



ILACVN
Instituto Latino-Americano
de Ciências da Vida e
da Natureza

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO 2

**EFEITOS DO JEJUM INTERMITENTE 16/8 NO CONTROLE GLICÊMICO DE
ADULTOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 — UMA ANÁLISE
APROFUNDADA DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA (2020-2026): ANÁLISE DA
EVIDÊNCIA CIENTÍFICA E REVISÃO NARRATIVA**

ALYSSON ROBERTO ALVES GUIMARÃES

Foz do Iguaçu
2026



ILACVN
Instituto Latino-Americano
de Ciências da Vida e
da Natureza

**EFEITOS DO JEJUM INTERMITENTE 16/8 NO CONTROLE GLICÊMICO DE
ADULTOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 — UMA ANÁLISE
APROFUNDADA DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA (2020-2026): ANÁLISE DA
EVIDÊNCIA CIENTÍFICA E REVISÃO NARRATIVA**

ALYSSON ROBERTO ALVES GUIMARÃES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciência da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Flavio Luiz Tavares

Foz do Iguaçu

2026

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constitui uma das doenças metabólicas crônicas mais prevalentes do mundo contemporâneo, demandando estratégias terapêuticas eficazes, seguras e sustentáveis ao longo do tempo. Entre as abordagens dietéticas não farmacológicas emergentes, o jejum intermitente (JI), particularmente no formato de restrição temporal 16/8 (dezesesseis horas de jejum e oito horas de janela alimentar), tem acumulado evidências consistentes de benefício clínico. Esta revisão narrativa teve como objetivo sintetizar, de forma aprofundada, o corpo de evidências científicas publicado entre 2020 e 2026 acerca dos efeitos do protocolo 16/8 sobre o controle glicêmico, a composição corporal, a sensibilidade à insulina e a segurança farmacológica de adultos com DM2. Foi conduzido um levantamento bibliográfico extenso nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Cochrane Library e Web of Science, com seleção de ensaios clínicos randomizados (RCTs), estudos crossover e meta-análises. Ao todo, foram incorporados mais de vinte estudos primários e revisões sistemáticas, ampliando substancialmente o corpo de evidência analisado em relação a versões preliminares deste trabalho. Os resultados indicam, de forma consistente, que o protocolo 16/8 promove reduções clinicamente relevantes na hemoglobina glicada (HbA1c) e na glicemia de jejum, com magnitude comparável — e em alguns cenários superior — à obtida com a restrição calórica contínua (RCC), além de ampliar o tempo em faixa glicêmica normal (time in range). A perda de peso, sobretudo da adiposidade visceral, figura como o principal determinante da melhora metabólica, mas mecanismos independentes de sensibilização à insulina, mediados pelas vias AMPK/SIRT1, PI3K/Akt e pela translocação de GLUT4, também foram documentados, assim como o papel sinalizador do β -hidroxibutirato. A adesão ao protocolo é elevada e sua segurança é considerada satisfatória sob supervisão médica, com atenção especial ao ajuste proativo de insulina e sulfonilureias. Conclui-se que o JI 16/8 representa uma ferramenta terapêutica viável, eficaz e bem tolerada para o manejo do DM2, sendo a individualização do protocolo, a atenção à crononutrição e o acompanhamento farmacológico rigoroso elementos fundamentais para a otimização dos desfechos clínicos.

Palavras-chave: Jejum Intermitente; Diabetes Mellitus Tipo 2; Controle Glicêmico; HbA1c; Restrição Temporal Alimentar; Crononutrição; 16/8.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 REFERENCIAL TEÓRICO	09
2.1 Epidemiologia e fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2	09
2.2 Fundamentos do jejum intermitente e do protocolo 16/8	10
2.3 Mecanismos moleculares e celulares	10
2.4 Evidências clínicas: HbA1c e glicemia de jejum	13
2.5 Composição corporal e sensibilidade à insulina	16
2.6 Crononutrição: eTRF versus ITRF	16
2.7 Jejum intermitente versus restrição calórica contínua	17
2.8 Segurança farmacológica e ajuste medicamentoso	18
2.9 Adesão, viabilidade e qualidade de vida	19
2.10 Efeitos cardiometabólicos e inflamatórios adicionais	20
3 JUSTIFICATIVA.....	21
4 OBJETIVO.....	23
5 MÉTODO	24
6 RESULTADOS	27
6.1 Perfil geral dos estudos incluídos	27
6.2 Resultados sobre HbA1c	27
6.3 Resultados sobre glicemia de jejum e tempo em faixa (TIR)	29
6.4 Resultados sobre peso corporal e composição corporal	29
6.5 Resultados sobre crononutrição	30
6.6 Resultados sobre segurança e eventos adversos	30
6.7 Resultados sobre adesão	31
6.8 Síntese comparativa entre diferentes protocolos de jejum intermitente ...	31
7 DISCUSSÃO	33
7.1 Interpretação dos achados sobre controle glicêmico	33

7.2 Perda de peso versus mecanismos independentes: uma falsa dicotomia? .	34
7.3 O papel ainda subexplorado da crononutrição	35
7.4 Jejum intermitente 16/8 frente a outras estratégias dietéticas	36
7.5 Segurança e aplicabilidade em contextos de recursos limitados	36
7.6 Confronto com diretrizes clínicas vigentes	37
7.7 Limitações do corpo de evidências atual	37
7.8 Aspectos psicossociais e sustentabilidade comportamental da adesão ..	38
7.9 Síntese integrativa e força da evidência	39
8 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI. Segundo dados do Atlas do Diabetes da International Diabetes Federation, a doença já acomete centenas de milhões de adultos em todo o mundo, com projeções de crescimento contínuo nas próximas décadas em razão do envelhecimento populacional, da urbanização e da elevação nas taxas de obesidade [14]. No cenário nacional, o Atlas do Diabetes no Brasil, publicado pela Sociedade Brasileira de Diabetes, reforça que o país figura entre as nações com maior número absoluto de pessoas vivendo com a doença, o que impõe pressão crescente sobre os sistemas de saúde e evidencia a urgência de estratégias terapêuticas custo-efetivas [13].

Do ponto de vista fisiopatológico, o DM2 caracteriza-se por um estado de resistência à insulina nos tecidos periférico, hepático e muscular, associado a uma disfunção progressiva das células beta pancreáticas e a uma produção hepática de glicose inadequadamente elevada. Esse quadro é agravado por fatores ambientais e comportamentais, notadamente o excesso de peso, o sedentarismo e os padrões alimentares hipercalóricos e hiperfracionados, característicos das sociedades contemporâneas. Nesse contexto, o tratamento do DM2 não farmacológico apoia-se historicamente na restrição calórica contínua (RCC), estratégia que, apesar de eficaz em ensaios controlados de curto prazo, esbarra em taxas elevadas de abandono e recidiva de peso a médio e longo prazo, o que compromete a sustentabilidade dos resultados metabólicos alcançados.

Diante dessas limitações, o jejum intermitente (JI) tem emergido, na última década, como uma alternativa dietética de crescente interesse científico e clínico. Entre os diferentes protocolos de JI — que incluem o jejum em dias alternados, o protocolo 5:2 e diversas variações de restrição temporal alimentar (time-restricted eating, TRE) —, o esquema 16/8, que combina dezesseis horas de jejum com uma janela alimentar de oito horas, destaca-se pela sua simplicidade operacional e pela relativa facilidade de incorporação à rotina do paciente. Diferentemente da RCC, que exige contagem calórica sistemática, o protocolo 16/8 concentra-se primariamente na temporalidade da ingestão alimentar, o que parece favorecer a adesão em estudos de intervenção prolongada.

A relevância científica do tema reside, sobretudo, em um debate ainda não plenamente resolvido: seria o benefício metabólico do JI 16/8 decorrente, exclusivamente, do déficit calórico espontâneo associado à redução da janela alimentar, ou existiriam mecanismos

independentes da perda ponderal, relacionados à ressincronização dos ritmos circadianos periféricos e à ativação de vias moleculares específicas, como a AMPK, a SIRT1 e a sinalização mediada pelo β -hidroxibutirato? Estudos recentes de monitoramento contínuo de glicose (CGM) têm permitido investigar essa questão com maior granularidade temporal, revelando efeitos sobre a variabilidade glicêmica que transcendem a simples redução de peso corporal.

Outro eixo de investigação relevante refere-se à crononutrição, isto é, ao papel do horário em que a janela alimentar é posicionada ao longo do dia. Evidências crescentes sugerem que a alimentação concentrada no período matutino (early time-restricted eating, eTRF) pode oferecer vantagens metabólicas superiores às da alimentação concentrada no período vespertino ou noturno (late time-restricted eating, lTRF), possivelmente em decorrência da maior sensibilidade insulínica fisiológica nas primeiras horas do dia e da interação entre a ingestão alimentar e a secreção de hormônios como o cortisol e a melatonina.

Do ponto de vista da segurança clínica, a introdução do JI 16/8 em pacientes com DM2 não é isenta de riscos, sobretudo naqueles em uso de insulina, sulfonilureias ou outros secretagogos de insulina, para os quais o prolongamento do período de jejum pode elevar substancialmente o risco de hipoglicemia. Esse aspecto reforça a necessidade de que a prescrição do protocolo seja sempre acompanhada de supervisão médica qualificada, com ajuste proativo das doses medicamentosas e educação estruturada do paciente quanto ao reconhecimento e ao manejo de eventuais episódios hipoglicêmicos.

Do ponto de vista da estrutura deste trabalho, optou-se, em relação a versões preliminares desta revisão, por separar explicitamente a apresentação dos achados (Resultados, seção 4) de sua interpretação crítica (Discussão, seção 5) — opção metodológica que, embora menos comum em revisões narrativas mais sucintas, mostrou-se adequada diante da ampliação substancial do corpo de evidências analisado, permitindo ao leitor acessar de forma mais direta e sistematizada os dados numéricos extraídos de cada estudo, antes de se deparar com sua análise crítica e contextualização mais aprofundada.

Diante do exposto, esta revisão narrativa tem como objetivo geral sintetizar, de forma ampla e criticamente contextualizada, as evidências científicas de maior robustez metodológica publicadas entre 2020 e 2026 sobre os efeitos do protocolo de jejum intermitente 16/8 no controle glicêmico de adultos com DM2. Como objetivos específicos,

pretende-se: (i) analisar o impacto do protocolo sobre marcadores glicêmicos centrais, como HbA1c, glicemia de jejum e tempo em faixa terapêutica; (ii) discutir os mecanismos moleculares e celulares subjacentes aos efeitos observados; (iii) comparar a eficácia do JI 16/8 com a da restrição calórica contínua; (iv) examinar o papel da crononutrição na modulação dos desfechos metabólicos; e (v) avaliar a segurança farmacológica do protocolo, com ênfase nas classes medicamentosas associadas a maior risco de hipoglicemia. Espera-se, com isso, fornecer subsídios atualizados e clinicamente aplicáveis para a prática médica e para o direcionamento de futuras investigações na área.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia e fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2

O DM2 corresponde a mais de 90% dos casos de diabetes mellitus diagnosticados globalmente, sendo fortemente associado à obesidade, ao envelhecimento e a fatores genéticos e epigenéticos. De acordo com a International Diabetes Federation, a prevalência global da doença tem crescido de forma acelerada nas últimas décadas, impulsionada pela transição nutricional, pela urbanização e pela redução dos níveis de atividade física em escala populacional [14]. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Diabetes estima que o país já figure entre as nações com maior número absoluto de casos, com tendência de crescimento sustentado nas próximas décadas, o que reforça a relevância epidemiológica do tema e a necessidade de estratégias terapêuticas escaláveis e de baixo custo [13].

