rIL-18) inibiu a ingestão de alimentos e reverteu a hiperglicemia nos camundongos IL18 $^{-/-}$, indicando um novo

papel da IL-18 na homeostase da ingestão de energia e na sensibilidade à insulina (NETEA et al., 2006). Também em modelo animal, ZORRILA e colaboradores (2007) investigaram o papel da IL-18 na regulação da homeostase energética. Os resultados mostraram que a IL-18 suprime o apetite e a eficiência alimentar, dificultando o ganho de peso e favorecendo o controle do metabolismo energético, potencialmente influenciando o comportamento alimentar e a regulação do peso corporal (ZORRILA et al., 2007).

Em humanos, as evidências são limitadas. No entanto, considerando os dados clínicos e experimentais dos estudos mencionados anteriormente, ZILVERSCHOON e colaboradores propuseram que indivíduos com obesidade e RI apresentam maiores concentrações circulantes de IL-18 por serem menos responsivos ou resistentes a ação desta citocina. Para testar a hipótese, os autores realizaram a estimulação de monócitos sanguíneos de pacientes com obesidade e DM2 com IL-18 recombinante ou LPS para avaliar a produção de interferon-gama (IFN- γ). De fato, apesar das concentrações circulantes aumentadas de IL-18 nos pacientes, eles apresentam resposta reduzida à estimulação com IL-18, que foi evidenciada pela produção deficiente de IFN- γ por leucócitos após estímulo com IL-18 (ZILVERSCHOON et al., 2008). Futuros estudos são necessários para aprofundar o conhecimento sobre a relação entre a perda de peso e a expressão de IL-18.

A literatura carece de evidências sobre a expressão gênica de NF κ B após intervenções com ATR. Todavia, o efeito de intervenção para emagrecimento nos marcadores inflamatórios é mais bem elucidado. O estudo prospectivo não randomizado de ELLSWORTH e colegas (2015) avaliou a relação entre a perda de peso por meio de mudanças de estilo de vida no perfil de expressão gênica de PBMCs durante um ano em pacientes com doença cardiovascular. Os participantes foram distribuídos em dois grupos. O grupo intervenção (n = 89) foi orientado a seguir dieta vegetariana e restrita em gordura (<10% do valor energético da ingestão alimentar), com ênfase em grãos integrais, frutas e vegetais e a praticar 1h de yoga ou meditação para relaxamento por dia, 3h de exercício aeróbio por semana e participar de encontros em grupo para apoio. O grupo controle contou com 71 indivíduos, que mantiveram seus cuidados usuais, sem nenhum componente do programa de estilo de vida. Foram avaliadas as concentrações séricas de proteína C reativa, insulina e leptina. Os pacientes que atingiram maior perda de peso reduziram em média $15,2 \pm$

3,8% do peso corporal inicial, enquanto os que perderam quantidade mínima, reduziram o peso em $3,1 \pm 2,5\%$. Os participantes que perderam mais peso tiveram melhoras significativas na alimentação, na pressão diastólica, na capacidade de exercício, nas concentrações de triglicérides, insulina e leptina em relação ao grupo controle. Já os que perderam a quantidade mínima de peso, apresentaram melhoras no consumo de carboidrato e gordura e na capacidade do exercício. A expressão gênica foi avaliada por RT-PCR e foram encontradas correlações positivas fortes nos genes e vias moleculares avaliados, entre elas vias de células do sistema imunológico e de ativação endotelial, apenas nos pacientes que perderam mais peso. A perda de peso significativa (pelo menos 10% do peso corporal) parece ser necessária para melhorar os fatores de risco para doença cardiovascular. A redução nas concentrações plasmáticas de insulina e leptina por meio da perda de peso significativa parece ser necessária para obter efeito anti-inflamatório e anti oxidativo na vasculatura (ELLSWORTH et al., 2015).

O ensaio clínico não randomizado de CLEMÉNT e colaboradores (2004) avaliou o efeito da restrição calórica nos genes relacionados à inflamação expressados no tecido adiposo subcutâneo de 29 mulheres com obesidade. Foram avaliados genes de proteína de fase aguda, proliferação celular, crescimento e diferenciação, interleucinas e quimiocinas, células de adesão, entre outros. As participantes foram divididas em dois grupos, para participar de intervenções distintas. A primeira intervenção consistiu em submeter as participantes ($n = 21$) a uma dieta de 800 kcal por dia, durante 28 dias. A segunda, consistiu em 2 dias de dieta de 650 kcal por dia ($n = 8$). O padrão de expressão gênica do TA foi comparado com a de 17 indivíduos sem obesidade. As participantes da primeira intervenção apresentaram perfil de expressão gênica do TA similar a de indivíduos magros ao final do período de dieta e as participantes da segunda intervenção não. A perda de peso diminui a expressão de marcadores inflamatórios no TA de pessoas com obesidade e favorece o aumento da expressão de moléculas anti-inflamatórias (CLÉMENT et al., 2004).

Em contrapartida, os resultados de TAM e colaboradores (2012) se assemelham aos nossos. Os autores não encontraram mudanças nos marcadores inflamatórios séricos e expressão de genes relacionados à inflamação, como TNF, IL-6 e adiponectina, no tecido adiposo de mulheres saudáveis e com sobrepeso que perderam 10% do peso corporal após restrição calórica de 25% da necessidade

energética com ou sem exercício, realizada durante 6 meses. Já o ensaio clínico randomizado de CAMPBELL e colaboradores (2013), que avaliou o efeito de intervenção com duração de seis meses para perda de peso com dieta, exercício ou dieta e exercício no tecido adiposo subcutâneo de 45 mulheres pós-menopausa com sobrepeso ou obesidade, também não encontrou mudança na expressão de citocinas e quimiocinas inflamatórias, como TNF, IL-6 e MCP1. As participantes que foram tratadas com dieta reduziram o peso em $-11,3\%$ ($p < 0,001$), as que foram tratadas apenas com exercício em $-3,0\%$ ($p = 0,03$) e as que receberam orientação de dieta e exercício reduziram em $-9,4\%$ ($p = 0,0001$). Os autores discutem que a perda de peso pode ter sido pequena demais para alterar a expressão gênica (CAMPBELL et al., 2012). Nosso estudo possui algumas semelhanças com estes, tais como amostra saudável e discreta perda de peso, ainda que significativa. Além disto, nosso período de intervenção foi mais curto (60 dias). Estas possíveis limitações podem influenciar os resultados do presente estudo.

Em relação à perda de peso, as evidências sobre o efeito da ATR para emagrecimento em comparação à restrição calórica convencional são ainda inconsistentes, possivelmente por causa dos diferentes delineamentos experimentais e população em estudo. O trabalho de LIU D e colaboradores (2022) avaliou o efeito da ATR com janela de alimentação de 8h associada à restrição calórica em comparação apenas a restrição calórica em homens e mulheres com obesidade durante 12 meses. Os autores não encontraram diferenças significativas para perda de peso e de gordura corporal, além de melhora de fatores de risco metabólicos entre os grupos (LIU D et al., 2022).

O ensaio clínico randomizado de TEMPLEMAN e colaboradores (2021) avaliou os efeitos do jejum em dias alternados para perda de peso e saúde metabólica durante 3 semanas em indivíduos eutróficos. Os 36 participantes foram divididos em três grupos: (i) 24h de jejum seguidas pela ingestão de alimentar de 150% da necessidade energética recomendada ($n = 12$); (ii) restrição calórica contínua com ingestão diária de 75% da necessidade energética recomendada ($n = 12$) e (iii) ingestão de 200% da necessidade energética diária recomendada em um dia e jejum completo no dia seguinte ($n = 12$). O grupo (ii), com restrição calórica contínua, perdeu mais peso e significativamente mais gordura e menos massa magra que os grupos de jejum. Nesta população, o jejum foi menos eficaz para perda de gordura e melhora de saúde

metabólica que a restrição calórica convencional (TEMPLEMAN et al., 2021).

