

**Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**IMPACTO DAS DIETAS DE DIAS ALTERNADOS E DE RESTRIÇÃO
CALÓRICA EM MARCADORES DE COMPOSIÇÃO CORPORAL E
BIOMARCADORES SANGUÍNEOS**

Autora: Gabriella Ferreira Pinto Coelho Alves

Orientador: Rinaldo Wellerson Pereira

Co-orientador: Flavio Adsuara Cadebiani

Brasília, DF

2017

GABRIELLA FERREIRA PINTO COELHO ALVES

**IMPACTO DAS DIETAS DE DIAS ALTERNADOS E DE RESTRIÇÃO
CALÓRICA EM MARCADORES DE COMPOSIÇÃO CORPORAL E
BIOMARCADORES SANGUÍNEOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como requisito para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Fisiopatologia médica

Brasília, DF

2017

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, meus exemplos, que me formaram e me impulsionaram a sempre buscar conhecimento.

Ao meu marido, amigo e companheiro por sempre estar ao meu lado.

À minha família e amigos pelo apoio e incentivo.

Aos meus orientadores pelo suporte.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas e siglas	05
Lista de figuras	06
Lista de tabelas	06
Resumo	07
Abstract	09
1. Introdução	11
1.1.Obesidade	11
1.2.Tratamentos para obesidade	13
1.2.1.Restrição calórica (CR)	15
1.2.2.Dieta de Dias Alternados (ADF)	16
1.2.3.RC versus ADF	18
2. Objetivos	19
2.1.Objetivo geral	19
2.2.Objetivos específicos	19
3. Metodologia	20
3.1.Intervenções dietéticas	21
3.2.Análise da composição corporal	22
3.3.Exames bioquímicos	22
3.4.Análise estatística	23
4. Resultados	28
5. Discussão	29
5.1.Alterações na composição corporal após a intervenção dietética	29
5.2.Análises bioquímicas	31
5.3.Respostas hormonais às intervenções dietéticas propostas.....	31
5.4.Alterações no consumo alimentar causadas pelas intervenções propostas	32
5.5.Considerações finais	33
5.6.Limitações	33
5.7.Perspectivas futuras	33
6. Conclusão	34
7. Apêndice 1 -	35
8. Apêndice 2 -	36
9. Apêndice 3 -	37
10. Apêndice 4 -	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADF	Alternate Day Fasting (Dieta de Dias Alternados)
CR	Calorie Restriction (Restrição Calórica)
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
HDL	High-density lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade)
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Low-Density Lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade)
OMS	Organização Mundial da Saúde
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone (Hormônio Tireotrófico)
T3	Tri-iodotironina
T4	Tiroxina

LISTA DE FIGURAS

1. Desenho do estudo	21
2. Ingestão calórica baseada nos recordatório alimentares dos dias livres do grupo ADF ao longo do estudo	26

LISTA DE TABELAS

1. Características iniciais de cada grupo	23
2. Alterações na composição corporal do início ao fim da intervenção (Dia 28)	23
3. Alterações dos exames bioquímicos do início ao final do estudo (Dia 28)	24
4. Médias de consumo de calorias e macronutrientes entre os grupos	27

RESUMO

A obesidade é um problema de saúde epidêmico podendo ser considerada uma pandemia global uma vez que ela aumenta os riscos de doenças crônicas. Reduções na ingestão calórica, alterações no estilo de vida e exercícios são as principais intervenções para o tratamento da obesidade e distúrbios relacionados, porém seu sucesso não está garantido para a maioria dos pacientes. A Dieta de Dias Alternados (ADF) tem sido reportada como um método efetivo para perda de peso e uma alternativa à Restrição Calórica (CR). Assim, o objetivo desse estudo é analisar as alterações na composição corporal e nos exames bioquímicos causadas pelas intervenções dietéticas CR e ADF em indivíduos com excesso de peso. Com um grupo de 20 indivíduos com sobrepeso e obesidade, composto por homens e mulheres com idade entre 25 e 51 anos, foi realizada a intervenção dietética por 4 semanas. O grupo CR ($n = 9$) realizou dieta hipocalórica, com restrição de 25% da necessidade energética, fracionada em 6 refeições/dia, enquanto no grupo ADF ($n = 11$) os indivíduos consumiram 25% da necessidade energética total no dia controlado durante 12 horas, divididas em 6 refeições, e no dia livre puderam consumir qualquer alimento, sem restrições qualitativas ou quantitativas durante 12 horas. As análises nutricionais foram realizadas utilizando a Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos (TACO®) e a Plataforma CalcNut® do Departamento de Nutrição da Universidade de Brasília. A análise da composição corporal foi realizada por meio dos equipamentos BodPod Gold Standard (Cosmed®, Itália) e InBody 770 (Teprel®, Portugal), testes de excelente replicabilidade, seguros, não invasivos, rápidos (duração de 5 minutos cada), confortáveis e de resultado instantâneo. As amostras para os exames bioquímicos foram colhidas e analisadas por profissionais qualificados no espaço físico do laboratório especializado Sabin, a fim de promover maior conforto e segurança aos voluntários e coletores. Para comparar se a distribuição de variáveis de interesse foram diferentes na amostra total, em cada grupo e entre os dois grupos, os testes T e T pareado (realizado a partir do delta) e ANOVA foram utilizados. Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa R e considerou-se o resultado com significância estatística quando “ $p < 0,05$ ”. As características iniciais de cada grupo do estudo demonstram diferenças entre eles, considerando idade ($p = 0$) e IMC ($p = 0$). A média de perda de peso ($p = 0,77$), gordura total ($p = 0,98$) e massa muscular ($p = 0,44$) foi similar entre os grupos CR e ADF. Em relação à gordura visceral, a média de redução do grupo CR foi mais intensa que no grupo ADF ($p = 0,04$). Ambos os grupos demonstraram ainda um balanço hídrico similar ($p = 0,39$). As

alterações dos exames bioquímicos foi similar entre os grupos em todos os parâmetros: glicemia ($p = 0,87$), colesterol total ($p = 0,74$), triglicérides ($p = 0,19$), HDL colesterol ($p = 0,10$), LDL colesterol ($p = 0,99$), T3 livre ($p = 0,11$), TSH ($p = 0,97$), T4 livre ($p = 0,10$), cortisol ($p = 0,10$). De acordo com a análise do consumo alimentar, o consumo médio de calorias totais e kcal/Kg ($p = 0,18$ e $p = 0,43$, respectivamente), carboidrato total e g/kg ($p = 0,12$ e $p = 0,08$, respectivamente), proteína total e g/Kg ($p = 0,79$ e $p = 0,05$, respectivamente) e lipídeo total ($p = 0,05$) não diferiu estatisticamente entre os grupos. Apenas o consumo de lipídeos em g/Kg foi estatisticamente diferente entre eles ($p = 0,0002$). Apesar de apresentar alguns resultados semelhantes à CR, a ADF não pode ser considerada similar pois não proporciona a nutrição ideal, com o consumo adequado de macro e micronutrientes, e ainda pode levar ao catabolismo muscular. Esse estudo piloto veio abrir portas para estudos futuros, que devem realizar as intervenções propostas por maior período e com maior número de indivíduos. Além disso, esse é um estudo experimental que não deve ser utilizado na prática clínica, visto que a ADF não possui embasamento científico suficiente para justificar seu uso com segurança. Assim, estudos de longo prazo com objetivos semelhantes são necessários para confirmar nossos resultados.

Palavras-chave: alternate day fasting, restrição calórica, nutrição, obesidade, emagrecimento

ABSTRACT

Obesity is an emerging epidemic health problem once it increases several risks of chronic diseases. Reductions in calorie intake, lifestyle changes, and exercise are the main approaches to manage obesity and correlate disorders, but successfulness is not achieved by most patients. Alternate day-fasting (ADF) has been reported as an effective method of weight loss and as an alternative for Calorie Restriction (CR). Thus, the aim of this study is to analyze the alterations in body composition and biochemical exams caused by CR and ADF in overweight subjects. With a group of 20 overweight subjects, composed by men and women, with age between 25 and 51 years old, it was made CR and ADF for 4 weeks. CR group ($n = 9$) had an hypocaloric diet, with 25% of the energy needed restricted, in 6 meals/day, while the ADF group ($n = 11$) had an hypocaloric diet, with 75% of the energy needed restricted, in 6 meals/day, alternated with an *ad libitum* day. Nutritional analyzes were made based on the Brazilian Food Composition Table (TACO) and CalcNut® Platform, of the Nutrition Department of the University of Brasilia (UnB). Body composition was analyzed by the BodPod Gold Standard (Cosmed®, Itália) and InBody 770 (Teprel®, Portugal), tests of excellent replicability, safe, non-invasive, fast (5 minutes each), comfortable and with instantaneous result. Biochemical blood samples were collected and analyzed by qualified professionals at the specialized laboratory SABIN®, to promote more comfort and safety for subjects and professionals. To compare if variants were significantly different between groups and each group, it was made the t-test and ANOVA, and it was consider significantly different the results with “ $p < 0,05$ ”. Baseline characteristics of each group demonstrated differences, considering age ($p = 0$) and BMI ($p = 0$). The average of weight ($p = 0,77$), total fat ($p = 0,98$) and lean mass ($p = 0,44$) alterations were similar between groups CR and ADF. Regarding visceral fat, the average reduction in CR group was more intense than in ADF group ($p = 0,04$). Both groups demonstrated a similar water balance ($p = 0,39$). Alterations in biochemical exams were also similar between groups: blood glucose ($p = 0,87$), total cholesterol ($p = 0,74$), triglycerides ($p = 0,19$), HDL cholesterol ($p = 0,10$), LDL cholesterol ($p = 0,99$), free-T3 ($p = 0,11$), TSH ($p = 0,97$), free-T4 ($p = 0,10$), cortisol ($p = 0,10$). According to the food consumption analyses, the medium consumption of total calories and kcal/Kg ($p = 0,18$ e $p = 0,43$, respectively), total carbohydrate and g/Kg ($p = 0,12$ e $p = 0,08$, respectively), protein total and g/Kg ($p = 0,79$ e $p = 0,05$, respectively) and total fat ($p = 0,05$) was not different between groups. Only the consumption of fat g/Kg was statistically different between groups ($p = 0,0002$). Although ADF and CR presents some

similar results, ADF diet can not be consider similar because it does not provide the ideal nutrition, with all nutrients adequate intake, and it can promote lean mass loss. This pilot study open doors for future studies, that can make these interventions for longer period and greater number of subjects. In addition, it is an experimental study that can not be used at clinical practice, since the ADF has not enough scientific background to justify its use with safety. Thus, long-term studies with similar objectives are needed o confirm our results and increase our knowledge about ADF.

Keywords: alternate day fasting, calorie restriction, diet, fat loss, nutrition, obesity

11. Introdução

1.1. Obesidade

Atualmente, dois graves problemas, opostos, envolvendo a alimentação e saúde crescem no mundo. O primeiro é a desnutrição e o segundo é a obesidade, que estão relacionados, dentre outros fatores, à grande escassez no consumo de alimentos e ao consumo exagerado de alimentos, respectivamente (KOUUDA, 2010).

No que diz respeito a obesidade, a industrialização e o surgimento de uma nova matriz econômica levaram ao aumento da urbanização, tendo como uma das consequências um maior acesso a alimentos minimamente processados e a redução no gasto energético, o que contribui para o que é denominado ambiente obesogênico (BELL, 2005). Ou seja, o crescimento da disponibilidade e acessibilidade de alimentos palatáveis e hipercalóricos e a redução de esforço físico nas atividades domésticas e de trabalho podem ser considerados fatores cruciais para o aumento da prevalência da obesidade (PALOU, 2013). Nesse contexto, o excesso de gordura pode ser considerado como uma adaptação coletiva ao ambiente patológico, onde os padrões de estilo de vida e alimentação mudaram gradualmente e dietas ricas em gordura e açúcar se tornaram comuns (THE GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS, 2017; ZHANG, 2016). Entretanto, o consumo alimentar e a prática de exercícios físicos nem sempre são escolhas conscientes e a compreensão dos fatores causais que guiam as preferências alimentares e escolhas no estilo de vida continuam sendo um desafio no tratamento da obesidade (PALOU, 2013).

