

**EFEITOS COMPORTAMENTAIS E ENDÓCRINOS DA RESTRIÇÃO ALIMENTAR
ASSOCIADA A SACAROSE EM CAMUNDONGOS**

FELIPE ALVES ALENCAR LIMA

**EFEITOS COMPORTAMENTAIS E ENDÓCRINOS DA RESTRIÇÃO ALIMENTAR
ASSOCIADA A SACAROSE EM CAMUNDONGOS**

FELIPE ALVES ALENCAR LIMA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Drº. Jean Franciesco Vettorazzi
Coorientador: Prof.Drº. Francisney Nascimento

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná
2026

FELIPE ALVES ALENCAR LIMA

**ADAPTAÇÕES COMPORTAMENTAIS E ENDÓCRINAS AO REGIME DE
ALIMENTAÇÃO COM RESTRIÇÃO DE TEMPO ASSOCIADO AO ACESSO À
SACAROSE EM CAMUNDONGOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr^o. Jean Franciesco Vettorazzi
UNILA

Prof. Dr. Gustavo Jorge dos Santos
UFSC

Dra. Gabriela Moreira Soares
UNICAMP

Foz do Iguaçu, _____ de _____ de _____.

Dedico este trabalho a minha mãe, a pessoa
mais importante da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à minha mãe, que foi a pessoa que mais correu comigo durante todos os anos da minha vida e não foi diferente durante o período do mestrado. Sempre esteve ao meu lado, me ajudando de todas as formas possíveis. Te amo, mãe!

Agradeço também à minha família, composta pela Rosiene Pedro da Silva (Gogoi) e pelo meu pai, por toda a ajuda ao longo da minha vida e pela educação que me deram. Isso foi base pra tudo.

Agradeço à Arya Stark (minha cachorra), por ter me dado amor sem limites durante todo esse tempo, o que me ajudou demais a atravessar momentos difíceis. Agradeço também à Katharine Margaritha Satiro Braz, uma amiga que sempre esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis e me apoiou em todas as decisões complicadas durante esse período.

Agradeço aos meus amigos Carlão, Pedrinho, Kako, Risadinha e Curan, pela amizade ao longo de todo esse tempo. A amizade é uma relação importantíssima pra mim, construída nas vivências, nas risadas e em aventuras que não cabem em palavras; no fim das contas, é isso que faz a vida valer a pena. Aproveito pra agradecer também a galera do Laboratório de Cannabis Medicinal e Ciência Psicodélica e a galera do Laboratório de Ciências Médicas, por me aguentarem esse tempo todo com respeito, carinho e, em vários momentos, por ajudarem diretamente nos experimentos.

Por fim, deixo um agradecimento especial aos meus orientadores, Prof. Dr. Jean Franciesco Vettorazzi e Prof. Dr. Francisney Nascimento.

Ao Prof. Francisney, um agradecimento eterno por ter acreditado no meu sonho quando quase ninguém acreditava, por ter estendido a mão a um jovem que sonhava muito em ser cientista e por ter me dado oportunidades incríveis ao longo dessa trajetória. Ele não foi apenas um orientador de carreira científica, mas também um símbolo de representatividade pra mim. Por ter características muito parecidas com as minhas, me mostrou que eu também posso chegar lá e ser professor e cientista brasileiro.

Ao Prof. Jean, outro agradecimento eterno, por ter me apresentado a ciência nível hard, por ter estado comigo na bancada, por ter me dado conselhos importantíssimos que impactaram diretamente minhas decisões sobre o futuro na ciência, por ter sido amigo e por ter compartilhado momentos pessoais que deixaram essa caminhada muito mais leve e divertida.

Para os dois, vocês são meus faixas. É só ligar quando precisarem. Amo vocês!

Todos os aqui mencionados foram fundamentais e me influenciaram, cada um do seu jeito, na minha construção como pessoa. Todos fazem parte de quem eu sou. Muito obrigado por tudo!

LIMA, Felipe Alves Alencar Lima. 2026. **Efeitos comportamentais e endócrinos da restrição alimentar associada a sacarose em camundongos**. VETTORAZZI, Jean Franciesco. NASCIMENTO, Francisney. 63 páginas. Dissertação (Mestrado) - PPG-BC (Programa de Pós-Graduação em Biociências), UNILA (Universidade Federal da Integração Latino-Americana), Foz do Iguaçu.

RESUMO

A alimentação com restrição de tempo é amplamente utilizada como estratégia dietética para perda de peso e melhora do metabolismo; no entanto, seus efeitos sobre o comportamento alimentar e as adaptações endócrinas ainda são pouco compreendidos. Este estudo teve como objetivo avaliar as adaptações comportamentais, metabólicas e pancreáticas induzidas por um protocolo severo de alimentação com restrição de tempo associado ao acesso à sacarose em camundongos. Camundongos machos C57BL/6J com 40 dias de vida foram alocados no biotério setorial da Unila, e subdivididos em um grupo controle (C), com acesso ad libitum à ração padrão, ou submetidos a um período diário de jejum de 20 horas, seguido por uma janela alimentar de 4 horas com acesso à ração padrão, água e uma solução de sacarose a 17% durante 10 dias consecutivos (FST). Ao final do protocolo foram avaliados o comportamento alimentar, o peso corporal, o comportamento do tipo ansioso, a homeostase glicêmica e a distribuição do tecido adiposo. A alimentação com restrição de tempo induziu uma pronunciada concentração da ingestão alimentar durante a janela de acesso, acompanhada por preferência progressiva pela sacarose e aumento do comportamento do tipo ansioso em animais do grupo FST, um fenótipo consistente com o transtorno de compulsão alimentar. Apesar dessas alterações comportamentais, a homeostase metabólica sistêmica foi mantida, com preservação da tolerância à glicose, sensibilidade à insulina e do perfil lipídico. As adaptações pancreáticas observadas no grupo FST incluíram aumento no número de ilhotas, sem evidências de disfunção endócrina funcional, com manutenção da secreção de insulina e glucagon quando comparada ao grupo C. Esses achados indicam que a alimentação com restrição de tempo pode favorecer padrões alimentares potencialmente mal adaptativos, apesar da manutenção do metabolismo, destacando a necessidade de avaliação comportamental em intervenções dietéticas.

Palavras-chave: Jejum, Compulsão alimentar, Ansiedade, Metabolismo, Pâncreas.

LIMA, Felipe Alves Alencar Lima. 2026. **Efectos conductuales y endocrinos de la restricción alimentaria asociada a la sacarosa en ratones.** VETTORAZZI, Jean Franciesco. NASCIMENTO, Francisney. 63 páginas. Disertación (Maestría) – PPG-BC (Programa de Posgrado en Biociencias), UNILA (Universidad Federal de la Integración Latinoamericana), Foz do Iguaçu.

RESUMEN

La alimentación con restricción temporal se utiliza ampliamente como estrategia dietética para la pérdida de peso y la mejora de la salud metabólica; sin embargo, sus efectos sobre el comportamiento alimentario y las adaptaciones endocrinas aún no se comprenden completamente. Este estudio investigó las adaptaciones conductuales, metabólicas y pancreáticas inducidas por un protocolo severo de alimentación con restricción temporal combinado con acceso a sacarosa en ratones. Ratones machos C57BL/6J fueron asignados a un grupo control con acceso ad libitum a dieta estándar o sometidos a un período diario de ayuno de 20 horas, seguido de una ventana de alimentación de 4 horas con acceso a dieta estándar, agua y una solución de sacarosa al 17% durante 10 días consecutivos. Se evaluaron el comportamiento alimentario, el peso corporal, el comportamiento tipo ansioso, la homeostasis glucémica y la distribución del tejido adiposo. La alimentación con restricción temporal indujo una marcada concentración de la ingesta alimentaria durante la ventana de acceso, acompañada de una preferencia progresiva por la sacarosa y un aumento del comportamiento tipo ansioso, un fenotipo consistente con el trastorno por atracón. A pesar de estas alteraciones conductuales, la homeostasis metabólica sistémica se mantuvo, con preservación de la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y los perfiles lipídicos. Las adaptaciones pancreáticas incluyeron un aumento en el número de islotes, sin evidencia de disfunción endocrina funcional. Estos hallazgos indican que la alimentación con restricción temporal puede promover patrones alimentarios potencialmente maladaptativos, a pesar de la preservación de la salud metabólica, destacando la necesidad de evaluar aspectos conductuales en intervenciones dietéticas.

Palabras clave: Ayuno, Trastorno por atracón, Ansiedad, Metabolismo, Páncreas

LIMA, Felipe Alves Alencar Lima. 2026. **Behavioral and endocrine effects of food restriction associated with sucrose in mice**. VETTORAZZI, Jean Franciesco. NASCIMENTO, Francisney. 63 pages. Dissertation (Master's degree) – PPG-BC (Graduate Program in Biosciences), UNILA (Federal University for Latin American Integration), Foz do Iguaçu.

ABSTRACT

Time-restricted feeding is widely used as a dietary strategy for weight loss and metabolic health improvement; however, its effects on feeding behavior and endocrine adaptations remain poorly understood. This study investigated the behavioral, metabolic, and pancreatic adaptations induced by a severe time-restricted feeding protocol combined with sucrose access in mice. Male C57BL/6J mice were assigned to a control group with *ad libitum* access to standard chow or subjected to a daily 20-hour fasting period followed by a 4-hour feeding window with access to standard chow, water, and a 17% sucrose solution for 10 consecutive days. Feeding behavior, body weight, anxiety-like behavior, glucose homeostasis, and adipose tissue distribution were evaluated. Time-restricted feeding induced pronounced food intake concentration within the feeding window, accompanied by progressive sucrose preference and increased anxiety-like behavior, a phenotype consistent with binge eating disorder. Despite these behavioral alterations, systemic metabolic homeostasis was maintained, with preserved glucose tolerance, insulin sensitivity, and lipid profiles. Pancreatic adaptations included increased islet number without functional endocrine dysfunction. These findings indicate that time-restricted feeding may promote maladaptive eating patterns despite preserved metabolic health, highlighting the need for behavioral assessment in dietary interventions.

Key words: Fasting, Binge-eating, Anxiety, Metabolism, Pancreas

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1- CONSUMO DE RAÇÃO E SACAROSE DURANTE O PROTOCOLO DE 10 DIAS..	32
FIGURA 2- CONSUMO DE RAÇÃO 24 HORAS.	33
FIGURA 3- AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL NO LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO.....	35
FIGURA 4- VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL DURANTE OS 10 DIAS DE PROTOCOLO.	37
FIGURA 5 - DEPÓSITOS DE GORDURA EM RELAÇÃO AO PESO CORPORAL.	38
FIGURA 6 - TESTE DE TOLERÂNCIA A GLICOSE (GTT) E A INSULINA (ITT).	40
FIGURA 7- ANÁLISES HISTOLÓGICAS DO PÂNCREAS.....	42
FIGURA 8 - NÍVEIS PLASMÁTICOS DE INSULINA E SECREÇÃO ESTÁTICA DE INSULINA E GLUCAGON.....	44

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 – MARCADORES METABÓLICOS.	39
--	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC – Área sob a curva (Area Under the Curve)
ANOVA – Análise de variância (Analysis of Variance)
BSA – Albumina sérica bovina (Bovine Serum Albumin)
C – Grupo controle
CEUA – Comitê de Ética no Uso de Animais
CO₂ – Dióxido de carbono
DP – Desvio-padrão
EPM – Labirinto em cruz elevado (Elevated Plus Maze)
ELISA – Ensaio imunoenzimático (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
FST – Grupo submetido ao protocolo de jejum intermitente com restrição temporal e acesso à sacarose
GTT – Teste de tolerância à glicose (Glucose Tolerance Test)
HEPES – Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfônico
i.p. – Intraperitoneal
ILACVN – Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza
ITT – Teste de tolerância à insulina (Insulin Tolerance Test)
KRB – Tampão Krebs–Ringer bicarbonato
NaCl – Cloreto de sódio
KCl – Cloreto de potássio
NaHCO₃ – Bicarbonato de sódio
MgCl₂ – Cloreto de magnésio
CaCl₂ – Cloreto de cálcio
PGC-1 α – Coativador 1 alfa do receptor ativado por proliferadores de peroxissomo gama (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1 Alpha)
TRF – Alimentação com restrição de tempo (Time-Restricted Feeding)
UCP1 – Proteína desacopladora 1 (Uncoupling Protein 1)
UNILA – Universidade Federal da Integração Latino-Americana

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	JEJUM INTERMITENTE: FUNDAMENTOS EVOLUTIVOS E ABORDAGENS CONTEMPORÂNEAS.....	12
1.2	ALIMENTAÇÃO COM RESTRIÇÃO DE TEMPO.....	16
1.3	ALIMENTAÇÃO COM RESTRIÇÃO DE TEMPO E REORGANIZAÇÃO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR.....	19
2	DESENVOLVIMENTO.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.1	MATERIAS E MÉTODOS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.1.1	CAMUNDONGOS	25
2.1.2	DESENHO EXPERIMENTAL.....	25
2.1.3	TESTE DE LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO	26
2.1.4	TESTE DE TOLERÂNCIA A GLICOSE (GTT) E TESTE DE TOLERÂNCIA A INSULINA (ITT)	27
2.1.5	SECREÇÃO ESTÁTICA DE INSULINA E GLUCAGON.....	27
2.1.6	MORFOMETRIA DE ILHOTAS PANCREÁTICAS	29
2.1.7	DOSAGENS BIOQUÍMICAS.....	30
2.1.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
2.2	RESULTADOS.....	31
2.2.1	CONSUMO DE RAÇÃO E SACAROSE	31
2.2.2	PESO CORPORAL	36
2.2.3	DEPÓSITOS DE GORDURA.....	37
2.2.4	MARCADORES METABÓLICOS.....	38
2.2.5	TESTES DE TOLERÂNCIA A GLICOSE E À INSULINA.....	39
2.2.6	MORFOMETRIA PANCREÁTICA.....	41
2.2.7	SECREÇÃO DE INSULINA E GLUCAGON.....	42
2.3	DISCUSSÃO	45
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
4	REFERÊNCIAS.....	55

1 INTRODUÇÃO

1.1 Referencial teórico

1.1.1 *Jejum intermitente: fundamentos evolutivos e abordagens contemporâneas*

Ao longo de praticamente toda a história evolutiva do gênero *Homo*, a alimentação humana esteve inserida em um contexto ecológico caracterizado por elevada variabilidade ambiental, imprevisibilidade de recursos e dependência de alimentos naturais minimamente processados. Evidências arqueológicas, paleoantropológicas e etnográficas indicam que, durante milhões de anos, os hominídeos obtiveram energia a partir de uma ampla diversidade de plantas silvestres e animais de caça, apresentando diferenças qualitativas marcantes em relação aos padrões alimentares modernos, tanto no perfil de macronutrientes quanto na densidade de micronutrientes (Eaton & Konner, 1985; Dufour & Piperata, 2018).