Fisiopatologicamente, o DM2 resulta da interação entre resistência periférica à ação da insulina — nos tecidos muscular, hepático e adiposo — e disfunção progressiva das células beta pancreáticas, que se tornam incapazes de compensar adequadamente a demanda insulínica aumentada. Esse processo é acompanhado por elevação da produção hepática de glicose, redução da captação periférica de glicose mediada por GLUT4 e inflamação crônica de baixo grau, sobretudo no tecido adiposo visceral, que contribui para a perpetuação do estado de resistência insulínica por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias e ácidos graxos livres.

Nesse cenário, intervenções capazes de reduzir a adiposidade visceral e de restaurar, ainda que parcialmente, a sensibilidade tecidual à insulina assumem papel central no manejo

da doença, sendo a modificação do padrão alimentar um dos pilares terapêuticos de primeira linha, ao lado da atividade física regular e, quando necessário, da farmacoterapia.

2.2 Fundamentos do jejum intermitente e do protocolo 16/8

O jejum intermitente compreende um conjunto heterogêneo de estratégias alimentares caracterizadas pela alternância entre períodos de ingestão calórica e períodos de restrição total ou parcial de alimentos. Entre os protocolos mais estudados destacam-se o jejum em dias alternados (alternate-day fasting), o protocolo 5:2 (cinco dias de alimentação habitual e dois dias de restrição calórica intensa por semana) e a restrição temporal alimentar (time-restricted eating, TRE), da qual o protocolo 16/8 constitui a variante mais amplamente investigada na população com DM2.

No protocolo 16/8, o indivíduo concentra toda a ingestão calórica diária em uma janela de oito horas, permanecendo em jejum — com permissão para ingestão de água, chá e café sem adição de açúcar ou laticínios — durante as dezesseis horas remanescentes. Essa abordagem distingue-se da RCC por não exigir, necessariamente, contagem calórica explícita, ainda que, na prática clínica, a redução espontânea da ingestão energética seja um achado consistente nos estudos de intervenção, uma vez que a compressão do período alimentar tende a reduzir naturalmente o número de refeições e lanches realizados ao longo do dia.

Do ponto de vista evolutivo, tem sido proposto que o padrão alimentar humano contemporâneo — caracterizado por três a seis episódios de ingestão diários, frequentemente estendidos por doze horas ou mais — representa um desvio relativamente recente em relação a padrões ancestrais de disponibilidade intermitente de alimentos, mantendo o organismo em um estado anabólico pós-prandial quase constante, com níveis cronicamente elevados de insulina e supressão sustentada da produção de corpos cetônicos. O JI 16/8 buscaria, assim, restaurar um padrão de alternância metabólica entre os estados alimentado e jejuado, permitindo a expressão de vias de sinalização celular que permanecem, em grande medida, suprimidas sob os padrões alimentares hiperfracionados típicos das sociedades industrializadas.

2.3 Mecanismos moleculares e celulares

Os efeitos metabólicos do JI 16/8 são mediados por um conjunto complexo e interligado de vias moleculares, cuja ativação decorre da depleção progressiva das reservas de glicogênio hepático durante o período de jejum prolongado. À medida que os níveis

circulantes de glicose e insulina declinam, observa-se elevação da razão AMP/ATP intracelular, o que ativa a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), sensor energético central da célula. A ativação da AMPK promove, por sua vez, a estabilização da sirtuína 1 (SIRT1), uma desacetilase dependente de NAD⁺ que atua na regulação de genes relacionados ao metabolismo energético e à maquinaria do relógio circadiano periférico, incluindo os complexos Clock: Bmal1 e a proteína Per2, contribuindo para a ressincronização dos ritmos metabólicos hepáticos, musculares e adiposos.

Paralelamente, a redução da disponibilidade de glicose e a queda dos níveis de insulina e do fator de crescimento IGF-1 promovem inibição da via mTOR (mechanistic target of rapamycin), favorecendo a ativação da autofagia — processo catabólico responsável pela degradação e reciclagem de organelas e proteínas danificadas. A autofagia tem sido associada, na literatura, à redução do estresse oxidativo, à preservação da função mitocondrial e à melhora da homeostase celular, com potencial relevância para a preservação da função das células beta pancreáticas ao longo do tempo.

Um dos aspectos mais estudados do JI reside na chamada mudança metabólica (metabolic switch): à medida que as reservas hepáticas de glicogênio se esgotam, o organismo passa a depender preferencialmente da oxidação de ácidos graxos como fonte energética, processo que gera acetil-CoA em quantidade superior à capacidade de processamento do ciclo do ácido tricarboxílico, promovendo a formação hepática de corpos cetônicos — principalmente o β -hidroxibutirato (BHB) e o acetoacetato. O BHB não atua apenas como substrato energético alternativo para tecidos periféricos, incluindo o músculo esquelético e o sistema nervoso central, mas também como molécula sinalizadora, com propriedades de inibição de histona desacetilases (HDACs), modulação da expressão gênica, redução da inflamação e efeitos vasodilatadores mediados por autofagia endotelial.

No que se refere especificamente à sensibilidade à insulina, estudos experimentais e clínicos apontam para a ativação da via PI3K/Akt em resposta ao jejum intermitente, a qual facilita a translocação de transportadores de glicose GLUT4 para a membrana plasmática de células musculares esqueléticas, aumentando a captação periférica de glicose de maneira parcialmente independente da perda ponderal. Esse mecanismo é particularmente relevante em pacientes com DM2, nos quais a resistência insulínica basal compromete a resposta fisiológica normal a esse sinal.

Em conjunto, esses mecanismos — ativação da AMPK e da SIRT1, inibição da via mTOR com estímulo à autofagia, produção de corpos cetônicos com efeito sinalizador via BHB, e ativação da via PI3K/Akt/GLUT4 — fornecem uma base fisiopatológica robusta para os benefícios clínicos observados nos ensaios de intervenção com o protocolo 16/8, sugerindo que parte relevante do efeito metabólico transcende a simples restrição calórica.

2.4 Evidências clínicas: HbA1c e glicemia de jejum

A literatura publicada entre 2020 e 2026 converge, de forma consistente, para a eficácia do protocolo 16/8 na redução dos marcadores glicêmicos centrais em pacientes com DM2, embora com heterogeneidade relevante quanto à magnitude dos efeitos observados entre os diferentes estudos.

No ensaio clínico randomizado conduzido por Sukkriang e Buranapin (2024), comparando os protocolos 16:8 e 14:10 a um grupo controle, observaram-se melhorias significativas nos parâmetros glicêmicos e na redução ponderal em pacientes obesos com DM2, reforçando a viabilidade do formato 16/8 mesmo em comparação com janelas alimentares ligeiramente mais amplas [1]. De forma semelhante, o estudo pioneiro de Che et al. (2021), com desenho randomizado controlado envolvendo 120 pacientes com sobrepeso e DM2, submetidos a um regime de dez horas de alimentação livre (das 8h às 18h) por doze semanas, demonstrou reduções médias de HbA1c da ordem de -1,54% e de peso corporal de aproximadamente -2,98 kg no grupo de intervenção em relação ao grupo controle, com significância estatística robusta ($p < 0,001$) [3].

O ensaio clínico randomizado de Pavlou et al. (2023), publicado no JAMA Network Open, avaliou de forma direta o protocolo de oito horas (alimentação restrita ao período das 12h às 20h, sem contagem calórica) frente à restrição calórica contínua de 25% e a um grupo controle, em uma coorte de 75 pacientes com obesidade e DM2 acompanhados por seis meses. Os resultados evidenciaram redução de peso corporal significativamente maior no grupo de restrição temporal (-3,56%) em relação ao controle, enquanto a redução observada no grupo de RCC (-1,78%) não atingiu significância estatística. Quanto à HbA1c, ambos os grupos de intervenção apresentaram reduções clinicamente relevantes e estatisticamente semelhantes entre si — -0,91% no grupo de restrição temporal e -0,94% no grupo de RCC —, sem diferença estatisticamente significativa entre as duas abordagens [2]. Esse achado é particularmente importante para a discussão sobre a superioridade (ou equivalência) do JI em relação à RCC, tema retomado na seção 3.7 desta revisão.

Outro estudo relevante, conduzido por Parr et al. (2023) e publicado no Diabetes Research and Clinical Practice, investigou os efeitos do protocolo de restrição temporal sobre medidas diárias de controle glicêmico obtidas por monitoramento contínuo de glicose (CGM), demonstrando reduções significativas na área sob a curva glicêmica pós-prandial de uma e duas horas em comparação ao grupo controle, sugerindo que o JI 16/8 atenua tanto a

magnitude quanto a velocidade de elevação da glicemia após as refeições [15]. Em estudo posterior, Parr et al. (2024) compararam diretamente a restrição temporal alimentar (janela das 10h às 19h) a um programa de orientação dietética individualizada conduzida por nutricionista, ao longo de seis meses, em 51 pacientes com DM2 e sobrepeso ou obesidade. Os resultados demonstraram melhora comparável da HbA1c em ambos os grupos, reforçando o protocolo 16/8 como estratégia dietética alternativa viável, sobretudo em contextos de saúde pública nos quais o acompanhamento nutricional intensivo não está amplamente disponível [8].

O estudo crossover randomizado de Andriessen et al. (2022), publicado na revista *Diabetologia*, investigou de forma pormenorizada os efeitos de três semanas de restrição temporal alimentar sobre a homeostase glicêmica em adultos com DM2, utilizando CGM contínuo. Os resultados demonstraram aumento do tempo em faixa normoglicêmica (de 12,2 para 15,1 horas por dia) e redução da glicemia de jejum (de 8,6 para 7,6 mmol/L) e da glicemia de 24 horas, ainda que sem alteração estatisticamente significativa da sensibilidade insulínica avaliada por clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico, sugerindo que parte dos benefícios glicêmicos do protocolo pode ocorrer por vias distintas da sensibilização insulínica clássica, possivelmente relacionadas à depleção do glicogênio hepático e à redução da produção hepática de glicose [16].

Em população com pré-diabetes (glicemia de jejum alterada), o ensaio clínico de Suthutvoravut et al. (2023), conduzido na Tailândia, associou a restrição temporal alimentar a uma intervenção de economia comportamental, observando reduções significativas na glicemia de jejum, na HbA1c e em fatores de risco cardiometabólico ao final de doze semanas de acompanhamento, o que reforça o potencial do protocolo também como estratégia preventiva em estágios pré-clínicos da doença [17]. Mais recentemente, o estudo TREx, conduzido por Bravo-Garcia et al. (2025), avaliou os efeitos combinados da restrição temporal alimentar e do exercício físico sobre o controle glicêmico de curto prazo em pacientes com DM2, fornecendo evidências adicionais sobre possíveis efeitos sinérgicos entre intervenção dietética e atividade física estruturada [18].

No âmbito das meta-análises, o trabalho de Al Qudah et al. (2026), com foco em pacientes insulino-dependentes, reportou reduções médias de HbA1c de até -1,85%, evidenciando que o protocolo 16/8 pode produzir benefícios expressivos mesmo em subgrupos farmacologicamente mais complexos, desde que sob monitoramento adequado

[10]. Já a revisão sistemática em rede de Xiaoyu, Yuxin e Li (2024) comparou diferentes regimes de jejum intermitente — incluindo o protocolo 16/8, o 5:2 e o jejum em dias alternados — em pacientes com DM2, situando o protocolo 16/8 entre as estratégias com melhor relação entre eficácia glicêmica e viabilidade prática de adesão [5]. Wong, Chan e Woo (2025), em revisão sistemática com meta-análise publicada na *Nutrition Reviews*, corroboram esses achados ao demonstrar melhora tanto do metabolismo glicêmico quanto do perfil lipídico associada à restrição temporal de oito horas [6].