A obesidade pode ser definida basicamente como o excesso de tecido adiposo, que está associado com desequilíbrio energético crônico, uma vez que o consumo excede o gasto energético (PALOU, 2013). Entretanto, diversos fatores endógenos e exógenos, como socioeconômicos, culturais, comportamentais, psicológicos e biológicos, podem contribuir para a instalação e cronicidade de fatores que refletem esse desequilíbrio (PALOU, 2013).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2017) o sobrepeso e a obesidade são o acúmulo excessivo de peso e são quantificados pelo índice de massa corporal (IMC), que é obtido pelo peso do indivíduo em quilogramas dividido pelo quadrado da sua estatura em metros. Um valor de IMC igual ou superior a 25 Kg/m² caracteriza o sobrepeso. Um valor de IMC igual ou superior a 30 Kg/m² caracteriza a obesidade (BELL, 2005; OMS, 2017; WANG, 2017). Muito embora o IMC tenha como vantagem a facilidade e simplicidade de sua aquisição, que o torna aplicável para segregar amostras da população geral, o método apresenta deficiências importantes, já que é uma medida bruta, inconclusiva e não indicada para diagnóstico (BELL, 2005; BRAY, 2016). Isso pois não considera a composição corporal,

ou seja, não distingue gordura de massa muscular (BRAY, 2016). Assim, um indivíduo com hipertrofia muscular, mesmo apresentando baixo teor de gordura, é considerado com excesso de peso. Portanto, o IMC deve ser considerado um método de triagem, mas não um método de diagnóstico (BELL, 2005; NAM, 2012).

A prevalência do sobrepeso e da obesidade está alta em grande parte do mundo (TINSLEY, 2015) e cresceu exponencialmente na última década, particularmente, as classes mais severas de obesidade, para as quais os tratamentos rotineiros não têm sido eficazes (JUNG, 2017; CADEGANI, 2017). Em 2014, mais de 1,9 bilhões de adultos eram considerados com sobrepeso, dos quais 600 milhões eram considerados obesos (ALHAMDAM, 2015). Nesse contexto, a obesidade se tornou um importante problema de saúde mundial e um dos maiores riscos à saúde da nossa era, sendo inclusive associada a mais mortes do que a desnutrição, devido às condições de saúde que predispõe (CONLEY, 2017; OMS, 2017).

O sobrepeso e a obesidade levam a uma diminuição na qualidade e na expectativa de vida (VARADY, 2009; LONGHI, 2013; ORTEGA, 2013; HODDY, 2014; JUNG, 2017) e suas consequências não são apenas os efeitos sociais e psicológicos do excesso de peso, mas também a significativa morbidade e mortalidade prematura associadas às sérias condições de saúde que a obesidade predispõe, incluindo doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como diabetes tipo 2, hipertensão, aterosclerose e vários tipos de câncer, como endometrial, renal, mama, pancreático, tireoide, cólon, esôfago, leucemia, mieloma, linfoma não Hodgkin e melanoma (VARADY, 2008; LONGHI, 2013; GARIN, 2014; BRAY, 2016; CLAYTON, 2016; HARVIE, 2016; CONLEY, 2017; JUNG, 2017).

Durante a última década aumentaram as evidências da relação entre obesidade e inflamação (GUILHERME, 2008; DONATH, 2011; WELTY, 2013; JOHNSON, 2015). Estudos demonstram que células do sistema imunológico, mais precisamente macrófagos, infiltram o tecido adiposo a partir do momento que é iniciado o ganho de peso e contribuem diretamente para instalar a inflamação nos adipócitos e torná-la crônica, aumentando os níveis de citocinas inflamatórias circulantes e colaborando para o surgimento de resistência insulínica sistêmica, diabetes e obesidade (GUILHERME, 2008; DONATH, 2011; WELTY, 2013; JOHNSON, 2015). Esse acúmulo de macrófagos no tecido adiposo está diretamente relacionado com o tamanho dos adipócitos, ou seja, com o ganho de peso e a hipertrofia dos adipócitos, mais macrófagos se concentram, intensificando a inflamação (JOHNSON, 2015). Assim, tornou-se clara a associação entre obesidade, síndrome metabólica e inflamação mediada por macrófagos e, diante disso, a necessidade de utilizar nas

intervenções alimentares condutas que reduzam a inflamação sistêmica gerada pelo excessivo acúmulo de gordura (GUILHERME, 2008; JOHNSON, 2015).

Entretanto evidências epidemiológicas indicam que a redução de peso moderada e a melhora da composição corporal (redução de gordura corporal e aumento de massa muscular) reduzem a incidência e progressão de doenças cardiovasculares, entre outras doenças relacionadas à obesidade (KLEMPPEL, 2012; BHUTANI, 2013; TINSLEY, 2015; HARVIE, 2016; CONLEY, 2017).

Intervenções nutricionais que reduzem o peso corporal em indivíduos com sobrepeso e obesidade são conhecidas por melhorar significativamente a saúde sistêmica, reduzindo os fatores de risco associados às doenças crônicas (JOSLIN, 2016). Dessa forma, intervenções dietéticas baseadas em evidências são uma tarefa nutricional e socioeconômica considerada crucial para reduzir a prevalência de sobrepeso e obesidade, mas nem sempre bem sucedida (KULOVITZ, 2013; JUNG, 2017). Porém, quando a prevenção não funciona, o tratamento inclui mudanças no estilo de vida, intervenção nutricional e aumento da frequência de atividade física (BRAY, 2016).

A obesidade foi relacionada ainda com alterações nos mecanismos neurais e comportamentais relacionados à alimentação que podem ser comparados à dependência química de drogas e foi especulado que não só o consumo energético excessivo, mas também o excesso de nutrientes específicos, como a frutose, influenciam a etiologia da obesidade (PALOU, 2013). Portanto, o tratamento dessa condição de saúde torna-se delicado visto que estamos lidando com um conjunto de "obesidades", e não com uma única condição, uma vez que a etiologia da obesidade pode ser muito diversificada (PALOU, 2013).

Assim, o pilar para o tratamento da obesidade é uma intervenção multidisciplinar compreensiva, que inclui a implementação simultânea de estratégias como mudanças do estilo de vida e hábito comportamental, alteração no perfil alimentar para reduzir a ingestão calórica e aumento da prática de atividade física (BRAY, 2016).

1.2. Tratamentos para obesidade

A nutrição é vital não só no crescimento e desenvolvimento humano e animal, mas também na prevenção e tratamento de doenças (OHLHORST, 2013). Ela é fundamental para a manutenção da saúde e sua importância se torna cada dia mais reconhecida. Estudos inovadores de nutrição trazem soluções básicas para promover a saúde e permitir que os indivíduos vivam de forma mais saudável e com mais qualidade de vida (OHLHORST, 2013). Esses estudos são a chave para aumentar o conhecimento a respeito das causas da obesidade e suas comorbidades. Assim, uma prioridade das pesquisas em nutrição tem sido

compreender a variabilidade das respostas metabólicas à alimentação, já que a resposta individual aos alimentos e seus componentes é bastante variada e afeta em todos os aspectos da saúde (OHLHORST, 2013). Compreender ainda a relação existente entre comportamento e escolhas alimentares é de extrema importância para o tratamento da obesidade e doenças associadas. Entretanto, o conhecimento básico e a compreensão do que deve constituir uma alimentação equilibrada e saudável não é suficiente para gerar as mudanças necessárias no estilo de vida dos indivíduos. É necessário compreender o funcionamento do organismo e suas necessidades individuais para que seja realizada a nutrição personalizada e individualizada. Dessa forma, a nutrição adequada representa uma das formas mais efetivas e seguras para reduzir o avanço da obesidade e das doenças crônicas (OHLHORST, 2013).

Atualmente, numerosas estratégias alimentares são apontadas como aliados para combater a hiperalimentação e a obesidade (KULOVITZ, 2013) e intervenções dietéticas são implementadas como a primeira linha de tratamento para ajudar indivíduos com obesidade a perder peso (KLEMPPEL, 2010). Com isso, existe uma necessidade de compreender melhor a obesidade e suas doenças associadas, analisando cada indivíduo particularmente, como um ser bio-psico-social, para melhorar o diagnóstico e tratamento (JUNG, 2017).

Um componente frequente na intervenção com supervisão clínica é o fracionamento, ou seja, o aumento da quantidade de refeições ao dia, mantendo iguais os intervalos entre elas (ALENCAR, 2015). Esse tipo de prática tem sido associada com melhores resultados e maior perda de peso (ALENCAR, 2015) e devido ao seu efeito na fome, saciedade e hormônios do apetite, parece influenciar no consumo alimentar e na regulação do peso corporal (KULOVITZ, 2013).

Foi demonstrado que os indivíduos que mantêm a perda de peso tendem a se alimentar com maior frequência ao longo do dia (3 refeições e 2 lanches) do que aqueles que tendem a recuperar o peso (BACHMAN, 2011) e que o aumento da frequência de consumo alimentar está relacionado a IMC normal, níveis saudáveis de biomarcadores de risco para doenças, dentre eles triglicérides, colesterol e glicemia, e, conseqüentemente, redução do risco de desenvolver doenças cardiovasculares e metabólicas, como obesidade e diabetes tipo 2 (KULOVITZ, 2013).

Existem múltiplos tipos de intervenções nutricionais que variam na composição de macronutrientes e restrição calórica (JOHNSTONE, 2015). Dessa forma, diversas considerações entram na escolha de uma dieta para perda de peso. Ela deve ter menos energia do que é necessário para a manutenção das atividades do organismo e ser um tipo de alimentação que o paciente consiga aderir e obter outros benefícios à saúde (BRAY, 2016). Além disso, no tratamento da obesidade, existe uma chance teoricamente mais alta de obter

sucesso a longo prazo quando os indivíduos não se distanciam da sua realidade, rotinas e preferências alimentares, que também devem ser levadas em consideração durante o planejamento alimentar do paciente (CADEGIANI, 2017).

Atualmente dois tipos de intervenções dietoterápicas têm sido muito utilizadas: Restrição Calórica (CR, do inglês Caloric Restriction) e Dieta de Dias Alternados (ADF, do inglês Alternate Day Fasting). A CR envolve a redução da ingestão diária em 15 a 40% da necessidade energética, enquanto a ADF envolve um dia com restrição parcial alternado com um dia de alimentação livre (*ad libitum*) (VARADY, 2009; VARADY, 2011).

1.2.1. Restrição Calórica (CR)

Já se passaram décadas desde a primeira publicação descrevendo os efeitos benéficos da restrição calórica (INGRAM, 2017) e ela é a principal intervenção que foi repetidamente e fortemente demonstrada por aumentar a expectativa de vida e retardar o envelhecimento (CRUZEN, 2009), o que está bem documentado na literatura (AKSUNGAR, 2016; ASTAFEV, 2017). Desde então, a CR emergiu até se tornar a mais prescrita conduta para perda de peso, melhora da qualidade de vida e aumento da longevidade (VARADY, 2009; KLEMPPEL, 2010; YAMADA, 2017; INGRAM, 2017), já que ela reduz o dano ao DNA e retarda o aparecimento de desordens relacionadas ao envelhecimento, como diabetes, imunossenescência, hipertensão, câncer, atrofia cerebral, sarcopenia e osteoporose (HEILBRONN, 2006; HARVIE, 2016; YAMADA, 2017; PARK, 2017).

