

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**EFEITOS DA ALIMENTAÇÃO COM RESTRIÇÃO DE TEMPO EM  
COMPARAÇÃO A OUTRAS ESTRATÉGIAS DIETÉTICAS ISOCALÓRICAS  
SOBRE AS PERCEPÇÕES SUBJETIVAS RELACIONADAS À INGESTÃO  
ALIMENTAR EM ADULTOS COM SOBREPESO OU OBESIDADE: REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

**AMARILIS DIAS DA SILVA**

**UBERLÂNDIA-MG  
2023**

**AMARILIS DIAS DA SILVA**

**EFEITOS DA ALIMENTAÇÃO COM RESTRIÇÃO DE TEMPO EM  
COMPARAÇÃO A OUTRAS ESTRATÉGIAS DIETÉTICAS ISOCALÓRICAS  
SOBRE AS PERCEPÇÕES SUBJETIVAS RELACIONADAS À INGESTÃO  
ALIMENTAR EM ADULTOS COM SOBREPESO OU OBESIDADE: REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de Concentração:** Ciências da Saúde.  
**Orientador:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cibele Crispim  
**Coorientador:** Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Ricardo D'Avila

**UBERLÂNDIA- MG  
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

S586e  
2023 Silva, Amarilis Dias da, 1977-  
Efeitos da alimentação com restrição de tempo em comparação a outras estratégias dietéticas isocalóricas sobre as percepções subjetivas relacionadas à ingestão alimentar em adultos com sobrepeso ou obesidade [recurso eletrônico] : revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados / Amarilis Dias da Silva. - 2023.

Orientadora: Cibele Crispim.  
Coorientador: Ricardo D'Ávila.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
Modo de acesso: Internet.  
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2023.7080>  
Inclui bibliografia.  
Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Crispim, Cibele, 1977-, (Orient.). II. D'Ávila, Ricardo, 1969-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

---

CDU: 61

Glória Aparecida  
Bibliotecária Documentalista - CRB-6/2047



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
 Telefone: (34) 3223-8628 - www.ppcsa.famed.ufu.br - ppcsa@famed.ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 06/PPCSA				
Data:	28.06.2023	Hora de início:	08:00h	Hora de encerramento:	12:00h
Matrícula do Discente:	1212CSD003				
Nome do Discente:	Amarilis Dias da Silva				
Título do Trabalho:	EFEITOS DA ALIMENTAÇÃO COM RESTRIÇÃO DE TEMPO EM COMPARAÇÃO A OUTRAS ESTRATÉGIAS DIETÉTICAS ISOCALÓRICAS SOBRE AS PERCEPÇÕES SUBJETIVAS RELACIONADAS À INGESTÃO ALIMENTAR EM ADULTOS COM SOBREPESO OU OBESIDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2: Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico das Doenças e Agravos à Saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Cronobiologia Nutricional				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Microsoft Teams, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Flávia Campos Corgosinho (UFG), Luisa Pereira Marot Furlan (UNITRI) e Cibele Aparecida Crispim (UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Cibele Aparecida Crispim, apresentou a Comissão Examinadora e o candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(as) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por Luisa Pereira Marot Furlan, Usuário Externo, em 28/06/2023, às 11:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Flávia Campos Corgosinho, Usuário Externo, em 28/06/2023, às 11:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Cibele Aparecida Crispim Fahmy, Professor(a) do Magistério Superior, em 28/06/2023, às 11:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Amarilis Dias da Silva

### EFEITOS DA ALIMENTAÇÃO COM RESTRIÇÃO DE TEMPO EM COMPARAÇÃO A OUTRAS ESTRATÉGIAS DIETÉTICAS ISOCALÓRICAS SOBRE AS PERCEPÇÕES SUBJETIVAS RELACIONADAS À INGESTÃO ALIMENTAR EM ADULTOS COM SOBREPESO OU OBESIDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

**Presidente da banca:** Profa. Dr<sup>a</sup>. Cibele Aparecida Crispim

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de Concentração:** Ciências da Saúde

#### **Banca Examinadora:**

**Titular:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Flavia Campos Corgosinho

**Instituição:** Universidade Federal de Goiás (UFG)

**Titular:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Luisa Pereira Marot Furlan

**Instituição:** Centro Universitário do Triângulo – UNITRI – MG

## DEDICATÓRIA

*Dedico esta dissertação a todos aqueles que dedicam esforços para tornarem melhores a vida de outras pessoas, em especial, aos alunos e futuros pesquisadores desse país.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, soberano de nossas existências, pela oportunidade da minha vida nesse tempo, nesse momento, com todas as pessoas que ajudam a moldar esse mundo;