Diferentemente do jejum em dias alternados, a ATR é comumente avaliada sem associação à restrição calórica, como no ensaio clínico randomizado de CIENFUEGOS e colaboradores (2020) que avaliou o efeito da ATR com janela de alimentação de 4h e de 6h em comparação à alimentação sem restrição temporal em adultos com obesidade. Após 8 semanas de intervenção, os grupos ATR perderam mais peso em comparação ao grupo sem restrição temporal de alimentação. Já o estudo de PAVLOU e colaboradores (2023) avaliou a eficácia de ATR sem contagem de calorias para emagrecimento e controle glicêmico em indivíduos com DM2 em comparação à restrição calórica convencional durante 6 meses. Os participantes foram randomizados em três grupos: (i) grupo ATR com janela de alimentação de 8h (n = 23); (ii) grupo restrição calórica diária (n = 22) e (iii) controle sem intervenção (n = 24). Os participantes do grupo ATR não receberam prescrição dietética e foram instruídos a não contar a ingestão de calorias. Já os participantes do grupo restrição calórica receberam um plano alimentar individualizado com a redução na ingestão calórica recomendada de 25%. O grupo controle foi instruído a preservar os hábitos rotineiros de alimentação e atividade física. Ao final dos 6 meses de intervenção, em comparação ao grupo controle, o peso corporal do grupo ATR reduziu significativamente (-3,56kg, 95% IC -5,92 a -1,20kg, mas não no grupo restrição calórica (-1,78kg, 95% IC -3,67% a 0,11kg). A massa de gordura também reduziu no grupo ATR (-2,49kg, 95% IC -4,41 a -0,58kg) e no grupo restrição calórica (-1,65kg, 95% IC -3,33 a 0,04kg). Ambos os protocolos de jejum levaram a redução de circunferência de cintura, mas não a perda de massa magra ou de gordura visceral em relação ao controle (PAVLOU et al., 2023).

A revisão sistemática e meta análise de ZHANG e colaboradores (2022) avaliou a efetividade do jejum como estratégia para perda de peso. Os autores avaliaram estudos que utilizaram diferentes abordagens do jejum, tais como o jejum de dias alternados, alimentação com tempo restrito e jejum completo de 1 ou 2 dias da semana. Foram incluídos 11 estudos, na sua maioria ensaios clínicos randomizados, com um total de 705 pacientes com IMC > 25kg/m², sendo alguns com síndrome metabólica ou DM2. Foram avaliadas as diferenças entre a restrição calórica convencional e as diversas modalidades de jejum intermitente para IMC, peso corporal, circunferência de cintura, colesterol e triacilglicerol totais. Após a análise, os

autores concluíram que o JI é mais efetivo para perda de peso quando comparado a restrição calórica convencional em indivíduos com obesidade. Porém, o protocolo de alimentação em dias alternados é a modalidade de jejum de maior eficácia para este fim (ZHANG et al., 2022).

Por fim, o jejum intermitente parece ser uma estratégia dietética promissora para o manejo do sobrepeso e obesidade e é nítida a necessidade de mais estudos padronizados e robustos para avaliar os efeitos da ATR no emagrecimento.

5. RESULTADOS DO EIXO 2

6.1. Artigo a ser submetido no periódico Nutrition

Mini-Review article

Does fasting decrease resting metabolic rate?

Paula Duarte Palhares B.Sc.a, Gabriela Barbosa Pires Fagundes Ph.D.a, Jenneffer Rayane Braga Tibães D.Sc b. Adaliene Versiani Matos Ferreira Ph.D a c*.

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

b Department of Agricultural, Food, and Nutritional Science, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

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

*Corresponding author: Tel.: +55 31 3409-8036.

E-mail address: adaliene@gmail.com (A.V.M. Ferreira).

ABSTRACT

This article reviews the impact of intermittent fasting (IF) on resting metabolic rate (RMR), a key component of total energy expenditure. While undernutrition and prolonged fasting reduce RMR, IF appears to have a minimal effect, even in the context of weight loss. The article explores various IF patterns and presents our findings from a 10-hour daylight fast and from an 8-week time-restricted eating (TRE) regimen with a 16-hour fasting window. This research contributes to the understanding of how IF affects RMR, emphasizing its potential for weight management without compromising metabolic rate.

INTRODUCTION

Fasting is considered one of the oldest traditions in religions in the world, being also practiced by many communities for cultural or healing purposes. Recently, intermittent fasting (IF) has become a popular strategy for body weight management. IF consists in the voluntary abstinence from food and drink without malnutrition and refers to specific patterns of eating and fasting, ranging from 12h to several days (ANTON et al., 2018). The most popular IF protocols are described in table 1.

Table 1. Most popular intermittent fasting protocols

PROTOCOL	TEMPORAL RESTRICTION
Alternate day fasting	Alternating between a complete fasting day or with severe energy restriction (approximately 75%) with <i>ad libitum</i> feeding.
Intermittent fasting	24h to 96h of complete fasting, followed by days of <i>ad libitum</i> feeding.
Time restricted eating	Eating is restricted to a 12h time window or less per day, every day.

The IF protocols have gained popularity over the past years as an alternative to continuous calorie-restricted diets, providing comparable benefits related to weight loss and improvements in metabolic health (LONGO et al., 2014). During fasting, the body switches from the utilization of glucose to fatty acids released from adipose tissue as preferential energy source (ANTON et al., 2018). The fatty acids are then converted to ketone bodies in the liver, which become the major source of energy during fasting for many tissues, especially the brain (VASIM et al., 2022). This usually occurs after 12 to 36 hours of fasting, depending on the individual's hepatic glycogen content at the beginning of the fast and on the physical activity level during fasting (LONGO et al., 2014). This shift in preferential energy source is called "metabolic switch", and the utilization of stored energy is an interesting strategy which has made IF become a potential treatment for individuals with obesity (ANTON et al., 2018).

Besides lipolysis and ketogenesis, fasting elicits other adaptive responses such as changes in hormones concentrations that may change the RMR (TANG et al., 2023), which refers to the number of calories that the body requires to perform its basal functions while at rest, awake and in a post-absorptive state (STIEGLER et al., 2006). In this mini-review, we summarized the evidence on the effects of fasting, either prolonged, intermittent or Ramadan, on the resting metabolic rate (RMR).

Resting metabolic rate

The RMR originates from the metabolic actions of different tissues and these rates can differ greatly among them (ELIA, 1992). Organs such as the heart and kidneys exhibit

the highest metabolic rates, followed by the brain and liver. In comparison, skeletal muscle demonstrates a lower metabolic rate, while adipose tissue has the lowest metabolic rate among these organs and tissues (WANG et al., 2010).

The RMR corresponds from 60 to 70% of total energy expenditure (TEE) and it can be influenced by several factors, such as body weight, body composition, age, exercise, and diet (BENEDICT et al., 1915; MILLER, 1982; WAKEHAM et al., 1932). Regarding body weight, heavier individuals with higher content of fat free mass (FFM) tend to have a higher RMR. It is widely accepted the contribution of FFM to RMR, but some studies suggest that fat mass (FM) may also play a role (JOHNSTONE et al., 2005). Although higher RMR is usually seen in athletic males than in athletic females, the gender per se does not seem to matter, because when the RMR is normalized by total body mass and FFM, the differences become nonsignificant (JAGIM et al., 2005).

The RMR might be reduced by dietary energy restriction for weight loss. The reduction is partially explained by FFM loss (BOSY-WESTPHAL et al., 2009), but it seems that, especially when an individual is at negative energy balance, the body adapts to burning fewer calories to attenuate the weight loss (CASANOVA et al., 2019; CAMPS et al., 2013; TREMBLAY et al., 2013; MARTIN et al., 2022). This adaptation may be influenced by the duration and severity of the energy deficit and the previous body composition, whereas lower body fat levels will result in an even more pronounced adaptation (MARTINEZ-GOMEZ et al., 2022).

Intermittent fasting

Data considering changes in RMR associated with IF is still scarce on the literature. A fasting weight loss trial by Templeman et al. (2021) showed reductions in RMR. They recruited 36 lean individuals and placed them in three groups: (i) alternate day fasting (24h of fasting, followed by 24h of 150% energy intake) and two control groups: (ii) continuous energy restriction with 75% of energy requirements; (iii) 24h of fasting followed by 24h of eating 200% of the energy requirements. The first and second groups had a matched pattern of energy restriction with the consumption of 75% energy intake daily and last had no net energy restriction. The fasting group was the only one presenting reductions in RMR, which they partially attributed to FFM loss. However, the authors did not adjust RMR for the FFM after the weight loss

(TEMPLEMAN et al., 2021).

In another clinical trial, 35 adults with obesity were randomized in two groups: (i) intermittent energy restriction (three non-consecutive fasting days per week, on which participants ate 550 to 660kcal/d for women and for men, respectively) and (ii) continuous energy restriction with the same amount of energy restriction. After 12 weeks, both groups lost a similar amount of weight (-12.5% of the initial body weight) The RMR reduced significantly only in the IF group. However, when RMR was adjusted by kg/FFM no changes were found in RMR (COUTINHO et al., 2018). This finding is consistent with Heilbronn et al. (2005), who investigated the effects of 22 consecutive days of ADF in 16 men and women with obesity. The main results were that the subjects lost 2.5% of body weight and 4% of the initial body fat. Hunger sensation increased during the first day of fasting and maintained elevated. The RMR did not change significantly when adjusted for fat and fat-free mass (HEILBRONN et al., 2005).