A CR envolve a restrição calórica diária para induzir um déficit energético moderado (CLAYTON, 2016). Dessa forma, ela é caracterizada pela restrição crônica de calorias sem que haja comprometimento da nutrição, ou seja, sem causar desnutrição (CRUZEN, 2009). Os seus benefícios fisiológicos foram descritos previamente, em animais e humanos e incluem a melhora da homeostase da glicose e do funcionamento mitocondrial, a redução da pressão sanguínea e da frequência cardíaca, a redução da oxidação de lipídios, proteínas e DNA, a resistência a degeneração de neurônios, o aumento da resistência ao stress, a redução do desenvolvimento de doenças renais e a prolongação da função reprodutiva (VARADY, 2007; HORNE, 2015; AKSUNGAR, 2016; ASTAFEV, 2017).

Os principais marcadores pró-inflamatórios passam a ser menos expressados com o uso da CR e, assim, ela reduz a inflamação e os fatores de risco para DCNT (CHUNG, 2012). Levando à redução de tecido adiposo e da sua inflamação, a CR apresenta ainda efeitos na supressão das citocinas inflamatórias através da regulação de hormônios derivados de adipócitos (PARK, 2017).

De acordo com Racette et al (2006), um ano de CR reduz significativamente o tecido adiposo corporal total, inclusive tecido adiposo abdominal e visceral, podendo ser inclusive comparada com as reduções proporcionadas por exercício físico. Além disso, ela leva à redução tecido adiposo visceral mesmo em indivíduos eutróficos (VARADY, 2008; VARADY, 2008; TREPANOWSKI, 2011).

As evidências de estudos de curto e longo prazo demonstram que a CR é efetiva para redução de peso em pacientes com obesidade (RACETTE, 2006; KLEMPPEL, 2010). O resultado satisfatório é atingido por aproximadamente 30% dos pacientes, mas a necessidade de aderir à restrição todos os dias pode comprometer a adesão à dieta a longo prazo (KLEMPPEL, 2010; MATTSON, 2014; CLAYTON, 2016).

Como uma alternativa a esse protocolo, algumas novas estratégias dietéticas, bem como jejum intermitente e ADF, que mudam a relação entre o indivíduo com obesidade e o sistema de recompensa alimentar, têm demonstrado resultados promissores (JOSLIN, 2016; CADEGIANI, 2017) e representam mais uma estratégia para prevenir e tratar a obesidade e doenças associadas (CHAIX, 2014).

1.2.2. Dieta de Dias Alternados (ADF)

O jejum tem sido utilizado há milhares de anos, inclusive por práticas religiosas, como o Ramadan (THOM, 2017), e a utilização de alternância entre períodos de alimentação e jejum tem sido um método terapêutico utilizado por várias culturas por séculos (CHUNG, 2012). Assim, dietas de jejum intermitente, como a ADF, começaram a ser estudadas com o intuito de aumentar a adesão e aceitação dos pacientes a uma intervenção nutricional (KLEMPPEL, 2010; ALHAMDAM, 2015), já que elas exigem que o indivíduo restrinja sua alimentação apenas no dia seguinte, e não diariamente (VARADY, 2009; VARADY, 2011).

A ADF tradicional, ou não-modificada, é composta por uma restrição alimentar severa em um dia (jejum absoluto), intercalado com um dia de alimentação livre (*ad libitum*). Esse tipo de protocolo reduz o tamanho dos adipócitos tanto do tecido adiposo subcutâneo quanto visceral após 4 semanas (VARADY, 2008). Entretanto, adesão e tolerância à dieta são essenciais para qualquer intervenção de perda de peso e esse protocolo tradicional pode tornar inviável a execução da ADF para alguns pacientes, pois receiam não conseguir completar o dia restrito tendo apenas o almoço como refeição (HODDY, 2014). Tendo isso em vista, Hoddy et al (2014) especularam que permitindo os indivíduos a se alimentar várias vezes ao dia, fracionando em pequenas refeições, poderia auxiliá-los a lidar melhor com a fome. Confirmando sua hipótese, eles demonstraram que a distribuição calórica do dia restrito, em uma refeição única ou em pequenas refeições ao longo do dia, não interfere na perda de peso.

Ou seja, ambos protocolos geram resultados similares no emagrecimento e efeitos cardioprotetores (HODDY, 2014).

Redução de peso corporal total e diminuição da massa de gordura têm sido observados de forma consistente em protocolos de ADF (TINSLEY, 2015), bem como a redução do perímetro de cintura (VARADY, 2011). Além disso, a ADF reduz colesterol total (10 a 21%) e triglicerídeos (14 a 42%) em indivíduos com peso normal, sobrepeso ou obesidade (TINSLEY, 2015). Estudos de curta duração (2 a 3 semanas) demonstraram redução de peso corporal e de triglicerídeos, e aqueles com maior duração demonstram maior perda de peso e redução da área de gordura visceral (VARADY, 2011; BHUTANI, 2013).

Os mecanismos que explicam os benefícios do jejum intermitente, como a ADF, incluem: 1) O corpo utiliza suas reservas de gordura para obter energia durante o jejum, reduzindo a massa de gordura; 2) O stress gerado durante o jejum resulta em reparos a nível celular, otimização funcional e rejuvenescimento metabólico, que pode melhorar a saúde a longo prazo por meio da redução de fatores de risco cardiovascular e melhora do metabolismo da glicose (HORNE, 2015).

Apesar da restrição calórica estar melhor estabelecida para reduzir os fatores de risco a saúde, o aumento da popularidade do jejum intermitente levou à publicação crescente de estudos de ADF e à afirmação de que ela é uma boa estratégia para a perda de peso, reduzindo o aparecimento de doenças, prevenindo diabetes e doenças cardiovasculares e promovendo longevidade (KLEMPPEL, 2012; VARADY, 2013; HODDY, 2014; TINSLEY, 2015; HARVIE, 2016; CATENACCI, 2016). Esses estudos demonstram ainda que a adesão à ADF é positiva, devido à natureza periódica do jejum, o que atenua a fome dos pacientes acostumados com restrição calórica prolongada (HORNE, 2015). Assim, a ADF tem sido considerada um método efetivo e inovador para perda de peso (HEILBRONN, 2005; BHUTANI, 2013; VARADY, 2015; HODDY, 2015).

Mesmo possuindo períodos de alimentação livre, a ADF não parece causar impacto negativo na perda de peso (VARADY, 2015). Essas intervenções também auxiliam a reduzir episódios de compulsão pois quando não há imposição de 100% de adesão à dieta, eventos sociais e viagens passam a ser algo possível e isso torna viável a execução do plano alimentar, já que essas situações induzem aos escapes e podem reduzir a adesão às recomendações dietoterápicas (CADEGIANI, 2017).

Apesar de ser eficaz para a perda de peso, a segurança desse tipo de conduta dietoterápica tem sido questionada. Em particular, as preocupações se concentram nos distúrbios gastrintestinais, qualidade do sono e problemas relacionados a energia (que podem estar relacionados a hipoglicemia). Dessa forma, a ADF foi criticada por possibilitar o

aumento de distúrbios alimentares e impactar negativamente na percepção da imagem corporal. Então, Hoddy et al (2015) desenvolveram um estudo para analisar os efeitos adversos que a ADF pode causar. Após 8 semanas de acompanhamento, o grupo constatou que os efeitos adversos encontrados são similares aos de restrições calóricas tradicionais. Foi constatado ainda que 17% dos indivíduos apresentaram constipação, 2% apresentaram retenção hídrica, 29% relataram mal-hálito e 15% fraqueza. Entretanto, houve redução da ocorrência de sintomas depressivos e compulsão alimentar e melhora da auto-percepção da imagem corporal, enquanto o medo de ganhar peso manteve-se inalterado (HODDY, 2015).

A ADF é uma nova abordagem que oferece uma alternativa para a CR, mas seus benefícios para a saúde precisam ser melhor esclarecidos, visto que a maioria das análises é de curta duração e foi feita com amostras relativamente pequenas (THOM, 2017). Além disso, ela foi largamente demonstrada em animais, mas estudos futuros em humanos são necessários para confirmar os benefícios da ADF (CHUNG, 2012; THOM, 2017).

1.2.3. RC versus ADF

A habilidade dessas intervenções de promover perda de peso foi demonstrada em diversos estudos (VARADY, 2011), porém é difícil comparar os efeitos da CR e da ADF dado sua enorme quantidade de variantes (TREPANOWSKI, 2011), que incluem diferenças no desenho experimental, características dos indivíduos e adesão dos participantes (TINSLEY, 2015). Além disso, grande maioria de pesquisas de ADF até o momento, foram feitas em animais (HORNE, 2015). Com isso, as evidências de melhora da saúde em humanos ainda é preliminar e torna-se fundamental que sejam realizados mais estudos em humanos para que se obtenha evidências sólidas (VARADY, 2007; ESHGHINIA, 2013; HORNE, 2015).

Dessa forma, o interesse por este trabalho iniciou quando foi demonstrado que a ADF proporciona resultados similares de perda de peso em pessoas com excesso de peso, quando comparada à dieta de restrição calórica, e que a adesão e tolerância a ela são boas. Levando em consideração a escassez de estudos em humanos onde as intervenções CR e ADF são feitas em paralelo e que não há na literatura análises dos efeitos hormonais de tais intervenções, o objetivo deste estudo é determinar como essas duas intervenções alimentares (ADF e CR) afetam a perda de peso, a composição corporal, o metabolismo e o exames bioquímicos.

12. Objetivos

12.1. Objetivo geral

Analisar as alterações na composição corporal e nos exames bioquímicos causadas por dieta de restrição calórica (CR) e dieta de dias alternados (ADF) em indivíduos com excesso de peso.

2.2. Objetivos específicos

- Verificar qual o impacto a curto prazo da CR e da ADF na composição corporal, incluindo peso, massa de gordura, massa muscular, gordura visceral e água corporal.
- Verificar qual o impacto a curto prazo da CR e da ADF nos exames bioquímicos, incluindo glicemia, lipidograma, TSH, T3 livre, T4 livre e cortisol

3. Metodologia

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Católica de Brasília (UCB) (número 1.471.606) e foi realizado em Brasília, com um grupo de 20 homens e mulheres com excesso de peso, com idade entre 25 e 51 anos. Os indivíduos foram recrutados em Brasília através de redes sociais e preencheram uma ficha de inscrição, enviada via e-mail.