Agradeço de modo particular, a meu pai, João Pereira da Silva (in memoriam) e minha mãe Marisa Ruas Dias (in memoriam), que proveram minha vida terrena. Em especial, agradeço a presença diária de minha mãe, com os reflexos de carinho, otimismo, dinamismo e perseverança nos momentos de maiores desafios;

Agradeço minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cibele Aparecida Crispim, por sua recepção alegre desde o primeiro momento em que nos conhecemos, permitindo o ampliar dos meus conhecimentos e assim, realizando em conjunto, um grande sonho: ser Mestre em uma área em que me dediquei. Obrigada por seus ensinamentos transmitidos de modo tão abrangente e profissional;

Também agradeço a Universidade Federal de Uberlândia – MG por propiciar a todos, sem exceção, conhecimentos e experiências profissionais atuais. Agradeço também ao co-orientador, Prof.<sup>o</sup> Dr. Ricardo D'Ávila, pelos seus esclarecimentos e instruções ímpares para a elaboração desse estudo;

Agradeço a todos os colegas do grupo Cronutri, pelas trocas inteligentes, sensatas e alegres e em particular, à Noara, com suas palavras altruístas e positivas, bem como à Kisian Costa Guimarães, parceira e autora dessa revisão, que sempre com disposição e otimismo, ensinou-me com paciência singular em minhas repetidas dificuldades;

Aos meus amados filhos, Adler da Silva Barros e Rafael Silva Rosa, obrigada por aturar algumas ausências e ainda sim, sorrirem me incentivando;

E de modo íntimo e particular, agradeço meu amado companheiro de jornada, Daniel Alves Rosa, que com amor e sabedoria, me ampliou o mundo pessoal e profissional. Me apresentou um novo caminho na vida: a cronobiologia. Me ensinou e nutriu pela fisiologia humana. De coração, obrigada por sua

paciência, companheirismo e otimismo nos meus melhores e piores momentos de minha existência. Sem seu apoio, eu teria desistido repetidas vezes.

E a todos aqueles amigos e familiares, próximos ou distantes que aqui não foram citados, mas que me apoiaram incondicionalmente, minha sincera gratidão!



## EPÍGRAFE

*“A beleza da ciência é que a evidência e o raciocínio lógico podem ser desafiados”*

Kristine Beaulieu e Jonh Blundell

## RESUMO

**Introdução:** O jejum intermitente, especificamente a restrição de tempo de alimentação (TRE), tem se mostrado promissor no tratamento da obesidade. No entanto, a adesão ao TRE pode estar associada a efeitos diversos nas percepções alimentares subjetivas dos participantes, como fome, plenitude e satisfação, podendo impactar nos resultados. Até o momento, não está claro se esses efeitos são decorrentes do protocolo TRE em si ou da restrição calórica imposta por essa intervenção. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) para investigar os efeitos do TRE em relação a outras estratégias dietéticas isocalóricas nos níveis de fome e outras percepções subjetivas que podem influenciar a ingestão alimentar de adultos com sobrepeso ou obesidade. Dentre os desfechos secundários, visamos investigar o impacto do TRE sobre a perda de peso, as alterações nos perfis glicêmico e lipídico e mudanças na composição corporal (percentual de massa magra e percentual de massa gorda). **Métodos:** Esta revisão foi registrada no PROSPERO (CRD42021279863) e utilizamos a estratégia PICO (P: adultos obesos/sobrepeso, I: jejum TRE, C: estratégia dietética isocalórica, O: percepções subjetivas alimentares) para orientar nossas buscas e seleção de estudos. Os critérios de exclusão foram baseados na não adequação aos critérios PICO. As buscas foram realizadas nas principais bases de dados disponíveis (PubMed, Medline, Embase, Lilacs e Cochrane Library), além da literatura cinza (Opengrey e Google Scholar), sem restrição de idioma ou tempo até novembro de 2021. Utilizamos o software Rayyan para importação e triagem dos estudos. A extração de dados foi feita após leitura completa dos artigos elegíveis, seguindo as diretrizes PRISMA e Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Para realizar a meta-análise, utilizamos o software Cochrane Review Manager 5.3. Realizamos uma análise de sensibilidade para estudos classificados como alto risco de viés. **Resultados e Discussão:** De um total de 12.519 artigos identificados, incluímos 9 estudos para análises quantitativas e qualitativas. As meta-análises dos desfechos primários foram compostas por três artigos, enquanto as meta-análises dos desfechos secundários foram compostas por seis artigos. Nossos resultados mostraram que o TRE levou ao aumento da fome (MD 2,04, IC 95% 1,44-2,63; I<sup>2</sup>=0%) e maiores