Além das diferenças na qualidade e composição dos alimentos, os ambientes nos quais nossos ancestrais viveram eram caracterizados por flutuações frequentes na disponibilidade energética, com períodos recorrentes de abundância intercalados por episódios de escassez alimentar. Esses contextos implicavam, de forma inevitável, a ocorrência de períodos prolongados sem ingestão de alimentos, configurando estados fisiológicos compatíveis com o que atualmente se define como jejum (Pijl, 2024). Considerando que os primeiros hominídeos surgiram há aproximadamente 4 milhões de anos, que representantes do gênero *Homo* anatomicamente mais próximos dos humanos modernos datam de cerca de 2,5 milhões de anos atrás, e que a transição agrícola e, sobretudo, a Revolução Industrial representam eventos extremamente recentes em termos evolutivos, torna-se plausível supor que a fisiologia humana tenha sido moldada sob pressões seletivas associadas não apenas ao tipo de alimento consumido, mas também à intermitência do acesso energético. Nesse contexto, períodos de fome e jejum teriam

constituído componentes estruturais do ambiente adaptativo humano, favorecendo o desenvolvimento de mecanismos metabólicos e celulares capazes de sustentar a função orgânica durante a privação alimentar (Eaton & Konner, 1985; Pijl, 2024).

Um dos principais mecanismos fisiológicos associados a esses períodos de privação energética é a mudança no metabolismo de substratos, caracterizada pela redução progressiva da dependência da glicose hepática e pela transição para um estado predominantemente cetogênico, no qual os ácidos graxos mobilizados do tecido adiposo e os corpos cetônicos passam a representar as principais fontes de energia (Cahill Jr., 2006; Anton et al., 2018). Esse estado metabólico, típico do jejum, está associado não apenas à preservação da disponibilidade energética para tecidos vitais, mas também à ativação de processos celulares adaptativos, como o aumento da autofagia, a modulação de vias antioxidantes e a melhoria da eficiência metabólica (Longo; Mattson, 2014). Adicionalmente, evidências experimentais sugerem que estados de jejum podem estar associados a ajustes funcionais em sistemas neurais, incluindo aprimoramento de processos cognitivos como memória, controle executivo e aprendizagem, bem como alterações comportamentais compatíveis com maior flexibilidade cognitiva e adaptativa (Mattson 2019). Em conjunto, esses mecanismos reforçam a noção de que o jejum não representa uma condição patológica, mas sim um estado fisiológico ancestral, integrado ao repertório adaptativo humano ao longo da evolução (Eaton & Konner, 1985; Pijl, 2024).

No entanto, no contexto contemporâneo, o padrão comportamental alimentar predominante caracteriza-se pela realização de três refeições principais ao longo do dia, frequentemente acompanhadas por lanches entre as refeições, resultando em uma janela alimentar prolongada e em estímulos metabólicos praticamente contínuos (Mattson et al., 2014; Gill; Panda, 2015). Evidências observacionais e experimentais indicam que esse padrão de ingestão frequente, associado à alta disponibilidade energética, difere

substancialmente dos contextos alimentares nos quais a fisiologia humana foi moldada e tem sido relacionado a maior risco de disfunções metabólicas e doenças crônicas (Stote et al., 2007; Sutton et al., 2018; Paoli et al., 2019).

Esse descompasso entre a fisiologia humana e o ambiente alimentar moderno reflete-se de forma clara no cenário epidemiológico contemporâneo (World Health Organization, 2025). Nas últimas décadas, observou-se um aumento expressivo e sustentado na prevalência global de obesidade e de doenças metabólicas associadas, configurando um dos principais desafios de saúde pública do século XXI (Phelps et al., 2024; Boyko; Ong; Duncan, 2025). Paralelamente, esse fenômeno tem ocorrido em um contexto marcado pela ampla disponibilidade e pelo elevado consumo de alimentos ultraprocessados, caracterizados por alta densidade energética, baixo valor nutricional, elevada palatabilidade e forte potencial de estimular a ingestão excessiva (Monteiro et al., 2019; Krupa et al., 2024). Evidências epidemiológicas consistentes indicam que a maior participação desses produtos na dieta está associada ao aumento do risco de obesidade, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas, independentemente do consumo calórico total (Liang et al., 2025; Monteiro et al. 2025).

Diante desse contexto, somado ao fato de que a principal estratégia tradicionalmente empregada para a perda de peso, quando baseada exclusivamente na restrição calórica isolada, apresenta baixa eficácia na manutenção ponderal a médio e longo prazo, com recuperação parcial ou total do peso corporal na maioria dos indivíduos (Hall; Kahan, 2018), outras abordagens têm emergido como tentativas de mitigar os impactos epidemiológicos associados ao perfil metabólico atual da população. Intervenções que buscam reorganizar os padrões alimentares, reduzir a exposição contínua a estímulos alimentares e restabelecer períodos fisiológicos de menor ingestão energética tem sido proposta como estratégias promissoras para a prevenção e o manejo do peso corporal e

de distúrbios metabólicos em um ambiente caracterizado pela abundância alimentar e pelo elevado grau de processamento dos alimentos (Patterson; Sears, 2017; Mattson; Longo; Harvie, 2017).

Nesse sentido, o jejum intermitente, caracterizado pela alternância entre janelas de acesso alimentar e períodos de restrição total ou parcial da ingestão de alimentos, tem sido proposto como uma estratégia promissora para o manejo do peso corporal e do perfil metabólico (De Cabo; Mattson, 2019; Varady et al., 2022; Shkorfu et al., 2025). Dentre as diferentes abordagens descritas na literatura, três modalidades são as mais amplamente estudadas (Anton et al., 2018). O jejum em dias alternados consiste na alternância entre dias de alimentação livre e dias de restrição energética total ou parcial, geralmente correspondendo a aproximadamente 20 a 25% da necessidade energética diária (Lin; Wang; Huang, 2023). O jejum periódico ou prolongado, comumente exemplificado pelo protocolo 5:2, envolve cinco dias de alimentação habitual intercalados por dois dias de restrição total ou parcial da ingestão energética (Longo et al., 2021). Por fim, a alimentação com restrição de tempo baseia-se na limitação da ingestão alimentar a janelas específicas ao longo do dia, que geralmente variam entre 4 e 12 horas, sem necessariamente impor restrição calórica explícita (Wang et al., 2025).

Em conjunto, essas evidências indicam que o jejum intermitente constitui um conjunto heterogêneo de estratégias alimentares, cujos efeitos potenciais dependem não apenas da restrição energética, mas também da forma como a ingestão de alimentos é organizada ao longo do tempo. Considerando as diferenças conceituais e metodológicas entre as principais modalidades descritas, torna-se necessário aprofundar a análise de abordagens específicas, com atenção particular aos seus fundamentos, características operacionais e implicações fisiológicas.

1.1.2 Alimentação com restrição de tempo

A alimentação com restrição de tempo, também denominada *time-restricted feeding* ou *time-restricted eating*, consiste em uma estratégia alimentar baseada na limitação da ingestão de alimentos a janelas específicas ao longo do dia, sem necessariamente impor restrição calórica explícita ou alterações na composição da dieta (Regmi; Heilbronn, 2020). Diferentemente de outras modalidades de jejum intermitente que envolvem dias inteiros de privação energética, essa abordagem enfatiza a organização temporal da ingestão alimentar, promovendo períodos diários mais prolongados de jejum fisiológico (Wang et al., 2025). O interesse científico por essa estratégia tem crescido de forma expressiva nos últimos anos, impulsionado pela hipótese de que a sincronização entre o comportamento alimentar e os ritmos circadianos endógenos possa exercer papel relevante na regulação metabólica, independentemente da redução voluntária da ingestão energética total (Regmi; Heilbronn, 2020; Wang et al., 2025).

As intervenções baseadas em alimentação com restrição de tempo apresentam considerável variabilidade quanto à duração das janelas alimentares adotadas, o que representa um aspecto metodológico relevante na interpretação dos seus efeitos (Petersen et al., 2022). De modo geral, os protocolos de *time-restricted eating* variam desde janelas mais amplas, entre 10 e 12 horas diárias de ingestão alimentar, até abordagens mais restritivas, com janelas de 8, 6 ou até 4 horas (Petersen et al., 2022). Protocolos com janelas mais longas tendem a se aproximar do padrão alimentar habitual e, por esse motivo, são frequentemente associados a maior viabilidade e adesão em estudos clínicos (Cienfuegos et al., 2020; Regmi; Heilbronn, 2020). Em contrapartida, janelas mais curtas promovem maior compressão temporal da ingestão alimentar e períodos prolongados de jejum fisiológico, sendo comumente empregadas em modelos experimentais e em ensaios controlados com maior rigor metodológico (Sundaram; Yan, 2016; Sutton et al., 2018;

Cienfuegos et al., 2020). Além da duração da janela alimentar, a literatura também distingue protocolos realizados em horários mais precoces do dia daqueles concentrados no período noturno, sugerindo que a distribuição temporal da ingestão, e não apenas sua duração, constitui um componente central das intervenções de alimentação com restrição de tempo (Regmi; Heilbronn, 2020).

No entanto, quando se consideram especificamente os efeitos da alimentação com restrição de tempo sobre a perda de peso corporal, a literatura apresenta resultados heterogêneos e, por vezes, conflitantes. Estudos experimentais e clínicos descrevem desde reduções significativas de peso corporal, tanto em modelos animais quanto em humanos, até intervenções nas quais não se observam alterações ponderais relevantes (Rynders et al., 2019; Petersen et al., 2022). Esse conjunto de evidências tem levado, de forma preliminar, à interpretação de que a alimentação com restrição de tempo, por si só, pode não promover perda de peso significativa de maneira consistente. Todavia, essa conclusão deve ser interpretada com cautela, uma vez que os estudos disponíveis apresentam elevada heterogeneidade metodológica, incluindo diferenças na duração das janelas alimentares, no alinhamento temporal da ingestão com os ritmos circadianos, na presença ou ausência de restrição calórica concomitante, no tempo de intervenção e nas características das populações estudadas (Rynders et al., 2019; Petersen et al., 2022). Assim, a variabilidade nos resultados observados parece refletir menos a ineficácia da estratégia e mais a diversidade de protocolos e contextos experimentais adotados.

Além da perda de peso, o perfil lipídico é um dos focos de investigação do que a alimentação com restrição de tempo pode impactar. Evidências oriundas de modelos experimentais indicam que a organização temporal da ingestão alimentar promove ajustes dinâmicos na função do tecido adiposo, modulando processos de armazenamento, mobilização e renovação lipídica de maneira dependente do ciclo alimentar e do período de

jejum (Deota et al., 2023; Bushman; Lin; Chen, 2023). De forma geral, protocolos de time-restricted feeding têm sido associados à melhora da plasticidade do tecido adiposo, caracterizada por maior eficiência na alternância entre estados anabólicos durante a fase de alimentação e estados catabólicos durante o jejum, favorecendo um *turnover* lipídico mais organizado ao longo do dia. Esses efeitos parecem estar relacionados à restauração da ritmicidade da expressão de genes envolvidos na lipogênese, lipólise e oxidação de ácidos graxos, contribuindo para a manutenção da homeostase lipídica mesmo em contextos de desafio metabólico (Guo; Livelio; Melkani, 2023). Assim, mais do que promover redução absoluta da massa adiposa, a alimentação com restrição de tempo parece influenciar qualitativamente o funcionamento do tecido adiposo, preservando sua capacidade adaptativa e seu papel central na regulação do metabolismo energético sistêmico (Deota et al., 2023; Bushman; Lin; Chen, 2023; Guo; Livelio; Melkani, 2023).

Em relação a marcadores metabólicos clássicos, como triglicerídeos, colesterol e parâmetros glicêmicos, a literatura sobre alimentação com restrição de tempo permanece fragmentada. Apesar do aumento no número de estudos nos últimos anos, as evidências disponíveis ainda são insuficientes para estabelecer conclusões consistentes, refletindo a escassez de investigações que adotem protocolos comparáveis e reproduzíveis. Como consequência, os resultados reportados são variáveis, com alguns estudos descrevendo melhorias metabólicas e outros não observando diferenças significativas (Rothschild et al., 2014; Varady et al., 2022; Argastieng et al., 2025). Esse cenário indica que os efeitos da alimentação com restrição de tempo sobre o perfil lipídico e glicêmico ainda não estão plenamente elucidados, destacando a necessidade de estudos adicionais com maior padronização experimental.

No que se refere ao metabolismo glicêmico, estudos que avaliaram tolerância à glicose e sensibilidade à insulina no contexto da alimentação com restrição de

tempo descrevem um padrão relativamente consistente. De modo geral, observa-se uma tendência à melhora da tolerância à glicose, embora esse efeito nem sempre se traduza em diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Em contraste, a sensibilidade à insulina parece responder de forma mais robusta a essa estratégia alimentar, especialmente em protocolos nos quais a ingestão de alimentos é concentrada nas primeiras horas do dia, alinhando-se ao ritmo circadiano endógeno (Hatori et al., 2012; De Goede et al., 2019; Chaix et al., 2019; Lee et al., 2021; Argastieng et al., 2025).

De modo geral, as evidências disponíveis indicam que a alimentação com restrição de tempo pode promover adaptações metabólicas relevantes, particularmente no que se refere à organização da homeostase glicêmica e lipídica, embora seus efeitos sobre o peso corporal e marcadores metabólicos clássicos não sejam uniformes entre os diferentes estudos. A variabilidade dos resultados observados reflete, em grande parte, a heterogeneidade dos protocolos empregados e sugere que os impactos dessa estratégia alimentar não se restringem exclusivamente a desfechos metabólicos tradicionais. Nesse contexto, torna-se fundamental compreender quais efeitos de estratégias que utilizam janelas muito restritas de acesso alimentar podem exercer sobre o comportamento alimentar e o estado emocional. Assim, a compreensão dos efeitos da alimentação com restrição de tempo requer a incorporação de análises comportamentais, especialmente no que diz respeito ao comportamento alimentar e a manifestações do tipo ansioso ou compulsivo, tema que será abordado a seguir.

1.1.3 Alimentação com restrição de tempo e reorganização do comportamento alimentar

Afastando-se momentaneamente da discussão sobre os efeitos dos protocolos de restrição temporal sobre o peso corporal e o metabolismo, especialmente sob a perspectiva de intervenções voltadas às doenças crônicas não transmissíveis, torna-se

relevante considerar os impactos dessas estratégias sobre o comportamento alimentar. Protocolos de alimentação com restrição de tempo moldam o comportamento alimentar principalmente a partir da definição de janelas específicas de acesso ao alimento, que podem variar entre 4 e 12 horas diárias. No entanto, janelas mais restritas, como aquelas de aproximadamente 4 horas, tendem a induzir um padrão de ingestão altamente concentrado no tempo, no qual os indivíduos consomem grandes quantidades de alimento durante o período disponível, mesmo na ausência de prescrição explícita de contagem calórica. Esse padrão comportamental apresenta semelhanças relevantes com episódios de compulsão alimentar, caracterizados pelo consumo acentuado de energia em um curto intervalo de tempo (American Psychiatric Association, 2022), frequentemente alcançando um consumo calórico que seria diário em um único episódio (Wolfe et al., 2009).

