

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

Juan Luis Falcão Motta Cordeiro

**AVALIAÇÃO DA RESTRIÇÃO TEMPORAL DO ALIMENTO SOBRE GLICEMIA
E LIPIDEMIA DE RATAS *Wistar* COM EXCESSO DE PESO TRATADAS
COM EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *PARKINSONIA ACULEATA***

**RECIFE
2024**

JUAN LUIS FALCÃO MOTTA CORDEIRO

**AVALIAÇÃO DA RESTRIÇÃO TEMPORAL DO ALIMENTO SOBRE GLICEMIA
E LIPIDEMIA DE RATAS *WISTAR* COM EXCESSO DE PESO TRATADAS
COM EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *PARKINSONIA ACULEATA***

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Nutrição da Universidade Federal
de Pernambuco como requisito para
obtenção de grau de Nutricionista.

Orientador(a): Elizabeth do Nascimento
Coorientador(a): Vitória Felício Souto

RECIFE

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Cordeiro, Juan Luis Falcão Motta .

Avaliação da restrição temporal do alimento sobre glicemia e lipidemia de ratas Wistar com excesso de peso tratadas com extrato hidroalcoólico de Parkinsonia aculeata. / Juan Luis Falcão Motta Cordeiro. - Recife, 2024.

44 p. : il., tab.

Orientador(a): Elizabeth do Nascimento

Coorientador(a): Vitória Felício Souto

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Nutrição - Bacharelado, 2024.

Inclui referências, apêndices, anexos.

1. Excesso de peso. 2. Dieta ocidental. 3. Restrição temporal do alimento. 4. Medicamento fitoterápico. 5. Nutrição. I. Nascimento, Elizabeth do . (Orientação). II. Souto, Vitória Felício. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

JUAN LUIS FALCÃO MOTTA CORDEIRO

**AVALIAÇÃO DA RESTRIÇÃO TEMPORAL DO ALIMENTO SOBRE GLICEMIA
E LIPIDEMIA DE RATAS *WISTAR* COM EXCESSO DE PESO TRATADAS
COM EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *PARKINSONIA ACULEATA***

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção de grau de Nutricionista.

Área de concentração: Bases Experimentais em Nutrição.

Aprovado em: 18/03/24.

BANCA EXAMINADORA

Me. Vitória Felício Souto (Co-orientadora)
Departamento de Nutrição - UFPE

Profº. Dr. Gisélia de Santana Muniz (Examinadora interna)
Departamento de Nutrição - UFPE

Profº. Dr. Ana Paula Rocha de Melo (Examinadora interna)
Departamento de Nutrição - UFPE

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus por me proporcionar saúde e condições para chegar até aqui. Gostaria de agradecer a toda a minha família por todo o apoio e paciência comigo. Quero agradecer aos meus pais, Mariane e Fabiano, que com certeza sem eles eu não chegaria até aqui. Eles, sem medir esforços, sempre buscaram o melhor para mim, principalmente para a minha educação. Minha eterna gratidão e amor a vocês;

Agradeço a minha esposa Giovana, que está comigo nesta caminhada desde 2017 e que sempre me deu força e apoio, principalmente nos momentos em que eu estava mais vulnerável e inseguro, ela esteve ao meu lado para me acalmar e mostrar que eu conseguiria atingir os meus objetivos. Ela que se preocupa tanto comigo, que tomou a iniciativa de só comprar café descafeinado para que eu não ficasse tão agitado e conseqüentemente mais ansioso, já que sou um amante do café. Minha eterna gratidão e amor;

Aos meus irmãos, Brenda, Maria Eduarda e João Gabriel, que sempre estiveram comigo e juntos vivenciando momentos maravilhosos e engraçados. Apesar da minha ausência mais física nos últimos anos, eu consigo sentir que o nosso amor só se fortalece e sei que isso é apenas uma fase. Meu eterno amor por vocês;

Aos meus avós Ester (*in memorian*), Miriam (*in memorian*) e Jairo por sempre me apoiar nos estudos e se sacrificarem por mim. Sem vocês o Juan de hoje jamais estaria aqui e chegaria tão longe. Lembro sempre das minhas duas avós o quão orgulhosas elas ficavam em saber das minhas conquistas. Que falta vocês fazem. E quanto ao meu avô eu dispenso comentários. Uma pessoa que sempre me ajudou sem medir esforços e sem questionar. Um ser humano de muita luz, que é o meu espelho da vida. Meu eterno amor e gratidão por vocês;

Aos meus tios Jairo Júnior (*in memorian*), Luiz e Maria das Graças, por todo apoio, carinho e suporte. Em diversos momentos da minha vida vocês foram fundamentais para que eu chegasse até aqui;

A minha sogra, Maria Aparecida e minha cunhada, Mariana, por todo o carinho, acolhimento e amor que vocês têm por mim;

Aos meus amigos do colégio, Anderson, Lukas e Leonardo. Obrigado por toda parceria e companheirismo. Vocês ajudaram a tornar meus dias mais leves, com as nossas brincadeiras;

Aos meus amigos da época da cidade universitária, Thiago, Rodrigo, Leonardo, Lamarck, Júnior e Artur. Apesar da distância, vocês foram importantes em vários momentos da minha vida, no qual jamais esquecerei;

Aos meus amigos da época da graduação em biologia, Marília, Eduarda, Fernanda, Vítor e Rodrigo. Obrigado por todos os momentos que vivenciamos juntos e pela nossa amizade que só se fortalece;

Aos meus amigos da graduação, Ríllary, Lucas, Bruna, Manuela, Gabriela, Victória, Sarah, Déborah, Valmir e Marcos, onde sempre se fizeram presentes nesta caminhada e proporcionaram momentos maravilhosos na minha vida. Juntos vivenciamos um misto de emoções que só a Federal nos proporciona. Meu eterno carinho por vocês;

A minha orientadora, Profa. Dra. Elizabeth do Nascimento, por ter aberto as portas para mim lá trás, ainda quando eu estava encerrando o segundo período. Obrigado por sempre se mostrar solícita em me ajudar. Minha eterna admiração e respeito pela senhora;

A minha co-orientadora, Ms. Vitória Felício, por todo suporte, dedicação e, principalmente, paciência. Inúmeras foram as vezes que você me ajudou e clareou as ideias para mim, principalmente nos momentos que eu estava com muitas dúvidas. Jamais esquecerei do seu empenho por mim. Minha eterna gratidão, admiração e carinho por você;

Aos meus amigos do grupo de pesquisa, João e Lara, por toda força e apoio. Juntos passamos por momentos de aperreio e de alegria. Uma coisa que gostaria de destacar nesse grupo de pesquisa foi o respeito, companheirismo e colaboração. Sem isso não teríamos êxito. Obrigado por tudo;

A Fernando, por toda parceria, respeito e compromisso não só comigo, mas com o nosso grupo de pesquisa. Sempre que precisei da sua ajuda você esteve solícito e de bom humor. Além das boas conversas sobre futebol. Gratidão por tudo;

Aos animais por doarem as suas vidas em prol do avanço científico. Meu respeito e gratidão;

Enfim, agradeço a todos os professores que fizeram e fazem parte da minha formação. Sem vocês a semente do conhecimento não seria plantada.

RESUMO

Os relógios circadianos presentes nas células dos organismos humanos possuem funções antecipatórias às mudanças diárias de disponibilidade de nutrientes e/ou energia, modulando o metabolismo de um determinado indivíduo. Tendo em vista a importância de considerar os horários alimentares ao longo do dia, estudos têm avaliado os efeitos da sincronização e dessincronização dos horários de alimentação com o ciclo circadiano e suas repercussões. Janelas alimentares conhecidas como alimentação com tempo restrito ou restrição temporal do alimento (RTA) têm sido alvo de investigações. Concomitante à intervenção nutricional, têm-se estudado a utilização de plantas medicinais como tratamento para as repercussões promovidas pelo estabelecimento do excesso de peso e da obesidade. Assim, a *Parkinsonia aculeata* se tornou alvo de estudos, já que a sua utilização está associada com a redução de parâmetros metabólicos, como a glicemia e lipidemia. Dessa forma, o estudo teve como objetivo avaliar a influência da restrição temporal do alimento (RTA) na fase clara sobre o perfil glicídico e lipídico de ratas com excesso de peso tratadas com o extrato hidroalcoólico de *P. aculeata*. Estudo de caráter experimental utilizando um total de 18 ratas da linhagem *Wistar*, alimentadas com dieta obesogênica (DO) ao longo de todo o período do estudo. As mesmas foram divididas aleatoriamente em dois grupos com 9 animais cada: grupo obesogênico tratado com o extrato hidroalcoólico de *P. aculeata* (OP) e obesogênico tratado com o extrato hidroalcoólico de *P. aculeata* e com restrição temporal do alimento (OPC). Após um período de 7 semanas sob ingestão de DO, iniciou-se no grupo OPC o tratamento com extrato de *P. aculeata* (140mg/kg) em ambos os grupos por 30 dias, com administração via gavagem. E, concomitante ao período de tratamento com extrato, parte do grupo foi submetido a RTA (alimentação – 20:00 às 08:00 e jejum – 08:00 às 20:00), com a posterior realização do período de testes e eutanásia. As variáveis analisadas foram: peso, ingestão alimentar diária, glicemia circadiana, glicemia plasmática de jejum, colesterol total e colesterol HDL. Para fins estatísticos considerou-se a significância de $p < 0,05$. A normalidade dos dados foi identificada através do teste de Shapiro-Wilk. Para comparações entre os grupos, foi utilizado o teste T não-pareado. Para as medidas de interação entre dois fatores, foi usado o teste ANOVA *two-way*. Quando detectada diferença entre os grupos, foi utilizado o teste post-hoc de Tukey. Os dados estão expressos em média e desvio-padrão da média. Todos os dados foram analisados pelo programa estatístico GraphPad Prism 9.0. Foi possível observar que o grupo OPC obteve redução no peso corporal (OP = $244,8 \pm 20,8$; OPC = $213,1 \pm 6,4$; $p = 0,00077$), assim como pontuais reduções nas semanas 8 (OP = $12,8 \pm 1,4$; OPC = $8,9 \pm 0,4$; $p = 0,0004$); 9 (OP = $12,2 \pm 1,5$; OPC = $9,8 \pm 0,7$; $p = 0,0127$) e 12 (OP = $11,5 \pm 1,3$; OPC = $8,9 \pm 1,4$; $p = 0,005$) na ingestão alimentar diária quando comparado com o grupo OP. Na glicemia circadiana durante a fase clara (20:00 às 04:00), não houve diferença entre os grupos: 20 horas (OP = $120,9 \pm 6$; OPC = $124,5 \pm 10,2$; $p = 0,9782$), 00 horas ($113,6 \pm 4,3$; OPC = $120,4 \pm 9,2$; $p = 0,2295$) e 04 horas (OP = $116,2 \pm 2,7$; OPC = $119,3 \pm 5,4$; $p = >0,9999$). Já quando avaliado as glicemias intragrupo, o grupo OP apresentou uma maior concentração de glicose durante a fase escura comparado a fase clara (OP = $120,9 \pm 6$; $113,9 \pm 6,4$; $p = 0,0459$), especificamente no horário das 08:00 (fase escura) e 20:00 (fase clara). E o grupo OPC, apresentou um maior valor glicêmico às 12:00 (OPC = $120,4 \pm 9,2$; $109,4 \pm 6,6$; $p = 0,0221$) e às 16:00 (OPC = $119,3 \pm 5,4$; $103,2 \pm 7,8$; $p = 0,0005$) do ciclo escuro. Referente a glicemia plasmática de jejum, o grupo OPC revelou um maior valor (OP = $97,5 \pm 9,5$; OPC = $110,4 \pm 11,5$; $p = 0,0250$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos valores

de colesterol total (OP = $62,50 \pm 12,47$; OPC = $63,56 \pm 9,39$; $p = 0,8517$) e HDL (OP = $49,1 \pm 8,4$; OPC = $46,9 \pm 7,2$; $p = 0,5629$). Portanto, conclui-se que, o efeito da RTA durante a fase clara em ratas *Wistar* associada a uma dieta obesogênica, foi capaz de promover redução do peso corporal mesmo e da ingestão e causou desregulação do metabolismo glicídico, mas não do metabolismo lipídico. Todavia, mais estudos são necessários como a análise de outros parâmetros e com outras doses do extrato.