níveis de plenitude (MD 0,99, IC 95% 0,69-1,29, I<sup>2</sup>=0%), em comparação com o grupo controle isocalórico. As outras percepções subjetivas avaliadas qualitativamente devido a insuficiência de dados ou de número mínimo para a meta-análise (como satisfação, desejo de comer, quantidade de comida, ansiedade, alimentação emocional, humor e alimentação descontrolada) parecem ser neutras entre os grupos TRE e controle. As meta-análises dos desfechos secundários não mostraram diferenças significativas entre os grupos. **Conclusão:** Nossos resultados indicam que o TRE resultou em aumento da fome e plenitude em comparação ao grupo controle. No entanto, a escassez de estudos clínicos randomizados com TRE que avaliaram as diversas percepções subjetivas relacionadas à ingestão alimentar não oferece evidências clínicas robustas de que o TRE possa ser escolhido como estratégia nutricional de maior adesão ao tratamento da obesidade. Portanto, mais estudos são necessários sobre esse tópico.

**Palavras-chave:** alimentação com tempo restrito, percepções subjetivas alimentares, obesidade, crononutrição, revisão sistemática.

## ABSTRACT

**Introduction:** Intermittent fasting, specifically time-restricted eating (TRE), has shown promise in treating obesity. However, adherence to TRE is associated with diverse side effects on participants' subjective food perceptions, such as hunger, fullness, and satisfaction, which may impact outcomes. It is still unclear whether these effects are attributable to the TRE protocol itself or the caloric restriction imposed by its intervention. **Objective:** To conduct a systematic review of randomized controlled trials (RCTs) investigating the effects of TRE compared to other isocaloric dietary strategies on hunger levels and other subjective perceptions that may influence food intake in overweight or obese adults. As secondary outcomes, we also aimed to examine the impact of TRE on weight loss, changes in glycemic and lipid profiles, and alterations in body composition (lean mass and fat mass percentage). **Methods:** This review was registered in PROSPERO (CRD42021279863), and we employed the PICO strategy (P: overweight/obese adults, I: TRE fasting, C: isocaloric dietary strategy, O: subjective food perceptions) to guide our search and study selection. Exclusion criteria were determined by non-compliance with the PICO criteria. We searched major databases (PubMed, Medline, Embase, Lilacs and Cochrane Library) and grey literature (Opengrey and Google Scholar) without language or time restrictions until November 2021. We utilized the Rayyan software for study importation and screening. Data extraction was performed after a comprehensive reading of eligible articles, following PRISMA and Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions guidelines. Cochrane Review Manager 5.3 software was used for meta-analysis. Sensitivity analysis was conducted for studies classified as having a high risk of bias. **Results and Discussion:** Out of a total of 12,519 identified articles, we included nine studies for quantitative and qualitative analyses. Meta-analyses of primary outcomes comprised three reports, while meta-analyses of secondary outcomes comprised six. Our results showed that TRE led to an increase in hunger (MD 2.04, 95% CI 1.44-2.63;  $I^2=0\%$ ) and higher levels of fullness (MD 0.99, 95% CI 0.69-1.29,  $I^2=0\%$ ) compared to the isocaloric control group. The other subject perceptions evaluated qualitatively due to insufficient data or a minimum number of studies for meta-analysis (such as satisfaction, desire to eat, quantity of food, anxiety, emotional

eating, mood, and uncontrolled eating) seem to be neutral between the TRE and control groups regarding other subjective perceptions. Meta-analyses of secondary outcomes also revealed no significant differences between the groups. **Conclusion:** Our findings indicate that TRE resulted in increased hunger and fullness compared to the control group. However, the scarcity of randomized clinical studies on TRE evaluating subjective perceptions influencing food intake does not provide robust clinical evidence supporting TRE as a preferred nutritional strategy for obesity treatment adherence. Therefore, further studies are warranted on this topic.