Meanwhile, Moro et al. (2016) investigated the effects of TRE in resistance trained lean man for 8 weeks. Participants were split in two groups: TRE with an eating window of 8h (1PM, 4PM and 8PM) and the control group (meals at 8AM, 1PM, 8PM). Both groups consumed 100% of the energy requirements. At the end of the study, the TRE group lost more body fat than the control group (-16.4 vs -2.8 % control group). FFM and muscular area of the thigh and arm and maximal strength were preserved in both groups. There were no changes in RMR (MORO et al., 2016). Another study by Moro et al. (2020) investigated the effects of TRE associated with aerobic exercise on RMR. The researchers randomized 16 healthy young male elite cyclists in two groups (i) TRE (8h of eating window, from 10:00 a.m. to 6.00 p.m) and (ii) regular diet (12h of eating window, from 7:00 a.m. to 9:00 p.m). Both groups received the same 4800 kcal diet in different eating windows. The TRE group reduced the body weight and body fat percentage, without changes in fat-free mass. There were no changes regarding the RMR when the results were normalized by body weight (MORO et al., 2020).

Our unpublished observations are at the same line. We tested weather the RMR is affected acutely by daylight fasting non associated with energy restriction or chronically after 60 days of time restricted eating associated with weight loss. The first trial was a

non-randomized clinical trial registered at ClinicalTrials.gov (NCT03574103), in which 53 women aged from 18 to 59 years were recruited and the RMR was measured by an indirect calorimeter QUARK-RMR (COSMED, Rome, Italy) after an overnight fast of 10h and after a daytime fast of 10h. Participants were stratified according to their body mass index (BMI) to the lean group (BMI > 18,5 kg/m² e < 24,99 kg/m²) and obese (BMI > 35 kg/m²). Each patient was evaluated in the morning after an overnight fast and received a standard breakfast. Then they were released to their daylight activities and were advised to remain fasting during the day. After the 10h interval they came back to the measurement of the RMR. The values of the RMR for the lean and obese group are shown in table 2. The energy expenditure did not change significantly between morning and evening measures, even after adjusting for fat free mass.

Table 2. Resting metabolic rate for the lean individual and individuals with obesity.

Variable	Lean		Individuals with obesity	
	Time 1	Time 2	Time 1	Time 2
RMR/FFM (Kcal/day/kgFFM)	29.97 (28.70; 31.29)	30.84 (29.61; 32.11)	30.33 (29.34; 31.33)	29.87 (28.48; 31.33)

Note: data expressed as mean \pm standard error; data analysis performed by the Generalized Estimating Equations (GEE), $\emptyset = p < 0,05$, significant difference between T1 and T2 inter group. N = 53 (lean) and 49 (obese).

In another trial of our group, 36 volunteers were randomly assigned, with 24 in the time restricted eating (TRE) group and 12 in the non-TRE group. Over the course of 60 days, body weight decreased by 1.5 ± 1.8 kg in the non-TRE group and 4.3 ± 3.6 kg in the TRE group, with the difference becoming noticeable at T30 and T60. In terms of weight loss, TRE led to more significant reductions in body fat mass and fat-free mass (FFM). Even though the change was significantly different between the TRE and non-TRE groups at T60, the proportion of reduction in each compartment was similar in both groups (fat mass: 60.5% in the TRE group, 63.6% in the non-TRE group; FFM: 40.7% in the TRE group, 31.8% in the non-TRE group). The resting metabolic rate (RMR) remained unchanged after the intervention, despite inducing substantial reductions in body weight and fat mass (FAGUNDES et al., 2022). We calculated the RMR per FFM and the results are detailed in Table 3.

Table 3. RMR per FFM for the TRE and Non-TRE groups.

TIME	RMR per FFM (Kcal/day/kgFFM)	
	TRE	Non-TRE
0	28.80 (27.63; 30.01)	28.77 (27.09; 30.55)
15	29.19 (28.15; 30.28)	27.62 (26.42; 28.88)
30	29.57 (28.41; 30.78)	28.43 (27.18; 29.73)
60	29.58 (27.52; 31.79)	29.82 (28.42; 31.28)

Abbreviations: RMR, resting metabolic rate; RMR FFM, the resting metabolic rate corrected by the fat free mass; FFM, fat free mass. Data analysis performed by the Generalized Estimating Equations (GEE). The P value was not significant by group, time or the interaction between group and time.

The impact of IF on the RMR is a topic of significant interest in nutrition and weight management. While results are still conflicting, our findings support that RMR remains relatively stable following acute daylight fasting and 60 days of TRE, even after weight loss. The slowing of the RMR, commonly seen in weight loss interventions, presents a significant challenge in the context of overweight and obesity management, so this is a promising finding for individuals seeking weight management strategies that do not negatively impact their metabolic rate.

The diverse findings regarding the impact of IF on RMR across studies can be attributed to a constellation of factors. Methodological disparities, such as variations in fasting protocols, including duration, frequency, and dietary composition during fasting periods, contribute to the observed discrepancies. The duration of the intervention, with some studies focusing on short-term effects and others on long-term outcomes, further adds complexity. Individual variation, encompassing genetic differences, baseline characteristics, and compliance with the prescribed regimen, introduces another layer

of intricacy. Dietary factors, including overall caloric intake, macronutrient composition, and the potential for compensatory overeating during non-fasting periods, play a crucial role in shaping metabolic responses. Additionally, adaptive responses and habituation over time, as well as differences in measurement techniques for RMR, can contribute to the conflicting findings. Population heterogeneity, considering age, gender, and health status, further complicates the synthesis of results. Acknowledging these multifaceted aspects is essential for a comprehensive understanding of the effects of intermittent fasting on resting metabolic rate, emphasizing the need for standardized methodologies and consideration of individual factors in future research endeavors.

Ramadan fasting

Ramadan fasting is a type of religious fasting practiced by adult Muslims for a whole lunar month every year, which requires a shift from regular eating to nocturnal eating (FERNANDO et al., 2019). A study conducted on healthy Tunisian Muslim women during Ramadan by El Ati et al. (1995) investigated the effects of Ramadan fasting on various metabolic and anthropometric variables. The researchers focused on assessing changes in total daily energy intake, body weight, body composition, and plasma insulin concentrations. Their findings revealed that, despite significant alterations in the qualitative components of nutrient intake, marked by an increase in fat and protein consumption and a decrease in carbohydrate intake, there was no significant impact on body weight or body composition. Notably, the study observed an increase in fat oxidation and a decrease in carbohydrate oxidation during the fasting period. This adaptation in metabolic processes during Ramadan fasting suggests a mechanism by which the body maintains its weight and composition, countering the changes in dietary patterns and nutrient intake associated with fasting (EL ATI et al., 1995).

The impact of Ramadan fasting on RMR, activity, and total energy expenditure (TEE) was explored by Lessan et al. (2018). The study recruited 29 healthy, non-obese volunteers who fasted during Ramadan. The researchers employed indirect calorimetry to measure RMR and utilized accelerometers and doubly labeled water technique to assess activity and TEE in free-living conditions, respectively. Measurements were taken both during and after a wash-out period following

Ramadan. The results indicated no significant change in RMR during and post-Ramadan (1365.7 ± 230.2 kcal/d during Ramadan and 1362.9 ± 273.6 kcal/d after Ramadan). However, respiratory quotient (RQ) were significantly different between the two periods, indicating a shift in metabolic fuel utilization. Physical activity, measured in terms of steps per day, was significantly lower during Ramadan, with notable variations in activity patterns throughout the day. Activity levels were higher at night during Ramadan, but lower in the morning and afternoon compared to the post-Ramadan period. In terms of TEE, there was no significant difference observed between the Ramadan and post-Ramadan periods, indicating that changes in activity and RMR did not translate into a significant overall change in energy expenditure. The main factor influencing TEE was body weight. This study provides insights into the metabolic adaptations and activity changes during Ramadan fasting, highlighting the body's ability to maintain energy balance despite significant shifts in eating and activity patterns (LESSAN et al., 2018).