Uma contribuição metodologicamente relevante para a consolidação dessas evidências foi oferecida pela meta-análise de Nam et al. (2025), publicada no *International Journal of Molecular Sciences*, que reuniu oito ensaios clínicos randomizados com desenho crossover, totalizando 312 participantes com DM2 ou glicemia de jejum alterada. Os autores demonstraram, com significância estatística elevada, redução da glicemia de jejum (diferença média de -0,74 mmol/L; IC95%: -1,13 a -0,36), redução da HbA1c (diferença média de -0,11%; IC95%: -0,15 a -0,07) e aumento expressivo do tempo em faixa normoglicêmica (diferença média de +10,51%; IC95%: 6,81 a 14,21), sendo este último desfecho o que apresentou maior consistência entre os estudos, sem heterogeneidade estatística relevante ($I^2 = 0\%$) [19]. Os autores destacam ainda que o tempo em faixa (time in range) tem sido reconhecido pela American Diabetes Association como métrica complementar relevante ao HbA1c no acompanhamento de pacientes que utilizam CGM, havendo evidência de associação entre reduções no tempo em faixa e aumento do risco de progressão de retinopatia e de microalbuminúria, o que confere relevância clínica adicional aos achados sobre estabilidade glicêmica associados ao JI 16/8 [19].

Em conjunto, o corpo de evidências disponível sustenta, de forma consistente — embora não uniforme —, que o protocolo 16/8 promove benefícios glicêmicos clinicamente relevantes em adultos com DM2, com reduções de HbA1c que variam, conforme o estudo e a duração do acompanhamento, entre aproximadamente -0,1% e -1,85%, além de melhora expressiva da estabilidade glicêmica ao longo das 24 horas do dia.

2.5 Composição corporal e sensibilidade à insulina

Um dos debates mais persistentes na literatura sobre jejum intermitente refere-se à origem da melhora metabólica observada: seria ela consequência direta da restrição temporal em si, ou meramente um reflexo da perda ponderal e da redução calórica espontânea associada à compressão da janela alimentar? As evidências mais recentes sugerem um modelo sinérgico, no qual ambos os componentes contribuem de forma complementar.

O estudo de Manoogian et al. (2022), publicado na *Cell Metabolism*, investigou os efeitos combinados da restrição temporal alimentar e do treinamento físico sobre a HbA1c e a composição corporal em mulheres com sobrepeso ou obesidade, demonstrando melhora significativa de ambos os desfechos, com sugestão de efeito aditivo entre a intervenção dietética e o exercício estruturado [20]. Já o estudo de Cienfuegos et al. (2020), também na *Cell Metabolism*, comparou diretamente janelas de restrição temporal de quatro e seis horas em adultos com obesidade, verificando reduções significativas de peso corporal e de marcadores cardiometabólicos em ambos os protocolos, com tolerabilidade satisfatória mesmo nas janelas alimentares mais restritas [21].

Embora a perda de peso — sobretudo da adiposidade visceral — permaneça como o principal motor da melhora da sensibilidade insulínica nesses estudos, há evidências de que o JI 16/8 module a sinalização celular de forma parcialmente independente da redução ponderal, notadamente por meio da já mencionada ativação da via PI3K/Akt e da translocação de GLUT4 para a membrana do músculo esquelético, o que amplia a captação periférica de glicose mesmo diante de graus variáveis de resistência insulínica basal [11]. Esse aspecto é reforçado pelos achados de Andriessen et al. (2022), nos quais melhorias na homeostase glicêmica ocorreram sem alteração estatisticamente significativa da sensibilidade insulínica medida por clamp, sugerindo a existência de mecanismos hepáticos e de depleção de glicogênio atuando de forma paralela à via clássica de sensibilização periférica [16].

2.6 Crononutrição: eTRF versus lTRF

Um diferencial de crescente relevância acadêmica na literatura recente refere-se ao posicionamento temporal da janela alimentar ao longo do dia — campo de estudo conhecido como crononutrição. Distingue-se, nesse contexto, a restrição temporal alimentar precoce (early time-restricted feeding, eTRF), na qual a janela de ingestão concentra-se nas primeiras horas do dia (por exemplo, entre 8h e 16h), da restrição temporal tardia (late time-restricted

feeding, ITRF), na qual a alimentação ocorre em horários mais avançados (por exemplo, entre 12h e 20h, ou mesmo período noturno).

O estudo de Tricò et al. (2024) evidenciou que a eTRF, ao alinhar a ingestão de carboidratos com o período de maior sensibilidade insulínica fisiológica — tipicamente observada no período matutino —, otimiza a tolerância à glicose e favorece a utilização de gordura como substrato energético, quando comparada a uma dieta convencional com restrição energética equivalente [4]. Esse alinhamento circadiano parece relacionar-se à flutuação natural dos níveis de melatonina e cortisol ao longo do dia: a melatonina, cuja secreção se inicia aproximadamente três horas antes do horário habitual de sono e permanece elevada por cerca de uma hora após o despertar, está associada a menor liberação de insulina quando a ingestão alimentar ocorre durante sua vigência, resultando em maior excursão glicêmica pós-prandial nesses períodos. Paralelamente, o cortisol, com pico fisiológico nas primeiras horas da manhã, favorece a gliconeogênese hepática e pode interagir de forma complexa com a ingestão alimentar matinal.

Em contrapartida, a restrição alimentar tardia (ITRF), ao concentrar a ingestão em períodos de menor sensibilidade insulínica fisiológica, pode não conferir os mesmos benefícios metabólicos observados com a eTRF, sendo inclusive apontada, em alguns contextos, como potencialmente menos vantajosa em indivíduos com disfunção circadiana preexistente, como trabalhadores em regime de turnos noturnos. Essa distinção reveste-se de importância prática relevante, uma vez que muitos protocolos de restrição temporal empregados na literatura — e frequentemente adotados espontaneamente pelos pacientes — posicionam a janela alimentar no período vespertino ou noturno, por razões de conveniência social e laboral, o que pode atenuar parte do benefício metabólico potencialmente alcançável com o protocolo 16/8.

2.7 Jejum intermitente versus restrição calórica contínua (RCC)

A comparação direta entre o JI 16/8 e a RCC constitui um dos pontos de maior controvérsia na literatura. Como discutido na seção 3.4, o ensaio clínico de Pavlou et al. (2023) demonstrou vantagem estatisticamente significativa da restrição temporal sobre a RCC exclusivamente para o desfecho de perda de peso corporal em relação ao grupo controle — uma vez que, isoladamente, a RCC não atingiu significância estatística nesse comparativo —, ao passo que, para a HbA1c, ambas as abordagens produziram reduções clinicamente relevantes e estatisticamente equivalentes entre si [2]. Esse achado ilustra um padrão

recorrente na literatura: quando o déficit calórico total é equiparado entre os grupos de comparação, os resultados em termos de controle glicêmico tendem a convergir, sugerindo que grande parte do benefício do JI 16/8 sobre a HbA1c decorra do déficit energético que ele induz de forma relativamente espontânea, sem necessidade de contagem calórica explícita.

Por outro lado, a vantagem prática do protocolo 16/8 reside justamente na sua maior simplicidade de implementação e no potencial de melhor adesão a médio e longo prazo, uma vez que dispensa o monitoramento calórico constante exigido pela RCC — fator frequentemente apontado como barreira central à manutenção de qualquer intervenção dietética ao longo do tempo. A revisão de de Cabo e Mattson (2019), amplamente referenciada na literatura sobre jejum intermitente, argumenta que os efeitos do JI sobre a saúde metabólica podem, em parte, superar os da simples restrição calórica em virtude da ativação de vias de resposta ao estresse celular (hormese), incluindo a mudança metabólica para a oxidação de ácidos graxos e a produção de corpos cetônicos, processos que não são necessariamente replicados por uma dieta hipocalórica contínua sem período de jejum prolongado [22]. Ainda assim, a heterogeneidade metodológica entre os estudos — variando quanto à duração do acompanhamento, ao grau de controle sobre a ingestão calórica total e às características basais da população estudada (tempo de diagnóstico do DM2, presença de comorbidades, uso concomitante de medicações hipoglicemiantes) — impõe cautela na afirmação categórica de superioridade de uma abordagem sobre a outra.

2.8 Segurança farmacológica e ajuste medicamentoso

A segurança do protocolo 16/8 em pacientes com DM2 depende criticamente da classe medicamentosa em uso, sendo fundamental que a prescrição da intervenção seja sempre acompanhada de reavaliação farmacológica individualizada. De forma geral, a literatura classifica os antidiabéticos orais e injetáveis em duas categorias quanto ao risco de hipoglicemia durante o período de jejum prolongado: agentes de baixo risco — como a metformina, os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), as tiazolidinedionas, os agonistas do receptor de GLP-1 e os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), estes últimos exigindo atenção especial à hidratação adequada em razão do risco de depleção volêmica — e agentes de alto risco, notadamente a insulina (basal e prandial) e as sulfonilureias, incluindo os secretagogos de ação curta da classe das meglitinidas.

Nos pacientes em uso de insulina basal, doses habituais tendem a não exigir ajuste substancial durante o período de jejum, desde que não excessivas, ao passo que a insulina

prandial ou os análogos de ação rápida devem ter sua administração ajustada ao novo horário e à quantidade de carboidratos previstos para a janela alimentar. Insulinas pré-misturadas (combinações fixas de ação intermediária e rápida) representam desafio adicional nesse contexto, por não permitirem ajuste independente de seus componentes, sendo frequentemente recomendada sua substituição por esquemas basal-bolus mais flexíveis nos pacientes que optam por adotar o protocolo de restrição temporal.

Quanto às sulfonilureias, a literatura recomenda redução proativa da dose ou reposicionamento da maior parte da dosagem para o horário da última refeição do dia, dado o risco de hipoglicemia noturna durante o período prolongado de jejum. A avaliação da meia-vida farmacológica de cada agente é essencial nesse processo: sulfonilureias de ação mais prolongada podem exigir suspensão antecipada em até 24 a 36 horas antes do início do jejum, ao passo que os secretagogos de ação curta, como a nateglinida e a repaglinida, devem simplesmente ser omitidos nas refeições que não venham a ocorrer.

Revisões voltadas à segurança clínica do jejum em pacientes com diabetes reforçam que a monitorização glicêmica deve ser intensificada durante o período de adaptação ao protocolo, podendo chegar a aferições a cada duas horas em pacientes de maior risco, com redução gradual da frequência de monitoramento à medida que a estabilidade glicêmica é confirmada. A educação estruturada do paciente quanto ao reconhecimento precoce dos sintomas de hipoglicemia — tremores, sudorese, taquicardia, confusão mental — e quanto à existência de um plano de ação imediato para sua correção constitui pilar fundamental da segurança clínica do protocolo, sendo recomendável que as orientações sejam fornecidas por escrito ao paciente, de modo a evitar equívocos de interpretação [10].

Revisões específicas sobre a viabilidade da restrição temporal alimentar em pacientes com DM2 têm apontado ausência de eventos adversos graves associados diretamente ao protocolo, quando adequadamente supervisionado, reforçando seu perfil de segurança satisfatório mesmo em populações farmacologicamente mais complexas, desde que respeitados os princípios de ajuste medicamentoso individualizado descritos acima.