Palavras-chave: Restrição temporal do alimento; relógios circadianos; extrato hidroalcoólico de *Parkinsonia aculeata*

ABSTRACT

The circadian clocks present in the cells of human organisms have anticipatory functions to daily changes in the availability of nutrients and/or energy, modulating the metabolism of a given individual. Considering the importance of considering eating times throughout the day, studies have evaluated the effects of synchronizing and desynchronizing eating times with the circadian cycle and their repercussions. Dietary windows known as time-restricted feeding or temporal food restriction (RTA) have been the target of investigations. Concomitant to nutritional intervention, the use of medicinal plants has been studied as a treatment for the repercussions caused by the establishment of overweight and obesity. Thus, *Parkinsonia aculeata* has become the target of studies, as its use is associated with the reduction of metabolic parameters, such as blood glucose and lipidemia. Therefore, the study aimed to evaluate the influence of temporal food restriction (RTA) in the light phase on the glucose and lipid profile of overweight rats treated with the hydroalcoholic extract of *P. aculeata*. Experimental study using a total of 18 Wistar rats, fed an obesogenic diet (OD) throughout the study period. They were randomly divided into two groups with 9 animals each: obesogenic group treated with the hydroalcoholic extract of *P. aculeata* (OP) and obesogenic group treated with the hydroalcoholic extract of *P. aculeata* and with temporal food restriction (OPC). After a period of 7 weeks under DO intake, the OPC group began treatment with *P. aculeata* extract (140mg/kg) in both groups for 30 days, with administration via gavage. And, concomitantly with the extract treatment period, part of the group was subjected to RTA (feeding – 20:00 to 08:00 and fasting – 08:00 to 20:00), with the subsequent testing and euthanasia period. The variables analyzed were: weight, daily food intake, circadian blood glucose, fasting plasma glucose, total cholesterol and HDL cholesterol. For statistical purposes, significance was considered to be $p < 0.05$. Data normality was identified using the Shapiro-Wilk test. For comparisons between groups, the unpaired T test was used. For interaction measures between two factors, the two-way ANOVA test was used. When differences were detected between groups, Tukey's post-hoc test was used. Data are expressed as mean and standard deviation from the mean. All data were analyzed using the GraphPad Prism 9.0 statistical program. It was possible to observe that the OPC group achieved a reduction in body weight (OP = 244.8 ± 20.8 ; OPC = 213.1 ± 6.4 ; $p = 0.00077$), as well as occasional reductions in weeks 8 (OP = 12.8 ± 1.4 ; OPC = 8.9 ± 0.4 ; $p = 0.0004$); 9 (OP = 12.2 ± 1.5 ; OPC = 9.8 ± 0.7 ; $p = 0.0127$) and 12 (OP = 11.5 ± 1.3 ; OPC = 8.9 ± 1.4 ; $p = 0.005$) in daily food intake when compared to the OP group. In circadian glycemia during the light phase (20:00 to 04:00), there was no difference between the groups: 20 hours (OP = 120.9 ± 6 ; OPC = 124.5 ± 10.2 ; $p = 0.9782$), 00 hours (113.6 ± 4.3 ; OPC = 120.4 ± 9.2 ; $p = 0.2295$) and 04 hours (OP = 116.2 ± 2.7 ; OPC = 119.3 ± 5.4 ; $p = >0.9999$). When evaluating intragroup blood glucose levels, the OP group showed a higher glucose concentration during the dark phase compared to the light phase (OP = 120.9 ± 6 ; 113.9 ± 6.4 ; $p = 0.0459$), specifically in the 08:00 (dark phase) and 20:00 (light phase). And the OPC group presented a higher glycemic value at 12:00 (OPC = 120.4 ± 9.2 ; 109.4 ± 6.6 ; $p = 0.0221$) and at 16:00 (OPC = 119.3 ± 5.4 ; 103.2 ± 7.8 ; $p = 0.0005$) of the dark cycle. Regarding fasting plasma glucose, the OPC group revealed a higher value (OP = 97.5 ± 9.5 ; OPC = 110.4 ± 11.5 ; $p = 0.0250$). There was no difference between the groups in terms of total cholesterol (OP = 62.50 ± 12.47 ; OPC = 63.56 ± 9.39 ; $p = 0.8517$) and HDL (OP = 49.1 ± 8.4 ; OPC = 46.9 ± 7.2 ; $p = 0.5629$). Therefore, it is concluded that the effect of RTA during the light phase in Wistar rats associated with an obesogenic

diet was able to promote a reduction in body weight and intake and caused deregulation of glucose metabolism, but not lipid metabolism. However, more studies are needed, such as the analysis of other parameters and with other doses of the extract.

Keywords: Time-restricted eating; circadian clocks; hydroalcoholic extract of *Parkinsonia aculeata*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 Obesidade e excesso de peso.....	14
2.2 Tratamento do excesso de gordura corporal e alterações metabólica.....	16
2.3 Ciclo circadiano e a RTA.....	18
3. OBJETIVOS.....	22
3.1 Geral.....	22
3.2 Específicos.....	22
4. METODOLOGIA	23
4.1 Desenho do estudo.....	23
4.2 <i>Parkinsonia aculeata</i>	24
4.2.1 Obtenção do extrato.....	24
4.2.2 Extrato hidroalcoólico de <i>Parkinsonia aculeata</i>	24
4.2.3 Partição do extrato hidroalcoólico de <i>Parkinsonia aculeata</i>	25
4.2.4 Administração do extrato hidroalcoólico de <i>Parkinsonia aculeata</i>	25
4.3 Avaliação do peso corporal.....	25
4.4 Ingestão alimentar diária.....	26
4.5 Ingestão alimentar média acumulada.....	26
4.6 Eutanásia.....	26
4.7 Análise bioquímica.....	26
4.8 Glicemia circadiana	26
4.9 Análise estatística.....	27
5. RESULTADOS.....	28
5.1 Evolução ponderal semanal (EPS)	28
5.2 Ingestão alimentar diária	28
5.3 Ingestão alimentar média acumulada	29

5.4 Curva glicêmica circadiana.....	30
5.4.1 Avaliação da glicemia circadiana entre grupo no período escuro.....	30
5.4.2 Avaliação da glicemia circadiana entre grupo no período claro.....	30
5.4.3 Avaliação da glicemia circadiana intragrupo OP	31
5.4.4 Avaliação da glicemia circadiana intragrupo OPC.....	31
5.5 Glicemia plasmática de jejum.....	32
5.6 Colesterol total e HDL	33
6. DISCUSSÃO	34
7. CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS.....	39
ANEXO.....	48

1 INTRODUÇÃO

Estudos recentes sobre os ritmos circadianos têm demonstrado que o horário no qual o indivíduo se alimenta afeta diretamente alguns processos fisiológicos, como: sono, microbiota intestinal, regulação glicosídica, homeostase lipídica, peso corporal, composição corporal e inflamação, entre outros fatores (Panda, 2016). A restrição temporal do alimento (RTA) é o resultado da integração das pesquisas em ritmos circadianos, com foco no relógio circadiano mestre (núcleo supraquiasmático) e das pesquisas da área da nutrição relacionadas às respostas fisiológicas em relação à privação do alimento (Chaix *et al.*, 2019). E com isso, existem diversos protocolos para a realização da estratégia da alimentação com restrição de tempo, com períodos de 8 a 12 horas, que visam testar como o ciclo circadiano e os componentes do relógio nos órgãos metabólicos são afetados pela restrição (Chaix *et al.*, 2014).

A RTA caracteriza-se como uma extensão do jejum intermitente, envolvendo um período de jejum de tempo mais longo, podendo prevenir ou reverter distúrbios metabólicos (Deota; Panda., 2020). Segundo o estudo de Aouichat *et al.* (2020) a alimentação com restrição de tempo promove efeito na prevenção da obesidade, melhorando os resultados do metabolismo de ratos *Wistar*. Os animais induzidos à RTA apresentaram, quando comparados aos animais *ad libitum*, uma melhora do perfil lipídico e dos índices aterogênicos. Além disso, há indicativos de que melhora a resistência à insulina e reduz a gravidade clínica de esteatose hepática em camundongos (Chung *et al.*, 2016).

Por outro lado, novos tratamentos farmacológicos e fitoterápicos vêm sendo requeridos ao longo dos anos com objetivo de tratamento coadjuvante à conduta nutricional. Assim, *Parkinsonia aculeata*, uma planta comumente encontrada na região de Xingó (semiárido nordestino), é bastante utilizada de forma empírica pela comunidade local, para tratar as alterações metabólicas. Por meio de um estudo experimental, utilizando o extrato da parte polar de *Parkinsonia aculeata*, observou-se uma redução significativa dos níveis séricos dos perfis glicídico e lipídico, em ratos *Wistar* que estavam sendo induzidos a uma dieta ocidentalizada (Franco *et al.*, 2022). Tal resposta fisiológica também foi verificada nos estudos de Leite *et al.* (2019), mostrando que a utilização do extrato da *Parkinsonia Aculeata* melhora o quadro

clínico de diabetes e complicações associadas, em ratos diabéticos. Somado a isso, foi visto que a utilização desse tratamento alternativo promove uma melhora na resistência à insulina em camundongos obesos, acompanhado por efeitos antioxidantes e antiinflamatórios (Araújo *et al.*, 2016).

Dessa forma, a proposta deste estudo, em avaliar a influência da restrição temporal do alimento no perfil glicídico e lipídico de ratas com excesso de peso tratadas com o extrato hidroalcoólico de *P. aculeata* irá somar informações na literatura, tendo em vista uma maior compreensão da influência da restrição do alimento no ciclo inativo. Bem como se o efeito residual do extrato hidroalcoólico de *P. aculeata* será capaz de atenuar a desregulação metabólica promovida pela dieta obesogênica e pela RTA.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Obesidade e excesso de peso

No cenário atual, a obesidade é encarada como um grande problema de saúde pública. O ambiente moderno, juntamente com a interação entre genes, estilo de vida e fatores emocionais estão potencializando a complexa etiologia da obesidade, definida como uma doença crônica progressiva, de acordo com a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO, 2016). Essa patologia está associada às principais causas de morte no Brasil, que são: diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e câncer (Martins, 2018). As indústrias de alimentos e bebidas vislumbram cada vez mais um mercado consumidor forte em países em desenvolvimento, localizados na América Latina, África e Ásia, enquanto nos países desenvolvidos as vendas caem, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2015). De acordo com os dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) e da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), entre 2003 e 2019, a prevalência de obesidade passou de 12,2% para 26,8%. No âmbito global, a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2021) mostra que esses números praticamente triplicaram desde 1975. Em 2016, mais de 1,9 bilhões de pessoas, dos 18 anos em diante, estavam em sobrepeso, no qual 650 milhões eram obesos.