Paralelamente às semelhanças relacionadas ao padrão temporal de ingestão, outros pontos de convergência podem ser observados entre protocolos de alimentação com restrição de tempo e episódios de compulsão alimentar, especialmente no que diz respeito à qualidade da dieta. Na alimentação com restrição de tempo, o foco central da intervenção recai predominantemente sobre a delimitação da janela alimentar, frequentemente sem especificações quanto ao tipo ou à qualidade dos alimentos consumidos (Regmi; Heilbronn, 2020; Phillips et al., 2021). Em um ambiente alimentar caracterizado pela ampla disponibilidade de produtos ultraprocessados, essa abordagem pode favorecer, de forma indireta, maior consumo desses alimentos durante o período de ingestão (Juul et al., 2025). De maneira semelhante, episódios de compulsão alimentar são frequentemente caracterizados pela ingestão predominante de alimentos ultraprocessados, com evidências indicando que uma parcela substancial, e em alguns casos a totalidade, dos alimentos consumidos nesses episódios pertence a essa categoria (Ayton et al., 2021; Ifland; Brewerton, 2025). Esses produtos compartilham características comuns, como

elevada densidade energética, alta palatabilidade e, frequentemente, elevado teor de açúcares refinados, fatores que contribuem para a ingestão excessiva em curto intervalo de tempo (Monteiro et al., 2019; Krupa et al., 2024).

Ampliando a análise das semelhanças entre esses dois padrões alimentares, observa-se também uma convergência quanto ao período do dia em que a ingestão alimentar tende a se concentrar. Tanto em protocolos de alimentação com restrição de tempo quanto em episódios de compulsão alimentar, a ingestão alimentar frequentemente se desloca para o período noturno (Masheb; Grilo, 2006; Harb et al., 2012; Latzer et al., 2020; Regmi; Heilbronn, 2020). No contexto da alimentação com restrição de tempo, a adoção de janelas alimentares mais tardias é, em grande parte, influenciada por fatores culturais e sociais, como o hábito de realizar o jantar em família e a predominância de eventos sociais associados à alimentação no período noturno (Regmi; Heilbronn, 2020). Em indivíduos com episódios de compulsão alimentar, por sua vez, é comum a omissão ou restrição das refeições iniciais do dia, com posterior ocorrência dos episódios compulsivos no período noturno, período associado a maior disponibilidade de alimentos e menor controle alimentar percebido (Masheb; Grilo, 2006; Harb et al., 2012; Latzer et al., 2020).

No entanto, a alimentação com restrição de tempo tem sido associada, em diversos estudos experimentais, à melhora de comportamentos do tipo ansioso. Esses achados, contudo, derivam majoritariamente de modelos nos quais a janela de alimentação é posicionada durante a fase ativa dos animais, respeitando o alinhamento com os ritmos circadianos (Inoue et al., 2004; Soares et al., 2025; Bell et al., 2025). Assim, tais resultados podem não ser diretamente extrapoláveis para protocolos em que a ingestão alimentar ocorre em fases menos ativas ou no período noturno. Em contraste, no transtorno de compulsão alimentar, o comportamento do tipo ansioso é amplamente reconhecido como uma comorbidade associada, desempenhando papel relevante na modulação e

manutenção dos episódios compulsivos (Grilo; White; Masheb, 2009; Leehr et al., 2015; Kowalewska et al., 2024).

Em conjunto, essas evidências indicam que, embora a alimentação com restrição de tempo e o transtorno de compulsão alimentar constituam fenômenos distintos do ponto de vista conceitual e clínico, eles podem compartilhar características comportamentais relevantes, especialmente quando considerados protocolos com janelas alimentares muito restritas, ingestão concentrada no período noturno e ausência de direcionamento quanto à qualidade da dieta. Esses pontos de convergência não implicam equivalência diagnóstica, mas sugerem que determinadas configurações de restrição temporal da alimentação podem favorecer padrões ingestivos e emocionais que se sobrepõem àqueles descritos em contextos de compulsão alimentar. Assim, a análise dos efeitos comportamentais da alimentação com restrição de tempo, particularmente em modelos experimentais, torna-se fundamental para compreender em que condições essa estratégia pode se associar a respostas adaptativas ou, alternativamente, a padrões de ingestão desorganizados.

1.2 Justificativa

A alimentação com restrição de tempo tem sido amplamente investigada como estratégia de organização do comportamento alimentar e potencial ferramenta de melhora metabólica. Entretanto, a literatura permanece heterogênea quanto aos desfechos clássicos, e ainda é relativamente limitada no que diz respeito às consequências comportamentais e às adaptações endócrinas associadas a protocolos mais severos, especialmente quando combinados com estímulos altamente palatáveis, como soluções açucaradas. Em paralelo, episódios de compulsão alimentar caracterizam-se por ingestão concentrada no tempo, frequentemente envolvendo alimentos ultraprocessados ricos em

açúcar, e apresentam alta comorbidade com sintomas do tipo ansioso. Assim, modelos experimentais que integrem restrição temporal do acesso ao alimento e disponibilidade de sacarose permitem investigar, de forma controlada, como a organização temporal da ingestão pode induzir padrões ingestivos semelhantes aos observados na compulsão alimentar e quais adaptações metabólicas e pancreáticas acompanham esse fenótipo. Nesse contexto, compreender simultaneamente alterações no comportamento alimentar, no comportamento do tipo ansioso e na função e morfologia do pâncreas endócrino pode contribuir para qualificar a discussão sobre a segurança e os limites de intervenções baseadas em restrição temporal, sobretudo quando aplicadas em ambientes alimentares com alta disponibilidade de estímulos hedônicos.

1.3 Pergunta norteadora

A restrição alimentar temporal é capaz de induzir comportamentos do tipo compulsivo e ansioso, bem como promover alterações no metabolismo glicêmico?

1.4 Hipótese

A alimentação com restrição de tempo associada ao acesso à sacarose induz comportamento compulsivo e ansioso, além de alterar o metabolismo glicêmico em camundongos.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar as adaptações comportamentais, metabólicas e pancreáticas induzidas por um protocolo severo de alimentação com restrição de tempo associado ao acesso à sacarose em camundongos.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o comportamento alimentar durante a janela de acesso, quantificando a ingestão de ração e de solução de sacarose e avaliando a concentração temporal da ingestão ao longo dos dias de protocolo.
- Avaliar a variação do peso corporal ao longo do protocolo e descrever o padrão temporal de perda e recuperação ponderal.
- Investigar a distribuição do tecido adiposo, quantificando depósitos adiposos e examinando possíveis alterações relativas entre compartimentos.
- Avaliar o comportamento do tipo ansioso por meio do teste do labirinto em cruz elevado, em condições padronizadas de jejum e período do dia.
- Examinar a homeostase glicêmica sistêmica, avaliando tolerância à glicose e sensibilidade à insulina por testes funcionais (GTT e ITT)
- Mensurar marcadores metabólicos basais, incluindo parâmetros do perfil lipídico e glicêmico em condições alimentadas e de jejum, para verificar estabilidade metabólica sistêmica.
- Caracterizar adaptações do pâncreas endócrino, avaliando morfometria de ilhotas e investigando a função secretória por secreção estática de insulina e glucagon, além de insulina plasmática.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Camundongos

Foram utilizados camundongos machos da linhagem C57BL/6J com 40 dias de vida, mantidos no biotério setorial da UNILA. Os animais permaneceram em condições controladas de ambiente, com ciclo claro/escuro de 12 horas (luzes acesas às 07h00), temperatura de 22 ± 2 °C e livre acesso à água e ração durante o período de aclimação. Todos os procedimentos seguiram as normas vigentes de bem-estar animal e foram conduzidos conforme aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA – 23422-013429/04).

3.2 Desenho experimental

Após um período de aclimação de 7 dias, os camundongos foram alocados em dois grupos experimentais: Control (C) e Fasting (FST). O grupo C manteve acesso *ad libitum* à ração padrão e água durante todo o protocolo, enquanto o grupo FST foi submetido diariamente a um jejum de 20 horas durante 10 dias, recebendo apenas água nesse intervalo. Nas 4 horas subsequentes (09h00–12h00), correspondentes a duas horas após o início do ciclo claro, período de menor atividade espontânea, os animais foram alocados em gaiolas individuais para quantificação do consumo de ração e da solução de sacarose. Os animais do grupo FST tiveram acesso à ração padrão, solução de sacarose a 17% e água, durante 10 dias consecutivos. Ao término do período de acesso, os camundongos foram retornados às gaiolas coletivas. Para a avaliação do consumo de líquidos, foram disponibilizados dois frascos por gaiola individual, um contendo água e outro contendo a solução de sacarose. A posição dos frascos foi alternada diariamente com o objetivo de minimizar possíveis vieses relacionados à preferência lateral. Esse paradigma de alimentação intermitente foi adaptado do modelo descrito por Yasoshima e Shimura

(2015). Ao longo do protocolo, os animais foram pesados diariamente, sempre antes da janela de acesso à dieta e à sacarose, e o consumo de ração e da solução de sacarose foi monitorado pela diferença entre a quantidade ofertada e o volume remanescente após as 4 horas de exposição.

Após o período de indução, os camundongos foram submetidos ao teste de labirinto em cruz elevado no dia 12, com o objetivo de avaliar comportamento do tipo ansioso. O teste foi realizado durante o período de jejum, imediatamente antes da liberação da janela de alimentação, de modo a padronizar o estado metabólico dos animais no momento da avaliação comportamental. No dia 14, realizou-se a aferição da glicemia em jejum, seguida imediatamente pelo teste de tolerância à glicose (GTT). No dia 16, foi conduzido o teste de tolerância à insulina (ITT). 24 horas após o ITT, os animais foram eutanasiados para a realização das análises pós-morte, que incluíram avaliação da secreção de insulina e glucagon, dosagem plasmática de insulina, morfometria das ilhotas pancreáticas, pesagem de depósitos adiposos e quantificação de marcadores metabólicos.

3.3 Teste de Labirinto em Cruz Elevado

Após 10 dias de protocolo, os animais foram submetidos ao teste do labirinto em cruz elevado. O teste foi conduzido de acordo com protocolos previamente estabelecidos (McGonigle, 2014; Kraeuter; Guest; Sarnyai, 2018). O aparato consistia em um labirinto em formato de cruz elevado a 60 cm do solo, com quatro braços medindo 36 cm de comprimento e 5 cm de largura. Os braços fechados eram circundados por paredes de madeira com 15 cm de altura, enquanto os braços abertos possuíam uma borda lateral de acrílico de 0,5 cm para evitar a queda dos animais. Uma câmera de vídeo foi posicionada acima do labirinto para o registro contínuo do comportamento durante o teste.

No dia do experimento, no início da fase clara do ciclo claro-escuro, os

camundongos foram transferidos para a sala de testes pelo menos 30 minutos antes do início do experimento, a fim de permitir a aclimação ao ambiente. A sala foi mantida livre de estímulos auditivos e visuais externos para minimizar interferências no comportamento dos animais. Após o período de aclimação, cada camundongo foi colocado individualmente no centro do labirinto, voltado para um dos braços abertos, com o dorso direcionado ao experimentador. Os animais foram autorizados a explorar livremente o aparato por 5 minutos, com o tempo e o registro em vídeo iniciados imediatamente após a saída do experimentador da sala [HD-Webcam Full HD Logitech Brio 100 1080p/30fps (1920 × 1080)].

Entre as sessões experimentais, o labirinto foi higienizado com etanol a 70% para eliminar odores residuais e possíveis pistas olfatórias deixadas por animais previamente testados. As análises comportamentais foram realizadas utilizando o software ANY-Maze para rastreamento comportamental (Stoelting Co., versão 7.61, Wood Dale, IL, EUA), sendo avaliados o tempo e a distância percorrida nos braços abertos, o número de entradas nos braços fechados e o tempo de permanência na área central.

3.4 Teste de tolerância a glicose (GTT) e Teste de tolerância a insulina (ITT)

Um dia após o teste do labirinto em cruz elevado, os camundongos foram submetidos a jejum de 12 horas e pesados antes da coleta de sangue. Amostras de sangue da veia da cauda foram obtidas para a determinação da glicemia de jejum (tempo 0), utilizando o dispositivo Accu-Check Advantage II (Roche, Suíça). Em seguida, os animais receberam uma injeção intraperitoneal (i.p.) de glicose na dose de 1 g/kg de peso corporal. Os níveis de glicose sanguínea foram mensurados aos 15, 30, 60 e 120 minutos após a administração da glicose.

Vinte e quatro horas após a realização do teste de tolerância à glicose

(GTT), os animais foram submetidos a jejum de 2 horas, seguido de coleta de sangue da veia da cauda para a determinação da glicemia basal em estado alimentado (tempo 0) e avaliação da sensibilidade à insulina. Subsequentemente, a insulina foi administrada por via intraperitoneal na dose de 0,75 U/kg. As concentrações de glicose sanguínea foram medidas aos 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 21 minutos após a administração de insulina (Akinmokun et al., 1992)

3.5 Secreção estática de insulina e glucagon

A secreção estática de insulina e glucagon foi avaliada em ilhotas pancreáticas isoladas, conforme protocolos previamente estabelecidos, com adaptações. Após a eutanásia, o pâncreas foi rapidamente removido e as ilhotas pancreáticas foram isoladas por digestão com collagenase, seguida de separação manual sob microscópio estereoscópico.

As ilhotas isoladas foram inicialmente pré-incubadas por 30 minutos a 37 °C em tampão Krebs-Ringer bicarbonato (KRB), contendo 115 mM NaCl, 5 mM KCl, 10 mM NaHCO₃, 1 mM MgCl₂, 2,56 mM CaCl₂ e 15 mM HEPES, suplementado com 5,6 mM de glicose e 0,3% de albumina sérica bovina (BSA), sob atmosfera equilibrada com 95% O₂ e 5% CO₂ (pH 7,4). Esse período teve como objetivo estabilizar a atividade secretória das ilhotas.

Após a pré-incubação, grupos de ilhotas foram incubados por 1 hora em tampão KRB contendo glicose em baixa concentração (2,8 mM) ou alta concentração (11,1 mM). Para avaliação da secreção de glucagon, as ilhotas foram incubadas em KRB contendo 0,5 mM ou 11,1 mM de glicose. Ao final do período de incubação, os sobrenadantes foram coletados e armazenados a -20 °C para posterior quantificação da insulina e do glucagon por ensaio imunoenzimático (ELISA), de acordo com as instruções

do fabricante.

Para a determinação do conteúdo total de proteína, as ilhotas remanescentes foram lisadas em solução álcool/ácido sob agitação contínua, permitindo a extração proteica. O conteúdo total de proteína foi dosado pelo método de Bradford, e a secreção normalizada por estes valores, de modo a minimizar variações relacionadas à massa ou número de ilhotas entre os grupos experimentais.