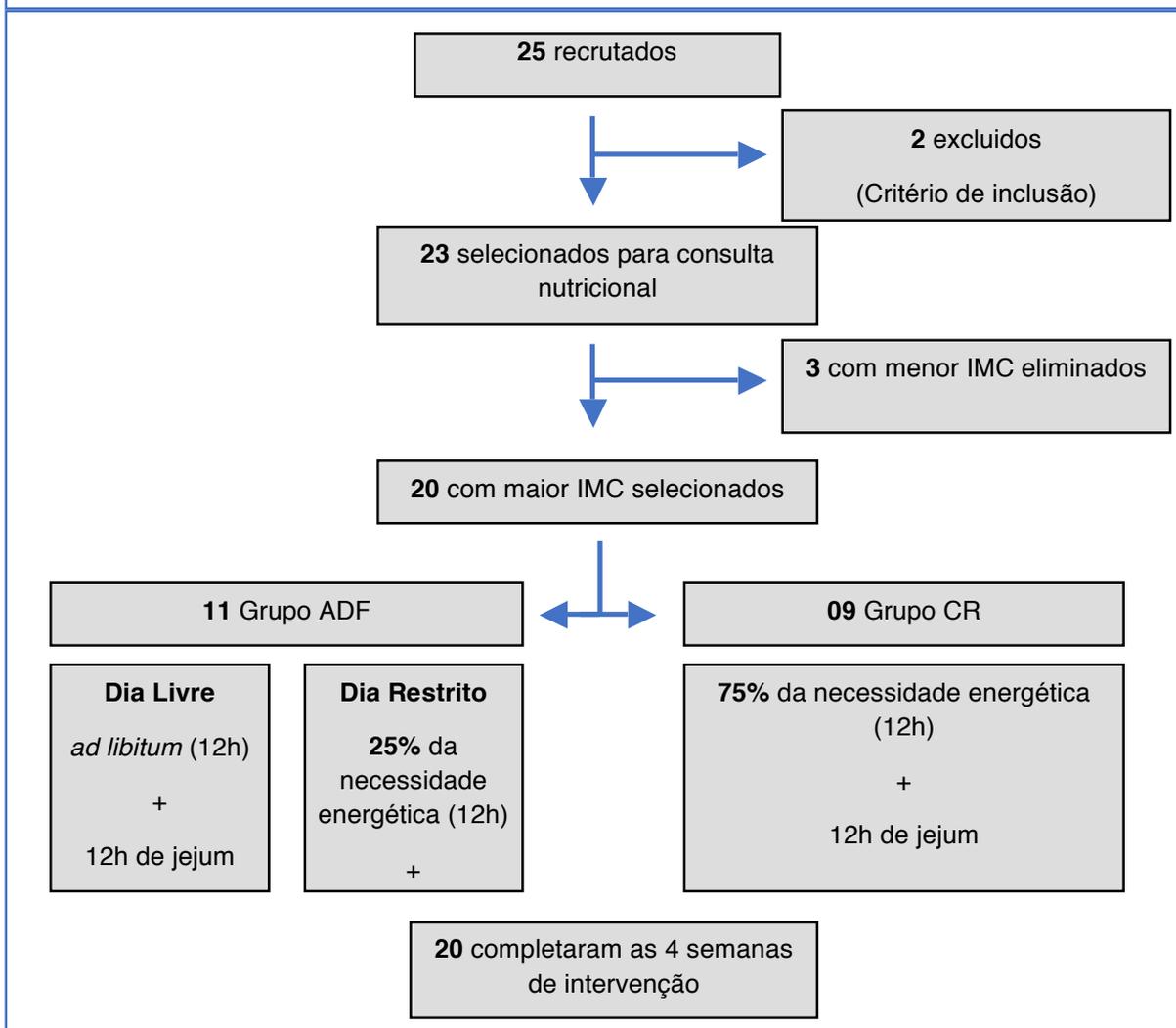
Os critérios de inclusão foram: idade 20-55 anos, IMC entre 26 e 45 Kg/m², peso estável, previamente sedentário, não diabético, não hipertenso, não fumante e sem histórico de doença cardiovascular. Os indivíduos foram considerados sedentários quando as atividades executadas não aumentavam a necessidade energética substancialmente, como dormir, sentar, deitar, assistir televisão e andar (PATE, 2008). Enquanto o critério de exclusão foi: ter realizado cirurgia bariátrica.

Foram recebidas 25 fichas de cadastro e baseado nos critérios de inclusão e exclusão, 02 indivíduos foram excluídos. Após o recrutamento via e-mail, foi efetuado o primeiro contato pessoalmente em consultório clínico, quando todos os indivíduos receberam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Nesse momento, realizou-se a anamnese nutricional, com a devida medição para conferência dos dados enviados na ficha de inscrição, e verificou-se as especificidades alimentares. Os dados obtidos pela ficha de inscrição, quando os indivíduos foram pesados e medidos. Por limitações na capacidade do estudo e impossibilidade de incluir todos os voluntários aptos, foi determinada a amostra de conveniência e os 20 indivíduos com maior IMC foram selecionados (Figura 1).

Os 20 indivíduos selecionados (3 com sobrepeso e 17 com obesidade) foram então divididos, por sorteio, em 2 subgrupos: Restrição Calórica (CR) e Dieta de Dias Alternados (ADF). Ambos os grupos foram orientados a não realizarem exercício físico para excluir qualquer fator de interferência e limitando os resultados ao impacto causada pela intervenção dietética. As intervenções dietéticas propostas foram realizadas por 4 semanas (28 dias) e todas as análises de composição corporal e exames bioquímicos foram realizados 2 vezes, no início (dia 01) e final da intervenção (dia 28).

Os possíveis riscos eram dor de cabeça e irritabilidade durante os dias de restrição calórica, que, quando surgiram, foram minimizados com o acompanhamento nutricional e médico da equipe de pesquisa, recomendando maior consumo de água e evitar atividades exaustivas. Durante as etapas de coleta de amostra de sangue os riscos incluíam hematomas e contaminação, que foram evitados com a realização da coleta por profissionais capacitados para tal prática, em ambiente limpo e desinfetado, utilizando materiais descartáveis. Já os

Figura 1. Desenho do estudo



benefícios incluíam controle/redução do peso com acompanhamento nutricional gratuito, bem como conhecimento do metabolismo, resposta a intervenção dietética e composição corporal de cada indivíduo. Além disso, o voluntário teve acesso a todos os resultados laboratoriais e laudos de composição corporal.

3.1. Intervenções dietéticas

O grupo CR realizou dieta hipocalórica, com restrição de 25% da necessidade energética, fracionada em 6 refeições/dia. Todas as dietas foram desenvolvidas de forma personalizada, com base na anamnese realizada no mês que precedeu a pesquisa, respeitando as especificidades e particularidades de cada voluntário. No grupo ADF os indivíduos consumiram 25% da necessidade energética total no dia controlado durante 12 horas, divididas em 6 refeições, enquanto que no dia livre puderam consumir qualquer alimento, sem restrições qualitativas ou quantitativas durante 12 horas. Dessa forma, o protocolo foi caracterizado por 12h de alimentação e 12h de jejum em ambos os dias. Como descrito, nos

dias livres os indivíduos não tinham qualquer restrição na ingestão calórica, porém todos receberam um modelo de recordatório alimentar, no qual deveriam descrever detalhadamente sua alimentação no dia livre, possibilitando a avaliação do perfil de alimentação. A análise calórica desses recordatórios foi feita com base na Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos (TACO®) e na Plataforma CalcNut® do Departamento de Nutrição da Universidade de Brasília.

Durante o estudo, todos eles tiveram livre acesso à nutricionista, por e-mail e telefone, para aconselhamento nutricional e eventuais questionamentos e dúvidas. Foram instruídos a entrar em contato imediatamente caso apresentassem qualquer sintoma não esperado. No primeiro e último dias do estudo, os voluntários tiveram um encontro para aconselhamento nutricional, a fim de reportar suas especificidades, intolerâncias e preferências e, no último dia, como correu o processo, como se sentiram durante as 4 semanas de intervenção e se apresentaram algum sintoma ou indisposição. As necessidades energéticas de cada voluntário foram determinadas através da equação de Kcal/KgP, sendo definido como padrão 25 Kcal/Kg Peso Atual (MAHAN, 2013), considerando a seguinte distribuição de macronutrientes: ~50% de carboidrato, 25-30% de proteína e 25-30% de gordura.

3.2. Análise da composição corporal

A análise da composição corporal foi realizada por meio dos seguintes equipamentos: BodPod Gold Standard (Cosmed®, Itália), um aparelho de deslocamento de ar confiável e preciso que utiliza a densitometria para determinar a composição corporal, dividindo-a em gordura e massa livre de gordura (MA, 2004; MCCRORY, 1995); e InBody 770 (Teprel®, Portugal), um aparelho de bioimpedância que divide o corpo humano em cinco frações, a fim de aumentar a precisão das medidas (ALKAHTANI, 2017; BUCKINX, 2015), utilizado para pesquisas médicas e monitoramento de pacientes que fornece os valores de área de gordura visceral, balanço hídrico, massa muscular e massa de gordura. Ambos são testes de excelente replicabilidade, seguros, não invasivos, rápidos (duração de 5 minutos cada), confortáveis e de resultado instantâneo. Por isso, são considerados as melhores opções para avaliação periódica (MA, 2004). Através dos resultados do BodPod foram analisados peso total (Kg) e massa de gordura (Kg), já que é mais preciso para avaliar gordura, enquanto com o InBody 770 foram analisados massa muscular, balanço hídrico e área de gordura visceral. A medida de Água Corporal Total foi utilizada para verificar se houve impacto no balanço hídrico e edema, sintoma frequentemente relatado pelos pacientes.

3.3. Exames bioquímicos

As amostras foram colhidas e analisadas por profissionais qualificados no espaço físico do laboratório especializado Sabin, a fim de promover maior conforto e segurança aos voluntários e coletores. O laboratório utilizou utensílios descartáveis e possui enfermeiros e biomédicos aptos a fornecer qualquer suporte necessário aos voluntários. A coleta foi realizada no início e final do tratamento (dias 01 e 28), entre 07 e 09 horas da manhã, quando os voluntários estavam em jejum há 12 horas, conforme solicitado pelo laboratório. A partir das amostras de sangue coletadas, foram verificados os níveis plasmáticos de cortisol (Equipamento Centaur XP; Método: Quimioluminescência; Dosagem em mg/dL), T3 livre (Equipamento Centaur XP; Método: Quimioluminescência; Dosagem em pg/dL), T4 livre (Equipamento Centaur XP; Método: Quimioluminescência; Dosagem em ng/dL), TSH (Equipamento Centaur XP; Método: Quimioluminescência; Dosagem em mg/dL), lipidograma / colesterol total e frações (Equipamento Advia 2400; Método: Esterase/Oxidase; Dosagem em mg/dL) e glicemia (Equipamento Advia 2400; Método: Hexoquinase; Dosagem em mg/dL). Os hormônios foram medidos para ter uma compreensão global de como a ADF e a CR agem no organismo humano, e para analisar os níveis de estresse em cada tipo de dieta foi medido o nível de cortisol sanguíneo (08 horas).

3.4. Análise estatística

Para comparar se a distribuição de variáveis de interesse foram diferentes na amostra total, em cada grupo e entre os dois grupos, os testes T e T pareado (realizado a partir do delta) e ANOVA foram utilizados. Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa R e considerou-se o resultado com significância estatística quando “ $p < 0,05$ ”.

Tabela 1. Características iniciais de cada grupo

	ADF	CR	<i>P</i>
	média (desvio padrão)	média (desvio padrão)	
Idade	36,5 (6,0)	37,9 (8,8)	0,0
IMC	38,5 (4,9)	32,7 (3,8)	0,0
Masculino/Feminino	2/9	0/9	

Tabela 2. Alterações na composição corporal do início ao fim da intervenção (dia 28)

Grupos	Média (Desvio Padrão)		<i>p</i>
	Dia 1	Dia 28	
Peso (Kg)			
CR	83,9 (8,7)	80,9 (9,5)	$p = 0,00$
CR 28 - CR 1 (•)		-2,9 (2,1)	

ADF	107,7 (16,1)	104,5 (15,3)	p = 0,00
ADF 28 - ADF 1 (•)		-3,2 (2,3)	
CR - ADF			p = 0,77

Continua... Tabela 2. Alterações na composição corporal do início ao fim da intervenção (dia 28)

Grupos	Média (Desvio Padrão)		p
	Dia 1	Dia 28	
Gordura Total (Kg)			
CR	36,9 (5,6)	34,9 (7,0)	p = 0,00
CR 28 - CR 1 (•)		-2,0 (1,7)	
ADF	51,6 (7,9)	49,6 (8,3)	p = 0,00
ADF 28 - ADF 1 (•)		-2,0 (1,6)	
CR - ADF			p = 0,98
Massa Muscular (Kg)			
CR	26,1 (3,0)	25,6 (2,9)	p = 0,01
CR 28 - CR 1 (•)		-0,5 (0,4)	
ADF	31,1 (7,1)	30,4 (6,7)	p = 0,01
ADF 28 - ADF 1 (•)		-0,7 (0,7)	
CR - ADF			p = 0,44
Gordura Visceral (cm2)			
CR	182,0 (37,0)	173,2 (39,3)	p = 0,00
CR 28 - CR 1 (•)		-8,8 (7,1)	
ADF	237,3 (26,7)	235,0 (26,2)	p = 0,26
ADF 28 - ADF 1 (•)		-2,3 (6,4)	
CR - ADF			p = 0,04