O aumento da prevalência do sobrepeso e obesidade tem como um fator importante a mudança do perfil alimentar mundial, com uma alimentação que se encaixa na categoria dos ultraprocessados, como demonstrado em um estudo conduzido por Louzada *et al.* (2021) onde relacionou o aumento da circunferência da cintura em crianças que faziam a ingestão de alimentos ultraprocessados. Além das mudanças dos tipos de alimentos consumidos, ricos em sódio, açúcar e gorduras saturadas, houve uma mudança comportamental. Quando comparamos os nossos hábitos para ter acesso aos alimentos com os dos nossos ancestrais, que precisavam caçar, plantar e colher, verificamos uma grande problemática que é o sedentarismo, caracterizado pelo menor gasto energético (Donatto, 2018). Juntamente a isso, vem a relação da gordura acumulada na região abdominal com doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como relatado por Almeida *et al.* (2016). A obesidade, com destaque para a abdominal, está associada ao quadro clínico de dislipidemia, hipertensão arterial, resistência à insulina e diabetes mellitus, predispondo a fatores

de risco cardiovasculares, favorecendo a ocorrência de eventos cardiovasculares, especialmente os coronarianos (Pinho *et al.*, 2013).

Durante a década de 1990, após diversas publicações científicas, iniciou-se a compreensão da obesidade como uma doença inflamatória. Foi observado a relação da hipertrofia dos adipócitos com a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína com caráter pró-inflamatório e indutor da resistência à insulina (ABESO, 2022). Os adipócitos secretam substâncias denominadas de adipocitocinas, como o TNF- α , o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 e o fator de crescimento semelhante ao fator de crescimento epidérmico ligante à heparina que contribuem para o desenvolvimento de doenças metabólicas e circulatórias (Matsuzawa, 2006). Shi *et al.* (2006) identificaram que, receptores específicos do tipo *Toll* (TLR), que reconhecem ácidos graxos oriundos de dieta iniciando o processo inflamatório, são ativados em tecidos de roedores alimentados com dieta à base de ácidos graxos saturados.

Pesquisas científicas realizadas com animais têm procurado replicar a alimentação habitual dos seres humanos, de caráter hipercalórico e hiperlipídico, buscando refletir as alterações, como acúmulo de gordura corporal e distúrbios metabólicos, presentes na obesidade humana (Casper *et al.*, 2008). Analisando alguns estudos que associam excesso de gordura corporal à dieta hiperlipídica, pode-se observar alterações nos perfis metabólicos da glicemia e lipidemia. Schimiedl *et al.* (2000) identificaram que ratos machos alimentados com dieta “aterogênica” (excesso de colesterol e gordura neutra) durante 8 semanas tiveram elevação nos níveis séricos de triglicerídeos, LDL e VLDL. Ratas alimentadas com dieta hiperlipídica durante 8 semanas, quando comparado ao grupo de animais com dieta padrão, observou-se estímulos a efeitos deletérios como a intolerância periférica à glicose (Noemi *et al.*, 2016). Em um estudo realizado em murinos, comparando um grupo com dieta padrão (C) com um grupo com dieta com alto teor de frutose-gordura (OB) verificou-se, após 4 meses, o grupo OB obteve aumento do peso corporal em relação ao grupo C ($p < 0,001$); além disso, aumento das concentrações séricas de glicose, colesterol e triglicerídeos ($p < 0,05$) (Coria *et al.*, 2020). Nesse mesmo estudo, observou-se, também, alterações musculoesqueléticas, disfunção endotelial, esteatose hepática e cistos articulares.

As alterações nutricionais e metabólicas promovidas pela obesidade, com prevalência global, deixam mais evidente a importância de adotar um estilo de vida equilibrado em: alimentação nutricionalmente balanceada, atividade física e regulação do sono, visando a melhora da saúde. Diante do exposto, entende-se como essencial buscar alternativas para tratamento das desordens metabólicas causadas pela obesidade, que sejam acessíveis e de fácil adesão como, por exemplo, os fitoterápicos.

2.2 Tratamento do excesso de gordura corporal e alterações metabólicas

No cenário atual, podemos observar um perfil de sociedade sedentária, que faz o uso de alimentos processados e ultraprocessados e dorme pouco. Com isso, a tendência são desfechos antropométricos e metabólicos desfavoráveis. O excesso de peso, com destaque para o acúmulo de gordura na região abdominal, é um fator essencial para o desenvolvimento de síndrome metabólica que, por sua vez, representa um conjunto de alterações metabólicas e hormonais com características de diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial e obesidade troncular ou abdominal (Alberti; Zimmet; Shaw, 2006). Sendo assim, o tratamento medicamentoso tem sido de grande prioridade para essas pessoas, visando o prolongamento da vida e retardo do surgimento de novas patologias, amenizando a relação entre o indivíduo e a enfermidade (Leite; Vieira; Veber, 2008).

O tratamento com fármacos hipoglicemiantes já é bastante conhecido. O diabetes mellitus tipo 2 tem se tornado umas das condições patológicas mais comuns na clínica médica, sendo frequentemente associado à síndrome metabólica. Atualmente existem diversas opções terapêuticas como, por exemplo, sensibilizadores da ação de insulina (metformina, tiazolidinedionas) e anti-hiperglicemiantes (acarbose) (Araújo et al, 2000). Todavia, efeitos colaterais podem ser encontrados nessas classes medicamentosas. A acarbose está associada a alterações gastrointestinais, em especial, flatulência e diarreia (Holman; Cull; Turner, 1999). Já a metformina está associada a sintomas gastrintestinais (diarréia, náusea, anorexia e gosto metálico), deficiência de vitamina B12 e acidose láctica. Somado a isso, temos os agonistas do receptor GLP-1 promovendo em determinados casos

aumento discreto da frequência cardíaca e pancreatite aguda (mais raro) (Lyra *et al.*, 2023).

Associado às alterações da glicemia, temos também a dislipidemia como um fator agravante das alterações metabólicas evidenciadas nos indivíduos com excesso de peso. Assim, a utilização das estatinas visando a regulação do perfil lipídico é uma alternativa farmacológica bastante utilizada. As estatinas atuam inibindo a enzima limitadora da biossíntese hepática, levando a diminuição dos níveis séricos de LDL-c (Schulz, 2006). Porém, efeitos adversos podem ser observados como, por exemplo, aumento de enzimas hepáticas (Farmer; Torre, 2000) e, em raros os casos, miopatia associada ao uso de lovastatina e sinvastatina, podendo, evoluir para quadros clínicos de rabdomiólise e insuficiência renal (Thompson; Clarkson, 2003).

Outra abordagem que vem sendo estudada para reversão das alterações metabólicas, como hiperglicemia e hiperlipidemia, são os tratamentos com fitoterápicos. A fitoterapia, dentro da medicina integrativa, é a que mais cresce nos últimos anos, muito por conta da grande diversidade da flora e menor custo, quando comparada com tratamentos tradicionais com uso de medicamentos sintéticos (Santos, 2011). Apesar da crescente busca pelos fitoterápicos, faz-se necessário mais estudos nesta área, uma vez que muitos desses produtos são usados de forma empírica pela população, sem embasamentos científicos suficientes que sustentem sua aplicabilidade (França *et al.*, 2008).

Dentro da variedade vegetativa que existe no Brasil, a *Parkinsonia aculeata* é uma planta encontrada no nordeste brasileiro, e vem sendo utilizada por anos pelo conhecimento popular, na forma de chá, como hipoglicemiante, justamente pela sua abundância e baixo custo. Estudos foram realizados com o intuito de investigar o efeito que a o extrato da *P.aculeata* possui no metabolismo de roedores. Leite *et al.* (2007) avaliaram a utilização da fração hidrossolúvel de *P. aculeata* como tratamento antidiabético para a correção das alterações bioquímicas em ratos diabéticos induzidos por aloxana. Neste estudo, foi visto que a administração oral subcrônica da fração aquosa do extrato de *P. aculeata* foi eficaz para o tratamento do diabetes em ratos, obtendo redução da glicemia sérica, colesterol total, HDL, triglicerídeos, entre outros parâmetros. Em outro estudo realizado em 2011, também por Leite *et al.*, conduzido também em ratos diabéticos induzidos por aloxana, observaram um efeito

antidiabético das partes aéreas da *P. aculeata*. Assim, os resultados foram positivos, mostrando redução significativa dos níveis séricos e urinários de glicose, uréia urinária e de triglicerídeos plasmáticos. Os achados supracitados reforçam a capacidade da *P. aculeata* tem demonstrado em reverter parâmetros da hiperglicemia.

Apesar dos avanços dos estudos científicos na área da fitoterapia, mais estudos precisam ser realizados para consubstanciar o papel dessa planta de nossa região como um tratamento alternativo para controle de distúrbios do metabolismo glicídico e lipídico. É de grande valia explorar e avaliar o efeito residual da *P. aculeata* após alterações fisio-metabólicas promovida por uma alimentação hipercalórica e hiperlipídica, somado a um tipo de jejum intermitente, a restrição temporal do alimento de forma inversa ao ciclo circadiano.

2.3 Ciclo circadiano e a RTA

É notório que com o passar dos anos e com os avanços tecnológicos, a exposição à luz, por meio de smartphones, televisão, notebook, tablets, iluminação elétrica, entre outros meios, durante o período noturno é cada vez mais frequente. A nível fisiológico, o nosso corpo possui um ritmo natural, denominado de ritmo circadiano, que opera em um ciclo de 24 horas, sincronizado entre o período claro e escuro, quando se reinicia toda manhã durante a exposição à luz solar. Tal ritmo possui diversas funções importantes, como: indicar a hora de comer, indicar a hora de dormir, regulação da pressão arterial, regulação hormonal, regulação da temperatura corporal e reparo celular (Folken *et al*, 2013). Devido a essa nova realidade, a literatura vem trazendo cada vez mais associações da exposição à luz noturna com distúrbios metabólicos e obesidade.

A exposição irregular ao ciclo claro-escuro tem o potencial de adiantar ou atrasar a fase do relógio circadiano (Miyake *et al*, 2000). Tal relógio biológico é composto por “genes do relógio”, que possui a função de conferir ritmicidade à expressão gênica e, posteriormente, às funções fisiológicas. O relógio circadiano é composto pelo relógio central (núcleo supraquiasmático) e pelos relógios periféricos (presentes em tecidos como pâncreas, fígado, músculo esquelético, intestino e tecido adiposo) (Damiola *et al.*, 2000). Os principais influenciadores pela sincronização dos relógios central e periférico (também chamados de osciladores) são a luz e a

alimentação, respectivamente (Green; Takahashi; Bass, 2008). No relógio biológico central a luz captada pela retina transmite sinais via trato retino-hipotalâmico, regulando o metabolismo energético e influenciando na ingestão alimentar, atividade hormonal e enzimas metabólicas, por meio de sinais neuronais e endócrinos (Barclay *et al.*, 2012; Oishi; Itoh, 2013). Em mamíferos, o oscilador principal é capaz de se ajustar a pequenas mudanças da luz durante o dia. Porém, quando ocorre uma mudança abrupta, o sistema circadiano fica gravemente dessincronizado, que é o que ocorre no jetlag, que explica as consequências metabólicas e fisiológicas de pessoas que trabalham no período noturno (Walterhouse, 2007).