A study by SANA'A et al. (2017) explored the effects of diurnal Ramadan fasting on energy metabolism, substrate oxidation, blood metabolic profile, and body composition in healthy men. The research involved nine fasting Muslim men (FAST group) and eight non-fasting men (control, CNT group). The FAST group was assessed pre-Ramadan, during Ramadan at days 10, 20, and 30, and post-Ramadan, both in the morning and evening. The study employed methods like hydrodensitometry for body composition, indirect calorimetry for substrate oxidation and energy production, and biochemical analyses for blood metabolic profile. Significant findings included a reduction in body mass and adiposity in the FAST group without altering lean mass, in contrast to the stable measurements in the CNT group. Ramadan fasting induced a shift towards lipid oxidation and affected blood metabolic profiles, showing a decrease in glucose and an increase in total cholesterol and triglyceride levels. These changes, however, did not persist post-Ramadan. The study concluded that, while Ramadan fasting leads to diurnal metabolic adjustments and changes in body composition, these effects do not carry over after the fasting period despite the prolonged daily fasting duration and alterations in food intake (SANA'A et al., 2017).

In conclusion, the pattern of RMR during Ramadan undergoes a notable shift. While traditionally higher during the day, RMR is observed to be lower in the daytime and

increases during the night throughout the fasting period. However, this diurnal variation in RMR does not lead to any significant overall difference when compared to non-fasting periods and even in instances where Ramadan fasting is associated with weight loss, there is no corresponding change observed in the RMR.

Complete fasting, undernutrition and starvation

In contrast, complete fasting for several days, associated with undernutrition, starvation or semi starvation, is reported to decrease the RMR. The Minnesota Starvation Experiment was designed and conducted by Ancel Keys in 1944 to assess the physiological impacts of severe and prolonged dietary restriction and the efficacy of dietary recovery methods (KEYS et al., 1978). A marked decrease in processes that indicates the RMR, such as body temperature, respiration and heart rate were documented (KALM et al., 2005). Similar reductions were seen in a man who underwent a complete fast for 31 consecutive days (BENEDICT, 1915).

It is also widely accepted that during underfeeding periods, such as inanition, a progressive fall in RMR occurs (WOO et al., 1985). This reduction is partially attributed to the weight and FFM loss themselves, but evidence shows that even after adjusting the RMR for the new body weight and muscle mass the value remains lower than expected (ZAUNER et al., 2000). The lower adjusted RMR is also seen in malnutrition or illnesses states related to undernutrition such as anorexia nervosa and exercising women with functional hypothalamic amenorrhea (ALLAWAY et al., 2016).

The reduction in RMR seen in weight loss associated with undernutrition may occur through reductions in metabolic hormones, such as total triiodothyronine (T3), ghrelin, and leptin (DE SOUZA et al., 2007). Indeed, Nair et al. (1989) investigated the effect of the reduction in T3 on metabolic changes that occur during fasting. They recruited 8 women with obesity, which were placed in two groups: i) T3 group (5 women) and ii) control group (3 women). Both groups underwent a complete fast for 2 weeks, but the T3 group also received 20mcg of T3 on the second week only. The RMR of the control group reduced 13.1% at the first week and 13.3% at the end of the second week, while the RMR of the T3 group reduced 11.7% at the first week during the complete fast but increased in 5.3% at the end of the second week after receiving T3 (NAIR et al., 1989). Despite being an incipient notion, these data indicates that T3 may influence the RMR.

SUMMARY

RMR seem not to be negatively affected by IF, even when associated with weight loss. This highlights the valuable effect of intermittent fasting as a potential beneficial strategy for weight management. While undernutrition and prolonged fasting lead to a significant reduction in RMR, the evidence suggests that IF has a more modest effect, if any, on this metabolic parameter. Further studies and clinical trials in diverse populations are warranted to solidify our understanding.

REFERENCES

ALLAWAY, H.C. *et al.* The physiology of functional hypothalamic amenorrhea associated with energy deficiency in exercising women and in women with anorexia nervosa. **Hormone molecular biology and clinical investigation**. 2016 Feb 1;25(2):91-119.

ANTON, S.D. *et al.* Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. **Obesity**, v. 26, n. 2, p. 254-268, 2018.

BENEDICT, F.G. The factors affecting normal basal metabolism. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. 1915 Feb;1(2):105-9.

BENEDICT, F.G. Chemical and physiological studies of a man fasting thirty one days. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. 1915 Apr;1(4):228-31.

BOSY-WESTPHAL *et al.* Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. **The American journal of clinical nutrition**. 2009 Oct 1;90(4):993-1001.

CAMPS *et al.* Weight loss, weight maintenance, and adaptive thermogenesis. **The American of Clinical Nutrition**. 2013 May 1;97(5):990-4.

CASANOVA N. *et al.* Metabolic adaptations during negative energy balance and their potential impact on appetite and food intake. **Proceedings of the Nutrition Society**. 2019 Aug;78(3):279-89.

COUTINHO, S. R. *et al.* Compensatory mechanisms activated with intermittent energy restriction: A randomized control trial. **Clinical Nutrition**. 2018 Jun 1;37(3):815-23.

DE SOUZA, M. J. *et al.* Severity of energy-related menstrual disturbances increases in proportion to indices of energy conservation in exercising women. **Fertility and sterility**. 2007 Oct 1;88(4):971-5.

EL ATI, J. *et al.* Increased fat oxidation during Ramadan fasting in healthy women: an adaptive mechanism for body-weight maintenance. **The American journal of**

clinical nutrition. 1995 Aug 1;62(2):302-7.

ELIA M. Organ and tissue contribution to metabolic rate. *Energy Metabolism. Tissue Determinants and Cellular Corrolaries.* 1992:61-77.

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

FERNANDO, H. A. *et al.* Effect of Ramadan fasting on weight and body composition in healthy non-athlete adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2019 Feb 24;11(2):478.

HEILBRONN, L. K. *et al.* Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *The American journal of clinical nutrition.* 2005 Jan 1;81(1):69-73.

JAGIM, A.R. *et al.* Sex differences in resting metabolic rate among athletes. *The Journal of Strength & Conditioning Research.* 2019 Nov 1;33(11):3008-14.

JOHNSTONE, A. M. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *The American journal of clinical nutrition.* 2005 Nov 1;82(5):941-8.

KALM, L. M. *et al.* They starved so that others be better fed: remembering Ancel Keys and the Minnesota experiment. *The Journal of nutrition.* 2005 Jun 1;135(6):1347-52.

KEYS, A. *et al.* The biology of human starvation. (2 vols). 1978.

LESSAN, N. *et al.* The effects of Ramadan fasting on activity and energy expenditure. *The American journal of clinical nutrition.* 2018 Jan 1;107(1):54-61.

LONGO, V. D. *et al.* Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell metabolism*, v. 19, n. 2, p. 181-192, 2014.

MARTIN, A. *et al.* Tissue losses and metabolic adaptations both contribute to the reduction in resting metabolic rate following weight loss. *International Journal of Obesity.* 2022 Jun;46(6):1168-75.

MARTÍNEZ-GOMEZ, M.G. *et al.* Metabolic Adaptations to Weight Loss: A Brief Review. *Journal of Strength and Conditioning Research.* 2022 Oct 1;36(10):2970-81.

MILLER, D. Factors affecting energy expenditure. *Proceedings of the Nutrition Society.* 1982 Jun;41(2):193-202.

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. *Journal of translational medicine*, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2016.

MORO, T. *et al.* Time-restricted eating effects on performance, immune function, and body composition in elite cyclists: a randomized controlled trial. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**. 2020 Dec 11;17(1):65.

NAIR *et al.* Effect of triiodothyronine on leucine kinetics, metabolic rate, glucose concentration and insulin secretion rate during two weeks of fasting in obese women. **International journal of obesity**. 1989 Jan 1;13(4):487-96.

SANA'A, A. A. *et al.* The effects of diurnal Ramadan fasting on energy expenditure and substrate oxidation in healthy men. **British journal of nutrition**. 2017 Dec;118(12):1023-30.

STIEGLER, P. *et al.* The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. **Sports medicine**. 2006 Mar;36:239-62

TANG, D. *et al.* Fasting: From Physiology to Pathology. **Advanced Science**. 2023 Mar;10(9):2204487.

TEMPLEMAN, I. *et al.* A randomized controlled trial to isolate the effects of fasting and energy restriction on weight loss and metabolic health in lean adults. **Science translational medicine**. 2021 Jun 16;13(598):eabd8034.

TREMBLAY *et al.* Adaptive thermogenesis can make a difference in the ability of obese individuals to lose body weight. **International journal of obesity**. 2013 Jun;37(6):759-64.

VASIM, I. *et al.* Intermittent fasting and metabolic health. **Nutrients**. 2022 Jan 31;14(3):631.

WAKEHAM, G. *et al.* The basal metabolic rates of vegetarians. **Journal of Biological Chemistry**. 1932;97:155-62.