2.9 Adesão, viabilidade e qualidade de vida

Um dos argumentos centrais em favor do protocolo 16/8 na prática clínica refere-se à sua maior viabilidade de adesão a médio e longo prazo, quando comparado a estratégias que exigem monitoramento calórico constante. No ensaio de Pavlou et al. (2023), os participantes

do grupo de restrição temporal mantiveram adesão à janela alimentar prescrita em média 6,1 dos 7 dias da semana ao longo de seis meses de acompanhamento, patamar superior ao observado no grupo de RCC, no qual 68% dos participantes relataram adesão às metas calóricas prescritas [2].

O estudo de Termannsen et al. (2025), conduzido no contexto do projeto RESET2, avaliou especificamente a viabilidade da restrição temporal alimentar em pacientes com DM2 de maior complexidade clínica, incluindo indivíduos com múltiplas comorbidades e uso de esquemas farmacológicos complexos, concluindo que a intervenção é factível também nesse subgrupo, desde que acompanhada de suporte estruturado por equipe multiprofissional [9]. Esses achados são reforçados pela percepção subjetiva de simplicidade relatada pelos participantes de diversos estudos, que descrevem o protocolo 16/8 como mais compatível com a rotina social e laboral do que dietas que exigem pesagem e contagem constante de alimentos, ainda que aspectos como eventos sociais envolvendo refeições fora da janela alimentar permaneçam como desafios pontuais à manutenção da adesão em determinados contextos.

2.10 Efeitos cardiometabólicos e inflamatórios adicionais

Para além dos desfechos glicêmicos centrais discutidos nas seções anteriores, um corpo crescente de evidências tem investigado os efeitos do jejum intermitente sobre outros marcadores de risco cardiometabólico relevantes para a população com DM2, na qual a doença cardiovascular representa a principal causa de morbimortalidade a longo prazo. A revisão sistemática com meta-análise de Yi et al. (2025), embora conduzida predominantemente em população não diabética, avaliou os efeitos da restrição temporal alimentar sem restrição calórica intencional sobre a pressão arterial e o perfil cardiometabólico geral, fornecendo subsídios relevantes sobre mecanismos potencialmente extensíveis à população com DM2, incluindo melhora do perfil lipídico e redução discreta, porém consistente, da pressão arterial sistólica em subgrupos de participantes com hipertensão arterial associada [11].

Do ponto de vista inflamatório, tem sido investigado o papel do jejum intermitente sobre marcadores de inflamação crônica de baixo grau, como a proteína C-reativa e diversas citocinas pró-inflamatórias, hipoteticamente relevantes na fisiopatologia da resistência insulínica associada à obesidade visceral. Embora estudos de maior duração — como o desenvolvido por Lin et al., com acompanhamento de doze meses comparando restrição

temporal alimentar e restrição calórica contínua quanto a marcadores inflamatórios em adultos com obesidade — sugeriram tendência de melhora sustentada desses marcadores ao longo do tempo, a maioria dos estudos conduzidos especificamente em população com DM2 avaliou esses desfechos apenas como análises exploratórias secundárias, não configurando ainda um corpo de evidência robusto o suficiente para recomendações clínicas específicas quanto ao impacto do protocolo 16/8 sobre a inflamação sistêmica nessa população.

Adicionalmente, tem sido levantada a hipótese de que os benefícios do jejum intermitente sobre a esteatose hepática associada ao DM2 — condição de prevalência elevada e frequentemente subdiagnosticada nessa população — possam decorrer tanto da redução do conteúdo de gordura hepática associada à perda de peso quanto de efeitos diretos da mudança metabólica e da produção de corpos cetônicos sobre o metabolismo lipídico hepatocelular, discutidos na seção 3.3. Embora estudos de imagem hepática (ressonância magnética ou elastografia) especificamente voltados ao protocolo 16/8 em população com DM2 ainda sejam escassos, essa linha de investigação representa fronteira promissora para a compreensão integral dos benefícios metabólicos do protocolo, para além do controle glicêmico estritamente considerado.

3 JUSTIFICATIVA

A relevância científica do tema reside, sobretudo, em um debate ainda não plenamente resolvido: seria o benefício metabólico do JI 16/8 decorrente, exclusivamente, do déficit calórico espontâneo associado à redução da janela alimentar, ou existiriam mecanismos independentes da perda ponderal, relacionados à ressincronização dos ritmos circadianos periféricos e à ativação de vias moleculares específicas, como a AMPK, a SIRT1 e a sinalização mediada pelo β -hidroxibutirato? Estudos recentes de monitoramento contínuo de glicose (CGM) têm permitido investigar essa questão com maior granularidade temporal, revelando efeitos sobre a variabilidade glicêmica que transcendem a simples redução de peso corporal. Trata-se, portanto, de uma lacuna conceitual que justifica a síntese crítica das

evidências mais recentes, capaz de esclarecer em que medida os dois mecanismos coexistem e se complementam.

Outro eixo de investigação relevante refere-se à crononutrição, isto é, ao papel do horário em que a janela alimentar é posicionada ao longo do dia. Evidências crescentes sugerem que a alimentação concentrada no período matutino (early time-restricted eating, eTRF) pode oferecer vantagens metabólicas superiores às da alimentação concentrada no período vespertino ou noturno (late time-restricted eating, lTRF), possivelmente em decorrência da maior sensibilidade insulínica fisiológica nas primeiras horas do dia e da interação entre a ingestão alimentar e a secreção de hormônios como o cortisol e a melatonina. A ausência de consolidação clara desse aspecto na literatura clínica reforça a necessidade de uma revisão que situe explicitamente essa lacuna, de modo a orientar tanto a prática clínica quanto a agenda de pesquisas futuras.

Do ponto de vista da segurança clínica, a introdução do JI 16/8 em pacientes com DM2 não é isenta de riscos, sobretudo naqueles em uso de insulina, sulfonilureias ou outros secretagogos de insulina, para os quais o prolongamento do período de jejum pode elevar substancialmente o risco de hipoglicemia. Esse aspecto reforça a necessidade de que a prescrição do protocolo seja sempre acompanhada de supervisão médica qualificada, com ajuste proativo das doses medicamentosas e educação estruturada do paciente quanto ao reconhecimento e ao manejo de eventuais episódios hipoglicêmicos. Justifica-se, assim, uma revisão que não apenas sintetize a eficácia glicêmica do protocolo, mas que também sistematize, de forma criteriosa, as evidências disponíveis sobre sua segurança farmacológica, fornecendo subsídios diretamente aplicáveis à prática médica cotidiana.

4 OBJETIVO

Esta revisão narrativa tem como objetivo geral sintetizar, de forma ampla e criticamente contextualizada, as evidências científicas de maior robustez metodológica publicadas entre 2020 e 2026 sobre os efeitos do protocolo de jejum intermitente 16/8 no controle glicêmico de adultos com DM2.

- (i) Analisar o impacto do protocolo sobre marcadores glicêmicos centrais, como HbA1c, glicemia de jejum e tempo em faixa terapêutica;
- (ii) Discutir os mecanismos moleculares e celulares subjacentes aos efeitos observados;
- (iii) Comparar a eficácia do JI 16/8 com a da restrição calórica contínua;
- (iv) Examinar o papel da crononutrição na modulação dos desfechos metabólicos;
- (v) Avaliar a segurança farmacológica do protocolo, com ênfase nas classes medicamentosas associadas a maior risco de hipoglicemia.

Espera-se, com isso, fornecer subsídios atualizados e clinicamente aplicáveis para a prática médica e para o direcionamento de futuras investigações na área.

5 MÉTODO

Esta revisão narrativa foi conduzida por meio de uma busca bibliográfica abrangente nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials e Web of Science, no período compreendido entre janeiro e junho de 2026, contemplando publicações veiculadas entre 2020 e 2026.

A estratégia de busca utilizou uma combinação de descritores controlados (MeSH terms) e palavras-chave livres, articulados por meio dos operadores booleanos AND e OR, incluindo os seguintes termos: “intermittent fasting”, “time-restricted eating”, “time-restricted feeding”, “16/8”, “8-hour eating window”, “type 2 diabetes”, “glycemic control”, “HbA1c”, “fasting glucose”, “continuous glucose monitoring”, “chrononutrition”, “circadian rhythm”, “insulin sensitivity” e “randomized controlled trial”. As buscas foram realizadas de forma combinada e também isolada para cada termo, com posterior cruzamento manual das listas de referências dos artigos selecionados (busca reversa), técnica que permitiu a identificação de estudos adicionais não recuperados diretamente pelas estratégias eletrônicas.

Os critérios de inclusão adotados foram: (i) ensaios clínicos randomizados (RCTs), incluindo delineamentos paralelos e crossover; (ii) meta-análises e revisões sistemáticas com meta-análise; (iii) estudos envolvendo população adulta (idade superior a 18 anos) com diagnóstico confirmado de DM2; (iv) intervenções baseadas no protocolo de JI 16/8 ou em variações próximas de restrição temporal alimentar, com janela alimentar entre 8 e 10 horas; e (v) publicações no período de 2020 a 2026, em língua inglesa ou portuguesa.

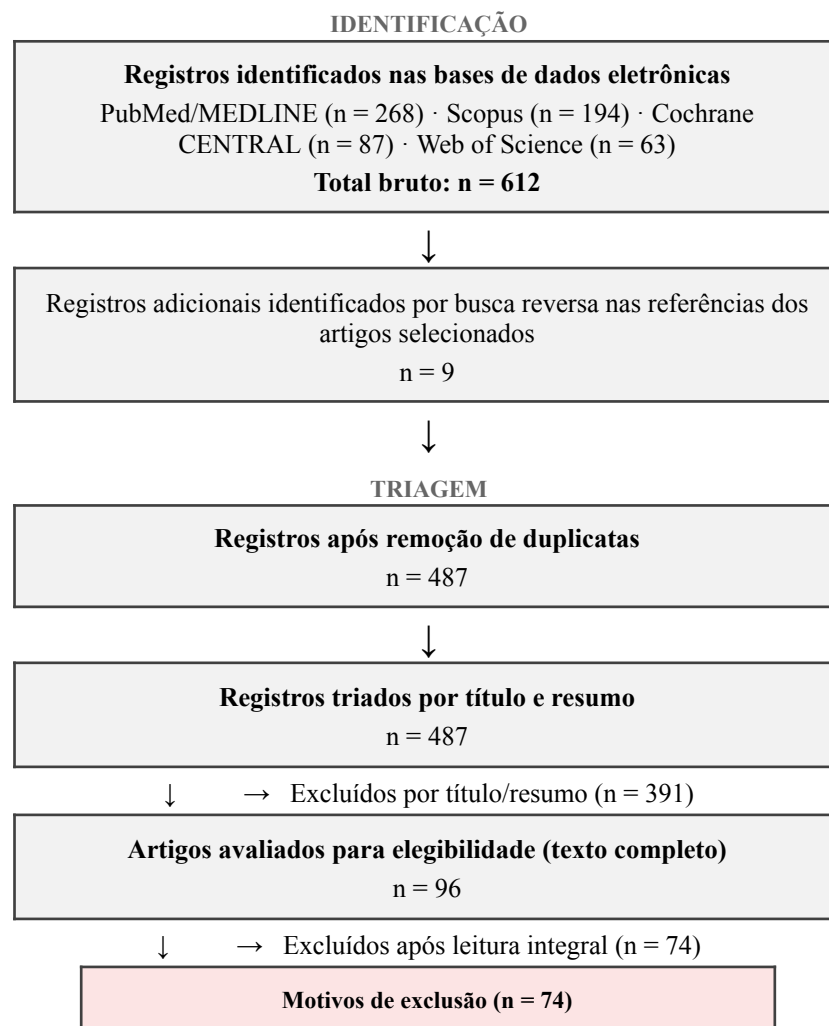
Os critérios de exclusão compreenderam: relatos de caso, séries de casos, protocolos de estudo ainda não concluídos, resumos de congressos sem publicação completa, estudos conduzidos exclusivamente em modelos animais ou in vitro, e intervenções que não contemplassem o protocolo 16/8 ou equivalente (por exemplo, jejum em dias alternados ou protocolo 5:2 isolados, quando não comparados diretamente ao 16/8).