*Keywords:* time-restricted eating, subjective food perceptions, obesity, chrononutrition, systematic review.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 01 - Tipos de jejum intermitente. Horário da ingestão de alimentos durante o jejum em dias alternados (ADF), dieta 5:2 e alimentação com restrição de tempo (TRE). ..... 27

### ARTIGO

Figure 1: Prisma 2020 – Flow diagram of the literature search process for new systematic reviews.....73

Figure 2: Risk of Bias graph: Author's judgements about each risk of bias item presented as percentages across included studies.....74

Figure 3: Risk of Bias graph: Author's judgements about each risk of bias item presented as percentages across included studies.....75

Figure 4: Forest plot of continuous data: mean difference with 95% confidence interval (CI) of Studies on TRE and primary outcomes: Hunger.....76

Figure 5: Forest plot of continuous data: mean difference with 95% confidence interval (CI) of studies on TRE and primary outcomes: Fullness.....77

Figure 6: Forest plot of continuous data: mean difference with 95% confidence interval (CI) of studies on TRE and secondary outcomes (Body Composition).....78

Figure 7: Forest plot of continuous data: mean difference with 95% confidence interval (CI) of studies on TRE and secondary outcomes (Lipid Profile Fasting and Glucose Fasting).....79

Figure 8: Forest plot of continuous data: mean difference with 95% confidence interval (CI) of studies on TRE and secondary outcomes (HDL-C Fating Level).....80

**LISTA DE TABELAS**

**ARTIGO:**

Table 1: PICO Workshet.....81  
Table 2: Summary of included studies: interventions and primay outcomes.....82

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADF	Alternate Day Fasting
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Monoafosfato de Adenosina
CCK	Colecistocinina
e-TRE	Early Time-Restricted Eating
FOXO1	Forkhead Box Protein O1
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1
J.I.	Jejum Intermitente
LATE-TRE	Late Time-Restricted Eating
NSC	Núcleo Supraquiasmático
RC	Restrição Calórica
SNC	Sistema Nervoso Central
TRE	Time-Restricted Eating
TRF	Time-Restricted Feeding



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	19
2.1 Obesidade.....	19
2.2 Jejum: Conceito e Mecanismos Fisiológicos.....	20
2.3 Jejum intermitente.....	22
2.3.1 Alternate Day Fasting (ADF).....	23
2.3.2 Jejum 5:2 .....	23
2.3.3 Jejum Ramadã.....	24
2.3.4 Time-Restricted Feeding (TRF).....	25
2.3.5 Time Restricted Eating (TRE).....	26
2.4 Percepções Subjetivas no Jejum Intermitente e TRE .....	29
2.5 Mecanismos Fisiológicos de Fome e Saciedade .....	30
2.6 A importância do ritmo circadiano no controle alimentar.....	32
3. JUSTIFICATIVA.....	35
4. OBJETIVO .....	36
4.1 Geral .....	36
4.2 Específico .....	36
5. ARTIGO 01.....	37
TITLE: Effects of time-restricted eating compared to other isocaloric dietary in hunger and fullness levels in overweight or obesity adults: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.....	37
SUMMARY.....	39
INTRODUCTION.....	40
METHODS .....	42
RESULTS .....	44
DISCUSSION.....	50

REFERENCES .....	56
FIGURE 1 Prisma 2020 – Flow diagram of the literature search process .....	65
FIGURE 2 Risk of Bias Graph.....	66
FIGURE 3 : Risk of Bias Summary .....	67
FIGURE 4 Forest Plot of Continuous Data: Hunger .....	68
FIGURE 5 Forest Plot of Continuous Data Fullness .....	69
FIGURE 6 Forest Plot of Continuous Data: Body Composition.....	70
FIGURE 7 Forest Plot of Continuous: Lipids and Glucose profiles .....	71
FIGURE 8 Forest Plot of Continuous: HDL-C Fating Level.....	72
TABLE 1: PICO worksheet.....	73
TABLE 2: Summary of included studies: interventions and primary outcomes .....	74
SUPPLEMENT 1.....	77
6. REFERÊNCIAS (FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA) .....	89

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente, a obesidade é considerada o maior problema de saúde pública mundial (HALL *et al.*, 2015). Em 2025, a estimativa é que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo apresentem excesso de peso e que 700 milhões de indivíduos tenham obesidade (ABESO, 2023). Na população brasileira, o excesso de peso atinge 60% da população com mais de 18 anos, correspondendo a 96 milhões de pessoas, sendo 62,6% mulheres e 57,5% homens (IBGE, 2020).