3.6 Morfometria de ilhotas pancreáticas

Para a análise imunohistoquímica, amostras pancreáticas de quatro animais por grupo foram pesadas e fixadas em formalina tamponada neutra a 10% por 72 horas à temperatura ambiente. Após a fixação, os tecidos foram desidratados em soluções graduadas de etanol e incluídos em parafina histológica (Exodo Scientific, São Paulo, Brasil). De cada pâncreas, foram obtidos quatro cortes seriados (com espessura de 5 μm), em intervalos de 250 μm , que foram montados em lâminas de vidro. Após desparafinização e reidratação, as lâminas foram coradas com hematoxilina de Ehrlich e montadas com meio de montagem Entellan (Merck, Darmstadt, Alemanha).

Todas as ilhotas pancreáticas presentes em cada corte foram avaliadas de forma sistemática. As imagens foram capturadas utilizando um microscópio invertido (ECLIPSE Ti, Nikon, Gurgaon, Índia), equipado com câmera digital (DS-U3, Nikon) e o software NIS-Elements Basic Research (versão 3.2), utilizando objetiva de 10 $\times$. As análises morfométricas das ilhotas pancreáticas foram realizadas com o software ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA). A circunferência de cada ilhota foi mensurada e utilizada para a determinação da área total da ilhota. A densidade de ilhotas foi expressa como o número de ilhotas por corte pancreático (Soares et al., 2024).

3.7 Dosagens Bioquímicas

O sangue total foi coletado no momento da eutanásia e centrifugado a 5.000 rpm por 15 minutos a 4 °C para obtenção do plasma. As amostras plasmáticas foram utilizadas para a quantificação de insulina (E-EL-M1382 – Elabscience, Texas, EUA), triglicerídeos (459 – Gold Analisa, Minas Gerais, Brasil), colesterol total (460 – Gold Analisa, Minas Gerais, Brasil) e albumina (419 – Gold Analisa, Minas Gerais, Brasil), seguindo as instruções fornecidas pelos kits comerciais de ensaio.

3.8 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares GraphPad Prism 10 e R. A distribuição dos dados foi inicialmente avaliada por meio do teste de normalidade de Shapiro–Wilk, e a homogeneidade das variâncias entre os grupos foi verificada utilizando o teste de Levene. Para variáveis medidas ao longo do tempo, foi aplicada análise de variância (ANOVA) de duas vias com medidas repetidas, considerando grupo e tempo como fatores. Comparações entre dois grupos independentes foram realizadas por meio do teste t de Student ou do teste t de Welch, conforme apropriado, enquanto dados pareados foram analisados utilizando o teste t pareado. Quando os pressupostos paramétricos não foram atendidos, o teste de Mann–Whitney foi utilizado como alternativa não paramétrica.

Para variáveis derivadas de curvas temporais, a área sob a curva (AUC) foi calculada e posteriormente comparada entre os grupos. Quando apropriado, os tamanhos de efeito foram calculados para complementar a interpretação dos dados, utilizando o d de Cohen para comparações paramétricas e a correlação bisserial por postos (r) para análises não paramétricas. Em todas as análises, o nível de significância estatística adotado foi $p <$

0,05.

4 RESULTADOS

4.1 Consumo de ração e sacarose

A Figura 1A apresenta o consumo diário de ração durante as janelas de 4 horas ao longo dos 10 dias. Quando comparado o consumo nessa janela, é observado um efeito principal de grupo ($F(1,29)=243.27$, $p<0.0001$), com o grupo FST consumindo mais ração que o grupo C. Também foram observados efeitos de dia ($F(3.76,108.99)=13.83$, $p<0.0001$) e de interação grupo $\times$ dia ($F(3.76,108.99)=15.37$, $p<0.0001$), demonstrando que o padrão temporal de consumo diferiu entre os grupos. A análise da área sob a curva (AUC; Figura 1B) confirmou maior ingestão acumulada no grupo FST (28.95 ± 4.71 g) em comparação ao C (4.78 ± 1.77 g) com diferença estatística ($t(29)=15.60$, $p<0.0001$) e tamanho de efeito muito elevado ($d=5.99$).

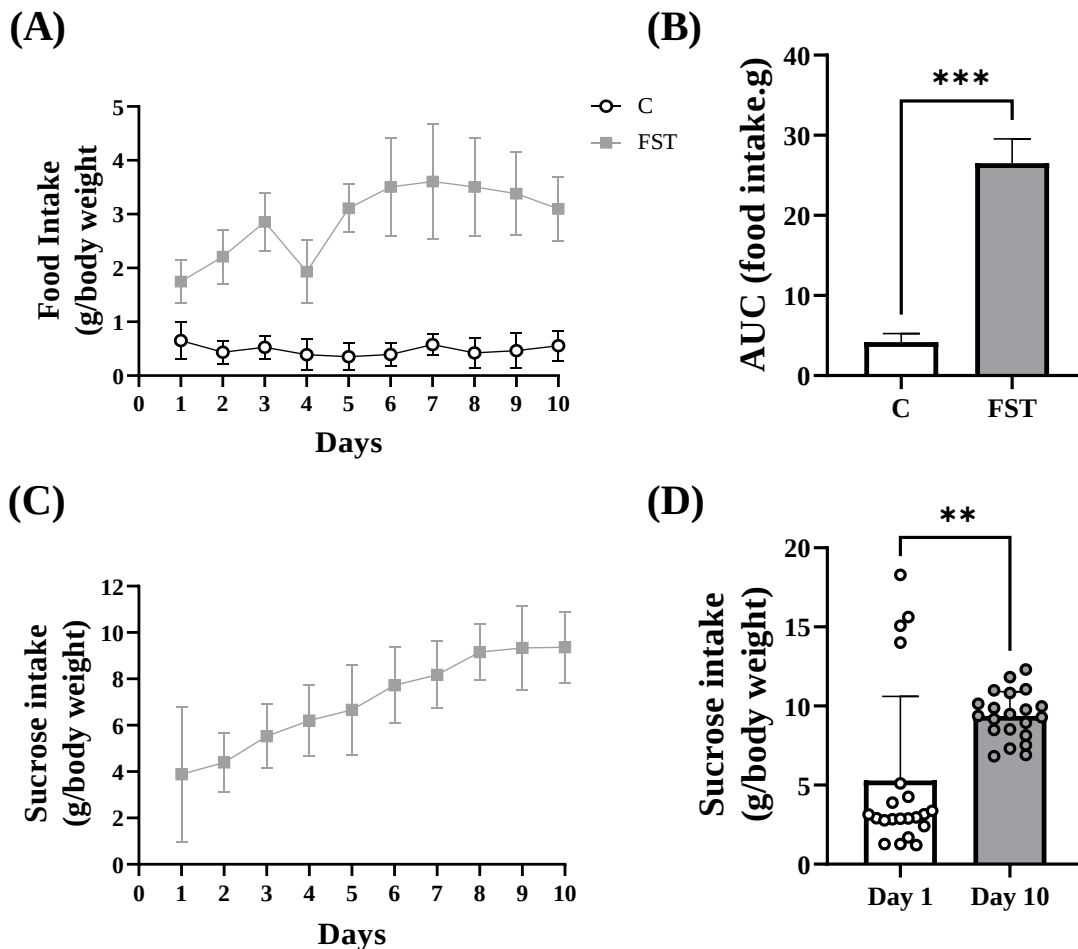


Figura 1- Consumo de ração e sacarose durante o protocolo de 10 dias. (A) Consumo diário de ração durante as janelas de 4 horas ao longo dos 10 dias. (B) Área sob a curva (AUC) do consumo acumulado de ração. (C) Consumo de sacarose pelo grupo FST ao longo dos 10 dias. (D) Comparação pareada do consumo de sacarose no dia 1 versus dia 10. Valores expressos como média $\pm$ DP. Testes utilizados: ANOVA de duas vias para medidas repetidas (A), teste t independente (B) e teste t pareado (D). $n = 21$ (FST) e $n = 10$ (C) para ração; $n = 21$ para sacarose.

O consumo de sacarose ao longo dos 10 dias é mostrado na Figura 1C, revelando aumento progressivo no grupo FST. A comparação pareada entre o dia 1 e o dia 10 (Figura 1D) indicou aumento significativo do consumo ($t(20) = -3.30$, $p = 0.0036$), passando de 5.92 ± 6.03 g para 7.85 ± 1.35 g, com tamanho de efeito grande ($d = 1.06$).

Para entender se houve diferença no consumo diário de ração, foi analisado o consumo de 24 horas, apresentado na Figura 2A. Foi observado efeito principal significativo de grupo ($F(1,28) = 38.21$, $p < 0.0001$), com o grupo FST apresentando menor ingestão diária que o grupo C. Também houve efeito de dia ($F(4.70,131.61) = 11.97$,

$p < 0.0001$) e interação grupo $\times$ dia ($F(4.70, 131.61) = 13.12$, $p < 0.0001$), indicando padrões temporais distintos entre os grupos.

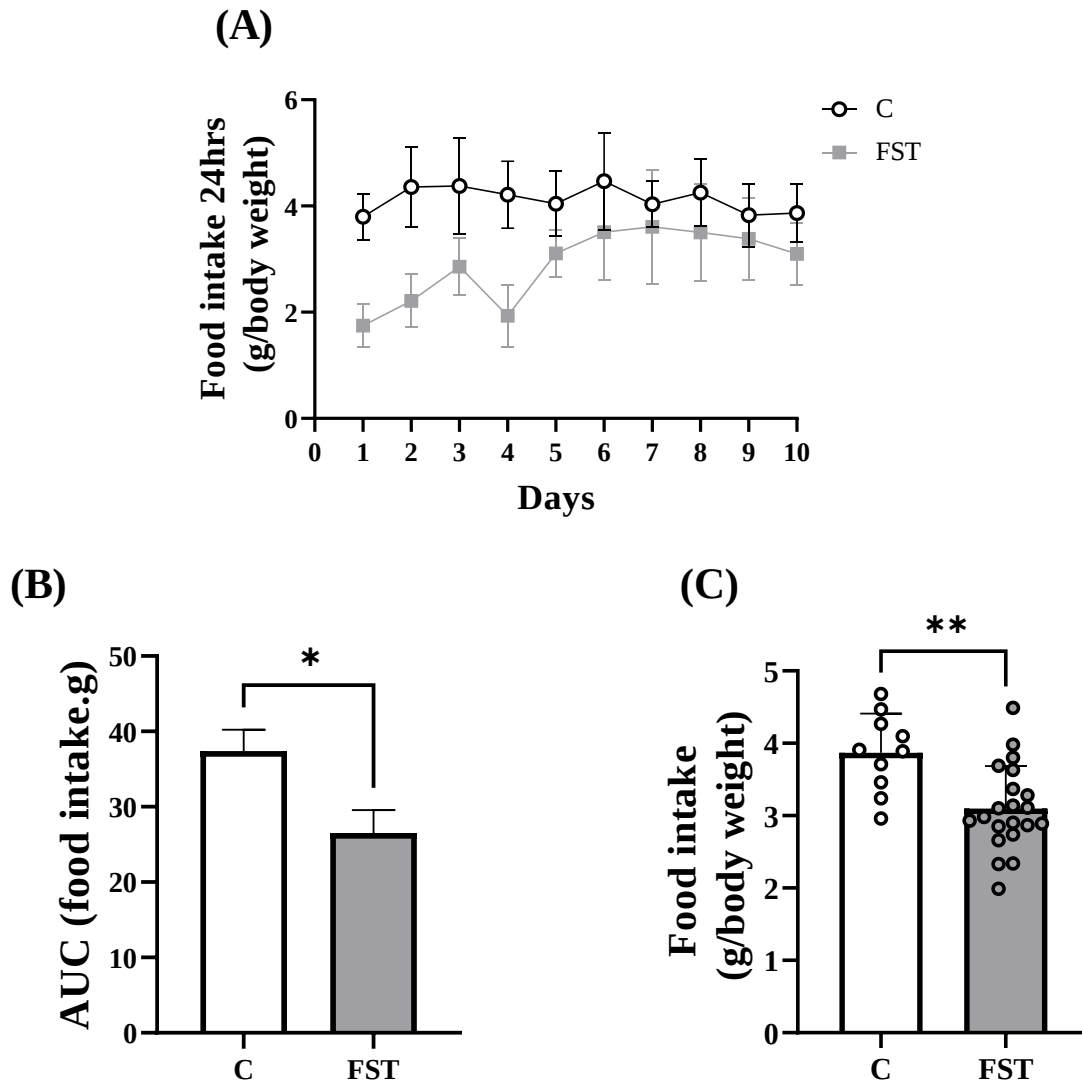


Figura 2- Consumo de ração 24 horas. (A) Consumo diário de ração em 24 horas ao longo dos 10 dias. (B) Área sob a curva (AUC) do consumo acumulado em 24 horas. (C) Comparação do consumo de ração no dia 10. Valores expressos como média $\pm$ DP. Testes utilizados: ANOVA de duas vias para medidas repetidas (A), teste t independente (B, C). $n = 21$ (FST) e $n = 10$ (C).

A análise da AUC de 24 horas (Figura 2B) confirmou menor ingestão acumulada no grupo FST em comparação ao C ($28,9 \pm 4,7$ vs. $40,9 \pm 4,9$ g), com diferença significativa ($t(29) = 6,49$, $p < 0,0001$) e tamanho de efeito muito elevado ($d = 2,49$). No dia 10 (Figura 2C), o grupo FST também apresentou consumo de ração em 24 horas

significativamente menor do que o grupo C ($t(29)=3,49$, $p=0,0016$; $d=1,34$).

4.2 Labirinto em Cruz Elevado

O desempenho comportamental no teste do labirinto em cruz elevado revelou alterações específicas associadas ao protocolo FST, compatíveis com um perfil de comportamento do tipo ansioso, sem evidências de comprometimento locomotor generalizado (Figura 3).

Conforme apresentado na Figura 3A, os animais do grupo FST permaneceram significativamente menos tempo nos braços abertos em comparação aos animais controle ($p = 0,021$), indicando maior evitação de áreas expostas e aumento do comportamento do tipo ansioso. Essa redução na exploração dos braços abertos foi acompanhada por um grande tamanho de efeito (r bisserial por postos = $0,76$), representando uma alteração comportamental robusta induzida pelo protocolo alimentar.