WANG, Z. *et al.* Specific metabolic rates of major organs and tissues across adulthood: evaluation by mechanistic model of resting energy expenditure. **The American journal of clinical nutrition**. 2010 Dec 1;92(6):1369-77.

WOO, R. *et al.* Regulation of energy balance. **Annual review of nutrition**. 1985 Jul;5(1):411-33.

ZAUNER, C. *et al.* Resting energy expenditure in short-term starvation is increased as a result of an increase in serum norepinephrine. **The American journal of clinical nutrition**. 2000 Jun 1;71(6):1511-5.

CONCLUSÃO

O perfil inflamatório da dieta, avaliado através do índice inflamatório da dieta, não influenciou na resposta de perda de peso de mulheres com sobrepeso e com obesidade submetidas a uma intervenção nutricional com restrição do tempo de alimentação quando comparada a restrição calórica isoladamente. Não houve correlação significativa entre o índice inflamatório da dieta e os marcadores inflamatórios sistêmicos (TNF, IL-6, IL-18 e MCP-1) em ambos os grupos. A avaliação da expressão relativa do marcador inflamatório celular NF κ B não demonstrou diferença significativa entre grupos, portanto a inflamação parece não ter ocorrido a nível celular também. A análise de correlações entre NF κ B e TNF, IL-6, IL-18 e MCP-1 nos tempos 30 e 60 demonstraram interações significativas entre NF κ B e TNF no T30 no grupo sem ATR, o que poderia demonstrar ativação do fator de transcrição NF κ B e sinalização inflamatória neste grupo. Também foi encontrada correlação significativa entre NF κ B e IL-18 no T3 em ambos os grupos, demonstrando que, caso ocorra sinalização inflamatória, ela não foi mais significativa no grupo ATR. A taxa metabólica de repouso não parece ser influenciada pela prática de jejum intermitente, mesmo quando associada à restrição calórica, quando realizado de maneira aguda ou crônica. Nossos resultados demonstram que a TMR permanece sem diferença significativa entre o início e o final da intervenção após corrigida por massa livre de gordura. Por fim, sugerimos que novos estudos avaliem outras vias de inflamação em um cenário de maior perda de peso, para melhor compreensão da resposta dos pacientes com obesidade quanto submetidos à alimentação com tempo restrito.

6. REFERÊNCIAS

ABENAVOLI *et al.* Gut microbiota and obesity: a role for probiotics. **Nutrients**. 2019 Nov 7;11(11):2690.

AKSUNGAR, F. B. *et al.* Comparison of Intermittent Fasting Versus Caloric Restriction in Obese Subjects: A Two Year Follow-Up. **J Nutr Health Aging**, v. 21, n. 6, p. 681-685, 2017. ISSN 1760-4788.

AMITANI, M. *et al.* The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. **Frontiers in neuroscience**. 2013 Apr 8;7:51.

ANTON, S.D. *et al.* Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. **Obesity**, v. 26, n. 2, p. 254-268, 2018.

APOVIAN C.M *et al.* Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2015 Feb 1;100(2):342-62.

APOVIAN C.M *et al.* A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). **Obesity**. 2013 May;21(5):935-43.

ARONNE *et al.* Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. **Obesity**. 2013 Nov;21(11):2163-71.

ASHCRAFT, C. M. FRANKENFIELD, D. C. Validity Test of a New Open-Circuit Indirect Calorimeter. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 39, n. 6, p. 738-42, Aug 2015.

AVGERINOS *et al.* Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. **Metabolism**. 2019 Mar 1;92:121-35.

BAKER R.G. *et al.* NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. **Cell metabolism**. 2011 Jan 5;13(1):11-22.

BEGG, D.P. *et al.* The endocrinology of food intake. **Nature Reviews Endocrinology**. 2013 Oct;9(10):584-97.

BENEDICT F.G. The factors affecting normal basal metabolism. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. 1915 Feb;1(2):105-9.

BENEDICT, F.G. Chemical and physiological studies of a man fasting thirty one days. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. 1915 Apr;1(4):228-31.

BERRIDGE, K.C *et al.* The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. **Brain research**. 2010 Sep 2;1350:43-64.

BESSESEN, D.H. *et al.* Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 6, n. 3, p. 237-248, 2018.

BIANCHI, V.E. Weight loss is a critical factor to reduce inflammation. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 28, p. 21-35, 2018.

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

BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 5, p. 288-298, 2019.

BOSY-WESTPHAL *et al.* Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. **The American journal of clinical nutrition**. 2009 Oct 1;90(4):993-1001.

BOUWENS, M. *et al.* Fish-oil supplementation induces antiinflammatory gene expression profiles in human blood mononuclear cells. **The American journal of clinical nutrition**, v. 90, n. 2, p. 415-424, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. *Alimentos regionais brasileiros*. Brasília, DF, 2002. 40 p. (Série F. Comunicação e educação em saúde, n. 21). **Disponível em: <http://89.28.128.100/nutricao/docs/geral/alimentos_regionais_brasileiros.pdf>**. Acesso em: maio 2011.

BRAY, GA. *et al.* Management of obesity. **The Lancet**, v. 387, n. 10031, p. 1947-1956, 2016.

BRAY, G.A. *et al.* Evidence-based weight loss interventions: individualized treatment options to maximize patient outcomes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. 2021 Feb;23:50-62.

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

CAIMARI, A. *et al.* Peripheral blood mononuclear cells as a model to study the response of energy homeostasis-related genes to acute changes in feeding conditions. **OMICS A Journal of Integrative Biology**, v. 14, n. 2, p. 129-141, 2010.

CALDER. Long chain fatty acids and gene expression in inflammation and immunity. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**. 2013 Jul 1;16(4):425-33.

CAMPBELL, K. L. *et al.* Gene expression changes in adipose tissue with diet-and/or exercise-induced weight loss. **Cancer prevention research**. 2013 Mar 1;6(3):217-31.

CAMPS *et al.* Weight loss, weight maintenance, and adaptive thermogenesis. **The American of Clinical Nutrition**. 2013 May 1;97(5):990-4.

CASANOVA N. *et al.* Metabolic adaptations during negative energy balance and their

potential impact on appetite and food intake. **Proceedings of the Nutrition Society**. 2019 Aug;78(3):279-89.

CAVICCHIA *et al.* A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. **The Journal of nutrition**. 2009 Dec 1;139(12):2365-72.

CHAI *et al.* Dietary red and processed meat intake and markers of adiposity and inflammation: the multiethnic cohort study. **Journal of the American College of Nutrition**. 2017 Jul 4;36(5):378-85.

CHAKHTOURA, M. *et al.* Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. **EClinicalMedicine**, v. 58, 2023.

CHAO *et al.* Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. **The Journal of Clinical Investigation**. 2021 Jan 4;131(1).

CIENFUEGOS *et al.* Effects of 4-and 6-h time-restricted feeding on weight and cardiometabolic health: a randomized controlled trial in adults with obesity. **Cell metabolism**. 2020 Sep 1;32(3):366-78.

CIFUENTES, L. *et al.* Homeostatic regulation of food intake. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, v. 46, n. 2, p. 101794, 2022.

CLARKSON, P.M. *et al.* Exercise-induced muscle damage in humans. **American journal of physical medicine & rehabilitation**. 2002 Nov 1;81(11):S52-69.

CLÉMENT, K. *et al.* Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. **The FASEB Journal**. 2004 Nov;18(14):1657-69.

COUTINHO, S.R. *et al.* Compensatory mechanisms activated with intermittent energy restriction: A randomized control trial. **Clinical Nutrition**. 2018 Jun 1;37(3):815-23.

CREWE, C. *et al.* The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. **The Journal of clinical investigation**, v. 127, n. 1, p. 74-82, 2017.

CROTTY S. Follicular helper CD4 T cells (T_{fh}). **Annual review of immunology**. 2011 Apr 23;29:621-63.

CRUJEIRAS, A.B. *et al.* Differential expression of oxidative stress and inflammation related genes in peripheral blood mononuclear cells in response to a low-calorie diet: a nutrigenomics study. **OMICS A Journal of Integrative Biology**, v. 12, n. 4, p. 251-261, 2008.

CRUJEIRAS, A. B. *et al.* Sirtuin gene expression in human mononuclear cells is modulated by caloric restriction. **European journal of clinical investigation**. 2008 Sep;38(9):672-8.

DE CABO *et al.* Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. **New**

England Journal of Medicine. 2019 Dec 26;381(26):2541-51.

DE MELLO, V. D. F. *et al.* Downregulation of genes involved in NF κ B activation in peripheral blood mononuclear cells after weight loss is associated with the improvement of insulin sensitivity in individuals with the metabolic syndrome: the GENOBIN study. **Diabetologia**, v. 51, p. 2060-2067, 2008.