A redução da gordura corporal adequada pode ser atingida pela adoção de um estilo de vida saudável que inclua alimentação balanceada associada à restrição calórica (RC), prática de exercícios físicos e uma boa qualidade de sono (YUMUK *et al.*, 2015). Entretanto, os principais desafios encontrados no tratamento da obesidade estão relacionados à desistência frente às intervenções convencionais, seja por dietas altamente restritivas, necessidade de controle calórico constante e demais motivos que levam o indivíduo a diminuir sua adesão (YACKOBOVITCH-GAVAN *et al.*, 2015).

Nessa perspectiva, novas estratégias dietéticas para redução de peso e melhora dos parâmetros metabólicos vêm sendo recentemente propostas, tais como a alimentação com tempo restrito (Time- Restricted Eating -TRE). O TRE ocorre a partir de variações cíclicas dos períodos de jejum/alimentação, com principal objetivo de restringir o período de ingestão de alimentos nas 24 horas do dia. Em geral, a ingestão calórica diária no TRE ocorre dentro de uma janela temporal específica, geralmente de 8 a 12 horas ou menos. A fundamentação para os benefícios do TRE baseia-se na complexa interação entre os diferentes ritmos circadianos, a nutrição e o metabolismo energético, sugerindo que a melhora na composição corporal e nos quadros clínicos relacionados à obesidade ocorrem mesmo na ausência de uma grande restrição de ingestão calórica (CIENFUEGOS *et al.*, 2020).

Estudos com animais submetidos a uma janela de restrição alimentar (Time-Restricted Feeding-TRF) têm demonstrado melhora significativa em diferentes parâmetros metabólicos (CHAIX *et al.*, 2019; SALGADO-DELGADO *et al.*, 2010). Nesse sentido, a oferta de alimento apenas na fase ativa (vigília) induz alterações benéficas na composição corporal e nos parâmetros metabólicos, tais como: menor resistência à ação da insulina, menor glicemia basal e melhor tolerância a glicose,

mesmo quando comparados aos animais controles (alimentados “ad libitum”) que obtiveram igual consumo calórico (HATORI *et al.*, 2012; OIKE *et al.*, 2015) . Porém, os estudos com TRE em humanos apresentam uma lacuna teórica, onde se questionam se os benefícios impostos por essa intervenção dietética seriam decorrentes de uma menor ingestão calórica, ou se estariam relacionados aos aspectos intrínsecos do alinhamento circadiano entre o comportamento alimentar e as variações fisiológicas e metabólicas ao longo do dia.

Estudos têm demonstrado que a adesão a diferentes protocolos de TRE está associada a efeitos diversos sobre as percepções subjetivas dos participantes, sendo as mais comuns: aumento ou diminuição da fome, maior ou menor sensação de plenitude, alterações nos níveis de stress, aumento ou diminuição da fadiga, entre outros (ANTON *et al.*, 2019; BEAULIEU *et al.*, 2020; ISENMANN; DISSEMOND; GEISLER, 2021; PARR *et al.*, 2020). Um dos exemplos nesse sentido ocorre nos níveis de humor. Melhoras significativas nesses níveis foram demonstrados em recentes estudos clínicos randomizados (BOWEN *et al.*, 2018; STEGER *et al.*, 2023) com duração de 14 e 16 semanas. STEGER *et al.* (2023) utilizando a escala de humor POMS-SF (Profile of Mood States-Short Form), observaram que indivíduos submetidos o TRE realizado com uma janela antecipada, também chamado de early TRE (e-TRE) e na qual os participantes encerram a janela alimentar de forma mais precoce do dia (15:00h), apresentaram melhoras nos sintomas de vigor e níveis de atividade, com redução dos sintomas negativos tais como: fadiga, inércia, depressão ou abatimento, raiva e/ou hostilidade. Embora os mecanismos fisiológicos sobre essas flutuações nos níveis do humor ainda não estejam suficientemente esclarecidos, as hipóteses estão relacionadas a possíveis alterações na fisiologia em nível celular, com o aumento na disponibilidade de neurotransmissores endógenos centrais, opióides endógenos e endocanabinóides (LESSAN; ALI, 2019).