O *jetlag* social pode ser definido como uma desordem do ritmo circadiano causado pela discrepância entre o relógio endógeno e características dos tempos atuais no qual a sociedade está inserida (Wittmann *et al.*, 2006). A maior exposição a locais com pouca iluminação natural durante o dia juntamente com a exposição a iluminação artificial durante a noite acaba por não sincronizar e atrasar o relógio biológico das pessoas, tornando-as mais vespertinas (Roenneberg; Merrow, 2016). Alguns estudos evidenciam que a diminuição do tempo médio de sono, quando se compara o tempo de sono em dias de trabalho com dias sem trabalho, acarretam em maiores chances de desenvolver obesidade, depressão, risco cardio-metabólico e propensão a tornar-se tabagista (Levandovski *et al.*, 2011; Roenneberg *et al.*, 2012; Wong *et al.*, 2015; Beauvalet *et al.*, 2017). Entretanto, as alterações do ritmo circadiano não se restringem apenas a trabalhadores noturnos, mas também em pessoas que alteram o horário de alimentação e do sono. Estudos experimentais em camundongos verificaram que animais alimentados fora do horário possuem aumento do peso corporal e aumento do risco de síndrome metabólica e diabetes em relação a animais controle (Boege *et al.*, 2021).

A RTA caracteriza-se por ser um tipo de jejum intermitente, no qual envolve restringir a ingestão de alimentos a um intervalo de tempo específico, geralmente de 4 a 12 horas por dia, no período de menor atividade metabólica. O objetivo é estender o período de jejum e sincronizá-lo com os ritmos circadianos do corpo (Queiroz, 2021). Todavia, na literatura, tem sido sugerido que a inadequação do horário alimentar, ou seja, se alimentar em um período em que o nosso organismo fisiologicamente deveria estar se preparando para dormir (período de repouso), e não somente a quantidade e

qualidade do alimento ingerido, promove um ganho de peso e desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (Garaulet *et al.*, 2010). Arble *et al.* (2009) conduziram um estudo com animais que eram forçados a se alimentar no período claro (fase de repouso), e verificaram que esses animais ganharam mais peso e tiveram um maior percentual de gordura corporal. Salgado-Delgado *et al.* (2013) relataram um maior acúmulo de gordura visceral, assim como acúmulo de gordura hepática em animais que estavam restritos a se alimentar apenas no período claro.

Há estudos científicos que associam o aumento da massa corporal à maior exposição à luz durante o período noturno, como abordado por Obayashi *et al.* (2013). Este estudo identificou o aumento da circunferência da cintura e dos níveis séricos de triglicerídeos e desequilíbrio do colesterol pela exposição à luz por mais tempo. Essas alterações são bastante observadas em trabalhadores noturnos, no qual, o fenômeno do jetlag promove aumento da prevalência de diabetes mellitus e distúrbios cardiovasculares (Gan *et al.*, 2015; Vyas *et al.*, 2012). Esses indivíduos acabam permanecendo acordados e expostos à iluminação artificial onde deveriam estar expostos à escuridão em repouso, alterando o ciclo sono-vigília (Costa, 2015). Em um estudo comparando trabalhadores diurnos com trabalhadores noturnos, observou-se que houve uma maior prevalência da obesidade e aumento significativo da pressão arterial no grupo de trabalhadores noturnos (Lorenzo *et al.*, 2003). Alfredsson *et al.* (1982) identificaram uma maior prevalência de infarto agudo do miocárdio em pessoas que trabalhavam no período da noite. Outrossim, observa-se a relação entre trabalhadores noturnos com o aumento da glicose, colesterol e lipídios totais (Knutsson *et al.*, 2003). Estudos sugerem uma associação da dessincronização do sistema circadiano com maior risco de câncer de mama, próstata, endométrio e cólon, em trabalhadores de turno noturno (Haus; Smolensky, 2013).

As alterações da ritmicidade circadiana nos dias atuais têm gerado condições maléficas que afetam a nossa fisiologia, promovendo patologias. Em um experimento realizado com seres humanos, aplicando o protocolo de ruptura circadiana (28 horas acordado) e dormidas de apenas 5-6 horas, durante 3 semanas, verificou-se níveis de glicose pós-prandial elevados (Buxton *et al.*, 2012). Em modelos animais, evidenciou-se alterações metabólicas, como hiperfagia, hiperlipidemia,

hiperglicemia, hiperleptinemia e hipoinsulinemia, em camundongos que tinham mutação e perda do gene *Clock* (Turek, 2005).

Diante do exposto, fica claro os malefícios causados pela desregulação do ciclo circadiano na sociedade contemporânea. Dessa forma, é perceptível a forte relação que existe entre inversão do ciclo sono-vigília com distúrbios do metabolismo, ganho de peso corporal e aumento de patologias. Somado a isso, é preciso buscar e aplicar soluções no dia a dia, que previnam o desalinhamento circadiano, com o intuito de promover desfechos positivos na saúde. Neste estudo promoveu-se um desalinhamento da alimentação com o ciclo circadiano com o intuito de verificar se a RTA interferiria sobre alterações causadas pela dieta obesogênica e uso de *P. aculeata*.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral:

Avaliar a influência da restrição temporal do alimento no perfil glicídico e lipídico de ratas com excesso de peso tratadas com o extrato hidroalcóolico de *P. aculeata*.

3.2 Específicos

- Acompanhar a evolução ponderal do peso;
- Quantificar a ingestão alimentar;
- Verificar a glicemia de jejum e curva glicêmica circadiana;
- Analisar colesterolemia.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

O estudo foi composto por 18 fêmeas *Wistar* (21 dias após desmame), procedentes da colônia do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e mantidas no biotério Naíde Regueira Teodósio. As ratas ingeriram ao longo de todo o período experimental uma dieta obesogênica adaptada de Ferro-Cavalcante *et al*, 2014. A mesma obteve característica hipercalórica e hiperlipídica, com a seguinte composição: 4,6 kcal/g, 39,68% de carboidratos, 24,5% de proteínas e 35,8% de lipídios, onde foi manipulada no Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição da UFPE.

Os animais foram alocados em gaiolas individuais em ciclo de luz invertido: fase clara (20:00h às 8:00h) e fase escura (8:00h às 20:00h), com temperatura de 22°C±1, umidade relativa de 45-50% e divididos aleatoriamente em dois grupos experimentais: grupo com excesso de peso com extrato de *P. aculeata* (OP) (n=9) e o grupo com excesso de peso com extrato de *P. aculeata* e restrição temporal do alimento (OPC) (n=9).

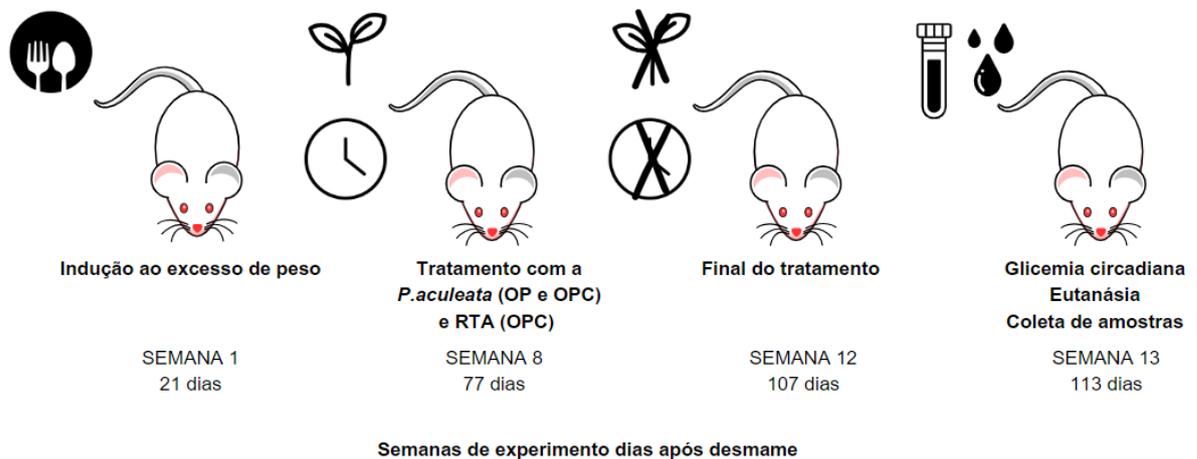


Figura 1 – Desenho experimental

(Fonte: o autor, 2024)

Após um período de 7 semanas, quando foram verificadas alterações fenotípicas como diferença no peso corporal e alteração glicêmica (comparado grupo controle de um estudo piloto realizado previamente), os animais foram submetidos ao

processo de restrição alimentar e/ou tratamento com o extrato de *P. aculeata*. O período de restrição alimentar (oferta de ração) realizado no grupo OPC ocorreu por 12 horas na fase clara (20:00h às 8:00h) e jejum por 12 horas na fase escura (8:00h às 20:00h), durante um período de 4 semanas. Após esse período, se sucedeu o período de testes e eutanásia através do método de guilhotina.

4.2 *Parkinsonia aculeata*

As partes aéreas de *P. aculeata* foram coletadas no herbarium de Xingó, localizado no semiárido nordestino, presente nos estados de Alagoas, Bahia, Pernambuco e Sergipe, que corresponde a uma área aproximada de 45.000 km², sendo essa cortada pelo rio São Francisco. A espécie vegetal já foi identificada pela Botânica Hortensia Pousada Bautista (INCRA-BA) e uma exsicata encontra-se depositada (Nº 500) no herbário do Xingó (Canindé de São Francisco, Sergipe, Brasil). Testes de toxicidade já foram realizados e estudos com doses experimentais já foram conduzidos previamente e encontrada a com melhor resposta (Franco *et al.*, 2022).

4.2.1 Obtenção do extrato

As partes aéreas de *Parkinsonia aculeata* foram secas em estufa, com circulação forçada a 50°C, e trituradas em moinho de facas até a pulverização. A droga vegetal obtida foi armazenada sob refrigeração até o momento de ser submetida ao processo de extração.