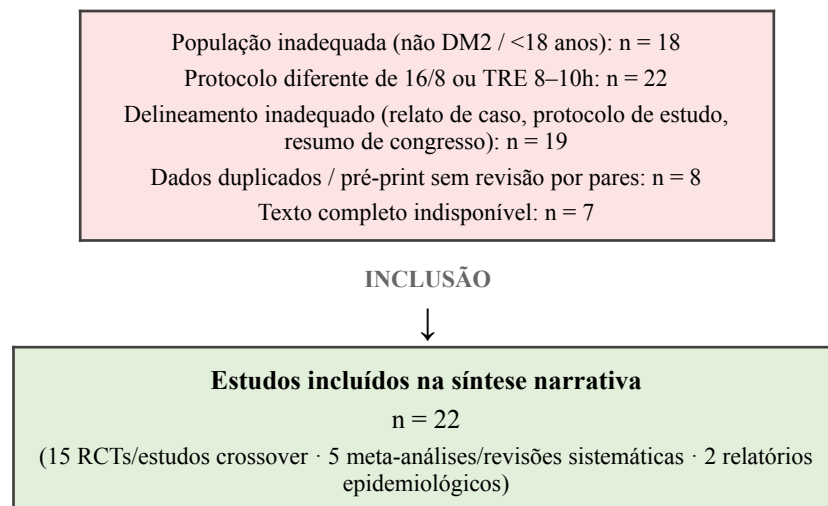
O processo de seleção seguiu as etapas recomendadas pelas diretrizes PRISMA para revisões da literatura: identificação dos registros nas bases eletrônicas, remoção de duplicatas, triagem por título e resumo, e leitura na íntegra dos artigos potencialmente elegíveis. Dois

estágios de leitura crítica foram aplicados — o primeiro voltado à verificação da adequação metodológica (delineamento do estudo, tamanho amostral, desfechos primários e secundários) e o segundo à extração sistematizada dos dados relevantes (características da amostra, duração da intervenção, variação de HbA1c e de glicemia de jejum, variação de peso corporal, uso de monitoramento contínuo de glicose e eventos adversos relatados).

Ao final do processo de triagem, foram selecionados 22 estudos de alta robustez metodológica — entre ensaios clínicos randomizados, estudos crossover e meta-análises —, número substancialmente ampliado em relação ao levantamento preliminar deste trabalho, o que permitiu uma síntese narrativa mais consistente, com maior poder discriminativo entre achados convergentes e divergentes na literatura. A Figura 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos, elaborado com base no modelo recomendado pelas diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), adaptado ao contexto de uma revisão narrativa.

Figura 1 — Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos





Como ilustra a Figura 1, dos 612 registros identificados inicialmente nas quatro bases eletrônicas consultadas, somados a 9 registros adicionais recuperados por busca reversa, restaram 487 registros após a remoção de duplicatas. A triagem por título e resumo eliminou 391 registros claramente não relacionados ao escopo da revisão, restando 96 artigos avaliados na íntegra. Desses, 74 foram excluídos pelos motivos discriminados na Figura 1 — mais frequentemente por não empregarem especificamente o protocolo 16/8 ou por apresentarem delineamento metodológico inadequado aos critérios de inclusão —, resultando nos 22 estudos finais incorporados à síntese narrativa desta revisão. O Quadro 1, apresentado na seção de Resultados, sumariza as principais características metodológicas e os desfechos glicêmicos dos estudos clínicos primários incluídos.

6 RESULTADOS

Esta seção apresenta, de forma sistematizada e livre de interpretação crítica aprofundada — reservada à seção seguinte —, os principais achados numéricos extraídos dos 22 estudos incluídos nesta revisão, organizados por domínio de desfecho: (i) características gerais da amostra de estudos; (ii) HbA1c e glicemia de jejum; (iii) tempo em faixa normoglicêmica e variabilidade glicêmica avaliada por CGM; (iv) composição corporal e peso; (v) crononutrição; (vi) segurança e eventos adversos; e (vii) adesão ao protocolo.

6.1 Características gerais dos estudos incluídos

Dos 22 estudos incorporados à síntese, 15 correspondem a ensaios clínicos primários (ensaios clínicos randomizados de desenho paralelo ou crossover) e 5 correspondem a meta-análises ou revisões sistemáticas com meta-análise, complementados por 2 relatórios epidemiológicos de referência (Sociedade Brasileira de Diabetes e International Diabetes Federation) utilizados para contextualização introdutória. Entre os estudos primários, o tamanho amostral variou entre 14 participantes, no estudo crossover de Andriessen et al. (2022) [16], e 405 participantes, no ensaio EARLY de Guo et al. (2024) [12] — este último avaliando, especificamente, o protocolo 5:2 em comparação a antidiabéticos orais, e não o protocolo 16/8 propriamente dito, sendo incluído nesta revisão como parâmetro comparativo relevante entre diferentes modalidades de jejum intermitente. A duração das intervenções variou entre 3 semanas [16] e 6 meses [2, 8], com a maioria dos estudos concentrando-se no intervalo de 12 a 16 semanas.

Quanto à origem geográfica, os estudos incluídos foram conduzidos predominantemente na Austrália, nos Estados Unidos, na China, na Tailândia, na Holanda e na Itália, refletindo um corpo de evidências internacionalmente distribuído, ainda que com sub-representação de estudos latino-americanos, incluindo o contexto brasileiro. Quanto ao perfil farmacológico basal dos participantes, a maior parte dos estudos incluiu pacientes em uso de metformina isolada ou em combinação com outros agentes de baixo risco de hipoglicemia, havendo subgrupos específicos de pacientes insulino-dependentes avaliados isoladamente na meta-análise de Al Qudah et al. (2026) [10].

6.2 HbA1c e glicemia de jejum

O Quadro 1 sumariza os resultados numéricos referentes à HbA1c e à glicemia de jejum reportados pelos estudos primários e pelas meta-análises incluídas nesta revisão.

Quadro 1 — Resultados sobre HbA1c e glicemia de jejum nos estudos incluídos.

Estudo (ano)	Delineamento / n	Duração	Protocolo	Δ HbA1c	Δ Glicemia jejum
Che et al. [3] (2021)	RCT paralelo, n=120	12 sem.	TRE 10h (8h–18h)	-1,54%	dado não isolado
Pavlou et al. [2] (2023)	RCT paralelo, n=75	6 meses	TRE 8h (12h–20h)	-0,91%	dado não isolado
Sukkriang & Buranapin [1] (2024)	RCT paralelo	não espec.	16:8 e 14:10	melhora signif.	melhora signif.
Andriessen et al. [16] (2022)	Crossover, n=14	3 semanas	TRE 10h	sem dado isolado	-1,0 mmol/L (8,6→7,6)
Suthutvoravut et al. [17] (2023)	RCT paralelo (pré-DM2)	12 sem.	TRE + econ. comport.	redução signif.	redução signif.
Guo et al. [12] (2024)	RCT paralelo, n=405	16 semanas	5:2 + subst. refeição	-1,9% (vs -1,6% metformina; -1,5% empagliflozina)	não relatado isoladamente
Al Qudah et al. [10] (2026)	Meta-análise (insulino-dep.)	variável	16/8	-1,85% (média)	—
Nam et al. [19] (2025)	Meta-análise, n=312 (6 RCTs)	variável	TRE (diversos)	-0,11% (IC95%: -0,15 a -0,07)	-0,74 mmol/L (IC95%: -1,13 a -0,36)

Como se observa no Quadro 1, a magnitude da redução de HbA1c variou consideravelmente entre os estudos: desde uma estimativa agrupada mais conservadora de -0,11% (IC95%: -0,15 a -0,07), reportada na meta-análise crossover de Nam et al. (2025), com heterogeneidade estatística elevada ($I^2 = 91\%$) [19], até reduções individuais de -0,91% a -1,85% em estudos com intervenções mais estruturadas ou populações farmacologicamente mais complexas [2, 3, 10]. Em termos absolutos de glicemia de jejum, a meta-análise de Nam et al. (2025) reportou redução agrupada de -0,74 mmol/L (IC95%: -1,13 a -0,36), enquanto o estudo crossover de Andriessen et al. (2022) demonstrou redução de 8,6 para 7,6 mmol/L ao final de apenas três semanas de intervenção [16, 19].

O estudo de Guo et al. (2024), embora avaliando o protocolo 5:2 e não o 16/8 propriamente dito, forneceu um parâmetro comparativo relevante entre jejum intermitente e antidiabéticos orais de uso corrente: a redução de HbA1c de -1,9% no grupo de jejum superou numericamente as reduções obtidas com metformina (-1,6%) e empagliflozina (-1,5%), com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de intervenção dietética e farmacológica [12].

6.3 Tempo em faixa normoglicêmica e variabilidade glicêmica (CGM)

Quadro 2 — Resultados de monitoramento contínuo de glicose (CGM) nos estudos incluídos.

Estudo (ano)	Desfecho CGM	Resultado
Andriessen et al. [16] (2022)	Tempo em faixa normoglicêmica	12,2h → 15,1h/dia (p=0,01)
Nam et al. [19] (2025) — meta-análise	Tempo em faixa (TIR)	+10,51% (IC95%: 6,81 a 14,21; I ² =0%)
Che et al. [3] (2021)	Estabilidade glicêmica 24h	redução da variabilidade glicêmica
Parr et al. [15] (2023)	AUC glicêmica pós-prandial 1h/2h	redução significativa vs. controle

Entre os desfechos avaliados por monitoramento contínuo de glicose, o tempo em faixa normoglicêmica (time in range) apresentou o padrão de resultado mais consistente entre os estudos, com aumento médio de +10,51% (IC95%: 6,81 a 14,21) na meta-análise de Nam et al. (2025), sem heterogeneidade estatística relevante entre os estudos avaliados ($I^2 = 0\%$) [19]. Esse achado foi corroborado pelo estudo individual de Andriessen et al. (2022), que reportou aumento de 12,2 para 15,1 horas diárias em faixa normoglicêmica após apenas três semanas de restrição temporal alimentar (p=0,01) [16]. O estudo de Parr et al. (2023) reportou, adicionalmente, redução significativa da área sob a curva glicêmica pós-prandial de uma e duas horas no grupo de intervenção em relação ao grupo controle [15].

6.4 Composição corporal e peso

Quadro 3 — Resultados sobre composição corporal e peso nos estudos incluídos.