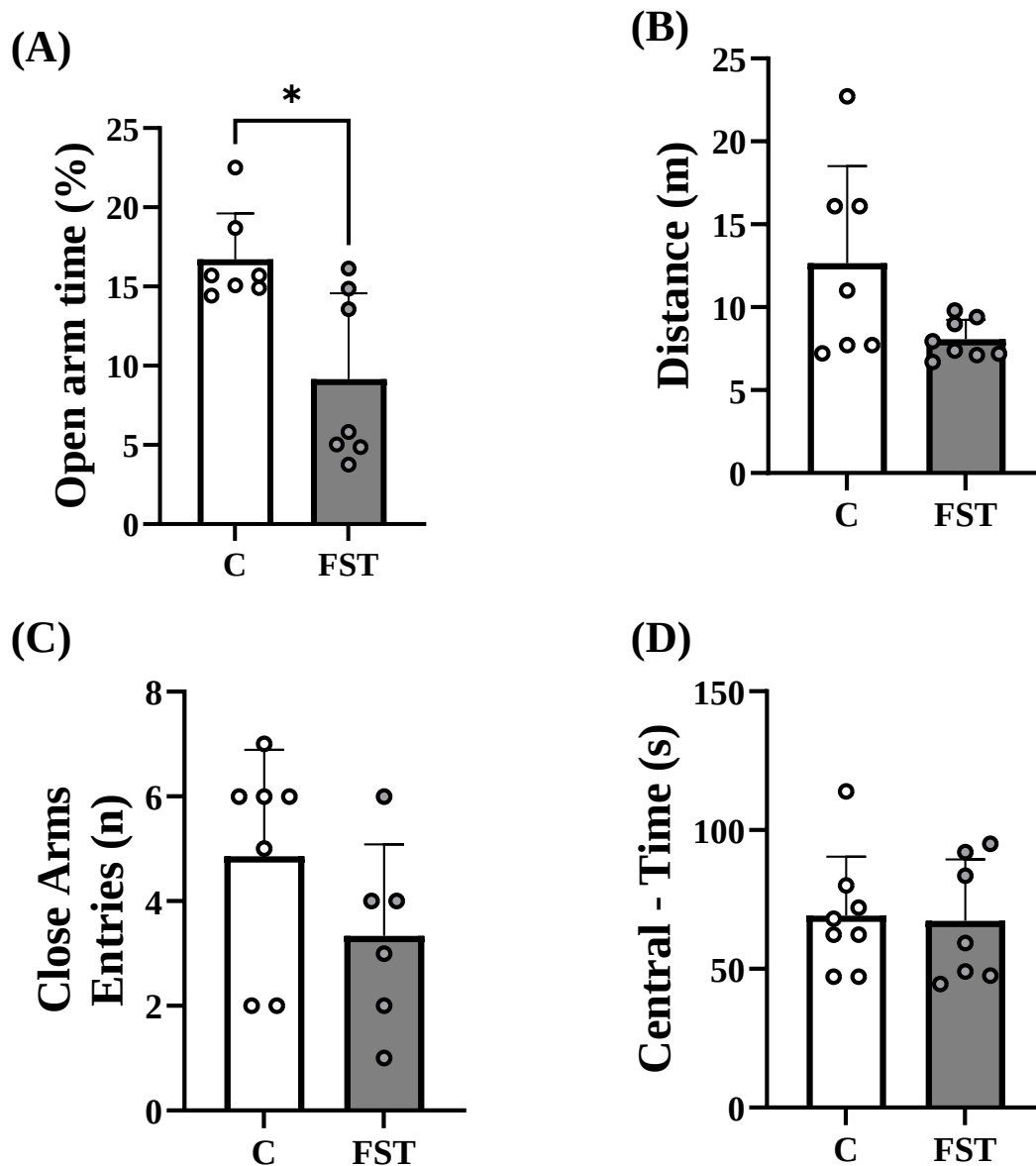


Figura 3- Avaliação comportamental no labirinto em cruz elevado após o protocolo FST. (A) Porcentagem de tempo gasto nos braços abertos. (B) Distância total percorrida durante o teste. (C) Número de entradas nos braços fechados. (D) Tempo de permanência na área central do aparato. Os valores são expressos como pontos individuais, com barras representando a tendência central e a dispersão dos dados. Análises estatísticas: teste de Mann–Whitney (A, C) e testes t independentes com correção de Welch (B, D). $p < 0,05$ indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos. $n = 7-8$ animais por grupo.

A distância total percorrida durante o teste é apresentada na Figura 3B.

Embora o grupo FST tenha apresentado menor distância percorrida em comparação aos controles, essa diferença não atingiu significância estatística ($t(6,42) = 2,04$, $p = 0,085$).

Ainda assim, a magnitude da diferença foi elevada (d de Cohen = 1,13), sugerindo uma

tendência consistente à redução da atividade exploratória nos animais FST. Importante destacar que a ausência de diferenças estatisticamente significativas na distância total percorrida indica que a redução da exploração dos braços abertos observada nos animais FST dificilmente pode ser atribuída a um comprometimento locomotor generalizado, reforçando a interpretação de um fenótipo comportamental seletivo do tipo ansioso.

O número de entradas nos braços fechados é apresentado na Figura 3C. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,189$), indicando preservação da exploração básica em áreas protegidas do aparato. Ainda assim, observou-se uma redução numérica no número de entradas nos braços fechados no grupo FST, acompanhada por um tamanho de efeito moderado (r bisserial por postos = $0,45$). O tempo de permanência na área central do aparato é apresentado na Figura 3D. Não foram detectadas diferenças entre os grupos ($t(12,59) = 0,17$, $p = 0,87$), com tamanho de efeito desprezível (d de Cohen = $0,09$), indicando que a exploração global do centro do labirinto e o comportamento locomotor geral permaneceram inalterados pelo protocolo FST.

Em conjunto, esses achados demonstram que o protocolo FST promove um aumento seletivo do comportamento do tipo ansioso, evidenciado pela redução da exploração dos braços abertos, sem induzir alterações marcantes na locomoção geral ou no comportamento exploratório inespecífico.

4.3 Peso corporal

A variação percentual do peso corporal ao longo dos 10 dias de protocolo é apresentada na Figura 4. Os animais do grupo FST exibiram perda progressiva de peso nos primeiros dias, atingindo os menores valores entre os dias 3 e 5, com redução aproximada para 95% do peso inicial. A partir desse período, observou-se recuperação gradual e parcial do peso corporal, embora os valores tenham permanecido

consistentemente abaixo dos observados no grupo controle até o final do protocolo. Em contraste, os animais do grupo C mantiveram o peso corporal estável ao longo de todo o período experimental, permanecendo próximos a 100% do peso inicial.

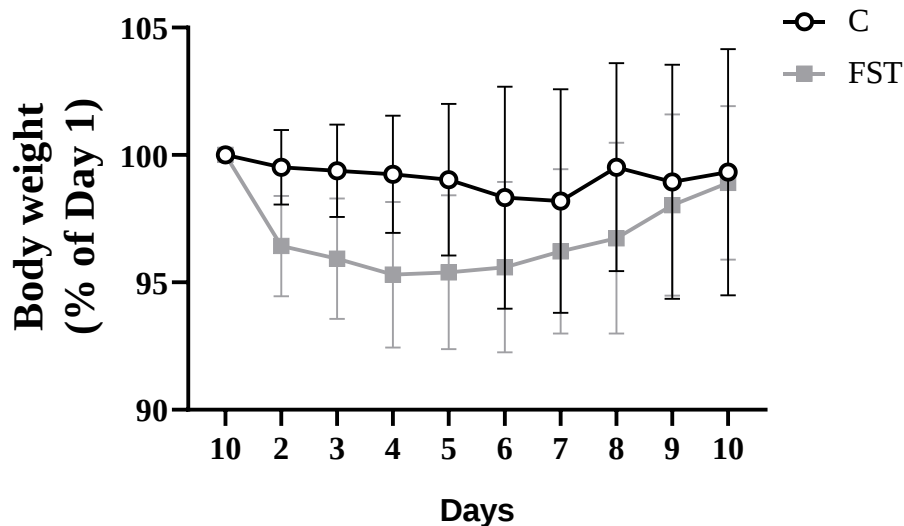


Figura 4- Variação do peso corporal durante os 10 dias de protocolo. Variação percentual do peso corporal em relação ao dia 1,. Valores expressos como média $\pm$ DP. Teste utilizado: ANOVA de duas vias para medidas repetidas. $n = 21$ (FST) e $n = 10$ (C).

Esses padrões foram confirmados estatisticamente, com efeito significativo de grupo ($F(1,29)=32.65$, $p<0.001$), indicando que os animais FST diferiram robustamente dos controles ao longo de todo o protocolo. Observou-se também um efeito principal de tempo ($F(9,261)=9.26$, $p<0.001$), demonstrando que o peso corporal variou significativamente ao longo dos dias em ambos os grupos. Além disso, houve interação significativa Grupo $\times$ Tempo ($F(9,261)=4.16$, $p<0.001$), mostrando que a trajetória temporal da variação de peso foi distinta entre os grupos, enquanto os animais do grupo C permaneceram estáveis, os animais do grupo FST exibiram perda inicial acentuada seguida por recuperação parcial.

4.4 Depósitos de gordura

A Figura 5 apresenta os resultados referentes aos depósitos de gordura

normalizados pelo peso corporal. A gordura perigonadal (Figura 5A) não diferiu significativamente entre os grupos ($t(21)=-1.90$, $p=0.0799$), embora tenha sido observada uma tendência a menor acúmulo no grupo FST. O tamanho de efeito moderado ($d= -0.77$) sugere uma redução de magnitude intermediária, ainda que não estatisticamente significativa.

De modo semelhante, a gordura retroperitoneal (Figura 5B) não apresentou diferenças significativas entre os grupos ($p = 0.126$). Novamente, o tamanho de efeito moderado ($d = -0.67$) indica menor acúmulo no grupo FST, mas sem significância estatística.

Por outro lado, o peso da gordura marrom (Figura 5C) foi significativamente maior no grupo FST em comparação aos C ($t(16)=3.316$, $p=0.0044$). O tamanho de efeito elevado ($d = 1.69$) indica uma diferença robusta no acúmulo de tecido adiposo marrom nos animais FST.

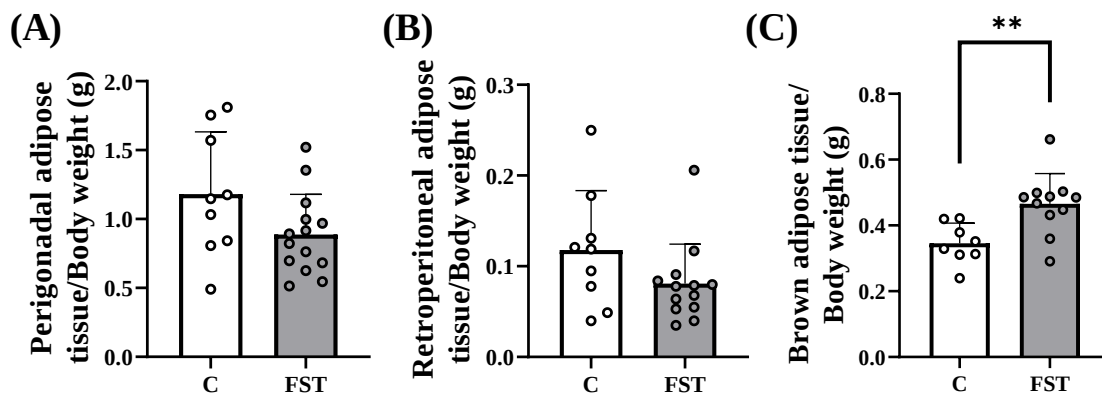


Figura 5 - Depósitos de gordura em relação ao peso corporal. (A) Gordura perigonadal (g/peso corporal) nos grupos C e FST, sem diferenças significativas entre os grupos ($p > 0.05$). (B) Gordura retroperitoneal (g/peso corporal), também sem diferenças entre C e FST ($p > 0.05$). (C) Tecido adiposo marrom (g/peso corporal), com o grupo FST apresentando maior massa relativa em comparação ao C ($p < 0.01$). Valores apresentados como média $\pm$ DP. Teste utilizado: teste t independente para todas as comparações. $n = 8$ (C) e $n = 11$ (FST).

4.5 Marcadores metabólicos

Ao avaliar os níveis plasmáticos de triglicerídeos, colesterol e albumina em jejum, não foram observadas diferenças entre os grupos C e FST. O mesmo padrão foi observado na avaliação das concentrações de glicose sanguínea em jejum e em estado alimentado (Tabela 1).

Tabela 1 – Marcadores metabólicos em animais C e FST. Níveis de triglicerídeos, colesterol e albumina em jejum. Concentração de glicose sanguínea em jejum e em estado alimentado.

Variável	C	FST	<i>p</i> -valor
Triglicerídeos (mg/dL)	105.47 ± 38.6	99.14 ± 26.5	0.650
Colesterol (mg/dL)	150.7 ± 33.91	153.1 ± 31.30	0.858
Albumina (g/dL)	3.24 ± 0.44	2.95 ± 0.60	0.238
Glicemia em estado alimentados (mg/dL)	154.67 ± 37.52	162.88 ± 32.88	0.553
Glicemia em jejum (mg/dL)	121.33 ± 16.70	132.07 ± 28.58	0.337

Valores expressos como média ± desvio-padrão (DP). Comparações entre grupos realizadas pelo teste t para amostras independentes. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para nenhum dos parâmetros analisados.

4.6 Testes de tolerância a glicose e à insulina

Na Figura 6A observa-se a resposta glicêmica dos animais ao longo dos 120 minutos após a sobrecarga de glicose. O grupo FST apresentou valores médios ligeiramente inferiores em comparação aos controles, sem elevar o pico glicêmico e com tendência a uma queda mais rápida nos primeiros minutos. Contudo, essa diferença visual não se traduziu em alterações significativas na análise integrada da curva. Não houve efeito principal significativo de grupo ($F(1,6)=2,10$; $p=0,17$), embora tenha sido observado um efeito robusto de tempo sobre a glicemia ($F(5,30)=19,92$; $p<0,001$), como esperado para o teste. Além disso, houve interação significativa entre grupo e tempo ($F(5,30)=5,60$; $p<0,001$), indicando que os grupos apresentaram formatos de curva distintos ao longo do teste (figura 6A).

Apesar dessas diferenças no formato da curva, a análise da AUC, apresentada na Figura 6B, não indicou diferenças significativas entre os grupos ($t(4,70)=-1,60$; $p=0,18$). Embora o grupo FST tenha apresentado tendência a menor AUC

em relação ao grupo C, a variabilidade intra-grupo resultou em um intervalo de confiança amplo. Em conjunto, esses achados sugerem que, embora o protocolo induza mudanças dinâmicas na resposta glicêmica ao longo do tempo, a tolerância global à glicose não foi significativamente afetada pelo protocolo de jejum intermitente nas condições avaliadas.