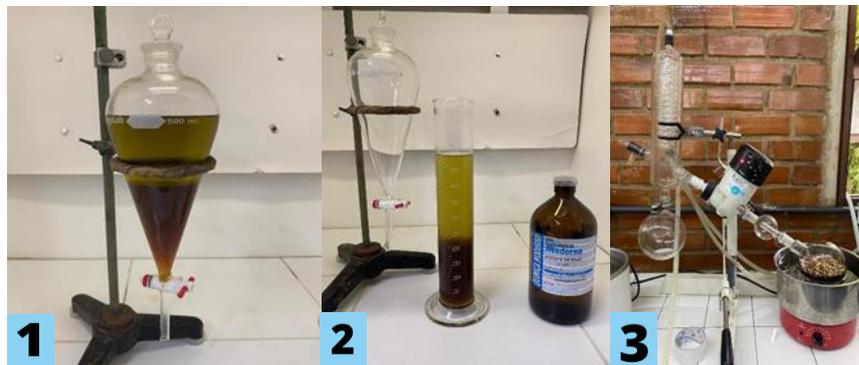
4.2.2 Extrato hidroalcoólico de *Parkinsonia aculeata*

O extrato hidroalcoólico foi obtido a partir da maceração do material vegetal (500 g) em etanol/água (1:1, v/v) sob agitação mecânica (TECNAL®, modelo TE-1400), durante 48 horas a 23°C, e posteriormente filtradas em papel de filtro qualitativo. O material vegetal residual foi novamente submetido à extração com a solução hidroalcoólica 50%, sendo esse processo repetido por seis vezes para completa exaustão do material vegetal. Em seguida, o extrato foi concentrado em evaporador rotativo (TECNAL®, modelo TE-211) para total eliminação do etanol. Após a retirada do etanol, o material foi submetido à partição com acetato de etila para obtenção da partição polar do extrato hidroalcoólico de *P. aculeata*.

4.2.3 Partição do extrato hidroalcoólico de *Parkinsonia aculeata*

O extrato hidroalcoólico de *P. aculeata* sem solvente foi submetido à partição com acetato de etila (1:1). Essa mistura foi colocada em funil de decantação para obtenção da fração polar. Posteriormente, a fração polar foi colocada em evaporador rotativo para remoção de solvente residual, seguida de congelamento, para ser submetida ao processo de liofilização. O produto obtido foi identificado como partição do extrato hidroetanólico de partes aéreas de *P. aculeata* em acetato de etila (PEHPAac).

Figura 2 - Partição do extrato hidroalcoólico de *P. aculeata*



(Fonte: imagens retiradas da dissertação “Avaliação do efeito residual da fração polar de *Parkinsonia aculeata* em ratas *wistar* com excesso de peso induzido por dieta ocidental em parâmetros físico metabólicos e comportamentais”, Souto, 2023) 1: Partição em acetato de etila (1:1); 2: Obtenção da fração polar; 3: Remoção do solvente residual no evaporador rotativo.

4.2.4 Administração do extrato hidroalcoólico da *Parkinsonia aculeata*

A partir do 77º dia, os grupos OP e OPC receberam por gavagem o extrato vegetal - PEHPAc na dose de 140mg/kg, diariamente, durante 30 dias às 12 horas. A dose escolhida está baseada em resultados prévios publicados pelo grupo (Franco *et al.*, 2022).

4.3 Avaliação do peso corporal

Com o objetivo de avaliar a evolução do peso dos animais ao término do período experimental e estabelecer correlações entre os indicadores e índices, o peso corporal foi registrado semanalmente às 07:00 utilizando uma balança eletrônica digital (Bel©, modelo L2102) ao longo de todo o experimento.

4.4 Ingestão alimentar diária

A ingestão alimentar dos animais foi mensurada diariamente durante o período de RTA e/ou tratamento com o extrato hidroalcolico de *P. aculeata*, em uma balança eletrônica digital (Bel©, modelo L2102). Recolhia-se a ração obesogênica restante da gaiola do animal, pesava-se o rejeito, e então era substituída por ração fresca. Ao final de cada semana, os valores do rejeito eram subtraídos da oferta, e obtinha-se a média.

4.5 Ingestão alimentar média acumulada

Foi mensurada através do somatório da ingestão diária com posterior realização de uma média. Assim, esse cálculo foi dividido em duas etapas: relacionado ao período de 7 semanas de indução ao excesso de peso e relacionado ao período de 4 semanas de tratamento com o extrato de *P.aculeata* e/ou submissão à RTA.

4.6 Eutanásia

Os animais foram submetidos ao método de eutanásia por guilhotina. O procedimento foi realizado às 14:00 após um período de jejum de 8 horas, durante o qual foram coletadas amostras sanguíneas para análise bioquímica, além de tecidos para investigações futuras.

4.7 Análise bioquímica

Após o término do período experimental, as amostras coletadas foram analisadas no Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Rural de Pernambuco (UFRPE) utilizando um analisador bioquímico automatizado (Labmax 240) e kits comerciais da Labtest® (Lagoa Santa, MG). Os parâmetros bioquímicos analisados incluíram colesterol total, glicemia plasmática de jejum e lipoproteína de alta densidade (HDL).

4.8 Glicemia circadiana

A aferição da glicemia circadiana foi realizada a cada 4 horas (08:00; 12:00; 16:00; 20:00; 00:00 e 04:00) do período de 24h, ao longo de 48h no Departamento de Nutrição, onde foi obtida amostra de sangue capilar proveniente da cauda dos

animais, utilizando um glicosímetro (Active Accu-Chek Roche). Essa análise foi realizada na última semana do período experimental.

4.9 Análise estatística

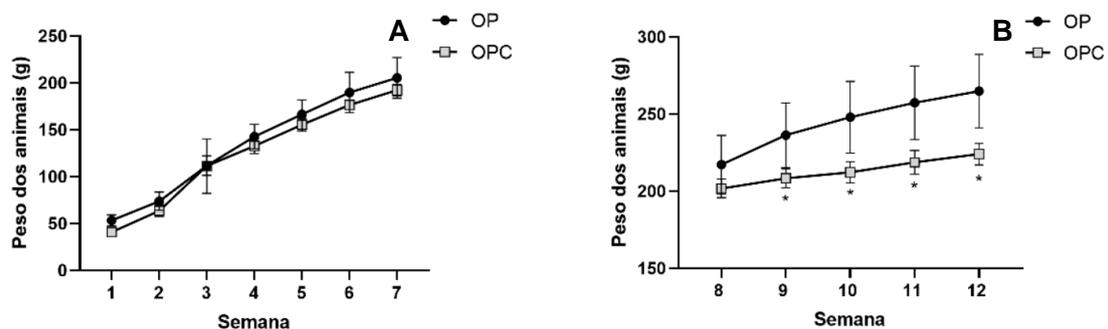
Para fins estatísticos considerou-se a significância de $p < 0,05$. A avaliação da normalidade foi realizada através do teste de Shapiro-Wilk. Para comparações entre os grupos, foi utilizado o teste T não-pareado. Para as medidas de interação entre dois fatores, foi usado o teste ANOVA *two-way*. Quando detectada diferença entre os grupos, foi utilizado o teste post-hoc de Tukey. Os dados estão expressos em média e desvio-padrão da média. Todos os dados foram analisados pelo programa estatístico GraphPad Prism 9.0.

5 RESULTADOS

5.1 Evolução ponderal semanal

O grupo OPC apresentou redução no ganho de peso a partir da semana 9, quando comparado ao grupo OP, como pode ser observado na figura na figura 3B (OP = $244,8 \pm 20,8$; OPC = $213,1 \pm 6,4$; $p = 0,00077$).

Figura 3 – Evolução ponderal dos animais (g) ao longo do período de indução do excesso de peso (A) e do tratamento com RTA e extrato hidroalcolóico de *P.aculeata* (B).

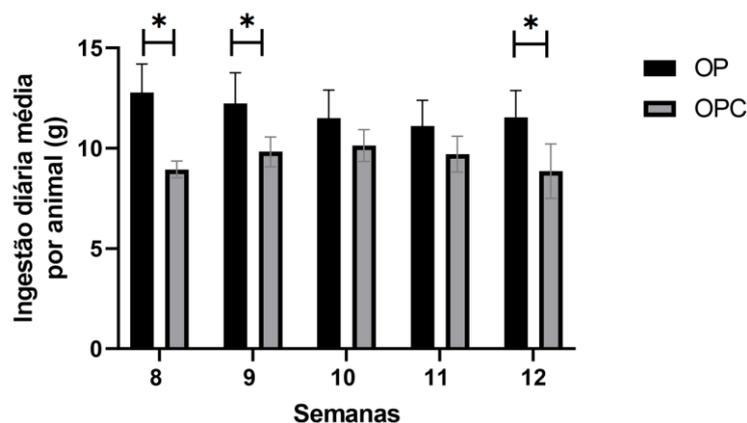


(Fonte: o autor, 2024) OP = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata*; OPC = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata* submetido à restrição temporal do alimento. Teste ANOVA *two-way*.

5.2 Ingestão alimentar diária

O grupo OPC apresentou redução da ingestão alimentar nas semanas 8 (OP = $12,8 \pm 1,4$; OPC = $8,9 \pm 0,4$; $p = 0,0004$), 9 (OP = $12,2 \pm 1,5$; OPC = $9,8 \pm 0,7$; $p = 0,0127$) e 12 (OP = $11,5 \pm 1,3$; OPC = $8,9 \pm 1,4$; $p = 0,005$), como pode ser observado na figura 4.

Figura 4 – Ingestão alimentar diária (g) dos animais ao longo do RTA e/ou tratamento com extrato hidroalcolóico de *P.aculeata*.

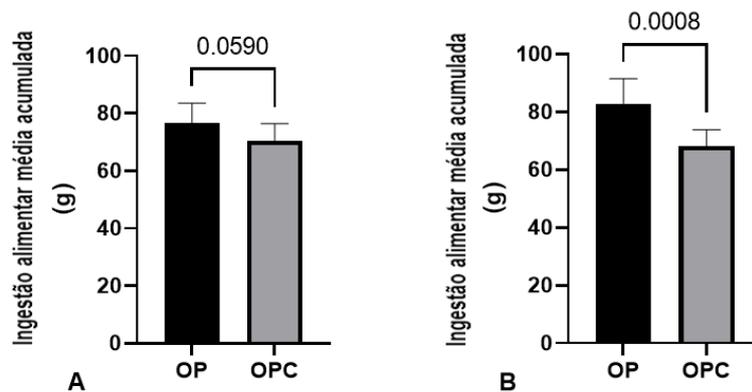


(Fonte: o autor, 2024) OP = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata*; OPC = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata* submetido à restrição temporal do alimento. Teste ANOVA two-way. Teste post-hoc Tukey.

5.3 Ingestão alimentar média acumulada

Não houve diferença na ingestão alimentar média durante as primeiras 7 semanas, como pode ser observado na figura 5A (OP= $76,7 \pm 6,8$; OPC = $70,4 \pm 5,9$; $p = 0,0590$) entre os grupos, porém ao iniciar o protocolo de RTA, o grupo OPC apresentou uma menor ingestão quando comparado ao grupo OP, como pode ser observado na figura 5B (OP= $82,8 \pm 8,6$; OPC = $68,2 \pm 5,6$; $p = 0,0008$).

Figura 5 – Ingestão alimentar média acumulada (g) dos animais ao longo do período experimental.