Tabela 3. Alterações dos exames bioquímicos do início ao final do estudo (Dia 28)

Grupos	Média (Desvio Padrão)		p
	Dia 1	Dia 28	
Glicemia (mg/dL)			
CR	88,6 (10,5)	85,4 (6,3)	p = 0,31
CR 28 - CR 1 (•)		-3,2 (8,9)	
ADF	94,3 (6,3)	90,5 (8,5)	p = 0,14
ADF 28 - ADF 1 (•)		-3,8 (7,9)	

CR - ADF

p = 0,87

Continua... Tabela 3. Alterações dos exames bioquímicos do início ao final do estudo (Dia 28)

Grupos	Média (Desvio Padrão)		p
	Dia 1	Dia 28	
Colesterol total (mg/dL)			
CR	164,8 (32,7)	152,9 (39,6)	p = 0,02
CR 28 - CR 1 (★)	-11,9 (12,7)		
ADF	186,8 (34,5)	178,1 (29,8)	p = 0,33
ADF 28 - ADF 1 (★)	-8,7 (28,5)		
CR - ADF			p = 0,74
Triglicerídeos (mg/dL)			
CR	123,4 (51,4)	83,2 (36,1)	p = 0,05
CR 28 - CR 1 (★)	-40,2 (52,3)		
ADF	106,5 (57,1)	98,3 (41,3)	p = 0,60
ADF 28 - ADF 1 (★)	-8,2 (52,0)		
CR - ADF			p = 0,19
HDL colesterol (mg/dL)			
CR	47,3 (7,7)	46,4 (8,2)	p = 0,45
CR 28 - CR 1 (★)	-0,9 (3,4)		
ADF	53 (8,9)	48,9 (7,9)	p = 0,02
ADF 28 - ADF 1 (★)	-4,0 (5,0)		
CR - ADF			p = 0,10
LDL colesterol (mg/dL)			
CR	92,9 (31,6)	89,8 (32,8)	p = 0,55
CR 28 - CR 1 (★)	-3,1 (15,3)		
ADF	112,6 (28)	109,5 (22,2)	p = 0,64
ADF 28 - ADF 1 (★)	-3,1 (21,4)		
CR - ADF			p = 0,99
TSH (mg/dL)			
CR	2,1 (0,8)	2,1 (1,4)	p = 0,85
CR 28 - CR 1 (★)	0,0 (0,9)		
ADF	2,4 (1,9)	2,4 (2,0)	p = 0,84
ADF 28 - ADF 1 (★)	0,0 (1,2)		
CR - ADF			p = 0,97

Continua... Tabela 3. Alterações dos exames bioquímicos do início ao final do estudo (Dia 28)

Grupos	Média (Desvio Padrão)		<i>p</i>
	Dia 1	Dia 28	
T3 livre (pg/dL)			
CR	3,1 (0,4)	2,9 (0,2)	<i>p</i> = 0,04
CR 28 - CR 1 (♣)		-0,2 (0,2)	
ADF	3,0 (0,3)	3,0 (0,3)	<i>p</i> = 0,91
ADF 28 - ADF 1 (♣)		0,0 (0,2)	
CR - ADF			<i>p</i> = 0,11
T4 livre (ng/dL)			
CR	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	<i>p</i> = 0,47
CR 28 - CR 1 (♣)		0,0 (0,1)	
ADF	1,0 (0,2)	1,1 (0,1)	<i>p</i> = 0,15
ADF 28 - ADF 1 (♣)		0,0 (0,1)	
CR - ADF			<i>p</i> = 0,10
Cortisol (µg/dL)			
CR	10,6 (2,5)	8,3 (2,5)	<i>p</i> = 0,06
CR 28 - CR 1 (♣)		-2,3 (3,2)	
ADF	9,9 (2,7)	9,9 (3,5)	<i>p</i> = 0,94
ADF 28 - ADF 1 (♣)		0,0 (2,4)	
CR - ADF			<i>p</i> = 0,10

Figura 2. Ingestão calórica baseada nos recordatórios alimentares dos dias livres do grupo ADF ao longo da intervenção

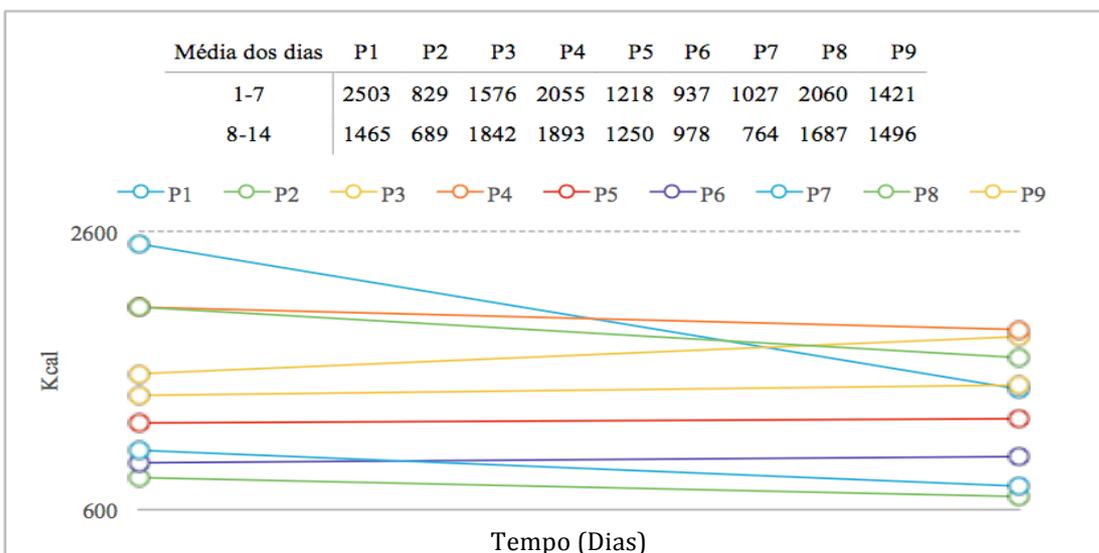


Tabela 4. Médias de consumo de calorias e macronutrientes entre os grupos

	Calorias (Kcal)		Carboidrato (g/Kg)		Proteína (g/Kg)		Lípídeo (g/Kg)	
	Kcal totais	Kcal/Kg	g totais	g/Kg	g totais	g/Kg	g totais	g/Kg
CR								
1	1332	16	97	1,18	69	0,84	74	0,9
2	1085	14	81	1,09	56	0,75	59	0,79
3	1304	14	89	0,95	61	0,65	78	0,83
4	1079	14	77	1,04	58	0,78	60	0,81
5	1381	17	97	1,19	69	0,85	80	0,98
6	1045	13	62	0,79	66	0,84	59	0,75
7	1512	17	106	1,23	72	0,83	88	1,02
8	1810	18	111	1,11	90	0,90	112	1,12
9	1596	19	109	1,29	82	0,97	92	1,09
Média (Desvio Padrão)	1349 (259)	15 (2,1)	92 (16)	1,1 (0,2)	69 (11)	0,8 (0,1)	78 (18)	0,9 (0,1)
ADF								
1	1601	14	178	1,7	80	0,8	62,6	0,6
2	671	6	76	1	45	0,4	21	0,2
3	2187	15	258	12,8	102	1,1	83	0,8

Tabela 4. Médias de consumo de calorias e macronutrientes entre os grupos

	Calorias (Kcal)		Carboidrato (g/Kg)		Proteína (g/Kg)		Lípido (g/Kg)	
	Kcal totais	Kcal/Kg	g totais	g/Kg	g totais	g/Kg	g totais	g/Kg
4	1334	16	161	1,4	69	0,6	40	0,3
5	2267	20	268	2,4	102	0,9	87	0,8
6	1427	14	213	2,6	39	0,5	45	0,5
7	1144	11	133	1,3	61	0,6	40	0,4
8	977	8	123	1,1	60	0,5	27	0,2
9	2380	24	3321	1,6	108	0,8	115	0,8
Média	1554	14	526	2,9	74	0,7	58	0,5
(Desvio Padrão)	(606)	(5,5)	(1050)	(3,8)	(26)	(0,2)	(31)	(0,3)
p (CR - ADF)	0,18	0,43	0,12	0,08	0,79	0,05	0,05	0

4. Resultados

As características iniciais de cada grupo do estudo demonstram diferenças entre eles, conforme descrito na tabela 1. O grupo CR foi composto por 9 mulheres entre 24 e 51 anos (média da idade = 37) com IMC entre 27,1 e 38,4 Kg/m² (IMC médio = 32,2 Kg/m²), enquanto o grupo ADF foi composto por 2 homens e 9 mulheres entre 25 e 44 anos (média da idade = 36) com IMC entre 31,1 and 43,5 Kg/m² (IMC médio = 39,2 Kg/m²).

Como detalhado na tabela 2, a média de perda de peso, gordura total e massa muscular foi similar entre os grupos ADF e CR. As alterações médias foram: -2,9 Kg de peso no grupo CR (Porcentagem média de perda de peso = 3,5%) e -3,2 Kg de peso no grupo ADF (Porcentagem média de perda de peso = 2,9%) ($p = 0,77$); -2,0 Kg de gordura total no grupo CR e -2,0 Kg de gordura total no grupo ADF ($p = 0,98$). Foi observado uma leve redução de massa muscular em ambos os grupos ($p = 0,44$). O grupo CR apresentou redução de 0,5 Kg e o grupo ADF apresentou redução de 0,7 Kg.

Em relação à gordura visceral, a média de redução do grupo CR (8,8 cm²) foi mais intensa que no grupo ADF (2,3 cm²) ($p = 0,04$). Além disso, no grupo CR houve diferença estatística entre o resultado inicial e final ($p = 0,00$), enquanto no grupo ADF a diferença de resultados não foi significativa ($p = 0,26$).

Ambos os grupos demonstraram ainda um balanço hídrico similar (CR = 0,6 litros, ADF = 0,9 litros, $p = 0,39$).

As alterações dos exames bioquímicos foi similar entre os grupos em todos os parâmetros (tabela 4). A média de alteração na glicemia foi -3,8 mg/dL no grupo ADF e -3,2 mg/dL no grupo CR ($p = 0,87$). Em relação ao colesterol total, a média de redução foi 11,9 mg/dL no grupo CR e 8,7 mg/dL no grupo ADF ($p = 0,74$). As médias de redução dos níveis de triglicérides foi 40,2 mg/dL no grupo CR e 8,2 mg/dL no grupo ADF ($p = 0,19$), dos níveis de HDL colesterol foi 0,9 mg/dL no grupo CR e 4,0 mg/dL no grupo ADF ($p = 0,10$) e dos níveis de LDL colesterol foi 3,1 mg/dL no grupo CR e 3,1 mg/dL no grupo ADF ($p = 0,99$). Entretanto, a redução de colesterol total e triglicérides só foi estatisticamente significativa no grupo CR e a redução de HDL colesterol só foi estatisticamente significativa no grupo ADF.

Já a média de alteração dos níveis de T3 livre foi -0,2 pg/mL no grupo CR enquanto não foi alterada no grupo ADF ($p = 0,11$). Os níveis de TSH e T4 livre não foram alterados do início ao final do estudo ($p = 0,97$ e $p = 0,10$, respectivamente). Apesar de não atingirem diferença estatística significativa, os níveis de cortisol apresentaram uma redução média de 2,3 μ g/dL no grupo CR enquanto no grupo ADF não foram alterados ($p = 0,10$).