DEBENEDICTIS, J. N. *et al.* Changes in the homeostatic appetite system after weight loss reflect a normalization toward a lower body weight. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.** 2020 Jul;105(7):e2538-46.

DESOGUS *et al.* An examination of who is eligible and who is receiving bariatric surgery in England: secondary analysis of the health survey for England dataset. **Obesity surgery.** 2019 Oct;29:3246-51.

DOMECQ *et al.* Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.** 2015 Feb 1;100(2):363-70.

DRESSELHAUS, E. C. *et al.* Cellular specificity of NF- κ B function in the nervous system. **Frontiers in immunology.** 2019 May 9;10:1043.

DUGGAN, C. *et al.* Changes in dietary inflammatory index patterns with weight loss in women: a randomized controlled trial. **Cancer Prevention Research.** 2021 Jan 1;14(1):85-94.

EL ATI, J. *et al.* Increased fat oxidation during Ramadan fasting in healthy women: an adaptative mechanism for body-weight maintenance. **The American journal of clinical nutrition.** 1995 Aug 1;62(2):302-7.

ELLSWORTH, D.L. *et al.* Importance of substantial weight loss for altering gene expression during cardiovascular lifestyle modification. **Obesity.** 2015 Jun;23(6):1312-9.

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

FASSHAUER, M. *et al.* Adipokines in health and disease. **Trends in pharmacological sciences**, v. 36, n. 7, p. 461-470, 2015.

FAZELI, P.K. *et al.* Prolonged fasting drives a program of metabolic inflammation in human adipose tissue. **Molecular metabolism**, v. 42, p. 101082, 2020.

FERREIRA, Y.A. *et al.* An interdisciplinary weight loss program improves body composition and metabolic profile in adolescents with obesity: associations with the dietary inflammatory index. **Frontiers in Nutrition.** 2019 Jun 3;6:77.

FIDLER *et al.* A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2011 Oct 1;96(10):3067-77.

FIRMAN, C. *et al.* A new era in gut hormone-based pharmacotherapy for people with obesity. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 81, n. 3, p. 217-226, 2022.

FLIER *et al.* Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. **The Journal of clinical investigation**. 2000 Apr 1;105(7):859-61.

GADDE *et al.* Obesity: pathophysiology and management. **Journal of the American College of Cardiology**. 2018 Jan 2;71(1):69-84.

GALLAND L. Diet and inflammation. **NUtrition in Clinical Practice**. 2010 Dec;25(6):634-40.

GEHARDT, S.E. *et al.* Nutritive Value of Foods. United States Department of Agriculture (USDA). Agricultural Research Service. Home and Garden Bulletin. 2006;72. **Disponível em:**

https://www.ars.usda.gov/arsuserfiles/80400525/data/hq72/hq72_2002.pdf.

Acesso em: Agosto de 2023.

GREGOR, M.F. *et al.* Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual review of immunology**, v. 29, n. 1, p. 415-445, 2011.

GRIFFIN, M. J. On the immunometabolic Role of NF- κ B in Adipocytes. **Immunometabolism**. 2022 Jan 1;4(1):e220003.

GROSSO *et al.* A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal?. **Critical reviews in food science and nutrition**. 2017 Oct 13;57(15):3218-32.

GUPTA N.J. *et al.* A camera-phone based study reveals erratic eating pattern and disrupted daily eating-fasting cycle among adults in India. **PloS one**. 2017 Mar 6;12(3):e0172852.

HAUGEN, H. A. *et al.* Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. **Nutr Clin Pract**, v. 22, n. 4, p. 377-88, Aug 2007.

HAYDEN, M.S. *et al.* Shared principles in NF- κ B signaling. **Cell**. 2008 Feb 8;132(3):344-62.

HEILBRONN, L.K. *et al.* Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. **The American journal of clinical nutrition**. 2005 Jan 1;81(1):69-73.

HEYMSFIELD, S.B. *et al.* Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 3, p. 254-266, 2017.

HEYWARD, V. H. *et al.* Método de Impedância. Bioelétrica. In: **Avaliação da**

composição corporal aplicada. São Paulo: Manole, 2000. p. 47-60.

HOTAMISLIGIL, G.S. *et al.* Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**. 1993 Jan 1;259(5091):87-91.

HOTAMISLIGIL, G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. **Cell**. 2010 Mar 19;140(6):900-17.

HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**. 2006 Dec 14;444(7121):860-7.

HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. **Nature**, v. 542, n. 7640, p. 177-185, 2017.

HUNG, J. *et al.* Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**. 2005 Jun 1;25(6):1268-73.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa Nacional de Saneamento Básico. PNSB (2014). Rio de Janeiro. **Disponível em: www.ibge.gov.br**. Acesso em: 25 maio 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa nacional de saúde: 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE; 2020.

JACKSON, S.E. *et al.* The obesity epidemic—Nature via nurture: A narrative review of high-income countries. **SAGE open medicine**. 2020 Apr;8:2050312120918265.

JAMSHED, H. *et al.* Effectiveness of early time-restricted eating for weight loss, fat loss, and cardiometabolic health in adults with obesity: a randomized clinical trial. **JAMA internal medicine**. 2022 Sep 1;182(9):953-62.

JAVED, F. *et al.* Brain and high metabolic rate organ mass: contributions to resting energy expenditure beyond fat-free mass. **The American journal of clinical nutrition**. 2010 Apr 1;91(4):907-12.

JOHANNSEN *et al.* Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2012 Jul 1;97(7):2489-96.

JORGE, Centro de Segurança Alimentar e Nutrição, 2007. 355 p.

KAHN, B.B. *et al.* Obesity and insulin resistance. **The Journal of clinical investigation**. 2000 Aug 15;106(4):473-81.

KAUR *et al.* Curcumin attenuates inflammatory response and cognitive deficits in experimental model of chronic epilepsy. **Neurochemistry international**. 2015 Oct 1;89:40-50.

KAWAI, T. *et al.* Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 320, n. 3, p. C375-C391, 2021.

KENDEL JOVANOVIC, G. *et al.* The efficacy of an energy-restricted anti-inflammatory diet for the management of obesity in younger adults. **Nutrients**. 2020 Nov 22;12(11):3583.

KEYS, A. *et al.* The biology of human starvation. (2 vols). 1978.

KHERA, R. *et al.* Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. **Jama**. 2016 Jun 14;315(22):2424-34.

KIM. Optimal diet strategies for weight loss and weight loss maintenance. **Journal of obesity & metabolic syndrome**. 2021 Mar 3;30(1):20.

KLEIVELAND, C. R. Peripheral blood mononuclear cells. **The impact of food bioactives on health**, p. 161-167, 2015.

KOPP, E. *et al.* Inhibition of NF- κ B by sodium salicylate and aspirin. **Science**. 1994 Aug 12;265(5174):956-9.

KUNNUMAKKARA, A. B. *et al.* Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked?. **Journal of translational medicine**, v. 16, n. 1, p. 1-25, 2018.

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

LIEW, C.H. *et al.* The peripheral blood transcriptome dynamically reflects system wide biology: a potential diagnostic tool. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 147, n. 3, p. 126-132, 2006.

KALTSCHMIDT, B. *et al.* NF- κ B in the nervous system. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**. 2009 Sep 1;1(3):a001271. KALTSCHMIDT

KUMAR, A. *et al.* Nuclear factor- κ B: its role in health and disease. **Journal of molecular medicine**. 2004 Jul;82:434-48.

LACERDA, D. R. *et al.* Mechanisms underlying fat pad remodeling induced by fasting: role of PAF receptor. **Nutrition**. 2020 Mar 1;71:110616.

LESSAN, N. *et al.* The effects of Ramadan fasting on activity and energy expenditure. **The American journal of clinical nutrition**. 2018 Jan 1;107(1):54-61.

LI, H. *et al.* Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. **Journal of molecular medicine**. 2008 Oct;86:1113-26.

LIN, X., *et al.* Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 706978, 2021.

LIQIANG, S. *et al.* Free fatty acids and peripheral blood mononuclear cells (PBMC) are correlated with chronic inflammation in obesity. **Lipids in Health and Disease**. 2023 Jul 4;22(1):93.

LI D *et al.* Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss. **New England Journal of Medicine**. 2022 Apr 21;386(16):1495-504.

LONGO, V. D. *et al.* Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. **Cell metabolism**, v. 19, n. 2, p. 181-192, 2014.

LOOS, R. The genetics of adiposity. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 50, p. 86-95, jun. 2018.

LUEDDE, T. *et al.* Intracellular survival pathways in the liver. **Liver international**. 2006 Dec;26(10):1163-74.