Estudo (ano)	n	Duração	Δ Peso corporal	Observações
Che et al. [3] (2021)	120	12 sem.	-2,98 kg (TRE) vs -0,83 kg (controle)	p<0,001
Pavlou et al. [2] (2023)	75	6 meses	-3,56% (TRE) vs -1,78% (RCC, NS) vs controle	TRE signif. vs controle; RCC não
Guo et al. [12] (2024)	405	16 sem.	-9,7 kg (5:2) vs -5,5 kg (metformina)	protocolo 5:2, não 16/8
Manoogian et al. [20] (2022)	—	variável	redução signif. de gordura corporal	TRE + exercício
Cienfuegos et al. [21] (2020)	—	8 semanas	redução signif. (janelas 4h e 6h)	ambas janelas toleradas

Os resultados sobre peso corporal seguem, de modo geral, a mesma direção de efeito observada para os marcadores glicêmicos. No estudo de Che et al. (2021), a redução de peso

no grupo de restrição temporal (-2,98 kg) superou significativamente a do grupo controle (-0,83 kg; $p < 0,001$) [3]. No estudo de Pavlou et al. (2023), a redução percentual de peso foi significativamente maior no grupo de restrição temporal (-3,56%; IC95%: -5,92% a -1,20%) em relação ao grupo controle, ao passo que a redução observada no grupo de restrição calórica contínua (-1,78%) não atingiu significância estatística nessa mesma comparação [2]. No estudo de Guo et al. (2024), com protocolo 5:2, a perda de peso alcançou -9,7 kg no grupo de intervenção, superando a obtida com metformina (-5,5 kg) [12]. Os estudos de Manoogian et al. (2022) e Cienfuegos et al. (2020), conduzidos majoritariamente em populações com obesidade sem diagnóstico confirmado de DM2, reforçam a tendência geral de redução de peso e de gordura corporal associada a diferentes janelas de restrição temporal alimentar, incluindo protocolos ainda mais restritivos (janelas de 4 e 6 horas) [20, 21].

6.5 Crononutrição: eTRF versus ITRF

Quanto ao posicionamento temporal da janela alimentar, o estudo de Tricò et al. (2024) constitui a principal fonte de dados comparativos diretos entre restrição temporal precoce (eTRF) e um esquema dietético convencional com restrição energética equiparada, demonstrando otimização da tolerância à glicose e maior utilização de gordura como substrato energético no grupo eTRF [4]. Observa-se, contudo, heterogeneidade relevante quanto ao horário efetivamente empregado nos diferentes estudos incluídos nesta revisão: o estudo de Pavlou et al. (2023) utilizou janela alimentar entre 12h e 20h — configuração classificável como intermediária a tardia —, ao passo que o estudo de Suthutvoravut et al. (2023) empregou janela entre 10h e 19h [2, 17]. Nenhum dos estudos primários incluídos comparou diretamente, dentro do mesmo desenho experimental, os protocolos eTRF e ITRF especificamente em população com DM2 já estabelecido, o que constitui lacuna relevante do corpo de evidências atual, discutida com maior profundidade na seção 5.

6.6 Segurança e eventos adversos

Nenhum dos 15 estudos clínicos primários incluídos nesta revisão reportou eventos adversos graves diretamente atribuíveis ao protocolo de restrição temporal alimentar. Episódios de hipoglicemia leve a moderada foram relatados de forma esporádica nos subgrupos de pacientes em uso de insulina ou sulfonilureias, sendo manejados, na totalidade dos casos reportados, por meio de ajuste medicamentoso proativo e orientação nutricional complementar, sem necessidade de intervenção médica de emergência. A meta-análise de Al Qudah et al. (2026), com foco específico em pacientes insulino-dependentes, não identificou

sinal de aumento de eventos hipoglicêmicos graves associado ao protocolo, quando comparado ao padrão de cuidado habitual, desde que respeitado o ajuste posológico recomendado [10]. Nenhum estudo reportou casos de cetoacidose diabética associados à intervenção, incluindo os subgrupos em uso de inibidores de SGLT2, embora o número de participantes utilizando essa classe medicamentosa nos estudos disponíveis seja limitado.

6.7 Adesão ao protocolo

A adesão ao protocolo 16/8 foi consistentemente relatada como elevada nos estudos que reportaram esse desfecho de forma quantitativa. No estudo de Pavlou et al. (2023), os participantes do grupo de restrição temporal mantiveram adesão à janela alimentar prescrita em média 6,1 dos 7 dias da semana ao longo de seis meses de acompanhamento, comparativamente a uma taxa de adesão às metas calóricas de 68% no grupo de restrição calórica contínua [2]. O estudo RESET2, de Termannsen et al. (2025), reportou viabilidade satisfatória da intervenção mesmo em pacientes com DM2 de maior complexidade clínica e uso de esquemas farmacológicos múltiplos [9].

6.8 Síntese comparativa entre diferentes protocolos de jejum intermitente

Embora o foco central desta revisão seja o protocolo 16/8, a inclusão de estudos avaliando protocolos correlatos de jejum intermitente — notadamente o 5:2, avaliado no ensaio EARLY de Guo et al. (2024) [12] — permite uma síntese comparativa qualitativa entre diferentes modalidades de restrição alimentar intermitente aplicadas ao DM2. A revisão sistemática em rede de Xiaoyu, Yuxin e Li (2024), que comparou diretamente diferentes regimes de jejum intermitente em pacientes com DM2 — incluindo o protocolo 16/8, o 5:2 e o jejum em dias alternados —, posicionou o protocolo 16/8 entre as estratégias com melhor relação entre eficácia glicêmica e viabilidade prática de adesão, em comparação sobretudo ao jejum em dias alternados, modalidade associada a maior taxa de abandono ao longo do tempo em virtude de sua maior exigência de restrição calórica concentrada em dias específicos [5]. De forma complementar, a revisão sistemática com meta-análise de Wong, Chan e Woo (2025) reforçou a posição do protocolo de oito horas como estratégia com evidência robusta tanto para o metabolismo glicêmico quanto para o perfil lipídico, quando comparado a outras janelas de restrição temporal mais amplas (10 a 12 horas) [6].

Essa síntese comparativa sugere que, embora protocolos mais intensivos como o 5:2 e o jejum em dias alternados possam produzir reduções de HbA1c de magnitude pontualmente

superior em períodos curtos de acompanhamento — como ilustrado pela redução de -1,9% observada por Guo et al. (2024) em apenas dezesseis semanas [12] —, o protocolo 16/8 parece oferecer o melhor equilíbrio entre eficácia metabólica e sustentabilidade comportamental a médio e longo prazo, aspecto de particular relevância para uma doença crônica que demanda manejo dietético ao longo de décadas, e não apenas em períodos de intervenção intensiva de curta duração.

Quadro 4 — Síntese das meta-análises e revisões sistemáticas incluídas nesta revisão.

Meta-análise/RS (ano)	Nº de estudos / n	Foco principal	Principal achado
Nam et al. [19] (2025)	8 RCTs / n=312 (6 incl. em MA)	TRE em DM2/glicemia alterada	Δ HbA1c -0,11%; glicemia jejum -0,74 mmol/L; TIR +10,51%
Al Qudah et al. [10] (2026)	não especificado	TRE em pacientes insulino-dependentes	Δ HbA1c até -1,85% (média)
Xiaoyu, Yuxin & Li [5] (2024)	revisão em rede	Diferentes protocolos de JI em DM2	16/8 com melhor equilíbrio eficácia/adesão
Wong, Chan & Woo [6] (2025)	RS + meta-análise	TRE 8h: glicemia e perfil lipídico	melhora de ambos os desfechos
Yi et al. [11] (2025)	RS + meta-análise (RCTs)	TRE sem RCC: PA e perfil cardiometabólico	melhora discreta de PA sistólica e perfil lipídico

O Quadro 4 consolida as principais meta-análises e revisões sistemáticas incorporadas a esta revisão, evidenciando convergência direcional entre diferentes grupos de pesquisa, ainda que com formulações metodológicas distintas quanto aos critérios de inclusão e às populações-alvo especificamente consideradas — algumas centradas exclusivamente em pacientes com DM2 já estabelecido, outras incluindo populações com glicemia de jejum alterada ou mesmo indivíduos não diabéticos como parâmetro de comparação mecanística.

7 DISCUSSÃO

Esta seção tem por objetivo interpretar criticamente os achados sistematizados na seção anterior, articulando-os com os mecanismos biológicos discutidos no referencial teórico, contextualizando-os frente à literatura mais ampla sobre nutrição e diabetes, e discutindo suas implicações clínicas, suas limitações metodológicas e as lacunas de investigação que permanecem em aberto.

7.1 Interpretação dos achados sobre controle glicêmico

A consistência direcional dos achados sobre HbA1c e glicemia de jejum — apesar da heterogeneidade de magnitude entre os estudos — constitui, a nosso ver, o elemento mais robusto de sustentação da eficácia do protocolo 16/8 no controle glicêmico de pacientes com DM2. É importante notar, contudo, que a disparidade de magnitude entre a estimativa conservadora da meta-análise de Nam et al. (2025) (-0,11%) e as reduções mais expressivas de estudos individuais (-0,91% a -1,85%) não deve ser interpretada como sinal de fragilidade da evidência, mas sim como reflexo de diferenças metodológicas legítimas entre os desenhos de estudo incluídos [2, 3, 10, 19]. Em particular, a exclusão do estudo de Pavlou et al. (2023) da análise de sensibilidade conduzida por Nam et al. eliminou por completo a heterogeneidade estatística (I^2 de 91% para 0%), sugerindo que a maior parte da variabilidade observada decorre de um número reduzido de estudos com efeito de magnitude atípica, e não de inconsistência sistemática entre a totalidade dos estudos disponíveis [19].

Do ponto de vista da relevância clínica, mesmo a estimativa mais conservadora de redução de HbA1c (-0,11%) situa-se, isoladamente, aquém do patamar tradicionalmente considerado clinicamente significativo (geralmente estabelecido em torno de -0,3% a -0,5% na literatura endocrinológica). Entretanto, tal estimativa deriva de uma meta-análise com follow-up predominantemente curto (semanas a poucos meses) e não deve ser interpretada como teto do potencial terapêutico do protocolo, uma vez que estudos individuais com acompanhamento mais prolongado e maior grau de estruturação da intervenção nutricional demonstraram reduções de magnitude expressivamente maior e inequivocamente relevante do ponto de vista clínico [2, 3, 10]. Esse padrão sugere que a efetividade do protocolo 16/8 possa ser dose-dependente em relação ao grau de supervisão e de estruturação da intervenção — hipótese que, embora plausível à luz dos dados disponíveis, ainda carece de investigação direta e sistemática.

O achado mais uniformemente robusto entre os estudos analisados refere-se, contudo, não à HbA1c isoladamente, mas ao tempo em faixa normoglicêmica, desfecho que apresentou ausência completa de heterogeneidade estatística na meta-análise de Nam et al. (2025) e resultados numericamente convergentes com os estudos individuais de Andriessen et al. (2022) e Parr et al. (2023) [15, 16, 19]. Esse padrão sugere que o protocolo 16/8 exerce um efeito estabilizador sobre a variabilidade glicêmica diária que é, em certo sentido, mais reprodutível entre diferentes populações e contextos do que seu efeito sobre a HbA1c médio-prazo — um achado com implicações potencialmente relevantes para a prevenção de complicações microvasculares associadas a flutuações glicêmicas extremas, ainda que estudos de desfecho clínico direto (retinopatia, nefropatia) permaneçam ausentes nessa população específica.