Comparando os resultados de cada grupo, o colesterol HDL não sofreu alteração significativa do início ao final do estudo no grupo CR ($p = 0,45$), enquanto no grupo ADF a diferença entre o resultado inicial e final teve relevância estatística ($p = 0,02$). Já em relação aos níveis de T3 livre, a redução dos níveis inicial e final do grupo CR foi estatisticamente significativa ($p = 0,04$), enquanto no grupo ADF não teve relevância estatística ($p = 0,91$).

Todos os indivíduos do grupo ADF deveriam preencher o recordatório alimentar nos dias livres, porém dois indivíduos não entregaram os formulários. Analisando os 9 restantes foi possível avaliar o consumo alimentar médio do grupo ADF (figura 2) e compará-lo ao grupo CR (tabela 04). Apesar de não apresentarem resultados estatisticamente diferentes, as análises do consumo alimentar demonstraram que o grupo CR apresentou um consumo calórico menor (1349kcal), quando comparado ao grupo ADF (1554 kcal), bem como o consumo de carboidratos, que se apresentou mais baixo no grupo CR que no grupo ADF (92 gramas e 526 gramas, respectivamente). O consumo de proteínas não foi significativamente diferente entre os grupos e o consumo de lipídeos foi estatisticamente diferente apenas em g/Kg ($p = 0,0002$).

5. Discussão

Nós testamos uma nova abordagem dietética, a fim de verificar sua eficácia e resposta metabólica, para obter diferentes possibilidades no tratamento do excesso de peso, permitindo realizar condutas individuais, de acordo com as necessidades de cada paciente, e promover

adesão e sucesso no tratamento.

5.1. Alterações na composição corporal após a intervenção dietética

Estudos prévios investigando protocolos do tipo ADF mostram uma redução média de aproximadamente 5Kg após quatro semanas de intervenção (ALHAMDAN, 2016; VARADY, 2013; VARADY, 2007). Em nosso estudo a redução média foi de 2,9Kg no grupo CR e 3,2Kg no grupo ADF. A diferença entre os grupos não foi significativa, similar ao já descrito na literatura (CATENACCI, 2016; ALHAMDAN, 2016). Considerando esse resultado, a ADF pode ser um protocolo interessante para dar início ao tratamento de pacientes com sobrepeso e obesidade e prevenir os episódios compulsivos comuns nesse tipo de pacientes, já que há maior liberdade em relação às escolhas alimentares (PATTERSON, 2017).

Ao final de quatro semanas a composição corporal entre os grupos não apresentou diferença estatística significativa em massa muscular ($p = 0,44$) ou gordura total ($p = 0,98$), como apresentado por Catenacci *et al* (2016). A redução de massa muscular provavelmente ocorreu devido aos indivíduos estarem impossibilitados de praticar qualquer tipo de atividade física durante o período da intervenção, o que contrasta com outros estudos, que permitiam a prática e os indivíduos não apresentaram perda de massa muscular (BHUTANI, 2013). Dessa forma, a prática de atividades que estimulam o tecido muscular devem ser recomendadas a fim de melhorar os resultados dessa intervenção, já que exercício físico aliado à intervenção dietética pode otimizar os resultados, inclusive a redução de tecido adiposo abdominal (REDMAN, 2007). Além disso, a razão pela redução de massa muscular em ambos os grupos pode ser evitada com o aumento do consumo proteico. O consumo médio de proteínas no grupo CR foi adequado, de acordo com a RDA, entretanto, no grupo ADF o consumo foi inferior ao recomendado. Aumentar esse consumo para o dobro da recomendação da RDA, ou seja, 1,6g/Kg/dia, pode proteger a massa muscular e evitar sua redução durante o processo de perda de peso, como demonstrado por Pasiakos (2013).

Sabendo ainda que a perda de gordura total é tão importante quanto a perda de peso e que seu papel na redução de riscos à saúde foi amplamente demonstrado (KUIPERS, 2017; PINHO, 2017), a similaridade de perda de gordura demonstra que a ADF pode ser uma alternativa para iniciar o acompanhamento de pacientes que não obtiveram sucesso com a CR.

Apesar de ambos os grupos terem apresentado diminuição de gordura visceral, a redução só foi estatisticamente relevante no grupo CR e foi significativamente mais expressiva nesse grupo, quando comparado ao grupo ADF. Esse resultado provavelmente se deu ao fato de que na ADF os indivíduos tinham ao menos 3 dias livres na semana, com um padrão alimentar normalmente não compatível com uma alimentação saudável e equilibrada.,

enquanto no grupo CR o consumo foi adequado diariamente. Os recordatórios alimentares dos dias livres do grupo ADF confirmaram esses dados: os indivíduos relataram que o consumo no dia livre incluía *fast-foods*, refrigerantes, doces, sobremesas, açúcares e bebidas alcoólicas. Os nove indivíduos que consumiram bebida alcoólica nos dias livres indicaram a cerveja como a mais consumida.

Alguns estudos demonstraram que a redução de gordura visceral é iniciada somente a partir de alguns dias de alimentação equilibrada e regular, evitando opções incompatíveis com escolhas saudáveis (PINHO, 2017). Nosso estudo reforça essa afirmação, uma vez que a falta de regularidade na dieta, neste caso o grupo ADF, levou a uma redução de gordura visceral menos importante. Portanto, um aspecto negativo da ADF é a maior dificuldade de redução de gordura visceral.

A água corporal total também foi avaliada para verificar se houve algum impacto no balanço hídrico e edema, sintoma frequentemente relatado pelos pacientes com obesidade. De acordo com nossos resultados a ADF promove um balanço hídrico similar à CR.

5.2. Análises Bioquímicas

Ambos os grupos apresentaram redução de glicemia, o que sugere que dias intercalados de dieta livre não comprometem o controle glicêmico e contrapõe o pensamento de que dietas contínuas de restrição calórica são necessárias para o controle da glicose sanguínea (VARADY, 2007; CATENACCI, 2016).

Em relação ao perfil de colesterol, os grupos demonstraram resultados estatisticamente similares nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, triglicerídeos, HDL colesterol e LDL colesterol. Estudos anteriores também não demonstraram diferenças significativas na concentração de colesterol entre CR e ADF (TREPANOWSKI, 2017). O estudo de Varady *et al* (2011) demonstrou maior redução na concentração de LDL colesterol no grupo ADF, enquanto no presente estudo a redução foi similar entre os grupos CR e ADF. No estudo de Bhutani (2013) não foi encontrado impacto da ADF sob o HDL colesterol, enquanto em nosso estudo esse parâmetro só foi reduzido no grupo ADF ($p = 0,02$), apesar de não apresentar diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,10$). Sabendo que baixos níveis de HDL colesterol levam a maiores níveis de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo (HOLVEN, 2013) a ADF pode dificultar a redução da inflamação do tecido adiposo. Apesar da discrepância de resultados, há diferenças de metodologia entre os estudos citados e o presente estudo, incluindo duração, critérios de inclusão, ingestão calórica no dia livre e distribuição de refeições no dia restrito, e isso pode explicar a divergência de resultados.

5.3. Respostas hormonais às intervenções dietéticas propostas

As intervenções dietéticas propostas levaram não só a alterações no perfil de marcadores bioquímicos, mas também na secreção de hormônios, o que poderia ocorrer, já que a perda de peso leva a diversas mudanças adaptativas no sistema endócrino (THOM, 2017).

A perda de peso leva à redução dos níveis de TSH e T3 livre (BIONDI, 2010), como um processo de adaptação ao ganho de peso (ELMAOGULLARI, 2015). Considerando que apenas o grupo CR apresentou redução significativa de T3 livre ($p = 0,04$), pode-se sugerir que essa intervenção teve uma resposta positiva quando comparada à ADF. Entretanto, de acordo com Biondi (2010), como o T3 regula o metabolismo energético e a termogênese e tem um papel importante no metabolismo lipídico, reduzir seus níveis pode dificultar a manutenção da perda de peso (BIONDI, 2010). Com isso, considerando nossos resultados, a manutenção da perda de peso e a oxidação lipídica podem ficar comprometidas a longo prazo no grupo CR.

Em indivíduos com sobrepeso e obesidade é frequente a alta conversão de T4 livre em T3 livre (BIONDI, 2010). Ao iniciar o processo de perda de peso, essa conversão é reduzida, pela redução da atividade das enzimas deiodinases (TARIM, 2011). Em nosso estudo só houve alteração significativa nos níveis de T3 livre no grupo CR e em ambos os grupos os níveis de T4 livre não sofreram alteração, o que sugere que a CR apresenta vantagem quando comparada à ADF no processo de perda de peso.

Estudos prévios demonstram que maiores níveis de TSH parecem estar correlacionados com um pior perfil lipídico (ELMAOGULLARI, 2015) e são consequência de menor função tireoidiana (QI, 2017). De fato, em nosso estudo não houve redução dos níveis de TSH e houve melhora do perfil lipídico.

Finalmente, desejávamos avaliar como os protocolos CR e ADF impactavam nos níveis de cortisol, já que esse parâmetro em resposta à ADF não foi avaliado por outros estudos previamente. Apesar de que a restrição de carboidrato a longo prazo pode elevar os níveis séricos de cortisol (KESSLER, 2017), em nosso estudo os grupos apresentaram redução similar dos níveis de cortisol, provavelmente devido a uma adaptação à perda de peso. Entretanto, para melhor analisar esse parâmetro e confirmar os dados obtidos, os níveis de cortisol devem ser avaliados em estudos futuros.

5.4. Alterações no consumo alimentar causadas pelas intervenções propostas

Duas mulheres do grupo ADF apresentaram sinais e sintomas de compulsão e desejo e

resposta hiperfágica comparada ao consumo habitual. A resposta hiperfágica observada já foi previamente reportada no estudo de Varady et al (2013). Quatro indivíduos do grupo CR relataram dificuldade de seguir o planejamento alimentar proposto, mas nenhum voluntário desistiu do estudo. A alta adesão à intervenção provavelmente é explicada pela curta duração do estudo.

De acordo com a análise do consumo alimentar, o consumo médio de calorias, carboidrato e proteína não diferiu estatisticamente entre os grupos. Apenas o consumo de lipídeos em gramas/kilogramas foi estatisticamente diferente entre eles ($p = 0,0002$).

O consumo proteico médio do grupo CR foi compatível com as recomendações (RDA), que indicam o consumo de 0,8 gramas de proteína/Kg/dia. Entretanto, no grupo ADF, que não teve a alimentação planejada de acordo com as necessidades nutricionais básicas todos os dias, o consumo médio de proteínas foi inferior ao recomendado. Dessa forma, é possível concluir que através da ADF os indivíduos não atingem todas as recomendações nutricionais, tornando inapropriado o consumo de nutrientes.

5.5. Considerações Finais

Para melhor compreensão, esse é o primeiro estudo a verificar a evolução do balanço hídrico em resposta às intervenções dietéticas CR e ADF, a medir os níveis de cortisol e diferentes marcadores bioquímicos (como TSH, T3 livre e T4 livre) em resposta às intervenções dietéticas CR e ADF, a demonstrar que a redução dos níveis do hormônio da tireoide na ADF não difere da encontrada na CR e a analisar detalhadamente o consumo médio de calorias e macronutrientes do grupo CR comparado ao grupo ADF.

A restrição de calorias é a base fundamental das estratégias de perda de peso (THOM, 2017), porém a melhor conduta é aquela que o indivíduo conseguirá manter por tempo suficiente para atingir os objetivos e solidificar a manutenção dos resultados. Dessa forma, visto o constante avanço da obesidade e doenças associadas e considerando sua seriedade e risco para saúde, é importante não limitar as opções para realizar uma abordagem individualizada.