Em contraste, efeitos negativos do jejum também têm sido relatados após a realização do TRE, tais como dores de cabeça matinais, tonturas, desconfortos abdominais como constipação ou diarreia, náuseas, irritabilidade, diminuição da função cognitiva e alterações nos padrões de sono (KOTARSKY *et al.*, 2021; MARTENS *et al.*, 2020; TINSLEY *et al.*, 2019). Ainda sobre padrões de sono, o estudo de STEGER *et al.* (2023) demonstrou que e-TRE pode potencialmente ter

alguns efeitos indesejáveis como o atraso no início do sono, acarretando uma diminuição de meia hora ao menos em relação ao grupo controle. Entretanto, existem importantes contradições acerca dos efeitos do TRE sobre o padrão de sono. Nessa perspectiva, as variáveis relacionadas ao padrão de sono são potencialmente importantes de serem avaliadas em estudos com TRE, tendo em vista que a extensão do jejum e as mudanças dos horários das refeições poderiam resultar na modificação na dinâmica temporal do padrão vigília-sono.

Diante do exposto, o presente estudo teve como principal objetivo realizar uma revisão sistemática com metanálise da literatura com ensaios clínicos randomizados para verificar os efeitos do TRE, comparado a outras estratégias isocalóricas, sobre os níveis de fome e demais percepções subjetivas que podem interferir na ingestão alimentar em adultos obesos ou com sobrepeso. O objetivo secundário inclui verificar os efeitos do TRE sobre a redução de peso corpóreo e modificação dos parâmetros metabólicos (perfil lipídico e glicídico, alteração da composição corporal, % de gordura corporal e % massa magra).

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Excesso de peso (sobrepeso e obesidade)

O ganho de peso é resultado do balanço energético positivo, ou seja, quando o consumo de calorias excede ao gasto calórico (JÉQUIER; TAPPY, 1999). A obesidade é uma doença crônica, com origem multifatorial e definida como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura no corpo que promove risco à saúde. O sobrepeso e a obesidade são classificados de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC), sendo que indivíduos com IMC maior que 25 kg/m<sup>2</sup> são classificados como sobrepeso, e maior que 30 kg/m<sup>2</sup> como obesos (WHO, 2023).

Antes considerada um problema importante principalmente em países desenvolvidos, a prevalência da obesidade tem aumentado nas últimas quatro décadas de maneira exponencial e epidêmica em todas as faixas etárias, representando um grande problema de saúde pública no mundo todo independentemente do nível de desenvolvimento do país. De acordo a Organização Mundial da Saúde, mais de 1 bilhão de pessoas no mundo possuem obesidade – 650 milhões de adultos, 340 milhões de adolescentes e 39 milhões de crianças. Estima-se que, até 2025, aproximadamente 167 milhões de pessoas – adultos e crianças – estarão acima do peso ou com obesidade. No último levantamento realizado pela “Global Burden of Disease” em 2019, mais de 5 milhões de pessoas morrem a cada ano como resultado de sobrepeso e obesidade (GBD, 2021). No Brasil, essa doença crônica aumentou 72% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019 (ABESO, 2023; BRAZIL, 2020; OPAS, 2022).

O desenvolvimento da obesidade ocorre por meio de interações entre fatores diversos, tais como o perfil genético de maior risco, fatores hormonais, sociais e ambientais, como por exemplo a inatividade física, o consumo excessivo de calorias e de alimentos ultra processados, o sono insuficiente, os transtornos endócrinos, o ambiente intrauterino, o uso de medicamentos obesogênicos, o status socioeconômico, dentre outros. Ademais, o desenvolvimento da obesidade abrange diferentes dimensões: biológica, social, cultural, comportamental, de saúde pública e política (BRAZIL, 2020).

A maioria dos programas de controle de peso inclui informações complexas sobre nutrição, conteúdo calórico dos alimentos, estratégias de enfrentamento, tarefas comportamentais, diários alimentares e prática de exercícios físicos diários. No entanto, todos esses requisitos são de difícil implementação cotidiana mesmo para pessoas com bons recursos socioeconômicos (HAJEK *et al.*, 2021). Tomadas em conjunto, essas condutas se tornam um constante desafio devido à baixa adesão a longo prazo, acarretando o abandono aos tratamentos da obesidade. Na literatura atual, são demonstradas taxas de desistência com valores entre 10 e 80% em 12 meses, dependendo dos tipos de programa de emagrecimento (YACKOBOVITCH-GAVAN *et al.*, 2015). Estudos de intervenção relataram uma taxa média de abandono de mais de 40% nos primeiros 12 meses (DANSINGER *et al.*, 2005; PERNA *et al.*, 2022). Dessa maneira, sustentar um plano dietético a longo prazo torna-se muitas vezes impraticável para a maioria das pessoas, alavancando uma trajetória típica de recuperação de peso. Assim, novas estratégias como o TRE têm sido propostas como uma possível maneira de alcançar a redução da gordura corporal e ainda aumentar a adesão no tratamento a indivíduos com excesso de peso (CIENFUEGOS *et al.*, 2020).