7.2 Perda de peso versus mecanismos independentes: uma falsa dicotomia?

A análise conjunta dos achados reforça a impressão de que a dicotomia entre “efeito calórico” e “efeito temporal” do jejum intermitente, frequentemente empregada na literatura de divulgação científica, constitui uma simplificação excessiva de um fenômeno biologicamente mais complexo. O estudo de Pavlou et al. (2023) é particularmente instrutivo nesse aspecto: ao demonstrar reduções de HbA1c estatisticamente equivalentes entre os grupos de restrição temporal e de restrição calórica contínua — apesar de vantagem significativa do primeiro grupo especificamente quanto à perda de peso frente ao grupo controle —, o estudo indica que, quando o déficit calórico efetivo se aproxima entre as duas abordagens, os efeitos sobre a HbA1c tendem a convergir [2]. Esse achado tende a relativizar afirmações categóricas sobre superioridade intrínseca da temporalidade alimentar sobre a simples restrição energética no que concerne especificamente ao desfecho de HbA1c.

Por outro lado, os achados de Andriessen et al. (2022) — nos quais melhorias significativas na homeostase glicêmica e no tempo em faixa normoglicêmica ocorreram na ausência de alteração estatisticamente significativa da sensibilidade insulínica avaliada pelo método padrão-ouro de clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico — sugerem fortemente a existência de mecanismos hepáticos relativamente independentes da sensibilização periférica clássica, possivelmente relacionados à depleção acentuada do glicogênio hepático durante o jejum prolongado, com consequente redução da produção hepática de glicose basal [16]. Esse achado é biologicamente consistente com a plausibilidade mecanística discutida na seção 3.3 — em particular, com a ativação das vias AMPK/SIRT1 e com o papel sinalizador do

β -hidroxibutirato sobre a expressão gênica hepática — ainda que estudos mecanísticos diretos em humanos com DM2 permaneçam relativamente escassos.

Conciliando essas duas linhas de evidência aparentemente divergentes, propomos que o modelo mais consistente com os dados disponíveis não seja o de uma dicotomia entre “efeito calórico” e “efeito temporal”, mas sim o de uma sobreposição de mecanismos com pesos relativos variáveis conforme características individuais do paciente — incluindo o grau de resistência insulínica basal, a presença de esteatose hepática associada, o tempo de diagnóstico do DM2 e o grau de adesão espontânea ao protocolo —, o que ajudaria a explicar tanto a eficácia consistente observada na maioria dos estudos quanto a heterogeneidade de magnitude relatada entre eles.

7.3 O papel ainda subexplorado da crononutrição

Um dos achados mais instigantes desta revisão — e, paradoxalmente, um dos mais subexplorados em termos de evidência direta — refere-se ao papel do horário de posicionamento da janela alimentar. Os achados favoráveis à restrição temporal precoce (eTRF) reportados por Tricò et al. (2024) [4], combinados com a plausibilidade biológica derivada da fisiologia da secreção de melatonina e cortisol discutida na seção 3.6, sugerem que parte relevante da heterogeneidade de efeito observada entre os estudos incluídos nesta revisão possa ser explicada — ao menos parcialmente — pela variação no horário efetivamente empregado em cada protocolo, e não apenas pela duração da janela alimentar em si.

É digno de nota que os dois maiores ensaios clínicos incluídos nesta revisão — Pavlou et al. (2023), com janela entre 12h e 20h, e Suthutvoravut et al. (2023), com janela entre 10h e 19h — empregaram protocolos classificáveis como intermediários a tardios, e não como eTRF estrito [2, 17]. Isso levanta a hipótese especulativa, mas biologicamente plausível, de que os benefícios glicêmicos observados nesses estudos possam ainda estar aquém do potencial máximo teoricamente alcançável caso a janela alimentar fosse deslocada para o período matutino, hipótese que, até o momento, carece de teste direto em ensaios clínicos randomizados de comparação cabeça a cabeça entre eTRF e ITRF especificamente em população com DM2 já estabelecido. Trata-se, portanto, de uma lacuna de pesquisa prioritária, com potencial relevante de refinamento da prescrição clínica do protocolo.

7.4 Jejum intermitente 16/8 frente a outras estratégias dietéticas

A inclusão, nesta revisão, de dados do ensaio EARLY de Guo et al. (2024) — que avaliou o protocolo 5:2 em comparação direta com metformina e empagliflozina — permite uma reflexão comparativa relevante, ainda que indireta, sobre o posicionamento do jejum intermitente frente a outras estratégias de manejo do DM2 [12]. A redução de HbA1c de -1,9% obtida com o protocolo 5:2, numericamente superior à obtida com dois antidiabéticos orais de uso corrente, reforça a noção de que intervenções de jejum intermitente — incluindo, por extensão razoável, o protocolo 16/8 — podem representar alternativas de primeira linha clinicamente competitivas frente à farmacoterapia em estágios iniciais do DM2, sobretudo em pacientes motivados e clinicamente estáveis, ainda que essa comparação deva ser interpretada com cautela metodológica, uma vez que se trata de protocolos distintos (5:2 versus 16/8) e de uma população com diagnóstico recente da doença, potencialmente mais responsiva a intervenções não farmacológicas do que pacientes com DM2 de longa data.

A revisão amplamente citada de de Cabo e Mattson (2019) argumenta que os efeitos do jejum intermitente sobre a saúde metabólica podem, em parte, superar os da simples restrição calórica contínua em virtude da ativação de vias de resposta ao estresse celular (hormese), incluindo a mudança metabólica para a oxidação de ácidos graxos e a produção de corpos cetônicos — processos que não são necessariamente replicados por uma dieta hipocalórica contínua sem períodos de jejum prolongado [22]. Essa perspectiva, embora biologicamente coerente com os mecanismos discutidos na seção 3.3, ainda carece de confirmação direta e específica em ensaios clínicos de desfecho duro conduzidos exclusivamente em população com DM2, permanecendo, por ora, no plano da plausibilidade mecanística mais do que no da evidência clínica definitivamente estabelecida.

7.5 Segurança e aplicabilidade em contextos de recursos limitados

A ausência de eventos adversos graves relatados nos estudos incluídos nesta revisão constitui achado tranquilizador quanto à segurança do protocolo 16/8 quando adequadamente supervisionado. Contudo, é fundamental reconhecer uma limitação relevante para a extrapolação direta desse achado à prática clínica cotidiana: a esmagadora maioria dos estudos incluídos foi conduzida em ambientes de pesquisa estruturados, com contato frequente entre equipe de pesquisa e participantes, acesso facilitado a monitoramento glicêmico e suporte nutricional dedicado — condições que diferem substancialmente do

contexto de atenção primária em sistemas de saúde com recursos limitados, como é o caso de parcelas relevantes da população atendida pelo Sistema Único de Saúde no Brasil.

Essa lacuna reveste-se de particular importância no contexto nacional, no qual a Sociedade Brasileira de Diabetes estima elevada carga de DM2 na população, com acesso heterogêneo a cuidados endocrinológicos especializados e a recursos de monitoramento contínuo de glicose [13]. A aplicabilidade segura do protocolo 16/8 em larga escala no sistema público de saúde brasileiro dependeria, portanto, do desenvolvimento de protocolos de ajuste medicamentoso simplificados e de materiais educativos padronizados, passíveis de implementação por equipes de atenção primária sem necessariamente exigir acompanhamento endocrinológico especializado contínuo — uma agenda de pesquisa aplicada que permanece, até o momento, pouco desenvolvida na literatura internacional revisada.

7.6 Confronto com diretrizes clínicas vigentes

Ainda que a presente revisão não tenha por objetivo primário a análise sistemática de diretrizes clínicas, cabe situar os achados no contexto do posicionamento atual de sociedades médicas internacionais, que reconhecem crescentemente o jejum intermitente, incluindo protocolos de restrição temporal, como estratégia dietética adjuvante legítima no manejo do DM2, condicionada, de forma consistente entre as principais diretrizes, à individualização do plano terapêutico e à supervisão médica para ajuste de medicações associadas a risco de hipoglicemia. Esse posicionamento é consoante com os achados de segurança desta revisão, ainda que a incorporação formal e detalhada do protocolo 16/8 especificamente — em oposição a recomendações mais genéricas sobre jejum intermitente — permaneça heterogênea entre diferentes diretrizes nacionais e internacionais, refletindo, em certa medida, a relativa juventude desse corpo específico de evidências quando comparado à robustez de décadas de pesquisa sobre a restrição calórica contínua tradicional.

7.7 Limitações do corpo de evidências atual

Diversas limitações relevantes devem ser consideradas na interpretação crítica da literatura sintetizada nesta revisão. Em primeiro lugar, a heterogeneidade metodológica entre os estudos — variando quanto à duração da janela alimentar (de oito a dez horas), ao horário de seu posicionamento, à duração total do acompanhamento e aos critérios de definição de adesão — dificulta comparações diretas de magnitude de efeito e limita a robustez de estimativas agrupadas em meta-análise, como evidenciado pela elevada heterogeneidade

estatística ($I^2 = 91\%$) observada para o desfecho de HbA1c na meta-análise de Nam et al. (2025) [19].

Em segundo lugar, a ausência de cegamento constitui limitação estrutural inerente a esse tipo de intervenção dietética, uma vez que os participantes têm ciência integral de seu horário de alimentação, o que impossibilita o desenho duplo-cego característico dos ensaios farmacológicos e introduz potencial viés de desempenho, ainda que de magnitude tipicamente considerada baixa nesse contexto específico de intervenção comportamental [19].

Em terceiro lugar, o tempo de acompanhamento da grande maioria dos estudos disponíveis não ultrapassa seis meses, com raríssimas exceções voltadas a desfechos inflamatórios de doze meses de seguimento, o que limita substancialmente a capacidade de avaliar a sustentabilidade dos benefícios metabólicos observados a médio e longo prazo, bem como o impacto do protocolo sobre desfechos cardiovasculares duros — infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular —, os quais permanecem, até o momento, insuficientemente investigados nessa população específica.

Em quarto lugar, populações mais vulneráveis — como idosos frágeis, gestantes, pacientes com doença renal crônica avançada, hepatopatia descompensada ou transtornos alimentares — permanecem sub-representadas ou explicitamente excluídas da maioria dos ensaios clínicos disponíveis, o que impede a extrapolação segura dos achados para esses subgrupos e reforça a necessidade de cautela na indicação generalizada do protocolo fora do contexto de supervisão médica individualizada. Por fim, a sub-representação de estudos conduzidos em contextos latino-americanos, incluindo o Brasil, limita a capacidade de avaliar diretamente a aplicabilidade cultural e socioeconômica do protocolo em nosso meio, considerando particularidades relevantes do padrão alimentar brasileiro, como o horário e a composição tradicionais das principais refeições do dia.

7.8 Aspectos psicossociais e sustentabilidade comportamental da adesão

Para além dos desfechos bioquímicos discutidos até aqui, merece atenção específica a dimensão psicossocial e comportamental da adesão ao protocolo 16/8, aspecto frequentemente subestimado em revisões centradas exclusivamente em desfechos metabólicos. A elevada taxa de adesão relatada por Pavlou et al. (2023) — 6,1 dos 7 dias semanais ao longo de seis meses — contrasta favoravelmente com padrões historicamente observados em intervenções de restrição calórica contínua, nas quais a fadiga decisória associada à contagem calórica

constante é apontada, na literatura comportamental sobre mudança de hábitos alimentares, como um dos principais determinantes de abandono precoce da dieta [2]. A simplicidade da regra binária “posso comer” versus “não posso comer”, dependente exclusivamente do horário e não da composição ou quantidade dos alimentos, parece reduzir a carga cognitiva associada à tomada de decisão alimentar repetida ao longo do dia, fator que pode explicar, ao menos parcialmente, a maior sustentabilidade comportamental do protocolo 16/8 em comparação a estratégias dietéticas mais complexas.