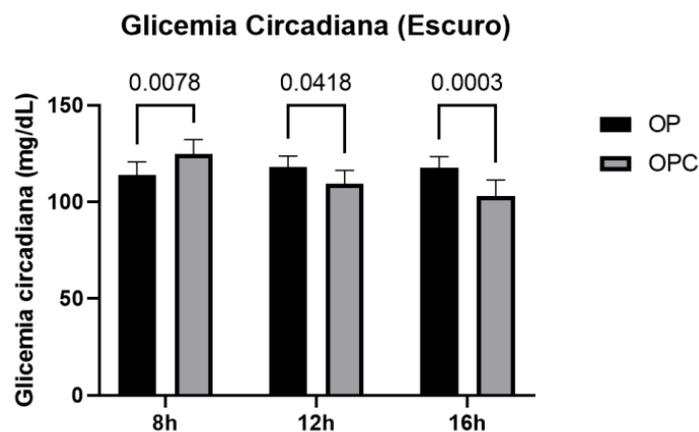
(Fonte: o autor, 2024) OP = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata*; OPC = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata* submetido à restrição temporal do alimento. A = ingestão alimentar média durante as primeiras 7 semanas do estudo. B= ingestão alimentar média durante RTA e/ou tratamento com extrato hidroalcolico de *P. aculeata*. Teste ANOVA two-way. Teste post-hoc Tukey.

5.4 Curva glicêmica circadiana

5.4.1 Avaliação da glicemia circadiana entre grupos no período escuro

O grupo OPC obteve uma maior glicemia circadiana no horário das 8 horas (OP = $113,9 \pm 6,4$; OPC = $124,7 \pm 7,2$; $p = 0,0078$) e menor glicemia nos horários das 12 horas (OP = $118 \pm 5,4$; OPC = $109,4 \pm 6,6$; $p = 0,0418$) e 16 horas (OP = $117,5 \pm 5,6$; OPC = $103,2 \pm 7,8$; $p = 0,0003$), como pode ser observado na figura 6.

Figura 6 – Avaliação da glicemia circadiana no ciclo escuro em ratas com excesso de peso submetidas a RTA e/ou tratadas com extrato hidroalcolóico de *P. aculeata*.

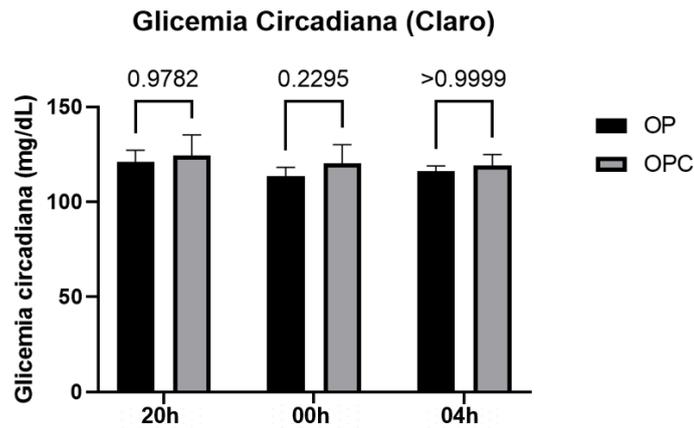


(Fonte: o autor, 2024) OP = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata*; OPC = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata* submetido à restrição temporal do alimento. Teste T não-pareado.

5.4.2 Avaliação da glicemia circadiana entre grupos no período claro

Não há diferença entre os grupos na fase clara do ciclo conforme pode ser observado na figura 7, no horário das 20:00, 00:00 e 04:00, respectivamente: (OP = $120,9 \pm 6$; OPC = $124,5 \pm 10,2$; $p = 0,9782$), ($113,6 \pm 4,3$; OPC = $120,4 \pm 9,2$; $p = 0,2295$) e (OP = $116,2 \pm 2,7$; OPC = $119,3 \pm 5,4$; $p = >0,9999$).

Figura 7 – Avaliação da glicemia circadiana na fase clara em ratas com excesso de peso submetidas à RTA e/ou tratadas com extrato hidroalcolóico de *P. aculeata*.

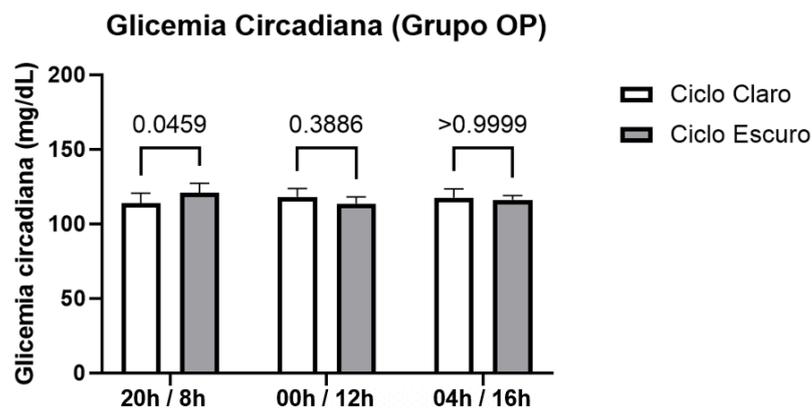


(Fonte: o autor, 2024) OP = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P.aculeata*; OPC = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata* submetido à restrição temporal do alimento. Teste T não-pareado.

5.4.3 Avaliação da glicemia circadiana intragrupo OP

Também foi realizada a avaliação da glicemia circadiana em cada grupo conforme a fase clara e escura do ciclo. O grupo OP mostrou maior glicemia na fase escura do horário das 8 horas comparado a fase clara do horário das 20 horas (OP = $120,9 \pm 6$; $113,9 \pm 6,4$; $p = 0,0459$), como pode ser observado na figura 8.

Figura 8 – Avaliação da glicemia circadiana intragrupo em ratas com excesso de peso tratadas com extrato hidroalcoólico de *P.aculeata*.



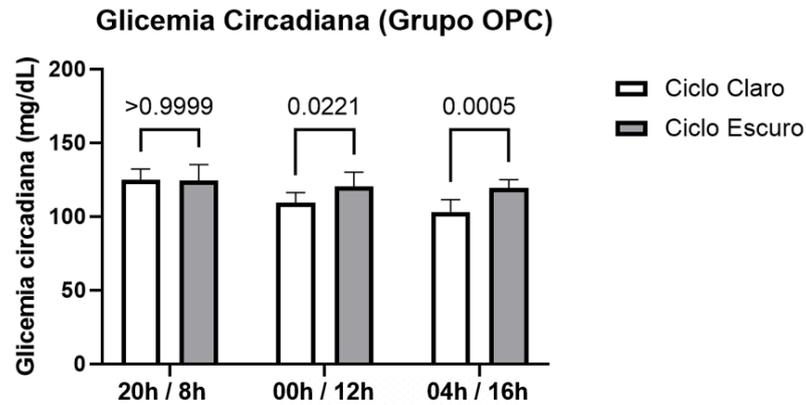
(Fonte: o autor, 2024) OP = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata*.

5.4.4 Avaliação da glicemia circadiana intragrupo OPC

O grupo OPC mostrou maior glicemia na fase escura do horário das 12 horas comparado a fase clara do horário das 00 horas (OPC = $120,4 \pm 9,2$; $109,4 \pm 6,6$; $p =$

0,0221) e do horário das 16 horas comparado ao horário das 4 horas (OPC = $119,3 \pm 5,4$; $103,2 \pm 7,8$; $p = 0,0005$), como pode ser observado na figura 9.

Figura 9 – Avaliação da glicemia circadiana intragrupo em ratas submetidas à RTA com excesso de peso tratadas com extrato hidroalcoólico de *P. aculeata*.

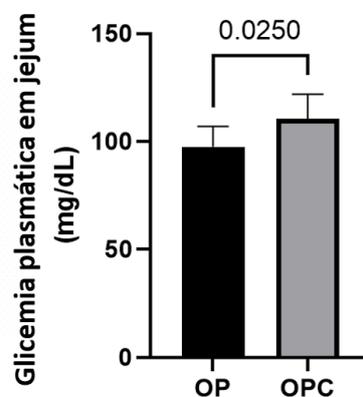


(Fonte: o autor, 2024) OP= grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata*; OPC = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata* somado à restrição temporal do alimento.

5.5 Glicemia plasmática de jejum

O grupo OPC apresentou 13% maior de glicemia plasmática, como pode ser observado na figura 10 (OP = $97,5 \pm 9,5$; OPC = $110,4 \pm 11,5$; $p = 0,0250$).

Figura 10 – Avaliação da glicemia plasmática de jejum em ratas com excesso de peso submetidas à RTA e/ou tratadas com extrato hidroalcoólico de *P. aculeata*.

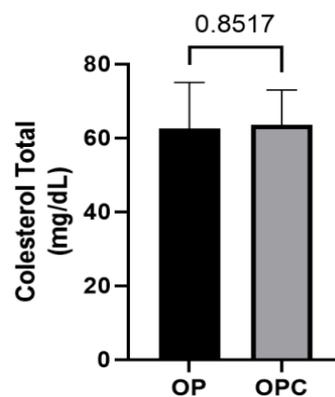


(Fonte: o autor, 2024) OP = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata*; OPC = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata* somado à restrição temporal do alimento

5.6 Colesterol total e HDL

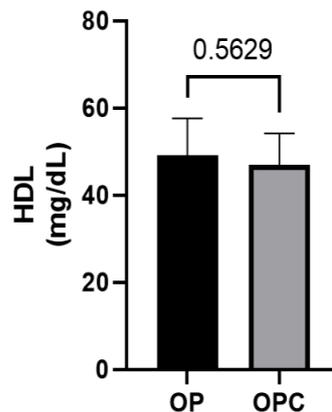
Não houve diferença do colesterol total e colesterol HDL entre os grupos, como pode ser observado nas figuras 11 (OP = $62,50 \pm 12,47$; OPC = $63,56 \pm 9,39$; $p = 0,8517$) e 12 (OP = $49,1 \pm 8,4$; OPC = $46,9 \pm 7,2$; $p = 0,5629$).

Figura 11 – Avaliação do colesterol total em ratas com excesso de peso submetidas à RTA e/ou tratadas com extrato hidroalcolóico de *P.aculeata*.



(Fonte: o autor, 2024) OP = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata*; OPC = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata* somado à restrição temporal do alimento.

Figura 12 – Avaliação do colesterol HDL em ratas com excesso de peso submetidas à RTA e/ou tratadas com extrato hidroalcolóico de *P.aculeata*.



(Fonte: o autor, 2024) OP = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata*; OPC = Grupo com excesso de peso tratado com extrato de *P. aculeata* somado à restrição temporal do alimento.

6 DISCUSSÃO

Os resultados apresentados mostraram que a restrição temporal do alimento em ratas tratadas com *P. aculeata* foi capaz de reduzir o peso ponderal e que a glicemia circadiana, assim como a glicemia plasmática de jejum, mostra variações em função da oferta de alimento. No entanto, ao analisar a colesterolemia, foi possível observar que a RTA não interfere nesses parâmetros. De forma semelhante, o estudo de Salgado-Delgado (2010), observou que ratos expostos à alimentação apenas no período de luz, fase na qual, fisiologicamente, o animal está em menor atividade (descanso), por 12 horas, foram acarretados por alterações no metabolismo da glicose.

A dieta ofertada, com características hipercalórica e hiperlipídica, promoveu ganho de peso corporal durante o período de indução ao excesso de peso para ambos os grupos e durante o período de tratamento ao grupo OP, que estava com disponibilidade de alimento *ad libitum*. Esta resposta pode ser corroborada com os estudos de Ferro Cavalcanti *et al.*, 2014, e Nascimento *et al.*, 2020, no qual ambos utilizaram composições dietéticas similares, identificando a elevação do peso corporal, assim como alterações de parâmetros murinométricos e metabólicos.