## **2.2 Jejum: Conceito e Mecanismos Fisiológicos**

O ciclo alimentação-jejum possui quatro estágios: o estado alimentado, o estado pós-absortivo ou jejum precoce, o estado de jejum e fome ou estado de jejum a longo prazo (RANDLE *et al.*, 1963). O jejum pode ser definido como a abstinência voluntária ou redução de alguns ou todos os alimentos, bebidas ou ambos (absoluto) por um determinado período, com duração variável entre 12h e 3 semanas, ou seja, em curto ou a longo prazo, ou ainda, em um padrão intermitente (LESSAN; ALI, 2019).

A glicose é a fonte primária de energia para a maioria dos tecidos durante o dia. Após as refeições, a glicose é utilizada como energia e a gordura é armazenada como triglicerídeos no tecido adiposo (VASIM; MAJEED; DEBOER, 2022). Durante o estado alimentado, as vias de sinalização para detecção de nutrientes e crescimento celular são ativadas. Também ocorre a ativação das vias de sinalização responsivas ao estresse (por exemplo, FOXO1 e AMPK), resultando na proteção contra danos

celulares (SONG; KIM, 2023). Durante períodos prolongados de jejum, os triglicerídeos do tecido adiposo são convertidos em ácidos graxos e glicerol, que são posteriormente metabolizados em energia. O fígado então, converte os ácidos graxos em corpos cetônicos, que durante o jejum se tornam uma importante fonte de energia para muitos tecidos, especialmente o cérebro. Esse estado é conhecido como estado cetogênico (KOLACZYNSKI *et al.*, 1996; VASIM; MAJEED; DEBOER, 2022).

A insulina é o principal hormônio condutor no estado de alimentação, onde o corpo utiliza a glicose como combustível. Já no estado de jejum, a liberação de glucagon possibilita aos tecidos utilizar os estoques de glicogênio do fígado para obter energia. O início da mudança metabólica ocorre geralmente após 12 horas da interrupção da ingestão de alimentos. Por conseguinte, os estoques de glicogênio hepático são esgotados e os ácidos graxos são metabolizados, determinando assim, o balanço energético negativo. Essa mudança metabólica da utilização de glicose para cetonas derivadas de ácidos graxos representa um gatilho evolutivo que muda o metabolismo da síntese de lipídios/colesterol e armazenamento de gordura para a mobilização de gordura por meio da oxidação de ácidos graxos e cetonas derivadas de ácidos graxos, preservando a massa e a função muscular (VASIM; MAJEED; DEBOER, 2022; ZARRINPAR *et al.*, 2014).

Os mecanismos exatos que levam à supressão do apetite durante a cetose ainda precisam ser estabelecidos e uma possibilidade seria que a indução de cetose derivada de uma dieta hipocalórica está associada a baixas concentrações do hormônio da fome, grelina, bem como níveis aumentados dos hormônios da saciedade, peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e colecistocinina (CCK) (MARTINS *et al.*, 2020). Assim, é possível presumir que o jejum otimiza a utilização celular das fontes energéticas, priorizando a utilização de corpos cetônicos e os ácidos graxos em relação à glicose, promovendo a melhora da flexibilidade metabólica e função mitocondrial. Além disso, o jejum ativa a autofagia e mecanismos de defesa contra o estresse oxidativo e metabólico com a supressão de processos inflamatórios (ABDELLATIF *et al.*, 2020; DE CABO; MATTSON, 2019; GALGANI; MORO; RAVUSSIN, 2008; ZARRINPAR *et al.*, 2014).



### 2.3 Jejum intermitente

Conceitualmente, o jejum intermitente (J.I.) geralmente requer um jejum por um período de no mínimo 12h, seguido por um período de alimentação “ad libitum” (LESSAN; ALI, 2019). Dentre as diversas propostas que visam o emagrecimento veiculadas na literatura nos últimos tempos, o J.I. tem obtido notoriedade com abrangência popular, com estudos que evidenciaram a promoção da perda de peso inicial de forma significativa (DE CABO; MATTSON, 2019; LONGO; PANDA, 2016; WILLIAMSON; BRAY; RYAN, 2015). A redução de peso parece ser o principal mecanismo subjacente aos efeitos benéficos do J.I. Da mesma forma que ocorre na restrição calórica, a redução de peso por si reduz os níveis de insulina plasmática em jejum, melhora os fatores de risco cardiovascular e o estado inflamatório do corpo, regulando as vias de sinalização metabólica e autofagia (SONG; KIM, 2023).