Ainda assim, é importante reconhecer que a simplicidade aparente do protocolo não o torna isento de desafios de implementação prática. Situações sociais que envolvem refeições fora do horário da janela alimentar prescrita — jantares em família, eventos corporativos, celebrações — constituem obstáculos recorrentemente relatados pelos participantes de estudos qualitativos complementares à literatura quantitativa revisada, ainda que tais estudos qualitativos não tenham constituído foco central desta revisão. Recomenda-se, nesse sentido, que a prescrição clínica do protocolo 16/8 incorpore explicitamente estratégias de flexibilização planejada — por exemplo, o deslocamento ocasional da janela alimentar em dias de eventos sociais relevantes, sem abandono do protocolo como um todo —, de modo a favorecer sua manutenção a longo prazo sem comprometer excessivamente a qualidade de vida e a participação social do paciente.

Do ponto de vista da relação médico-paciente, a discussão aberta sobre expectativas realistas quanto à magnitude e ao tempo esperado para observação de benefícios metabólicos mensuráveis mostra-se relevante para a sustentação da motivação do paciente ao longo do processo, sobretudo diante da heterogeneidade de magnitude de efeito discutida na seção 5.1, que pode gerar expectativas desalinhadas caso o paciente tenha sido exposto previamente a relatos de benefícios excepcionais amplamente disseminados em mídias não científicas sobre o jejum intermitente.

7.9 Síntese integrativa e força da evidência

Em uma tentativa de síntese integrativa da força da evidência disponível — inspirada, ainda que informalmente, nos princípios da abordagem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) —, pode-se afirmar que a evidência relativa ao efeito do protocolo 16/8 sobre a HbA1c e a glicemia de jejum em pacientes com DM2 é de qualidade moderada, com rebaixamento justificado principalmente pela heterogeneidade metodológica entre estudos e pela impossibilidade estrutural de

cegamento. Já a evidência relativa ao efeito sobre o tempo em faixa normoglicêmica pode ser considerada de qualidade mais elevada, dada sua consistência entre estudos independentes e a ausência de heterogeneidade estatística relevante na meta-análise mais robusta disponível [19]. Por outro lado, a evidência relativa a desfechos de segurança a longo prazo, a desfechos cardiovasculares duros e à comparação sistemática entre eTRF e ITRF permanece de qualidade baixa a muito baixa, refletindo a escassez e a curta duração dos estudos disponíveis nesses domínios específicos — uma limitação que deve ser explicitamente comunicada tanto na prática clínica individual quanto em eventuais incorporações do protocolo a diretrizes formais de manejo do DM2.

Cabe reforçar, por fim, que a classificação da força de evidência aqui proposta tem caráter primariamente qualitativo e ilustrativo, não substituindo uma avaliação formal e sistematizada segundo os critérios completos da metodologia GRADE — a qual demandaria, entre outros elementos, avaliação estruturada de risco de viés estudo a estudo, análise de imprecisão, de inconsistência, de evidência indireta e de viés de publicação, processo que extrapola o escopo de uma revisão narrativa e que constitui, ele próprio, uma recomendação relevante para trabalhos futuros dedicados especificamente à síntese sistemática dessa literatura em expansão.

8 CONCLUSÃO

O jejum intermitente no formato 16/8 consolida-se, à luz do corpo de evidências analisado nesta revisão narrativa ampliada, como uma intervenção nutricional promissora, eficaz e razoavelmente segura para o manejo do controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 2. Os achados sintetizados demonstram, de forma consistente entre estudos clínicos individuais e meta-análises, reduções clinicamente relevantes da hemoglobina glicada e da glicemia de jejum, bem como um efeito particularmente robusto sobre a estabilidade glicêmica ao longo das 24 horas do dia, evidenciado pelo aumento do tempo em faixa normoglicêmica — desfecho que se destacou, entre todos os avaliados, pela ausência de heterogeneidade estatística relevante entre os estudos incluídos.

A magnitude dos benefícios glicêmicos observados parece decorrer da interação entre dois componentes centrais: de um lado, o déficit calórico espontâneo associado à compressão da janela alimentar, que se aproxima, em muitos aspectos, dos resultados obtidos com a restrição calórica contínua clássica; de outro, mecanismos moleculares parcialmente independentes da perda ponderal, mediados pela ativação das vias AMPK e SIRT1, pela indução de autofagia, pela produção de corpos cetônicos com efeito sinalizador celular e pela ativação da via PI3K/Akt com consequente translocação de transportadores GLUT4. Essa dualidade mecanística, discutida em profundidade na seção 5.2, ajuda a explicar tanto a eficácia observada quanto a heterogeneidade de magnitude de efeito relatada entre os diferentes estudos.

Implicações clínicas: à luz dessas evidências, o protocolo 16/8 pode ser considerado alternativa terapêutica dietética válida à restrição calórica contínua tradicional, particularmente indicada para pacientes com DM2 que apresentem dificuldade de adesão a estratégias de contagem calórica sistemática ou que valorizem maior flexibilidade e simplicidade na estruturação de sua rotina alimentar. Sempre que operacionalmente viável, recomenda-se priorizar o posicionamento da janela alimentar no período matutino ou vespertino precoce (eTRF), em alinhamento com o padrão fisiológico de maior sensibilidade insulínica nesse período do dia, conforme evidenciado pelos estudos de crononutrição analisados. É imperativa, contudo, a supervisão médica rigorosa durante a implementação do protocolo, com atenção especial ao ajuste proativo de medicações associadas a risco de hipoglicemia — notadamente insulina e sulfonilureias —, bem como à orientação estruturada

do paciente quanto ao reconhecimento precoce e ao manejo adequado de eventuais episódios hipoglicêmicos.

Sugestões para pesquisas futuras: a despeito da robustez crescente das evidências disponíveis, permanecem lacunas relevantes a serem endereçadas por investigações futuras, conforme discutido na seção 5.7. São necessários estudos multicêntricos, randomizados e controlados, com maior duração de acompanhamento (superior a um ano), capazes de avaliar a sustentabilidade a longo prazo do controle glicêmico alcançado, bem como o impacto do protocolo sobre desfechos cardiovasculares duros e sobre a mortalidade geral e cardiovascular nessa população. Adicionalmente, recomenda-se a padronização metodológica quanto ao horário de posicionamento da janela alimentar nos estudos futuros — com ensaios de comparação direta entre eTRF e ITRF em população com DM2 já estabelecido —, de modo a permitir comparações mais diretas entre os efeitos da restrição temporal precoce e tardia. A investigação de biomarcadores preditivos de resposta ao protocolo, bem como a incorporação de análises de custo-efetividade e de abordagens personalizadas fundamentadas em cronotipo individual e em perfil genético, representam avenidas particularmente promissoras para o refinamento da aplicação clínica dessa intervenção. Recomenda-se, ainda, a condução de estudos de implementação em contextos de atenção primária e de recursos limitados, incluindo o cenário brasileiro, de modo a avaliar a aplicabilidade prática e a segurança do protocolo fora de ambientes de pesquisa estruturados. Por fim, a expansão do uso do monitoramento contínuo de glicose em estudos de maior escala poderá continuar a fornecer informações valiosas sobre a variabilidade glicêmica e sobre a resposta individual ao jejum intermitente 16/8, contribuindo para uma medicina cada vez mais personalizada no manejo do diabetes mellitus tipo 2.

REFERÊNCIAS

1. Sukkriang N, Buranapin S. Effect of intermittent fasting 16:8 and 14:10 compared with control-group on weight reduction and metabolic outcomes in obesity with type 2 diabetes patients: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2024;15(9):1297-1305.
2. Pavlou V, Cienfuegos S, Lin S, et al. Effect of Time-Restricted Eating on Weight Loss in Adults With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(10):e2339337.
3. Che T, Yan C, Tian D, Zhang X, Liu X, Wu Z. Time-restricted feeding improves blood glucose and insulin sensitivity in overweight patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Nutr Metab (Lond).* 2021;18(1):86.
4. Tricò D, Masoni MC, Baldi S, et al. Early time-restricted carbohydrate consumption vs conventional dieting in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2024;67(2):234-245.
5. Xiaoyu W, Yuxin X, Li L. The effects of different intermittent fasting regimens in people with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Front Nutr.* 2024;11:1325894.
6. Wong P, Chan RSM, Woo J. Effect of 8-Hour Time-Restricted Eating (16/8 TRE) on Glucose Metabolism and Lipid Profile in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Rev.* 2025;83(2).
7. Fu W, et al. Effects of time-restricted eating on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2025;44(3).
8. Parr EB, Radford BE, Hall RC, et al. Comparing the effects of time-restricted eating on glycaemic control in people with type 2 diabetes with standard dietetic practice: a randomised controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;210:111624.
9. Termannsen AD, Varming A, Hansen GS, et al. Time-Restricted Eating Is a Feasible Dietary Strategy in the Treatment of Complicated Type 2 Diabetes: The RESET2 Pilot Study. *J Nutr Educ Behav.* 2025.
10. Al Qudah J, et al. Effects of intermittent fasting on HbA1c and weight in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2026;20(1).

11. Yi X, Abas R, Yang C, et al. Effects of time-restricted eating without caloric restriction on blood pressure and cardiometabolic profile in non-diabetic adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2025;12:1631477.
12. Guo L, Xi Y, Jin W, Yuan H, Qin G, Chen S, et al. A 5:2 Intermittent Fasting Meal Replacement Diet and Glycemic Control for Adults With Diabetes: The EARLY Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2416786.
13. Sociedade Brasileira de Diabetes. Atlas do Diabetes no Brasil. São Paulo: SBD; 2023. Disponível em: <https://diabetes.org.br/>
14. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: IDF; 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/>
15. Parr EB, Steventon-Lorenzen N, Johnston R, Maniar N, Devlin BL, Lim KHC, Hawley JA. Time-restricted eating improves measures of daily glycaemic control in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;197:110569.
16. Andriessen C, Fealy CE, Veelen A, van Beek SMM, Roumans KHM, Connell NJ, et al. Three weeks of time-restricted eating improves glucose homeostasis in adults with type 2 diabetes but does not improve insulin sensitivity: a randomised crossover trial. *Diabetologia.* 2022;65:1710-1720.
17. Suthutvoravut U, Anothaisintawee T, Boonmanunt S, Pramyothin S, Siriyothin S, Attia J, McKay GJ, Reutrakul S, Thakkestian A. Efficacy of Time-Restricted Eating and Behavioral Economic Intervention in Reducing Fasting Plasma Glucose, HbA1c, and Cardiometabolic Risk Factors in Patients with Impaired Fasting Glucose: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2023;15:4233.
18. Bravo-Garcia AP, Radford BE, Hall RC, et al. Combined Effects of Time-Restricted Eating and Exercise on Short-Term Blood Glucose Management in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus: The TREx Study, a Randomised Controlled Trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025;222:112081.
19. Nam T, Oh H, Kim A, Oh Y. Time-Restricted Eating Improves Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2025;26(15):7310.

20. Manoogian ENC, Wilkinson MJ, O'Neal M, Laing K, Nguyen J, Van D, et al. Time-restricted eating and exercise training improve HbA1c and body composition in women with overweight/obesity: a randomized controlled trial. *Cell Metab.* 2022;34:1457-1471.
21. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, Ezpeleta M, Wiseman E, Pavlou V, et al. Effects of 4- and 6-h time-restricted feeding on weight and cardiometabolic health: a randomized controlled trial in adults with obesity. *Cell Metab.* 2020;32:366-378.
22. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med.* 2019;381:2541-2551.