A *P.aculeata*, uma planta da família botânica Fabaceae, classificada na subfamília Caesalpinaceae, tem sido objeto de estudo devido à presença de componentes com propriedades funcionais e terapêuticas, tais como flavonoides, diterpenos e esteroides (Baldim Zanin *et al.*, 2012). Em um levantamento etnobotânico conduzido no Brasil em 2010, constatou-se que as Fabaceae estavam entre as plantas listadas com potencial anti-hiperlipidêmico e efeito anorexígeno (Silva *et al.*, 2010).

Estudos subseqüentes examinaram o uso do extrato etanólico das folhas de *C. cauliflora*, uma planta da família Fabaceae que contém saponinas e flavonoides, semelhantes aos encontrados na *P.aculeata*, para avaliar seus efeitos na redução do perfil lipídico e na obesidade em camundongos C57BL/6 alimentados com dieta hiperlipídica. Os resultados revelaram uma redução significativa no peso corporal, na gordura visceral e retroperitoneal, além de uma diminuição no peso do fígado (Seydan *et al.*, 2019).

Entretanto, no estudo de Franco *et al.*, (2022) foi identificado ausência de redução da ingestão alimentar de animais tratados com *P.aculeata* e não observaram redução de peso corporal. Assim, a redução de peso corporal no grupo OPC provavelmente está relacionada com menor ingestão alimentar no grupo OPC ocorrida nas semanas de tratamento com a RTA. Esses achados reforçam o poder da redução energética para perda de peso corporal mesmo em horário dessincronizado com o ciclo circadiano, visto que neste estudo, os animais só recebiam alimento durante a fase clara ou de repouso.

A restrição temporal do alimento é uma estratégia dietética amplamente adotada, que destaca a importância dos horários das refeições conforme os ritmos circadianos. Isso permite a ingestão de energia *ad libitum* durante uma janela alimentar limitada, geralmente em torno de 8 a 12 horas por dia (Parr *et al.*,2022). Vários protocolos de RTA de curto prazo, com duração inferior a três meses, têm sido vinculados à moderação na restrição calórica, o que resulta em perda de peso e melhoras dos parâmetros metabólicos (Sutton *et al.*, 2018).

Assim, estudos realizados com camundongos mostraram que a disponibilidade de alimento nas horas de vigília do animal (fase escura) resultaram na redução do peso corporal, gordura corporal e melhor tolerância à glicose e concentrações de marcadores inflamatórios (Hatori *et al.*, 2012). Dessa forma, no presente estudo, com a RTA no período ativo (fase escura) dos animais, foi observado alterações da glicemia plasmática de jejum do grupo OPC. Os níveis de glicose no sangue são afetados por fatores hormonais como leptina, insulina e corticosterona. Esses hormônios são regulados pelo ciclo circadiano, o que significa que exercem influência no metabolismo energético ao longo do período de 24 horas (Andrews; Walker, 1999; Saltiel; Kahn, 2001). É importante destacar que os animais noturnos, como os ratos *Wistar*, tendem a ter uma atividade aumentada durante o período escuro, utilizando glicose como principal fonte de energia (Yoon *et al.*, 2012). Assim, a capacidade da RTA em alterar, de forma a aumentar a glicemia plasmática de jejum pode ser atribuída à dessincronização do período alimentar com o ritmo circadiano fisiológico dos animais, que estavam com disponibilidade de alimento no período de menor atividade (fase clara) e restrito de alimento no período de maior atividade (fase escura).

Com relação ao acompanhamento da glicemia circadiana, foi visto o quanto a alimentação interfere sobre os níveis de glicose sanguínea, identificado tanto na avaliação intragrupo quanto entre os grupos. Essas repercussões foram observadas no estudo de Rocha, (2015) onde animais submetidos a mudanças na disponibilidade de alimento na fase escura (fase fisiologicamente de maior atividade) apresentaram alterações na glicemia segundo a fase e a disponibilidade de alimento. A redução da glicemia circadiana observada no grupo OPC, em comparação com o grupo OP, ao final da fase escura, e antes do início da fase clara parecem ser reflexos do prolongado período de jejum dos animais. Isso possivelmente ocorre devido a alterações no metabolismo hepático, afetando o controle das reservas de glicogênio e a liberação de glicose para a circulação. Esses resultados sustentam a concepção de que as variações metabólicas ao longo do dia também são influenciadas pelo controle circadiano e metabólico, mas, sobretudo, pelas oscilações comportamentais, como a ingestão alimentar (Bailey; Udoh; Young, 2014).

Contra-pondo-se às glicemias circadiana e plasmática de jejum, verificou-se que a RTA não altera os parâmetros de colesterol total e HDL no grupo OPC. Esses achados estão coerentes aos resultados obtidos no estudo de Rocha *et al.*, (2015), no qual o grupo de animais com alteração na disponibilidade de alimento no ciclo fisiológico ativo (período escuro) não tiveram diferenças nas análises bioquímicas dos lipídios, quando comparado com o grupo que obteve disponibilidade *ad libitum* de alimento. Todavia, há relatos em estudos envolvendo seres humanos que indicam uma ligação entre ritmo comportamental dessincronizado com o ciclo circadiano e alterações metabólicas, como elevação nos níveis de colesterol e triglicerídeos (Almoosawi *et al.*, 2013; Antunes *et al.*, 2013). Somado a isso, Leite, (2007), e Leite, (2011), relatou melhora do perfil lipídico em ratos submetidos ao tratamento com *P.aculeata*, a partir análise de parâmetros como níveis séricos de lipídios circulantes, triglicerídeos e colesterol. Esses achados reforçam a hipótese da ação extrato de *P.aculeata* ser soberano a influência da RTA sobre o parâmetro da colesterolemia, corroborando com os achados de Silva *et al.*, 2010, onde classificava as Fabaceas, família botânica na qual a *P.aculeata* está inserida, como plantas com potencial anti-hiperlipidêmico.

Os achados do presente estudo sugerem que alterações no ritmo alimentar, ou seja, disponibilidade de alimento no período claro (menos ativo fisiologicamente) e restrição de alimento no período escuro (mais ativo fisiologicamente) parecem promover interferências no metabolismo da glicose em roedores, culminando com alterações na glicemia circadiana e plasmática de jejum, assim como, redução do peso ponderal. Entretanto, ressaltamos como uma limitação do estudo atual a não compartimentalização da gordura e massa muscular, a falta de análise em nível molecular, incluindo a expressão de genes do relógio em tecidos periféricos associados ao metabolismo glicídico e lipídico, assim como um n amostral maior.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que o efeito da RTA durante a fase escura em ratas *Wistar* associada à uma dieta obesogênica, foi capaz de promover redução do peso corporal e desregulação do metabolismo glicídico, mas não do metabolismo lipêmico. Assim, entende-se que o efeito promovido pela inversão alimentar foi soberano ao efeito residual do extrato hidroalcoólico de *Parkinsonia aculeata*. Todavia, mais estudos são necessários como, por exemplo, avaliando a resposta desse quadro fisio-metabólico ao maior tempo de exposição ao tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic Syndrome- a new world-wide definition A Consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetes Med*, 2006. v. 23, n. 6, p. 579-93.

ARBLE, D. M.; BASS, L.; LAPOSKY, A. D.; VITATERNA, M. H.; TUREK, F. W. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity*. v.17, p. 2100-12, 2009.

ALFREDSSON, L.; KARASEK, R.A.; THEORELL, T. Myocardial infarction risk and psychosocial work environment. An analysis of the male Swedish working force. **Soc Sci Med**, 1982. v.16, p. 463–467.

ALMEIDA, J.B. *et al.* Adiposidade total e abdominal e hipertensão arterial em mulheres indígenas da região Centro-Oeste do Brasil. **PLoS One**, 2016. v. 11, n. 6, p. 1-20. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155528>>.

AOUICHAT, S.; CHAYAH, M.; AOUICHAT, SB.; AGIL, A. A alimentação com restrição de tempo melhora o ganho de peso corporal, perfis lipídicos e índices aterogênicos em ratos alimentados com dieta: papel do escurecimento do tecido adiposo branco inguinal. **Nutrients MDPI**.12(8): 2185, 2020.

ARAÚJO *et al.* Parkinsonia aculeata (Caesalpineaceae) melhora a resistência à insulina induzida por dieta rica em gordura em camundongos através do aprimoramento da sinalização da insulina e da biogênese mitocondrial. **Revista de Etnofarmacologia**. 183: 95-102, 2016.

ARAÚJO, L. M. B.; BRITTO, M. M. DOS S.; PORTO DA CRUZ, T. R. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2000. v. 44, n. 6, p. 509–518.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO). **Diretrizes brasileiras de obesidade**, 2016.

BALDIM ZANIN, J. L. *et al.* The genus *Caesalpinia* L. (Caesalpinaceae): Phytochemical and pharmacological characteristics. **Molecules**, 2012. v. 17, n. 7, p. 7887–7902.

BARCLAY, J.; HUSSE, J.; BODE, B.; NAUJOKAT, N.; MEYER-KOVAC, J.; SCHMID, S.M.; LEHNERT, H.; OSTER, H. Circadian desynchrony promotes metabolic disruption in a mouse model of shiftwork. **PLoS ONE**. v.7, p. 1-11, 2012.

BEAUVALET, J. C. *et al.* Social jetlag in health and behavioral research: a systematic review. **ChronoPhysiology and Therapy**, 2017. v. 7, p. 19–31.

BOEGE, H.L.; BHATTI, M.Z.; ST-ONGE, M.P. Circadian rhythms and meal timing: impact on energy balance and body weight. **Curr Opin Biotechnol**, 2021. v.70, p. 1-6. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.08.009>>.

BUXTON, O.M. *et al.* Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. **Sci Transl Med**. 2012.

CASPER, R.C., SULLIVAN, E.L. e TECOTT, L. Relevância de modelos animais para transtornos alimentares humanos e obesidade. **Psicofarmacologia**, 2008. v. 199, n. 3, p. 313-329. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-008-1102-2> PMid:18317734>.

CHAIX, A. *et al.* Alimentação com restrição de tempo para prevenir e gerenciar doenças metabólicas crônicas. **Annu Rev Nutr**. 39: 291-315, 2019.

CHAIX A. *et al.* Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. **Cell Metab**, 2014. v. 20, n. 6, p. 991-1005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.11.001>>.

CHULZ, I. Tratamento das dislipidemias: como e quando indicar a combinação de medicamentos hipolipemiantes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2006. v. 50, n. 2, p. 344–359.

CHUNG, H. *et al.* A alimentação com restrição de tempo melhora a resistência à insulina e a esteatose hepática em um modelo de camundongo com obesidade na pós-menopausa. **Metabolism Clinical and Experimental**. v. 176, n. 1, p. 100–106, 2016.

COSTA, G. Sleep deprivation due to shift work. **Handb Clin Neurol**. 2015, v.131, p. 437–46.

DAMIOLA F. *et al*. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. **Genes Dev**, 2000. Jan v.14, n.23, p. 2950–61. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/gad.183500>>.