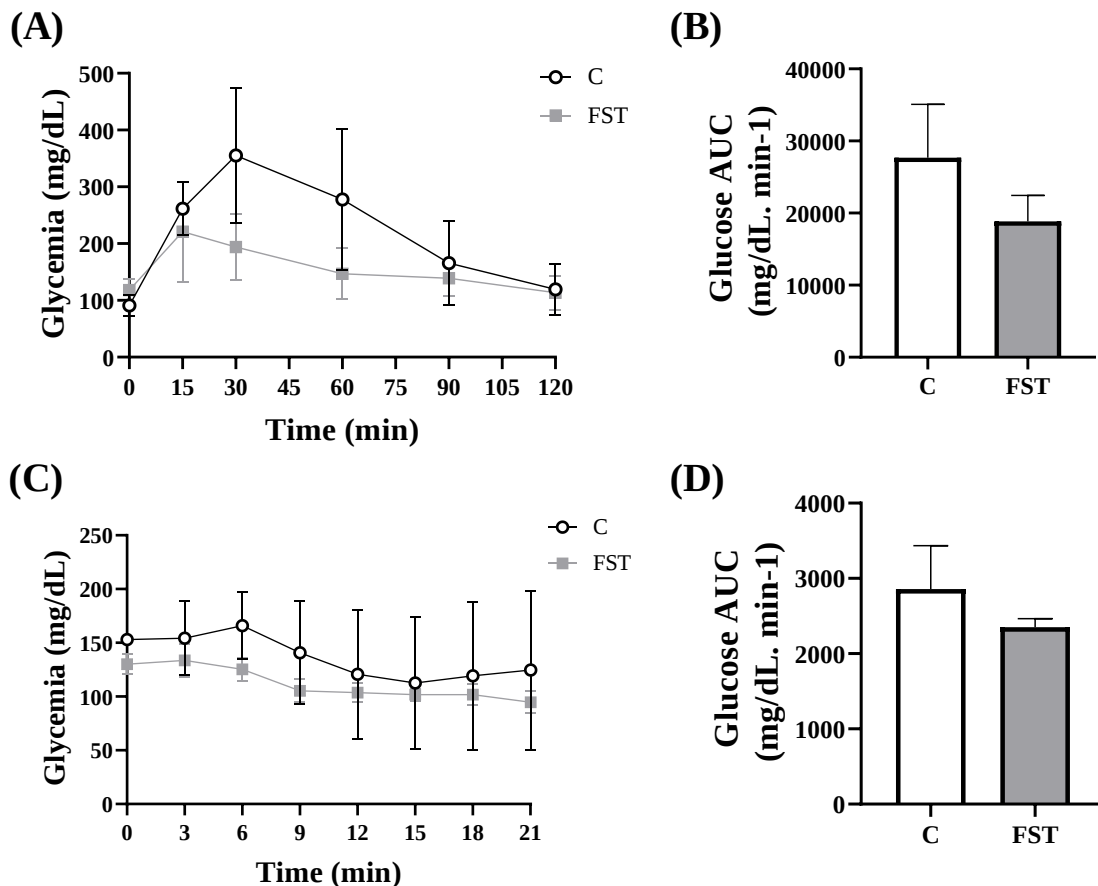


Figura 6 - Teste de tolerância a glicose (GTT) e a insulina (ITT) (A) Teste intraperitoneal de tolerância à glicose (GTT). (B) Área sob a curva (AUC) do GTT. (C) Teste intraperitoneal de tolerância à insulina (ITT). (D) AUC do ITT. Valores expressos como média $\pm$ DP. Teste utilizado: ANOVA de duas vias para medidas repetidas (A, C) e teste t independente para as AUCs (B, D). $n = 4$ (C) e $n = 4$ (FST) para o GTT. $n = 3$ (C) e $n = 3$ (FST) para o ITT.

Na Figura 6C observa-se a resposta glicêmica dos animais durante o ITT.

Ambos os grupos apresentaram queda progressiva da glicemia após a administração de insulina, seguida por estabilização nos minutos subsequentes, com perfis de curva bastante semelhantes entre si. Não houve efeito principal de grupo ($F(1,4)=0,92$; $p=0,39$), indicando que os animais FST não diferiram do grupo C na sensibilidade global à insulina. Por outro

lado, observou-se um efeito significativo de tempo ($F(7,28)=3,24$; $p=0,012$), refletindo a dinâmica típica do teste. A interação grupo $\times$ tempo não foi significativa ($F(7,28)=0,29$; $p=0,95$), confirmando que ambos os grupos apresentaram padrões temporais equivalentes ao longo do ITT.

A análise da área sob a curva do ITT (figura 6D), não revelou diferenças significativas entre os grupos ($t(2,15)=-0,93$; $p=0,45$). O grupo FST apresentou tendência a menor AUC quando comparado ao grupo controle, porém essa diferença não atingiu significância estatística, refletindo um intervalo de confiança amplo e compatível com a elevada variabilidade intra-grupo.

4.7 Morfometria pancreática

A área total de ilhotas por animal mostrada na figura 7A, não diferiu significativamente entre os grupos ($t(6)=1.50$, $p=0.183$). Embora os animais FST tenham exibido maior área total de tecido insular ($140.2 \times 10^3 \mu\text{m}^2$) quando comparados aos controles ($80.2 \times 10^3 \mu\text{m}^2$), essa diferença não atingiu significância estatística. O tamanho de efeito foi grande ($d = 1.06$), porém com intervalo de confiança amplo, refletindo alta incerteza e provável limitação pelo tamanho amostral reduzido. Assim, apesar da tendência observada, não foi possível confirmar aumento na massa total de ilhotas no grupo FST.

Na figura 7B a área média das ilhotas por animal também não diferiu significativamente entre os grupos ($t(6) = -1.23$, $p = 0.2651$). Embora o grupo FST tenha exibido valores médios menores ($9702 \mu\text{m}^2$) em comparação ao grupo controle ($16882 \mu\text{m}^2$), o tamanho de efeito, apesar de moderado a grande ($d = -0.87$), apresenta amplo intervalo de confiança, refletindo alta incerteza decorrente do tamanho amostral reduzido. Esses resultados sugerem uma possível tendência de redução na área das ilhotas no grupo FST, porém sem significância estatística nas condições avaliadas.

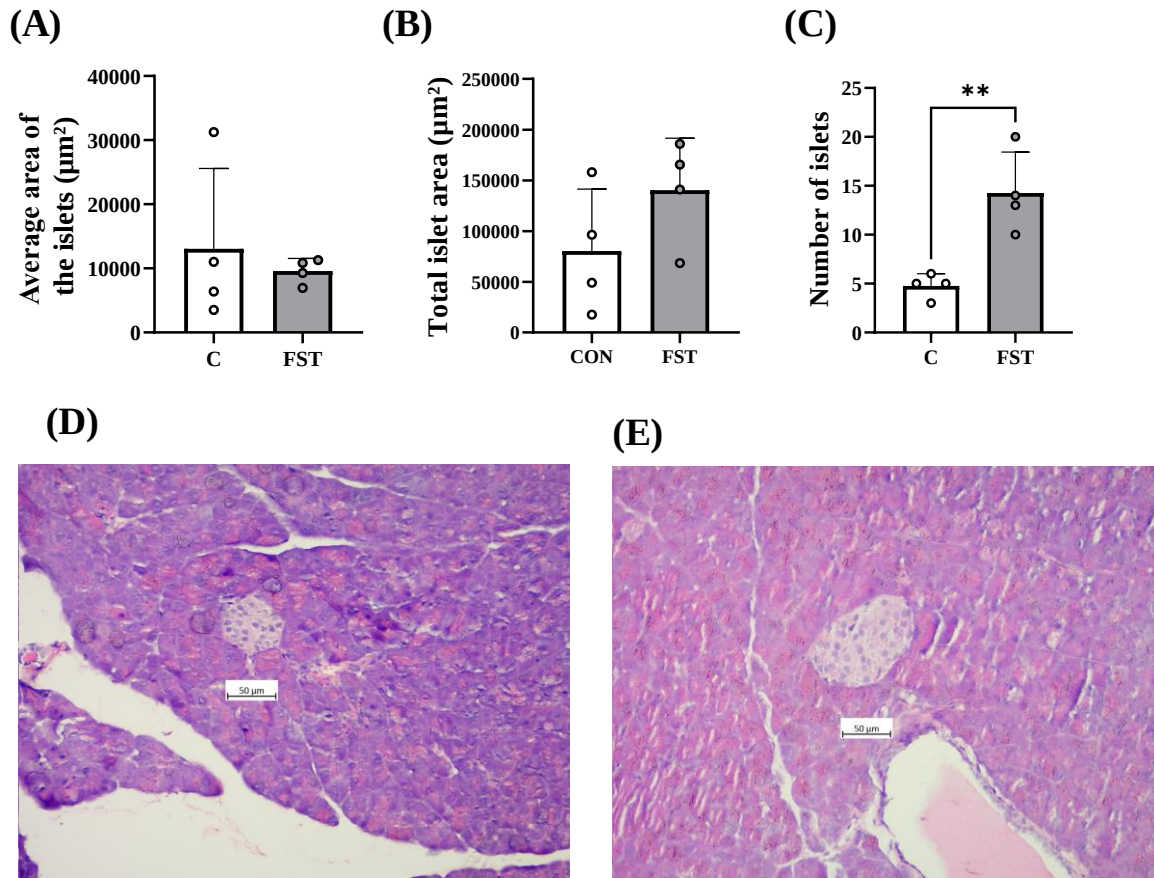


Figura 7- Análises histológicas do pâncreas em camundongos submetidos ao protocolo de jejum intermitente. (A) Área total das ilhotas pancreáticas. (B) Área média das ilhotas. (C) Número total de ilhotas analisadas por animal. Imagens representativas das ilhotas pancreáticas dos grupos C (D) e FST (E). Os valores são expressos como média $\pm$ desvio-padrão. Análise estatística: teste t independente para todas as comparações. $n = 4$ animais por grupo para as análises morfométricas.

O grupo FST apresentou um número significativamente maior de ilhotas por animal quando comparado ao grupo controle ($t(6) = 4.34$, $p = 0.0049$) (figura 7C). A magnitude do efeito foi extremamente elevada ($d = 3.07$), indicando uma diferença robusta entre os grupos. Em média, o grupo FST apresentou aproximadamente três vezes mais ilhotas (14.25 vs. 4.75). Esses dados sugerem que o grupo FST está associado a um aumento substancial na quantidade total de ilhotas detectadas por animal.

4.8 Secreção de insulina e glucagon

A figura 8A apresenta os níveis plasmáticos de insulina, os quais não

diferiram significativamente entre os grupos ($t(22) = 0.95$, $p = 0.365$). O tamanho de efeito foi pequeno ($d = 0.38$), indicando apenas uma diferença discreta e não significativa entre os animais C e FST.

A figura 8B mostra a secreção de insulina por ilhotas pancreáticas em condições basais (2,8 mM) e estimulatórias (11 mM). A secreção basal não apresentou diferenças significativas entre os grupos ($p = 0.462$), embora o tamanho de efeito moderado ($d = 0.57$) sugira uma tendência não significativa a maior secreção no grupo FST. De forma semelhante, a secreção estimulada em 11,1 mM de glicose não diferiu entre os grupos ($t(14) = -1.31$, $p = 0.213$), apesar de um tamanho de efeito moderado indicar uma possível tendência de redução no grupo FST ($d = -0.65$). Esses achados indicam que o modelo FST não altera significativamente a secreção basal ou estimulada de insulina, embora sejam observadas tendências de sentido oposto entre os dois estados metabólicos.

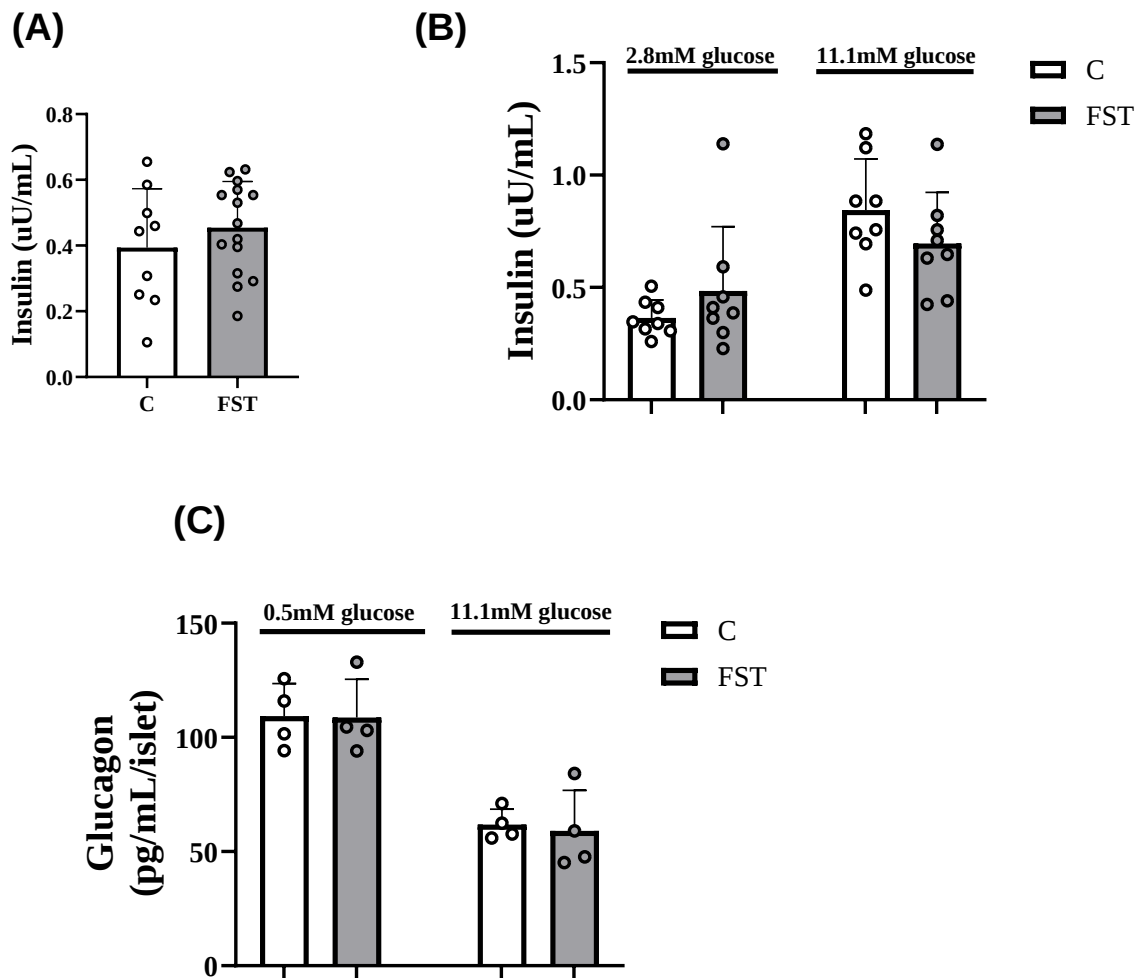


Figura 8 - Níveis plasmáticos de insulina e secreção estática de insulina e glucagon. (A) Concentrações plasmáticas de insulina em jejum nos grupos C e FST. (B) Secreção de insulina por ilhotas pancreáticas isoladas sob estímulo de baixa (2.8 mM) e alta (11.1 mM) glicose, (C) Secreção de glucagon por ilhotas sob 0.5 mM e 11.1 mM de glicose. Valores apresentados como média $\pm$ DP. Testes utilizados: teste t independente ou Mann Whitney. $n = 9$ (C) e $n = 15$ (FST) para insulina plasmática; $n = 8$ por grupo para secreções de insulina; $n = 4$ para secreção de glucagon

A figura 8C apresenta a secreção pancreática de glucagon. Em baixa glicose (0,5 mM), não foram observadas diferenças entre os grupos ($t(6) = -0.0648$, $p = 0.9505$), com tamanho de efeito negligenciável ($d = -0.05$). Da mesma forma, a secreção de glucagon em ambiente inibido (11 mM) não diferiu entre os grupos ($t(6) = -0.2898$, $p = 0.7818$), com tamanho de efeito pequeno ($d = -0.21$). Esses resultados indicam que o protocolo FST também não altera a secreção basal ou estimulada de glucagon nas condições avaliadas.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstramos que um protocolo de jejum intermitente com janela alimentar restrita de 4 horas, associado ao acesso a sacarose, induz um padrão robusto de ingestão concentrada no tempo, acompanhado por alterações no peso corporal, na distribuição de tecido adiposo e em parâmetros comportamentais do tipo ansioso. Além disso, foram identificadas alterações morfométricas sugestivas no compartimento endócrino pancreático, caracterizadas por aumento no número de ilhotas, embora sem alterações significativas na homeostase glicêmica ou na secreção hormonal pancreática, sugerindo um processo adaptativo e não disfuncional nas condições avaliadas.