LUEDDE, T. *et al.* NF- κ B in the liver—linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**. 2011 Feb;8(2):108-18.

LUMENG *et al.* Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **The Journal of clinical investigation**. 2007 Jan 2;117(1):175-84.

MACE O.J. *et al.* Pharmacology and physiology of gastrointestinal enteroendocrine cells. **Pharmacology research & perspectives**. 2015 Aug;3(4):e00155.

MACIEJEWSKI *et al.* Bariatric surgery and long-term durability of weight loss. **JAMA surgery**. 2016 Nov 1;151(11):1046-55.

MALLE, E.K. *et al.* Nuclear factor κ B—inducing kinase activation as a mechanism of pancreatic β cell failure in obesity. **Journal of Experimental Medicine**. 2015 Jul 27;212(8):1239-54.

MARTINS, I. (Comp.). *Tabela da composição de alimentos*. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo

MATTSON, M. P. *et al.* Roles for NF- κ B in nerve cell survival, plasticity, and disease. **Cell Death & Differentiation**. 2006 May;13(5):852-60.

MATTSON, M.P. *et al.* Impact of intermittent fasting on health and disease processes. **Ageing research reviews**. 2017 Oct 1;39:46-58.

MATSUDO, S. *et al.* Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5-12, 2001.

MILES-CHAN, J. L. *et al.* Fasting substrate oxidation at rest assessed by indirect calorimetry: is prior dietary macronutrient level and composition a confounder? **Int J Obes (Lond)**, v. 39, n. 7, p. 1114-7, Jul 2015.

MILLER D. Factors affecting energy expenditure. **Proceedings of the Nutrition Society**. 1982 Jun;41(2):193-202.

MINIHANE, A. M. *et al.* Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 7, p. 999-1012, 2015.

MOLÉ, P. A. Impact of energy intake and exercise on resting metabolic rate. **Sports Medicine**. 1990 Aug;10:72-87.

MORGAN, M. J. *et al.* Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. **Cell research**. 2011 Jan;21(1):103-15.

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. **Journal of translational medicine**, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2016.

MORO, T. *et al.* Time-restricted eating effects on performance, immune function, and body composition in elite cyclists: a randomized controlled trial. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**. 2020 Dec 11;17(1):65.

MULLUR, R. *et al.* Thyroid hormone regulation of metabolism. **Physiological reviews**. 2014 Apr 1.

NAIR *et al.* Effect of triiodothyronine on leucine kinetics, metabolic rate, glucose concentration and insulin secretion rate during two weeks of fasting in obese women. **International journal of obesity**. 1989 Jan 1;13(4):487-96.

NAVES, M. M. V. *et al.* *Culinária goiana: valor nutritivo de pratos tradicionais*. Goiânia: Kelps, 2004. 82 p.

NETEA, M.G. *et al.* Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. **Nature medicine**. 2006 Jun 1;12(6):650-6.

NORRIS, C. A. *et al.* Synthesis of IL-6 by hepatocytes is a normal response to common hepatic stimuli. **PloS one**. 2014 Apr 24;9(4):e96053.

OBRADOVIC, M. *et al.* Leptin and obesity: role and clinical implication. **Frontiers in endocrinology**. 2021 May 18;12:585887.

OKAWA, T. *et al.* Dietary intervention impacts immune cell functions and dynamics by inducing metabolic rewiring. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 623989, 2021.

OLIVER, P. *et al.* Peripheral blood mononuclear cells: a potential source of homeostatic imbalance markers associated with obesity development. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 465, n. 4, p. 459-468, 2013.

OUCHI, N. *et al.* Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature reviews immunology**, v. 11, n. 2, p. 85-97, 2011.

PACHECO, M. Tabela de equivalentes, medidas caseiras e composição química dos alimentos. Rio de Janeiro: Rubio, 2006. 654 p.

PAOLI, A. *et al.* The influence of meal frequency and timing on health in humans: the role of fasting. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 719, 2019.

PARR, E. B. *et al.* Perspective: time-restricted eating—integrating the what with the when. **Advances in Nutrition**. 2022 May;13(3):699-711.

PAVLOU, M.S. *et al.* Effect of Time-Restricted Eating on Weight Loss in Adults With Type 2 Diabetes A Randomized Clinical Trial. **JAMA Network Open**. 2023.

RAULF-HEIMSOTH M. T cell—primary culture from peripheral blood. **Allergy Methods and Protocols**. 2008:17-30.

RAVUSSIN, E. *et al.* Early time-restricted feeding reduces appetite and increases fat oxidation but does not affect energy expenditure in humans. **Obesity**. 2019 Aug

REGMI, P. *et al.* Time-restricted eating: benefits, mechanisms, and challenges in translation. **IScience**, v. 23, n. 6, p. 101161, 2020.

REILLY, S. M. *et al.* Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 11, p. 633-643, 2017.

SALARI-MOGHADDAM, A. *et al.* Association between dietary inflammatory index and psychological profile in adults. **Clinical Nutrition**. 2019 Oct 1;38(5):2360-8.

SALTIEL *et al.* Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. **The Journal of clinical investigation**. 2017 Jan 3;127(1):1-4.).

SANA'A, A., *et al.* The effects of diurnal Ramadan fasting on energy expenditure and substrate oxidation in healthy men. **British journal of nutrition**. 2017 Dec;118(12):1023-30.

SCHORR, M. *et al.* Cortisol measures across the weight spectrum. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2015 Sep 1;100(9):3313-21.

SERASANAMBATI, M. *et al.* Function of nuclear factor kappa B (NF- κ B) in human diseases—a review. **South Indian Journal of Biological Sciences**. 2016 Oct;2(4):368-87.

SESACK, S.R. *et al.* Cortico-basal ganglia reward network: microcircuitry. **Neuropsychopharmacology**. 2010 Jan;35(1):27-47.

SHIVAPPA, N. *et al.* Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public health nutrition**, v. 17, n. 8, p. 1689-1696, 2014.

SHIVAPPA, N. *et al.* A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS).

Public health nutrition. 2014 Aug;17(8):1825-33.

SHIVAPPA, N. *et al.* Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. **British Journal of Nutrition.** 2015 Feb;113(4):665-71.

SHIVAPPA, N. Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and mortality—a meta-analysis. **Nutrients.** 2018 Feb 12;10(2):200.

SHIVAPPA, N. *et al.* Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and mortality—a meta-analysis. **Nutrients**, v. 10, n. 2, p. 200, 2018.

SIMON *et al.* Neural food reward processing in successful and unsuccessful weight maintenance. **Obesity.** 2018 May;26(5):895-902.

SJOSTROM *et al.* Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. **The Lancet.** 1998;352(9123):167-72.

SUN, K. *et al.* Adipose tissue remodeling and obesity. **The Journal of clinical investigation.** 2011 Jun 1;121(6):2094-101.

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 metabolism**, v. 27, n. 6, p. 1212-1221, 2018.

STRACZKOWSKI, M. *et al.* Increased serum interleukin-18 concentration is associated with hypoadiponectinemia in obesity, independently of insulin resistance. **International journal of obesity.** 2007 Feb;31(2):221-5.

ŚWIĄTKIEWICZ, I. *et al.* Time-restricted eating and metabolic syndrome: current status and future perspectives. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 221, 2021.

TABELA brasileira de composição de alimentos - TACO. Versão 2. 2. ed. Campinas: Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação - NEPA, 2006. **Disponível em:** <http://www.unicamp.br/nepa/taco/contar/taco_versao2.pdf>. Acesso em: maio 2011.

TAM, C.S. *et al.* Little evidence of systemic and adipose tissue inflammation in overweight individuals. **Frontiers in genetics.** 2012 Apr 19;3:58.

TEMPLEMAN, I. *et al.* The role of intermittent fasting and meal timing in weight management and metabolic health. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 79, n. 1, p. 76-87, 2020.

TEMPLEMAN, I. *et al.* A randomized controlled trial to isolate the effects of fasting and energy restriction on weight loss and metabolic health in lean adults. **Science translational medicine.** 2021 Jun 16;13(598):eabd8034.

THOM, G. *et al.* Is there an optimal diet for weight management and metabolic health?

Gastroenterology, v. 152, n. 7, p. 1739-1751, mai. 2017.

TOMIYAMA A.J. *et al.* Low calorie dieting increases cortisol. **Psychosomatic medicine**. 2010 May;72(4):357.

TREMBLAY *et al.* Adaptive thermogenesis can make a difference in the ability of obese individuals to lose body weight. **International journal of obesity**. 2013 Jun;37(6):759-64.

TRIPATHI, P. *et al.* NF- κ B transcription factor: a key player in the generation of immune response. **Current science**. 2006 Feb 25:519-31.