5.6. Limitações

Esse estudo possui diversas limitações. É importante informar que ele foi originalmente desenhado para ser desenvolvido com maior número de indivíduos e coletas, mas foi necessário adaptá-lo. Portanto, o tamanho amostral e a curta duração do estudo são a primeira limitação. Além disso, a divisão dos grupos não foi realizada de forma homogênea e

as características basais dos grupos (médias do IMC e da idade e distribuição dos indivíduos por grupo) demonstraram diferenças significativas entre eles.

O exame de calorimetria indireta foi realizado, na intenção de avaliar o impacto das intervenções sob o metabolismo, avaliando a Taxa Metabólica de Repouso, a oxidação lipídica e a utilização de carboidrato como substrato energético. Entretanto, o erro experimental causado pela falta de padronização para os indivíduos do grupo ADF realizarem o segundo exame após o dia restrito, tornou as análises inutilizáveis.

5.7. Perspectivas Futuras

Apesar dos resultados importantes e promissores, esse é um estudo de curto prazo e acompanhamentos de maior duração são necessários para avaliar se a adesão e resposta aos protocolos propostos são mantidas ao longo do tempo. Estudos futuros podem ainda realizar a calorimetria indireta com protocolo padronizado, afim de avaliar os impactos dessas intervenções no metabolismo a longo prazo, e verificar outras análises dos exames bioquímicos incluindo adiponectina, albumina, creatina, creatinina, grelina, leptina e uréia.

6. Conclusão

Apesar de apresentar alguns resultados semelhantes à CR, a ADF não pode ser considerada similar pois não proporciona a nutrição ideal, com o consumo adequado de macro e micronutrientes, e ainda pode levar ao catabolismo muscular.

Esse estudo piloto veio abrir portas para estudos futuros, que devem realizar as intervenções propostas por maior período e com maior número de indivíduos. Além disso, esse é um estudo experimental que não deve ser utilizado na prática clínica, visto que a ADF não possui embasamento científico suficiente para justificar seu uso com segurança. Assim, estudos de longo prazo com objetivos semelhantes são necessários para confirmar nossos resultados.

APÊNDICE 1 - Modelo da Ficha de Inscrição

Questionário de Inclusão

Nome: _____

Sexo: () Feminino () Masculino

Telefone: _____

Endereço: _____

E-mail: _____

Data de Nascimento: ____/____/____

CPF: ____ . ____ . ____ - ____

Idade: _____ anos

Peso: _____ Kg

Altura: _____ m

Tempo de manutenção do peso atual: _____

Diabético? () sim () não

Hipertenso? () sim () não

Histórico de Doenças Cardiovasculares? () sim. Qual? _____ () não
Portador de alguma outra doença? _____
Fumante: () sim () não
Pratica atividade física? () não () sim. Quantas vezes por semana? _____
Realizou cirurgia bariátrica (redução de estômago)? () sim () não

APÊNDICE 2 - Modelo do Recordatório Alimentar

Recordatório Alimentar - DIA _____ (____ / ____ / ____)

Nome: _____

Considerações/Sinais e sintomas: _____

Como está seu intestino? _____ Teve dor de cabeça? ()sim ()não

Stress (0 a10): _____ Animo (0 a10): _____ Dormiu bem? ()sim ()não

Alimento	Horário	Quantidade

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Instituição Universidade Católica de Brasília e Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Este projeto possui os seguintes benefícios: controle/redução do peso com acompanhamento nutricional gratuito e conhecimento do metabolismo, resposta a intervenção nutricional (Dieta) e composição corporal de cada indivíduo. Além disso, o voluntário terá acesso a todos os resultados laboratoriais e laudos de composição corporal. Os possíveis riscos são dor de cabeça e irritabilidade durante os dias de restrição calórica, que serão minimizados, caso surjam, com o acompanhamento nutricional e médico da equipe de pesquisa. Durante as etapas de coleta de amostra de sangue os riscos incluem hematomas e contaminação, que serão minimizados e evitados com a realização da coleta por profissionais capacitados para tal prática em ambiente limpo e desinfetado e utilização de materiais descartáveis. Há ainda o risco de que as informações dos exames bioquímicos e de composição corporal não sejam mantidas em sigilo, mas para evitar que isso ocorra os exames serão realizados em clínica e laboratório renomados, de boa reputação.

É de nossa responsabilidade a assistência integral caso ocorra danos que estejam diretamente ou indiretamente relacionados à pesquisa. Esta pesquisa não lhe trará custos.

Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação no estudo, além do direito à assistência integral, têm direito a indenização, conforme itens III.2.h, IV.4.c, V.6 e V.7 da Resolução CNS nº 466 de 2012.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Prof. Rinaldo Wellerson Pereira, na instituição Universidade Católica de Brasília telefone: (61) 3448-7129, no horário: 08:00-12:00 e 14:00-18:00.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UCB, número do protocolo 1.471.606. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos no CEP/UCB pelo telefone: (61) 3356-9784. O CEP da UCB está localizado na sala L02, no endereço Campus I - QS 07 – Lote 01 – EPCT – Águas Claras – Brasília – DF.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o voluntário da pesquisa.

Nome / assinatura

Rinaldo Wellerson Pereira
Pesquisador Responsável

Brasília, ____ de _____ de _____

APÊNDICE 4 - Carta de Aprovação do CEP



Continuação do Parecer: 1.471.606

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_663733.pdf	22/03/2016 13:02:15		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Final.pdf	22/03/2016 13:00:42	Gabriella Ferreira Pinto Coelho Alves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto.pdf	22/03/2016 13:00:26	Gabriella Ferreira Pinto Coelho Alves	Aceito
Outros	Resposta_a_Pendencia.pdf	22/03/2016 12:59:43	Gabriella Ferreira Pinto Coelho Alves	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	22/03/2016 12:59:28	Gabriella Ferreira Pinto Coelho Alves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 30 de Março de 2016

Assinado por:
Yomara Lima Mota
(Coordenador)

Referências

1. AHMET, I. *et al.* **Chronic Alternate Day Fasting Results in Reduced Diastolic Compliance and Diminished Systolic Reserve in Rats.** J Card Fail 2010; 16(10):843-853.
2. AKSUNGAR, F.B. *et al.* **Comparison of intermittent fasting versus caloric restriction in obese subjects - A two year follow-up.** J Nutr Health Aging 2016.
3. ALHAMDAM, B.A. *et al.* **Alternate-day versus daily energy restriction diets- which is more effective for weight loss?.** Obes Sci Pract 2016; 2(3): 293-302.
4. ALKAHTANI, S.A. **A cross-sectional study on sarcopenia using different methods: reference values for healthy Saudi young men.** BMC Musculoskeletal Disorders, 2017; 18:119.
5. ANTONI, R. *et al.* **Investigation into the acute effects of total and partial energy restriction on postprandial metabolism among overweight/obese participants.** Br J Nutr 2016; 115(6): 951-959.
6. BACHMAN, J.L. *et al.* **Eating frequency is higher in weight loss maintainers and normal-weight individuals than in overweight individuals.** J Am Diet Assoc 2011; 111(11): 1730-1734.

7. BARNOSKY, A.R. *et al.* **Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings.** *Transl Res* 2014; 164(4): 302-311.
8. BEIGY, M. *et al.* **Alternate-day fasting diet improves fructose-induced insulin resistance in mice.** *J Anim Physiol Anim Nutr Berl* 2013; 97(6): 1125-1131.
9. BELL, C.G; Walley, A.J; Froguel, P. **The genetics of human obesity.** *Nat Rev Genet* 2005; 6: 221–234.
10. BIONDI, B. **Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship.** *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(8): 3614 –3617.
11. BHUTANI, S. *et al.* **Alternate Day Fasting and Endurance Exercise Combine to Reduce Body Weight and Favorably Alter Plasma Lipids in Obese Humans.** *Obesity* 2013; 21: 1370-1379.
12. BHUTANI, S. *et al.* **Effect of exercising while fasting on eating behaviors and food intake.** *J Int Soc Sports Nutr*, 2013; 10: 50
13. BHUTANI, S. *et al.* **Improvements in Coronary Heart Disease Risk Indicators by Alternate-Day Fasting.** *Obesity* 2010; 18: 2152-2159.
14. BONFATI, N. *et al.* **Efecto de dos dietas hipocalóricas y su combinación con ejercicio físico sobre la tasa metabólica basal y la composición corporal.** *Nutr Hosp* 2014; 29(3): 635-643.
15. BOTEK, M. *et al.* **Somatic, endurance performance and heart rate variability profiles of professional soccer players grouped according to age.** *J Hum Kinet* 2016; 54: 65-74.
16. BRAY, G.A., FRÜHBECK, G., RYAN, D.H., WILDING, J.P.H. **Management of obesity.** Seminar, 2016.
17. BRITO, P.D., *et al.* **Adaptive changes in thyroid function of female rats fed a high-fat and low-protein diet during gestation and lactation.** *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 809-816.
18. BUCKINX, F. *et al.* **Concordance between muscle mass assessed by bioelectrical impedance analysis and by dual energy X-ray absorptiometry: a cross-sectional study.** *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 60.

19. CALBET, J.A.L. *et al.* **Exercise preserves lean mass and performance during severe energy deficit - the role of exercise volume and dietary protein content.** *Front Physiol* 2017; 8: 483
20. CATENACCI, V.A., *et al.* **A Randomized Pilot Study Comparing Zero-Calorie Alternate-Day Fasting to Daily Caloric Restriction in Adults with Obesity.** *Obesity* 2016; 24(9): 1874-1883.
21. CHAIX, A. *et al.* **Time-Restricted Feeding Is a Preventative and Therapeutic Intervention against Diverse Nutritional Challenges.** *Cell Metabol* 2014; 20: 991–1005.
22. CHUNG, K.W. *et al.* **Recent advances in calorie restriction research on aging.** *Exp Gerontol* 2013; 48(10): 1049-1053.
23. CLAYTON, D.J. *et al.* **Effect of 24-h severe energy restriction on appetite regulation and ad libitum energy intake in lean men and women.** *Am J Clin Nutr* 2016.
24. CONLEY, M. *et al.* **Is two days of intermittent energy restriction per week a feasible weight loss approach in obese males? A randomised pilot study.** *Nutr Diet* 2017.
25. CRUZEN, C., COLMAN, R.J. **Effects of caloric restriction on cardiovascular aging in non-human primates and humans.** *Cli Geriatr Med* 2009; 25(4): 733-743.
26. DESCAMPS, O. *et al.* **Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting.** *Mech Ageing Dev* 2005; 126(11): 1185-1191.
27. DONATH, A.Y., SHOELSON, S.E. **Type 2 diabetes as an inflammatory disease.** *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 98-107.
28. ELMAOGULLAR, S. *et al.* **Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents.** *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7(3): 228-234.
29. ESHGHINIA, S., MOHAMMADZADEH, F. **The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women.** *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 4.
30. GOTTHARDT, J.D. *et al.* **Intermittent Fasting Promotes Fat Loss With Lean Mass Retention, Increased Hypothalamic Norepinephrine Content, and Increased Neuropeptide Y Gene Expression in Diet-Induced Obese Male Mice.** *Endocrinol* 2016; 157(2): 679-691.