A ingesta aguda durante a janela de oferta da alimentação observado em nosso estudo também tem sido descrito em outros trabalhos que utilizam modelos semelhantes de jejum intermitente. No estudo que padronizou o modelo experimental empregado neste trabalho (YASOSHIMA; SHIMURA, 2015), os autores observaram um aumento significativo do consumo de ração ao longo da janela alimentar de 4 horas, seguido por estabilização a partir do quinto dia de protocolo. De forma semelhante, foi descrito um aumento progressivo do consumo total de sacarose ao longo das 4 horas de acesso, com estabilização a partir do oitavo dia. Esse padrão temporal é consistente com o observado em nosso estudo, no qual os dados indicam estabilização do consumo de ração a partir do sexto dia e do consumo de sacarose a partir do oitavo dia (figura 1).

Em estudos que empregaram diferentes modelos de restrição temporal da alimentação, tem sido consistentemente descrito um padrão de ingestão acentuada nas horas subsequentes à liberação do alimento, independentemente da composição da dieta, sugerindo que a limitação temporal do acesso, por si só, favorece a concentração da ingestão dentro da janela alimentar (HATORI et al., 2012; PAIM et al., 2024; MORALES-PUERTO et al., 2025). De forma semelhante, intervenções em humanos demonstram que

protocolos de restrição temporal estão associados a uma ingestão concentrada durante o período disponível para alimentação (CIENFUEGOS et al., 2020; SUTTON et al., 2018). Esse padrão parece refletir uma adaptação comportamental à restrição do acesso, na qual a ingestão passa a se organizar em função da janela alimentar disponível.

A esse efeito basal da restrição temporal soma-se o papel da composição e da palatabilidade da dieta, que parecem intensificar a organização do padrão alimentar. Modelos que associam acesso intermitente a alimentos ou soluções altamente palatáveis, descrevem uma ingestão acentuada logo após a liberação do alimento, concentrada principalmente nas primeiras horas de acesso, caracterizando um padrão de consumo exacerbado no tempo. Esse comportamento tende a se intensificar ao longo dos dias de exposição, com escalada progressiva do consumo, indicando um direcionamento preferencial para estímulos alimentares hedônicos em detrimento da ração padrão quando ambos estão disponíveis (KREISLER; MATTOCK; ZORRILLA, 2018; AVENA et al., 2008; YASOSHIMA; SHIMURA, 2015; ORTEGA-TINCO et al., 2025).

Esse direcionamento é reforçado pela análise da ingestão de ração em 24 horas, uma vez que os camundongos submetidos ao protocolo de jejum intermitente não atingem, ao longo de todo o período experimental, os níveis de consumo observados no grupo controle. Assim, a restrição temporal do acesso ao alimento e a disponibilidade de uma solução altamente palatável parece favorecer uma preferência progressiva da ingestão para a sacarose.

Esse padrão de ingestão apresenta uma semelhança central com aspectos comportamentais da compulsão alimentar, caracterizado pelo consumo exagerado de alimentos em um curto período, sendo esse um dos principais critérios para o diagnóstico do transtorno de compulsão alimentar periódica (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). Além disso, uma outra característica fundamental desse transtorno

é a ingestão de alimentos na ausência de fome física. Nesse sentido, o modelo experimental empregado no presente estudo reproduz esse aspecto comportamental, conforme demonstrado por Yasoshima e Shimura (2015), uma vez que, mesmo em condição de suprimento energético prévio, os animais apresentaram elevado consumo de sacarose durante o período de acesso.

Reforçando a semelhança entre os aspectos comportamentais associados ao jejum por restrição de tempo e aqueles observados em episódios frequentes de compulsão alimentar, as alterações compatíveis com comportamento do tipo ansioso observadas no labirinto de cruz elevado, onde os camundongos do grupo FST apresentaram menor tempo de permanência nos braços abertos em comparação ao grupo C, ampliam a caracterização desse fenótipo comportamental. No entanto, resultados distintos têm sido descritos na literatura quanto aos efeitos de protocolos de alimentação com restrição de tempo sobre o comportamento do tipo ansioso (AVENA et al., 2008; PAIM et al., 2024; MORRIS et al., 2024; SOARES et al., 2025; ORTIZ-VALLADARES et al., 2025; BELL et al., 2025).

Em ratos Wistar submetidos a um protocolo 16/8, foi observada melhora no comportamento do tipo ansioso (SOARES et al., 2025). De forma semelhante, camundongos submetidos a jejum durante a fase clara, seguido de liberação alimentar na fase escura, também apresentaram redução de comportamentos ansiosos (BELL et al., 2025). Resultados convergentes foram descritos por Paim et al. (2024), que observaram melhora do comportamento do tipo ansioso em camundongas fêmeas utilizando um protocolo baseado no mesmo modelo empregado no presente estudo. Por outro lado, Ortiz-Valladares et al. (2025) relataram piora do comportamento do tipo ansioso em camundongos submetidos a um protocolo 16/8 com ração padrão. De maneira consistente, protocolos de restrição temporal associados ao acesso a alimentos hiperpalatáveis também

têm sido relacionados ao aumento de comportamentos do tipo ansioso (MORRIS et al., 2024). Além disso, no estudo de Avena et al. (2008), um protocolo envolvendo jejum de 12 horas seguido do acesso à ração e a uma solução de sacarose a 10% resultou em aumento do comportamento ansioso.

Diante desse conjunto de evidências, a diversidade de resultados observada na literatura parece refletir a heterogeneidade dos protocolos empregados, incluindo diferenças na duração do jejum, no tempo total de exposição ao modelo, na qualidade da dieta, no alinhamento do protocolo ao ciclo claro-escuro, no estado alimentar dos animais no momento da avaliação comportamental e no sexo dos animais. No entanto, o comportamento do tipo ansioso tem sido frequentemente descrito como uma comorbidade associada à compulsão alimentar (KOWALEWSKA et al., 2024). Assim, estudos adicionais são necessários para elucidar de forma mais sistemática como diferentes desenhos de restrição temporal da alimentação impactam em um possível aparecimento do transtorno de compulsão alimentar.

Apesar do aumento expressivo da ingestão durante a janela alimentar, o impacto do protocolo sobre o peso corporal revelou um padrão distinto e não linear, indicando que a reorganização temporal da ingestão exerce efeitos específicos sobre o balanço energético ao longo do tempo. O perfil temporal da variação ponderal observado no presente estudo é semelhante ao descrito no modelo original, no qual a perda de peso inicial é seguida por um reganho parcial a partir do quinto ou sexto dia de protocolo (YASOSHIMA; SHIMURA, 2015). De forma consistente, Paim et al. (2024) também relataram um padrão de perda de peso aguda seguida de recuperação parcial ao empregar o mesmo paradigma experimental. Padrões semelhantes de adaptação ponderal têm sido descritos em outros modelos de restrição temporal da alimentação, independentemente da composição da dieta (ORTIZ-VALLADARES et al., 2025; MORRIS et al., 2024). Em

conjunto, esses achados sugerem que, ao longo do tempo, os animais se adaptam à limitação temporal do acesso ao alimento, reorganizando o comportamento ingestivo e o balanço energético de modo a atenuar a perda inicial de peso, sem que diferenças persistentes na ingestão total sejam suficientes para sustentar alterações ponderais progressivas.

A análise dos depósitos de gordura sugere que o protocolo de jejum intermitente promoveu uma reorganização da distribuição do tecido adiposo. Os depósitos de gordura perigonadal e retroperitoneal, normalizados pelo peso corporal, não diferiram significativamente entre os grupos, embora tenham apresentado tamanhos de efeito moderados indicando tendência a menor acúmulo no grupo FST. Esse padrão é compatível com estudos que investigaram modelos de restrição temporal da alimentação, nos quais a redução da adiposidade visceral não é necessariamente pronunciada, mas ocorre uma modulação qualitativa do tecido adiposo associada à adaptação metabólica ao regime alimentar (HATORI et al., 2012; CHAIX et al., 2019).

Em contraste, observou-se um aumento significativo da massa relativa de tecido adiposo marrom no grupo FST, sugerindo uma resposta específica desse compartimento ao ciclo repetido de jejum e realimentação. Estudos prévios demonstram que a restrição temporal da alimentação está associada à ativação funcional do tecido adiposo marrom, com aumento da expressão de genes termogênicos como Proteína desacopladora 1 (UCP1) e Coativador 1 alfa do receptor ativado por proliferadores de peroxissomo gama (PGC-1 α), além de maior atividade termogênica, mesmo na ausência de alterações expressivas na ingestão calórica total (AOUICHAT et al., 2020; GONG et al., 2025). Adicionalmente, tem sido descrito que o tecido adiposo subcutâneo apresenta elevada plasticidade metabólica, adquirindo características termogênicas em resposta à restrição temporal da alimentação, processo frequentemente referido como browning, o que

contribuiu para a reorganização do balanço energético sem necessariamente implicar redução acentuada da massa adiposa branca (AOUICHAT et al., 2020; GONG et al., 2025). Nesse contexto, o aumento da massa relativa de tecido adiposo marrom observado no presente estudo pode refletir uma adaptação morfológica associada à maior capacidade termogênica, contribuindo para a manutenção do balanço energético e para o padrão de recuperação parcial do peso corporal ao longo do protocolo, em um desenho experimental específico que combina restrição temporal da alimentação e acesso à sacarose.

Apesar das alterações observadas no comportamento alimentar, no peso corporal e na distribuição do tecido adiposo, os marcadores metabólicos avaliados permaneceram estáveis entre os grupos. Os níveis de triglicerídeos, albumina e glicemia (em estado alimentado e em jejum), não diferiram significativamente, indicando preservação da homeostase lipídica, glicêmica e do estado nutricional geral. Estudos prévios em modelos de restrição temporal da alimentação demonstram que parâmetros metabólicos, como triglicerídeos e glicose, podem ser reduzidos em roedores submetidos a protocolos de alimentação com restrição de tempo, sugerindo possíveis efeitos benéficos sobre a homeostase lipídica e glicêmica, embora sem conclusões consistentes (ROTHSCHILD et al., 2014; ARGASTIENG et al., 2025). Resultados semelhantes têm sido sugeridos em estudos com humanos, nos quais melhorias em marcadores metabólicos foram observadas, ainda que de forma inconclusiva, indicando a necessidade de investigações adicionais (VARADY et al., 2022).

A avaliação da tolerância à glicose e da sensibilidade à insulina reforça a preservação da homeostase glicêmica no modelo experimental empregado. No teste de tolerância à glicose, embora tenha sido observada uma interação significativa entre grupo e tempo, indicando diferenças no perfil temporal da resposta glicêmica, a análise integrada da área sob a curva não revelou diferenças significativas entre os grupos, sugerindo

manutenção da tolerância global à glicose. Esse achado indica que o protocolo de jejum intermitente foi capaz de modular a dinâmica da resposta glicêmica sem comprometer a capacidade sistêmica de manejo da carga glicêmica. Resultados semelhantes têm sido descritos em estudos que empregaram protocolos de restrição temporal da alimentação, nos quais alterações no perfil temporal da resposta glicêmica foram observadas no teste de tolerância à glicose, sem necessariamente se traduzirem em diferenças significativas na área sob a curva (HATORI et al., 2012; CHAIX et al., 2019; LEE et al., 2021).

A avaliação da sensibilidade à insulina por meio do teste de tolerância à insulina indica preservação do controle glicêmico sistêmico no modelo experimental empregado. Ambos os grupos apresentaram queda progressiva e perfis temporais semelhantes da glicemia após a administração de insulina, sem efeitos principais de grupo ou interação grupo $\times$ tempo, bem como sem diferenças significativas na área sob a curva, apesar de uma tendência a menor AUC no grupo FST. Esses achados sugerem que o protocolo de jejum intermitente não comprometeu a sensibilidade global à insulina. De forma consistente, estudos prévios em modelos de alimentação com restrição de tempo relatam modulação de parâmetros relacionados à sensibilidade à insulina, com melhora em contextos específicos, especialmente quando o protocolo está alinhado ao ciclo circadiano do animal (DE GOEDE et al., 2019), enquanto protocolos de alimentação por restrição de tempo tendem a melhorar a resistência à insulina e a tolerância à glicose em diversos modelos experimentais, embora nem sempre empreguem o ITT de forma direta (ARGAISTIENG et al., 2025).

A análise morfométrica pancreática indica que o protocolo de jejum intermitente promoveu uma reorganização estrutural do compartimento endócrino, caracterizada principalmente pelo aumento significativo no número de ilhotas, sem alterações estatisticamente detectáveis na área total insular. Embora os animais do grupo

FST tenham apresentado tendência a maior área total de ilhotas, acompanhada por redução da área média por ilhota, esse conjunto de achados sugere um padrão de redistribuição do tecido endócrino, com maior quantidade de ilhotas de menor tamanho médio, em vez de uma expansão uniforme da massa insular. Protocolo de jejum intermitente mais prolongado também descreve ausência de aumento consistente da área total das ilhotas, apesar de alterações estruturais e funcionais em células β , especialmente em contextos de maior duração ou em animais jovens, reforçando que os efeitos do jejum intermitente sobre a morfologia pancreática dependem fortemente do desenho experimental e do tempo de exposição (MATTA et al., 2025). Nesse contexto, o aumento no número de ilhotas observado no presente estudo parece refletir uma adaptação morfológica precoce, potencialmente associada à manutenção da homeostase glicêmica observada, sem evidências de disfunção endócrina nas condições avaliadas.

Os níveis de insulina plasmática, bem como a secreção de insulina e de glucagon, são compatíveis com a interpretação de que o protocolo induziu um processo adaptativo morfológico, sem repercussões em alterações metabólicas funcionais detectáveis. Em modelos que induzem obesidade, alterações nos níveis de insulina plasmática costumam refletir hiperinsulinemia basal, a qual tende a ser normalizada em resposta a intervenções baseadas em alimentação com restrição de tempo, embora nem sempre resulte em valores inferiores aos observados em grupos controle alimentados com ração padrão (ARGAISTIENG et al., 2025). Nesse sentido, a manutenção de níveis plasmáticos de insulina semelhantes aos do grupo controle observada no presente estudo está de acordo com achados prévios da literatura.