TZENG *et al.* 6-gingerol protects against nutritional steatohepatitis by regulating key genes related to inflammation and lipid metabolism. **Nutrients**. 2015 Feb 4;7(2):999-1020.

UNIVERSITY OF MINNESOTA. Nutrition Coordinating Center. Nutrition data system for research - NDSR. Version 2008. Minneapolis, 2008. **Disponível em:** <<http://www.ncc.umn.edu/products/ndsr.html>>. Acesso em: maio 2011.

VAN DER VALK, E.S. *et al.* Stress and obesity: are there more susceptible individuals?. **Current obesity reports**. 2018 Jun;7:193-203.

VELLA, L. *et al.* Resistance exercise increases NF- κ B activity in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**. 2012 Mar 15;302(6):R667-73.

VIDELA, L.A. Liver NF- κ B and AP-1 activation and PPAR- α expression are negatively correlated in obese patients: Pro-inflammatory implications. **Clinical Nutrition**. 2010 Oct 1;29(5):687-8.

VISHVANATH, L. *et al.* Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. **The Journal of clinical investigation**. 2019 Oct 1;129(10):4022-31.

WALL, R. *et al.* Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. **Nutrition reviews**. 2010 May 1;68(5):280-9.

WILKINSON, M. J. *et al.* Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. **Cell metabolism**, v. 31, n. 1, p. 92-104, e5, 2020.

WILLIAMSON, R.T. On the treatment of glycosuria and diabetes mellitus with sodium salicylate. *British medical journal*. 1901 Mar 3;1(2100):760.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity and Overweight. 2021. **Disponível em:** <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 25 maio 2023.

WUEEST *et al.* The controversial role of IL-6 in adipose tissue on obesity-induced dysregulation of glucose metabolism. **American Journal of Physiology-**

Endocrinology and Metabolism. 2020 Sep 1;319(3):E607-13.

YANNAKOULIA *et al.* Dietary modifications for weight loss and weight loss maintenance. **Metabolism.** 2019 Mar 1;92:153-62.

YU, Y.H. *et al.* Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications. **Obesity reviews**, v. 16, n. 3, p. 234-247, mar. 2015.

ZAMBONI, M. *et al.* Adiponectin gene expression and adipocyte NF- κ B transcriptional activity in elderly overweight and obese women: inter-relationships with fat distribution, hs-CRP, leptin and insulin resistance. **International journal of obesity.** 2007 Jul;31(7):1104-9.

ZHAO, Y. *et al.* Molecular and genetic inflammation networks in major human diseases. **Molecular BioSystems.** 2016;12(8):2318-41.

ZHANG Q *et al.* Intermittent fasting versus continuous calorie restriction: which is better for weight loss?. **Nutrients.** 2022 Apr 24;14(9):1781.

ZHOU, N. *et al.* The dietary inflammatory index and its association with the prevalence of hypertension: A cross-sectional study. **Frontiers in Immunology.** 2023 Jan 18;13:1097228.

ZILVERSCHOON, G. R. *et al.* Interleukin-18 resistance in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. **International journal of obesity.** 2008 Sep;32(9):1407-14.

ZORRILLA, E. P. *et al.* Interleukin-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency. **Proceedings of the National Academy of Sciences.** 2007 Jun 26;104(26):11097-102.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “**Efeito do jejum sobre as respostas metabólica e inflamatória de indivíduos magros e obesos**”.

O estudo tem como objetivo determinar o impacto do jejum no metabolismo, respostas inflamatórias, peso e composição corporal de indivíduos com e sem obesidade.

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

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

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

Existem alguns inconvenientes em relação à pesquisa, como a necessidade de

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

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

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

Consentimento:

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

Assinale um X para identificar qual protocolo você vai participar:

Protocolo I

Protocolo II

Assinatura do(a) participante

Assinatura do aluno de pós-graduação

Assinatura do pesquisador responsável

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

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

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

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

APÊNDICE B – PRONTUÁRIO**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS****ESCOLA DE ENFERMAGEM - DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO**

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

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

Ficha de Consulta: Ambulatório de Nutrição – Obesidade

1ª consulta: ____/____/____

1) IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Número: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Profissão: _____

Estado Civil: () Solteira () Casada/União estável () Divorciada ()

Viúva

Trabalho: () Sim () Não Renda familiar (SM): _____ Nº de dependentes:

____ Filhos: () Não () Sim: _____

Escolaridade: () Analfabeta () Fund. Incompleto () Fund. Completo () Médio

Incompleto () Médio Completo () Superior Completo ____ () Superior

Incompleto ____ () Pós-graduação ____

Anos completos de estudo: _____

Telefone de contato: _____

Email: _____

2) DADOS DE SAÚDE

Categoria	Descrição do problema	Score
Coração		

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

2.1. COMORBIDADE: Consulte o manual do CIRS-G. Escreva uma breve descrição do problema (s) de saúde que justificou a escolha da pontuação na linha após cada item (Score: 0 – 4).

2.2. Hábito intestinal:

	Normal	Obstipação	Diarreia	Frequência
1ª C				
1º R				
2º R				
3º R				

2.3. Medicação atual:

	Sim				Não
	Medicament o	Dose	Frequênci a	Motivo	
1ª C					
1º R					
2º R					
3º R					

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

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

Costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca?		
Total		

2.5. Você fuma: () Não () Sim

1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?		4. Quantos cigarros você fuma por dia?	
(1) Dentro de 5 minutos	3	(1) Menos de 10	0
(2) Entre 6-30 minutos	2	(2) De 11 a 20	1
(3) Entre 31-60 minutos	1	(3) De 21 a 30	2
(4) Após 60 minutos	0	(4) Mais de 31	3
(5) Não fuma		(5) Não fuma	
2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos, como igrejas, ônibus, etc.?		5. Você fuma mais frequentemente pela manhã?	
(1) Sim	1	(1) Sim	1
(2) Não	0	(2) Não	0
3. Qual cigarro do dia traz mais satisfação?		6. Você fuma mesmo doente?	
(1) O primeiro da manhã	1	(1) Sim	1
(2) Outros	0	(2) Não	0
(3) Nenhum		Total	

2.6. Atividade física

Descrição das atividades	1 ^a C	1 ^o R	2 ^o R	3 ^o R	4 ^o R	5 ^o R	6 ^o R
--------------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

Hora de dormir							
Hora levantar							
Atividades assentadas TV							
Leitura							
Computador							
Deslocamento a pé							
Alimentação, banho							
Ativ doméstica							
Exercícios físicos							
Outros:							

3) DADOS NUTRICIONAIS

3.1 Quantas refeições você faz por dia?

() ___:___ Café da manhã

() ___:___ Lanche da manhã

() ___:___ Almoço

() ___:___ Lanche da tarde

() ___:___ Jantar

() ___:___ Ceia

Outra (s): () ___:___ _____ () ___:___ _____

3.2 Local onde realiza as grandes refeições:

Local onde realiza as pequenas refeições:

Se em casa, quem realiza o preparo das refeições:

3.3 Aversões alimentares:

3.4. RECORDATÓRIO DE 24 HORAS

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

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

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

3.6. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

DADOS	1ªC	1ºR	2ºR	3ºR	4ºR	5ºR	6ºR
Peso atual (kg)							
Altura (m)							
IMC (kg/m ²)							
Resistência							
Reactância							
Gordura corporal (kg)							
Gordura corporal (%)							
M. magra (kg)							
M. magra (%)							
Água corporal (L)							
Água corporal (%)							
TMR (calorimetria)							
Coleta de sangue							
Registro alimentar							
Termo adesão							

APÊNDICE C – REGISTRO ALIMENTAR DE TRÊS DIAS

REGISTRO ALIMENTAR DE TRÊS DIAS

Nome: _____

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

alimentação.

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

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

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

Exemplos de colheres:

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

Pegador | Escumadeira | Concha

Exemplos de copos/xícaras:

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

Exemplos de detalhamentos:

Colher, xícara: cheia, nivelada ou rasa

Fatia/pedaço/unidade (bolos, frutas, carne...): pequeno, médio e grande

Refere-se a qual dia da semana?

() Domingo () 2ª () 3ª () 4ª () 5ª () 6ª () Sábado

1º DIA – DATA: ____ / ____ / ____

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

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

Refere-se a qual dia da semana?

() Domingo () 2ª () 3ª () 4ª () 5ª () 6ª () Sábado

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

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

Refere-se a qual dia da semana?

() Domingo () 2ª () 3ª () 4ª () 5ª () 6ª () Sábado

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

Jantar —:—			
Ceia —:—			

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