31. GUILHERME, A. *et al.* **Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes.** *Nat Rev Mol Cell Boil* 2008; 9(5): 367-377.
32. HALBERG, N. *et al.* **Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men.** *J Appl Physiol* 2005; 99: 2128-2136.
33. HEILBRONN, L.K. *et al.* **Alternate-day fasting in nonobese subjects- effects on body weight, body composition, and energy metabolism.** *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 69-73.
34. HEILBRONN, L.K. *et al.* **Effect of 6-months calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation and oxidative stress in overweight subjects.** *JAMA* 2006; 295(13): 1539-1548.
35. HEILBRONN, L.K. *et al.* **Glucose Tolerance and Skeletal Muscle GeneExpression in Response to Alternate DayFasting.** *Obesity* 2005; 13(3): 574-581.
36. HIGASHIDA, K. *et al.* **Effects of alternate-day fasting on high-fat diet-induced insulin resistance in rat skeletal muscle.** *Life Sci* 2013; 93(5-6): 208-213.
37. HODDY, K.K. *et al.* **Meal Timing During Alternate Day Fasting: Impact on Body Weight and Cardiovascular Disease Risk in Obese Adults.** *Obesity* 2014.
38. HODDY, K.K. *et al.* **Safety of alternate day fasting and effect on disordered eating behaviors.** *Nutr J* 2015; 14: 44.
39. HOLVEN, K.B. *et al.* **Subjects with low plasma HDL cholesterol levels are characterized by an inflammatory and oxidative phenotype.** *PLoS ONE* 2013; 8(11): e78241.
40. HORNE, B.D. *et al.* **Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review.** *Am J Clin Nutr* 2015; 102(2): 464-470.
41. INGRAM, D.K., CABO, R. **Calorie restriction in rodents- Caveats to consider.** *Aging Res Rev* 2017
42. JENSEN, M.D. *et al.* **2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on guidelines and the obesity society.** *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2985–3023.
43. JOHNSON, A.R., MAKOWSKI, L. **Nutrition and metabolic correlates of obesity and inflammation: Clinical considerations.** *J Nutr* 2015; 145(5): 1131S-1136S.

44. JOHNSON, J.B. *et al.* **Alternate-day Calorie Restriction Improves Clinical Findings and Reduces Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Overweight Adults with Moderate Asthma.** *Free Radic Biol Med* 2007; 42(50): 665-674
45. JOHNSON, J.B., JOHN, S., LAUB, D.R. **Pretreatment with alternate day modified fast will permit higher dose and frequency of cancer chemotherapy and better cure rates.** *Med Hypotheses* 2009; 72(4): 381-382.
46. JOHNSTONE, A. **Fasting for weight loss: an effective strategy or latest dieting trend?.** *Int J Obes Lond* 2015; 39(5): 727-733.
47. JOSLIN, P.M. *et al.* **Obese mice on a high-fat alternate-day fasting regimen lose weight and improve glucose tolerance.** *J Anim Physiol Anim Nutr Berl* 2016.
48. JUNG, C.H., LEE, W.J., SONG, K.H. **Metabolically healthy obesity- a friend or foe?.** *Korean J Intern Med* 2017; 32: 611-621.
49. KESSLER, K. *et al.* **The effect of diurnal distribution of carbohydrates and fat on glycaemic control in humans: a randomized controlled trial.** *Sci Rep* 2017.
50. KLEMPPEL, M.C., KROEGER, C.M., VARADY, K.A. **Alternate day fasting increases LDL particle size independently of dietary fat content in obese humans.** *Eur J Clin Nutr* 2013; 67(7): 783-785.
51. KLEMPPEL, M.C., KROEGER, C.M., VARADY, K.A. **Alternate-day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet.** *Metabol Clin Experim* 2013; 62: 137-143.
52. KLEMPPEL, M.C. *et al.* **Benefit of a low-fat over high-fat diet on vascular health during alternate day fasting.** *Nutr Diabetes* 2013; 3: 71.
53. KLEMPPEL, M.C. *et al.* **Dietary and physical activity adaptations to alternate day modified fasting: implications for optimal weight loss.** *Nutr J* 2010; 9: 35.
54. KLEMPPEL, M.C. *et al.* **Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women.** *Nutr J* 2012; 11: 98.
55. KOUDA, K., IKI, M. **Beneficial Effects of Mild Stress (Hormetic Effects)- Dietary Restriction and Health.** *J Physiol Anthropol* 2010; 29(4): 127-132.

56. KRUGER, R. *et al.* **Exploring the Relationship between Body Composition and Eating Behavior Using the Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ) in Young New Zealand Women.** *Nutrients* 2016; 8(7).
57. KUIPERS, A.L. *et al.* **Association of ectopic fat with abdominal aorto-iliac and coronary artery calcification in african ancestry men.** *Atherosclerosis* 2017; 263: 198-204.
58. LI, X. *et al.* **Alternate-Day High-Fat Diet Induces an Increase in Mitochondrial Enzyme Activities and Protein Content in Rat Skeletal Muscle.** *Nutrients* 2016; 8: 203.
59. LI, L., WANG, Z., ZUO, Z. **Chronic Intermittent Fasting Improves Cognitive Functions and Brain Structures in Mice.** *PLoS One* 2013; 8: 6.
60. LU, J. *et al.* **ADF impacts the brain insulin signaling pathway of young adult male mice.** *J Neurochem* 2011; 117: 154-163.
61. MA, G. *et al.* **Validation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for assessing body composition in infants.** *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 653-60.
62. MAHAN, L.K., ESCOTT-STUMP, S., RAYMOND, J.L. **Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia.** 13ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 1256 p.
63. MARZULLO, P. *et al.* **The impact of the metabolic phenotype on thyroid function in obesity.** *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 59.
64. MATTSON, M.P. *et al.* **Meal frequency and timing in health and disease.** *PNAS* 2014; 111(47): 16647-16653.
65. MCCRORY, M.A. *et al.* **Evaluation of a new air displacement plethysmograph for measuring human body composition.** *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27(12): 1686-1691
66. MULLUR, R., LIU, Y.Y., BRENT, G.A. **Thyroid Hormone Regulation of Metabolism.** *Physiol Rev* 2014; 94:355-382.
67. NAM, M.S.S. *et al.* **Waist circumference, body mass index, and disability among older adults in Latin American and the Caribbean.** *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 55(2):40-47.
68. OHLHORST, S.D. *et al.* **Nutrition research to affect food and a healthy life span.** *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 620-625.

69. Organização Mundial da Saúde (OMS). **Health topics: Obesity** [internet]. Geneva: World Health Organization, 2017. Acesso em 19 set 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/obesity/en/>>.
70. PALOU, A., BONET, M.L. **Challenges in obesity research.** Nutr Hosp 2013; 28(5): 144-153.
71. PARK, C.Y. *et al.* **Effects of mild calorie restriction on lipid metabolism and inflammation in liver and adipose tissue.** Bioch Biop Res Com 2017;
72. PASIAKOS, S.M. *et al.* **Effects of high-protein diets on fat-free mass and muscle protein synthesis following weight loss: A randomized controlled trial.** FASEB J 2013; 27(9): 3837-3847.
73. PATE, R.R., O'NEILL, J.R., LOBELO, F. **The evolving definition of "sedentary".** Exerc Sport Sei Rev 2008; 36(4): 173-178.
74. PATTERSON, R.E., SEARS, D.D. **Metabolic effects of intermittent fasting.** Anna Rev Nutr 2017; 37: 371-93.
75. PINHO, C.P.S., *et al.* **Effects of Weight Loss on Adipose Visceral and Subcutaneous Tissue in Overweight Adults.** Clin Nutr 2017.
76. PRAMANIK, S. *et al.* **Efficacy of alternate-day versus everyday dosing of atorvastatin.** Indian J Pharmacol 2012; 44(3): 362-365.
77. QI, Q. *et al.* **Association of Thyroid-Stimulating Hormone Levels with Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Patients.** Med Sci Monit 2017; 23: 2715-2720.
78. RACETTE, S.B. *et al.* **One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006; 61(9): 943-950.
79. RDA - Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. **Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids.** Washington (DC) - National Academies Press: 2002
80. REDMAN, L.M. *et al.* **Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution.** J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(3): 865-872.

81. SEIMON, R.V. *et al.* **Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials.** *Mol Cell Endocrinol* 2015; 2: 153-172.
82. TARIM, O. **Thyroid hormones and growth in health and disease.** *J Clin Res Ped Endo* 2011; 3(2): 51-55
83. THE GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS. **Health effects od overweight and obesity in 195 countries over 25 years.** *N Engl J Med* 2017; 377: 13-27.
84. THOM, G., LEAN, M. **“Is there an optimal diet for weight management and metabolic health?”.** *Gastroenterol* 2017; 152(7): 1739-1751.
85. TINSLEY, G.M., LA BOUNTY, P. M. **Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans.** *Nutr Rev Adv* 2015; 73(10):661-674.
86. TRATTNER, C., PARRA, D., ELSWEILER, D. **Monitoring obesity prevalence in the United States through bookmarking activities in online food portals.** *PLoS ONE* 2017; 12(6).
87. TREPANOWSKI, J.F. *et al.* **Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults - A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Intern Med* 2017.
88. TREPANOWSKI, J.F. *et al.* **Impact of caloric and dietary restriction regimens on markers of health and longevity in humans and animals: a summary of available findings.** *Nutr J* 2011; 10: 107.
89. VARADY, KA. *et al.* **Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial.** *Nutr J* 2013; 12: 146.
90. VARADY, K.A. *et al.* **Alternate-day fasting reduces global cell proliferation rates independently of dietary fat content in mice.** *Nutrition* 2009; 25(4): 486-491.
91. VARADY, KA *et al.* **Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults.** *Lipids Health Dis* 2011; 10: 119.
92. VARADY, K.A. *et al.* **Determinants of weight loss success with alternate day fasting.** *Obes Res Clin Pract* 2015; 10(4): 476-480.

93. VARADY, K.A. et. al. **Effects of modified alternate-day fasting regimens on adipocyte size, triglyceride metabolism, and plasma adiponectin levels in mice.** J Lipid Res 2007; 48: 2212-2219.
94. VARADY, K.A. et. al. **Effects of weight loss via high fat vs. low fat alternate day fasting diets on free fatty acid profiles.** Sci Rep 2015; 5: 7561.
95. VARADY, K.A. et. al. **Improvements in body fat distribution and circulating adiponectin by alternate-day fasting versus calorie restriction.** J Nutr Biochem 2010; 21(3): 188-195.
96. VARADY, KA. et al. **Improvements in LDL particle size and distribution by short-term alternate day modified fasting in obese adults.** Brit J Nutr 2011; 105(4): 580-583.
97. VARADY, K.A. **Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss?.** Obesity Rev, 2011; 12: e593-e601.
98. VARADY, K.A. et. al. **Modified alternate-day fasting regimens reduce cell proliferation rates to a similar extent as daily calorie restriction in mice.** FASEB J 2008; 22(6): 2090-2096.
99. VARADY, K.A. et al. **Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults.** Am J Clin Nutr 2009; 90: 1138-1143.
100. VARADY, K.A., Hellerstein, M.K. **Alternate-day fasting and chronic disease prevention- a review of human and animal trials.** Am J Clin Nutr 2007; 86: 7-13.
101. VARADY, K.A., Hellerstein, M.K. **Do calorie restriction or alternate-day fasting regimens modulate adipose tissue physiology in a way that reduces chronic disease risk?** Nut Rev 2008; 66(6): 333-342.
102. VARADY, K.A., Hudak, C.S., Hellerstein, M.K. **Modified alternate-day fasting and cardioprotection: relation to adipose tissue dynamics and dietary fat intake.** Metabolism 2009; 58(6): 803-811.
103. WANG, Y. et al. **BMI Modulates the Effect of Thyroid Hormone on Lipid Profile in Euthyroid Adults.** Int J Endoc 2017.
104. WELTY, F.K. **How do elevated triglycerides and low HDL cholesterol affect inflammation and atherothrombosis?.** Curr Cardiol Rep 2013; 15(9): 400.

105. YAMADA, Y. et al. **Caloric Restriction and Healthy Life Span.** J Gerontol A Biol Sci 2017.
106. YENER, S. et al. **Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas and increased visceral fat accumulation during follow -up.** Clin Endocrinol 2017.
107. ZARRINPAR, A., CHAIX, A., PANDA, A. **Daily Eating Patterns and Their Impact on Health and Disease.** Trends Endocrinol Metab 2015; 27(2): 69-83.
108. ZHANG, M.; YANG, X. **Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases.** World J Gastroenterol 2016; 22: 40.