DEOTA, S; PANDA, S. Novos horizontes: o controle circadiano do metabolismo oferece uma nova visão sobre a causa e o tratamento de doenças metabólicas. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v 106, p. 1488-1493, 2020.

DI LORENZO, L. *et al*. Effect of shift work on body mass index: results of a study performed in 319 glucose-tolerant men working in a Southern Italian industry. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 2003. v. 11, p. 1353-8. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802419>>.

DONATTO, F.F. Nutrição, suplementação e fitoterapia esportiva: ciência e prática. São Paulo: **All Print**, 2018. ISBN 978-85-411-1433-2.

DUNCAN, MJ. *et al*. Restringir a alimentação à fase ativa em camundongos de meia idade atenua os efeitos metabólicos adversos de uma dieta rica em gordura. **Physiology & Behavior**. 167: 1-9, 2016.

Farmer, J.A; Torre-Amione, G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. **Drug Saf**, 2000.v. 23, p. 197-213.

FERRO CAVALCANTE, T. C. *et al*. Early exposure of dams to a westernized diet has long-term consequences on food intake and physiometabolic homeostasis of the rat offspring. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, 2014. v. 65, n. 8, p. 989–993.

FRANCO, E. S. *et al*. Polar fraction from *Parkinsonia aculeata* aerial parts extract improves imbalanced metabolic profile and reduces proinflammatory interleukin levels in white adipose tissue in obese rats induced by western diet. **Journal of Ethnopharmacology**, 2022. v. 282, n. August 2021, p. 114557. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114557>>.

FRANÇA, I.S.X. *et al.* Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. **Revista Brasileira de Enfermagem**, 2010. v.61, n.2, p. 201-8.

FONKEN LK. *et al.* A luz fraca à noite interrompe os ritmos circadianos moleculares e aumenta o peso corporal. **J Biol Ritmos**, 2013. v. 28, n. 4, p. 262-71. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177%2F0748730413493862>>.

GALLO, P.V.; WEINBERG, J. Corticosterone rhythmicity in rats: interactive effects of dietary restriction and feeding schedule. **J Nutr**, 1981. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jn/111.2.208>>.

GAN, Y. *et al.* Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. **Occupational and Environmental Medicine**, 2015. v. 72, n. 1, p. 72–78.

GARAULET, M.; ORDOVÁS, J. M.; MADRID, D. A. The chronobiology, etiology, and pathophysiology of obesity. *International Journal of Obesity*. v.34, p. 1667-83, 2010.

GREEN CB, TAKAHASHI JS, BASS J. The Meter of Metabolism. **Cell**, 2008. v.134, n. 5, p. 728–42.

HAUS, E.L.; SMOLENSKY, M.H. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*, 2013. v. 4, p. 273–84.

HATORI, M. *et al.* Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. **Cell Metab**, 2012. v. 15, n. 6, p. 60-848.

HOLMAN, R.R.; CULL, C.A; TURNER, R.C. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years. **Diabetes Care**, 1999. v. 22, p.960-4.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa nacional de saúde (PNS): Ciclos de vida: Brasil e grandes regiões**, 2015.

KNUTSSON A. Distúrbios de saúde dos trabalhadores em turnos. **Occup Med**, 2003. v. 53. p. 103–108.

LEITE, A. C. R. *et al.* Characterization of the antidiabetic role of *Parkinsonia aculeata* (Caesalpineaceae). **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, 2011. v. 2011.

LEITE, A. C. R. *et al.* *Parkinsonia aculeata* aqueous extract fraction: Biochemical studies in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007. v. 111, n. 3, p. 547–552.

LEITE, S. N.; VIEIRA, M.; VEBER, A. P. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2008. v. 13, p. 793–802.

LEVANDOVSKI, R. *et al.* Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. **Chronobiology International**, 2001. v. 28, n. 9, p. 771–778.

LOUZADA, M. L. DA C. *et al.* Impacto do consumo de alimentos ultraprocessados na saúde de crianças, adolescentes e adultos: revisão de escopo. **Cadernos de Saúde Pública**, 2021. v. 37.

LYRA, R.; ALBUQUERQUE, L; CAVALCANTI. S.; TAMBASCIA, M.; VALENTE, F.; BERTOLUCI, M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2023.

MARTÍNEZ CORIA, A. *et al.* Echography analysis of musculoskeletal, heart and liver alterations associated with endothelial dysfunction in obese rats. *BMC Endocrine Disorders*, 2020. v. 20, n. 1, p. 4–11.

MARTINS, A. P. B. É preciso tratar a obesidade como um problema de saúde pública. **Revista de Administração de Empresas**, 2018. v. 58, n. 3, p. 337–341.

MATSUZAWA, Y. Therapy Insight: adipocitocinas na síndrome metabólica e doença cardiovascular relacionada. **Nat Rev Cardiol**, 2006. v.3, p. 35–42. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/ncpcardio0380>>.

MENDONZA, J.; P'EVET, P.; CHALLET, E. High-fat feeding alters the clock synchronization to light. *The Journal of Physiology*. v.586, p. 5901-10, 2008.

Ministério da Saúde: Saúde prepara ações para o controle do excesso de peso e da obesidade. **Pesquisa Nacional de Saúde (PNS)**, 2019.

MIYAKE S. *et al.* Respostas dependentes de fase dos genes *Per1* e *Per2* a um estímulo de luz no núcleo supraquiasmático do rato. **Neurosci Lett**, 2000. v.294, p. 41-44.

NASCIMENTO, E. Do *et al.* Western-style diet changes murinometric and metabolic parameters of rat offspring in time-specific windows. **Brazilian Journal of Development**, 2020. v. 6, n. 7, p. 48355–48372.

NOEMI A. V. *et al.* Efeito da ingestão de dieta rica em gordura a longo prazo sobre a sensibilidade periférica à insulina, pressão arterial e função renal em ratas. **Food & Nutrition Research**, 2016. v.60. Disponível em: <<https://doi.org/10.3402/fnr.v60.28536>>.

OBAYASHI K. *et al.* Exposição à luz à noite, excreção urinária noturna de melatonina e obesidade/dislipidemia em idosos: uma análise transversal do estudo HEIJO-KYO. **J Clin Metab Endocrinol**, 2013. v. 98, p. 337–344.

Obesidade e sobrepeso. **Organização Mundial da Saúde (OMS)**, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.

OISHI, K.; ITOH, N. Disrupted daily light-dark cycle induces the expression of hepatic gluconeogenic regulatory genes and hiperglicemia with glucose intolerance in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. v.432, p. 111-115, 2013.

PANDA, S. Circadian physiology of metabolism. **Science**, 2016. v. 354, n. 6315. p. 1008-1015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/science.aah4967>>.

PARR, E.B.; DEVLIN, B.L.; HAWLEY, J.A. Perspective: Time-Restricted Eating-Integrating the What with the When. **Adv Nutr**, 2022. v. 3, n. 13. p. 699-711.

PINHO, C.P.S. *et al.* Prevalência e fatores associados à obesidade abdominal em indivíduos na faixa etária de 25 a 59 anos do Estado de Pernambuco, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, 2013.

Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade: departamento de nutrição da Associação Brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO)**. 2022.

QUEIROZ, J.N. **Efeitos da alimentação com restrição de tempo em diferentes momentos do dia sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos de indivíduos com sobrepeso e obesidade grau 1**. 2021. 76 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.

ROCHA, L.S. **Alteração da disponibilidade de alimento de ratos *Wistar* segundo a fase do ritmo circadiano: um estudo das repercussões comportamental, biológica e bioquímica sanguínea**. 2015. 59 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

ROENNEBERG, T. *et al.* Social jetlag and obesity. **Current biology: CB**, 2012. v. 22, n. 10, p.939–943.

ROENNEBERG, T.; MERROW, M. The Circadian Clock and Human Health. **Current biology: CB**, 2016. v. 26, n. 10, p. 432–443.

SALGADO-DELGADO, R. *et al.* Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian dyssynchrony in a nocturnal work model in rats. **Endocrinology**, 2010. v. 151, n. 3, p. 1019-1029. Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/en.2009-0864>>.

SALGADO-DELGADO, R. C.; SADARI, N.; BASUALDO-MDEL, C.; GUERREROVARGAS, N. N.; ESCOBAR, C; BUJIS, R. M.. Shift work or food intake during the rest phase promotes metabolic disruption and desynchrony of liver genes in male rats. *PLOS ONE*. v.8, n.4, p. 1-11, 2013.

SANTOS, R. L. *et al.* Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, 2011. v. 13, n. 4, p. 486–491.

SCHMIEDL, A.; SCHWILLE, P.; BONUCCI, E. Nefrocalcinose e hiperlipidemia em ratos alimentados com dieta rica em colesterol e gordura: associação com hiperoxalúria, alteração dos minerais renais e ósseos e interação fosfolipídio-cálcio do tecido renal. *Pesquisa Urológica*, 2000. v. 28, p. 404–415. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s002400000144>>.

SEYEDAN, A. *et al.* *Cynometra cauliflora* Linn. Attenuates metabolic abnormalities in high-fat diet-induced obese mice. **Journal of Ethnopharmacology**, 2019. v. 236, n. March, p. 173–182.

SHI H. *et al.* TLR4 links innate immunity and fatty acid–induced insulin resistance. **J Clin Invest**, 2006. v.116, n. 11, p. :3015–25.

SILVA, M. A. B. Da *et al.* Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como antihiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 2010. v. 20, n. 4, p. 549–562.

SUTTON, E.F. *et al.* Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. **Cell Metab**, 2018. v. 27, n. 6, p. 21- 1012.

THOMPSON, P.D; CLARKSON, P; KARAS, R.H. Statin-associated myopathy. **Jama**, 2003. v. 289, p.1681-90.

TUREK, F.W. *et al.* Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. **Science**, 2005. v. 13, p. 1043–5.

VYAS, M. V. *et al.* Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, 2012.

WATERHOUSE, J. *et al.* Jet lag: trends and coping strategies. **Lancet**, 2007. v. 369, n. 9567, p. 1117–1129.

WITTMANN, M. *et al.* Social jetlag: misalignment of biological and social time. **Chronobiology International**, 2006. v. 23, n. 1-2, p. 497–509.

WONG, P. M. *et al.* Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, 2015. v. 100, n. 12, p. 4612–4620.

ANEXOS

ANEXO A – PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UFPE



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências
 Av. Prof. Nelson Cavera, 12/a
 50670-420 / Recife - PE - Brasil
 Fones: 3336 8842
 ceua@ufpe.br

Recife, 23 de maio de 2022

Ofício nº 29/22

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
 Para: Prof.^a Elizabeth do Nascimento
 Departamento de Nutrição/ CCS
 Processo nº 0017/2022

Certificamos que a proposta intitulada “**Restrição temporal do alimento e/ou uso do extrato hidroalcoólico da parkinsonia aculeata em ratas obesas: consequências metabólicas e comportamentais**”, Registrado com o nº **0017/2022** sob a responsabilidade de **Prof. Elizabeth do Nascimento** o que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 26/04/2022

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	08/08/2022 a 08/08/2023
Espécie/linhagem/raça	Rato heterogênico
Nº de animais	50
Peso/idade	50±5g / 21 dias
Sexo	Fêmea
Origem: Biotério de Criação	Biotério do Departamento de Nutrição da UFPE
Destino: Biotério de Experimentação	Biotério do Departamento de Nutrição da UFPE