A secreção de insulina mostrou-se responsiva ao estímulo glicêmico, enquanto a secreção de glucagon apresentou supressão adequada em altas concentrações de glicose, indicando preservação da dinâmica funcional das células β e α . Esses achados

são coerentes com a manutenção da homeostase glicêmica observada *in vivo*, evidenciada pela estabilidade dos níveis de insulina plasmática e pelos testes de tolerância à glicose e à insulina (HATORI et al., 2012; CHAIX et al., 2019; LEE et al., 2021; ROTHSCILD et al., 2014; ARGASTIENG et al., 2025; VARADY et al., 2022). Até o momento, a maioria dos estudos que investigam protocolos de restrição temporal da alimentação concentra-se em desfechos metabólicos sistêmicos, enquanto análises diretas da secreção *ex vivo* de insulina e glucagon permanecem pouco exploradas. Ainda assim, evidências indiretas indicam que o jejum intermitente preserva a função endócrina pancreática, mesmo diante de adaptações estruturais induzidas pelo padrão alimentar (HATORI et al., 2012; CHAIX et al., 2019; ARGASTIENG et al., 2025). Nesse contexto, os dados apresentados ampliam a compreensão dos efeitos do jejum com restrição temporal sobre o pâncreas endócrino, indicando que, ao menos nas condições avaliadas, a reorganização morfológica não se traduz em disfunção secretória.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De forma geral, nossos achados demonstram que um protocolo de jejum intermitente com janela alimentar restrita de 4 horas, associado ao acesso à sacarose, induz uma pronunciada concentração temporal da ingestão alimentar, com um aparente direcionamento preferencial para o consumo de sacarose, um padrão comportamental que se assemelha a um dos principais critérios do transtorno de compulsão alimentar e que é acompanhado por alterações do tipo ansioso, uma comorbidade frequente dessa condição. Embora esse paradigma alimentar tenha promovido uma redução inicial do peso corporal, seguida por recuperação parcial ao longo dos 10 dias de protocolo, a trajetória observada sugere um processo de adaptação comportamental e metabólica, no qual os camundongos reorganizam o comportamento alimentar para se ajustarem à janela alimentar restrita. Essa

adaptação também se refletiu em uma redistribuição qualitativa do tecido adiposo, caracterizada pela preservação dos depósitos de gordura visceral e por um aumento relativo do tecido adiposo marrom, indicativo de um perfil potencialmente termogênico, sem incremento da adiposidade total.

De forma notável, a homeostase metabólica sistêmica foi mantida, conforme evidenciado pela ausência de alterações nos níveis plasmáticos de colesterol, triglicerídeos, albumina e glicose sanguínea, bem como pela preservação da tolerância à glicose e da sensibilidade à insulina, apesar de sutis modificações na dinâmica temporal das respostas glicêmicas. No nível pancreático, o aumento no número de ilhotas, sem expansão da área total das ilhotas, associado à preservação dos perfis de secreção de insulina e glucagon, sustenta a interpretação de uma resposta adaptativa morfofuncional, e não de disfunção endócrina. Em conjunto, esses dados indicam que o jejum intermitente com restrição temporal associado ao acesso à sacarose promove adaptações integradas de natureza comportamental, somática, adiposa e pancreática, amplamente preservadas do ponto de vista metabólico, porém acompanhadas por alterações comportamentais relevantes, ressaltando a necessidade de estudos adicionais que investiguem as potenciais consequências emocionais e comportamentais de desenhos específicos de alimentação com restrição de tempo, particularmente no contexto dos transtornos alimentares.

7 REFERÊNCIAS

- AKINMOKUN, A. et al. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with the euglycaemic clamp. **Diabetic Medicine**, v. 9, n. 5, p. 432-437, 1992.
- ANTON, Stephen D. et al. Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. **Obesity**, v. 26, n. 2, p. 254-268, 2018.
- AOUICHAT, Samira et al. Time-restricted feeding improves body weight gain, lipid profiles, and atherogenic indices in cafeteria-diet-fed rats: role of browning of inguinal white adipose tissue. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2185, 2020.
- ARGASTIENG, Joyce et al. Time-restricted feeding in rodent obesity models: impact on body weights, lipid profile and glucoregulation: Animal Models. **International Journal of Obesity**, p. 1-12, 2025.
- AVENA, Nicole M. et al. After daily bingeing on a sucrose solution, food deprivation induces anxiety and accumbens dopamine/acetylcholine imbalance. **Physiology & behavior**, v. 94, n. 3, p. 309-315, 2008.
- AYTON, Agnes et al. Ultra-processed foods and binge eating: A retrospective observational study. **Nutrition**, v. 84, p. 111023, 2021.
- BELL, Kiersten S. et al. Time-restricted feeding in adult mice improves mood-related behaviors in a sex-dependent manner. **Behavioural Brain Research**, p. 115867, 2025.
- BOYKO, Edward J.; ONG, Kanyin Liane; DUNCAN, Bruce B. Worldwide trends in diabetes prevalence: the NCD-RisC study. **The Lancet**, v. 406, n. 10499, p. 131-132, 2025.
- CAHILL JÚNIOR, George F. Fuel metabolism in starvation. **Annual Review of Nutrition**, v. 26, p. 1-22, 2006.
- CHAIX, Amandine et al. Time-restricted feeding prevents obesity and metabolic syndrome in mice lacking a circadian clock. **Cell metabolism**, v. 29, n. 2, p. 303-319. e4, 2019.
- CIENFUEGOS, Sofia et al. Effects of 4-and 6-h time-restricted feeding on weight and cardiometabolic health: a randomized controlled trial in adults with obesity. **Cell metabolism**, v. 32, n. 3, p. 366-378. e3, 2020.
- DE CABO, Rafael; MATTSON, Mark P. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 26, p. 2541-2551, 2019.

DE GOEDE, Paul et al. Time-restricted feeding improves glucose tolerance in rats, but only when in line with the circadian timing system. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 554, 2019.

DEOTA, Shaunak et al. Diurnal transcriptome landscape of a multi-tissue response to time-restricted feeding in mammals. **Cell metabolism**, v. 35, n. 1, p. 150-165. e4, 2023.

EATON, S. Boyd; KONNER, Melvin. Paleolithic nutrition: a consideration of its nature and current implications. **The New England Journal of Medicine**, v. 312, n. 5, p. 283–289, 31 jan. 1985.

GILL, Shubhroz; PANDA, Satchidananda. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. **Cell metabolism**, v. 22, n. 5, p. 789-798, 2015.

GONG, Yueling et al. Time-restricted feeding improves metabolic syndrome by activating thermogenesis in brown adipose tissue and reducing inflammatory markers. **Frontiers in Immunology**, v. 16, p. 1501850, 2025.

GRILO, Carlos M.; WHITE, Marney A.; MASHEB, Robin M. DSM-IV psychiatric disorder comorbidity and its correlates in binge eating disorder. **International journal of Eating disorders**, v. 42, n. 3, p. 228-234, 2009.

GUO, Yiming; LIVELO, Christopher; MELKANI, Girish C. Time-restricted feeding regulates lipid metabolism under metabolic challenges. **BioEssays**, v. 45, n. 12, p. 2300157, 2023.

HARB, Ana et al. Night eating patterns and chronotypes: a correlation with binge eating behaviors. **Psychiatry research**, v. 200, n. 2-3, p. 489-493, 2012.

HATORI, Megumi et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. **Cell metabolism**, v. 15, n. 6, p. 848-860, 2012.

INOUE, Koki et al. Reduction of anxiety after restricted feeding in the rat: implication for eating disorders. **Biological psychiatry**, v. 55, n. 11, p. 1075-1081, 2004.

JUUL, Filippa et al. The role of ultra-processed food in obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 21, n. 11, p. 672-685, 2025.

KOWALEWSKA, Ewelina et al. Comorbidity of binge eating disorder and other psychiatric disorders: A systematic review. **BMC psychiatry**, v. 24, n. 1, p. 556, 2024.

KRAEUTER, Ann-Katrin; GUEST, Paul C.; SARNYAI, Zoltán. The elevated plus maze test for measuring anxiety-like behavior in rodents. In: **Pre-clinical models: techniques and protocols**. New York, NY: Springer New York, 2018. p. 69-74.

KREISLER, A. D.; MATTOCK, M.; ZORRILLA, E. P. The duration of intermittent access to preferred sucrose-rich food affects binge-like intake, fat accumulation, and fasting glucose in male rats. **Appetite**, v. 130, p. 59-69, 2018.

KRUPA, Haley et al. Food addiction. **Brain Sciences**, v. 14, n. 10, p. 952, 2024.

LATZER, Yael et al. Dietary patterns of patients with binge eating disorders with and without night eating. **Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity**, v. 25, n. 2, p. 321-328, 2020.

LEE, Youngyoon et al. Time-restricted feeding restores obesity-induced alteration in adipose tissue immune cell phenotype. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 3780, 2021.

LEEHR, Elisabeth J. et al. Emotion regulation model in binge eating disorder and obesity-a systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 49, p. 125-134, 2015.

LIANG, Shuming et al. Ultra-processed foods and risk of all-cause mortality: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **Systematic reviews**, v. 14, n. 1, p. 53, 2025.

LIN, Xiaoxiao; WANG, Shuai; HUANG, Jinyu. A bibliometric analysis of alternate-day fasting from 2000 to 2023. **Nutrients**, v. 15, n. 17, p. 3724, 2023.

LONGO, Valter D. et al. Intermittent and periodic fasting, longevity and disease. **Nature aging**, v. 1, n. 1, p. 47-59, 2021.

LONGO, Valter D.; MATTSON, Mark P. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. **Cell metabolism**, v. 19, n. 2, p. 181-192, 2014.

MASHEB, Robin M.; GRILO, Carlos M. Eating patterns and breakfast consumption in obese patients with binge eating disorder. **Behaviour research and therapy**, v. 44, n. 11, p. 1545-1553, 2006.

MATTA, Leonardo et al. Chronic intermittent fasting impairs β cell maturation and function in adolescent mice. **Cell Reports**, v. 44, n. 2, 2025.

MATTSON, Mark P. An evolutionary perspective on why food overconsumption impairs cognition. **Trends in cognitive sciences**, v. 23, n. 3, p. 200-212, 2019.

MATTSON, Mark P. et al. Meal frequency and timing in health and disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 47, p. 16647-16653, 2014.

MATTSON, Mark P.; LONGO, Valter D.; HARVIE, Michelle. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. **Ageing research reviews**, v. 39, p. 46-58, 2017.

MCGONIGLE, Paul. Animal models of CNS disorders. **Biochemical pharmacology**, v. 87, n. 1, p. 140-149, 2014.

MONTEIRO, Carlos A. et al. Ultra-processed foods and human health: the main thesis and the evidence. **The Lancet**, v. 406, n. 10520, p. 2667-2684, 2025.

MONTEIRO, Carlos A. et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. **Public health nutrition**, v. 22, n. 5, p. 936-941, 2019.

MORALES-PUERTO, Nuria et al. Influence of caloric restriction history, intermittent exposure to palatable food and sex in a binge eating model in C57BL/6J mice. **Journal of Eating Disorders**, 2025.

MORRIS, Margaret J. et al. Time-restricted feeding does not prevent adverse effects of palatable cafeteria diet on adiposity, cognition and gut microbiota in rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 134, p. 109761, 2024.

ORTEGA-TINOCO, Sonia et al. Intermittent Binge-Intake Model in Mice. **Journal of Visualized Experiments (JoVE)**, n. 215, p. e67560, 2025.

ORTIZ-VALLADARES, Minerva et al. Long-term intermittent fasting induces region-and sex-specific changes in astrocyte morphology and expression and anxiety-like behaviors in CD-1 Mice. **Behavioural Brain Research**, p. 115745, 2025.

PAIM, Mariana Parron et al. Intermittent access to sugary drinks associated with fasting induces overeating and depressive-like behavior in female C57BL/6J mice. **Neuroscience**, v. 560, p. 20-35, 2024.

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

PATTERSON, Ruth E.; SEARS, Dorothy D. Metabolic effects of intermittent fasting. **Annual review of nutrition**, v. 37, n. 1, p. 371-393, 2017.

PETERSEN, Max C. et al. Complex physiology and clinical implications of time-restricted eating. **Physiological reviews**, 2022.

PHELPS, Nowell H. et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, v. 403, n. 10431, p. 1027-1050, 2024.

PHILLIPS, Nicholas Edward et al. The effects of time-restricted eating versus standard dietary advice on weight, metabolic health and the consumption of processed food: a pragmatic randomised controlled trial in community-based adults. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 1042, 2021.

PIJL, Hanno. Periodic Fasting: Evolutionary Perspectives Explaining the Clinical Benefits. In: **Intermittent and Periodic Fasting, Aging and Disease**. Cham: Springer Nature Switzerland, 2024. p. 215-223.

REGMI, Prashant; HEILBRONN, Leonie K. Time-restricted eating: benefits, mechanisms, and challenges in translation. **Isience**, v. 23, n. 6, 2020.

ROTHSCHILD, Jeff et al. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. **Nutrition reviews**, v. 72, n. 5, p. 308-318, 2014.

SHKORFU, Wijdan et al. Intermittent fasting and hormonal regulation: Pathways to improved metabolic health. **Food Science & Nutrition**, v. 13, n. 8, p. e70586, 2025.

SOARES, Gabriela M. et al. Vertical sleeve gastrectomy improves glucose-insulin homeostasis by enhancing β -cell function and survival via FGF15/19. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 326, n. 2, p. E134-E147, 2024.

STOTE, Kim S. et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. **The American journal of clinical nutrition**, v. 85, n. 4, p. 981-988, 2007.

SUNDARAM, Sneha; YAN, Lin. Time-restricted feeding reduces adiposity in mice fed a high-fat diet. **Nutrition research**, v. 36, n. 6, p. 603-611, 2016.

SUTTON, Elizabeth F. et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. **Cell metabolism**, v. 27, n. 6, p. 1212-1221. e3, 2018.

VARADY, Krista A. et al. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 18, n. 5, p. 309-321, 2022.

YASOSHIMA, Yasunobu; SHIMURA, Tsuyoshi. A mouse model for binge-like sucrose overconsumption: contribution of enhanced motivation for sweetener

consumption. **Physiology & behavior**, v. 138, p. 154-164, 2015.

WANG, Ruhan et al. Unraveling the health benefits and mechanisms of time-restricted feeding: beyond caloric restriction. **Nutrition Reviews**, v. 83, n. 3, p. e1209-e1224, 2025.

WOLFE, Barbara E. et al. Validity and utility of the current definition of binge eating. **international Journal of Eating disorders**, v. 42, n. 8, p. 674-686, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). **Obesity and overweight**. Fact sheet. Geneva: WHO, 8 Dez. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 26 jan. 2026.