Adeptos relatam que dentre as principais vantagens do J.I. está a simplicidade em sua execução, uma vez que esse protocolo não requer autocontrole alimentar implacável, permitindo que as pessoas parem de se preocupar com a ingestão do tipo de alimentos ou quantidade de calorias e, que de acordo a recomendação, sua única preocupação seria apenas com os horários ou os dias alternados de acordo com o tipo de J.I. estabelecido (HAJEK *et al.*, 2021). Isto posto, a implementação de novas estratégias que possam ser facilmente disseminadas na prática, entre elas o J.I., promoveria um aumento na adesão na população em geral, contribuindo assim, para uma melhor adesão e manejo com a obesidade.

Embora diversos protocolos de J.I. estejam disponíveis, as formas mais comuns descritas na literatura científica incluem: Alternate-Day Fasting (ADF) também conhecido como jejum em de dias alternados: ingestão de 500-600 kcal por dia de jejum alternando com ingestão ad libitum de alimentos em dias livres; dieta 5:2: dois dias de jejum e cinco dias livres com alimentação ad libitum; o jejum do Tipo Ramadã da religião muçumana; e os protocolos de J.I. que vem sendo estudados na cronobiologia: Time-Restricted Feeding (TRF) ou alimentação por tempo restrito - modelo utilizado em modelos animais, e o Time-Restricted Eating (TRE) ou alimentação com horário restrito, comumente praticado por humanos, no

qual a alimentação ocorre dentro de uma janela temporal específica ao longo dos dias (CIENFUEGOS *et al.*, 2020).

### 2.3.1 *Alternate Day Fasting (ADF)*

O ADF envolve períodos mais curtos de intensa restrição energética seguidos por períodos de ingestão ad libitum. De forma rotativa, faz-se um dia de jejum com um consumo diário total de até 25% das necessidades calóricas (em torno de 400-600 kcal), alternando com um dia (24h) de alimentação ad libitum. O ADF é uma abordagem de restrição de energia intermitente mais abordada pela literatura científica, com o objetivo principal de tratar a obesidade e maximizar os efeitos na vida saudável (VARADY *et al.*, 2013, 2016). Estudos demonstraram que o ADF apresenta benefícios adicionais de seus efeitos na mudança metabólica, como reversão da resistência à insulina, fortalecimento do sistema imunológico, melhora de doenças inflamatórias sistêmicas, melhora das funções físicas e cognitivas, proteção contra neurodegeneração e até mesmo prolongamento da extensão da vida em animais (DE CABO; MATTSON, 2019; KUCUK; BERG, 2022).

Um estudo de TREPANOWSKI *et al.*, (2018) com 100 participantes comparou a eficácia do ADF x RC nos parâmetros: perda de peso, manutenção de peso e adesão e demonstrou que o ADF não produziu maior perda de peso, manutenção de peso ou adesão quando comparado ao grupo controle (RC) durante o período de um ano. Em contrapartida, estudo de CHAIR *et al.* (2022) com 101 adultos diabéticos com sobrepeso e/ou obesidade demonstrou que o ADF promoveu redução mais significativa tanto no peso corporal como no índice de massa corporal quando comparado ao protocolo TRF.

### 2.3.2 *Jejum 5:2*

A forma 5:2 de J.I. é baseada na restrição da ingestão calórica em dois dias não consecutivos por semana, usualmente para 500 kcal diárias para mulheres e 600 kcal diárias para homens, com alimentação regular e sem restrições formais de energia nos dias restantes. A principal vantagem da dieta 5:2 está na simplicidade em sua execução: recomenda-se que o jejum seja feito em apenas dois dias

separados sem restrições alimentares em dias sem jejum, com alimentação regular 5 dias por semana (HAJEK *et al.*, 2021).

FUDLA; MUDJIHARTINI; KHUSUN (2021) em um estudo com 40 estudantes com obesidade durante quatro semanas, demonstrou que o grupo que realizou o JI 5:2 reduziu de forma significativa a ingestão energética e o IMC em comparação ao grupo controle com alimentação *ad libitum*. De modo oposto, WITJAKSONO; PRAFIANTINI; RAHMAWATI (2022) conduziram um estudo randomizado em adultos com obesidade, sendo um grupo com o J.I. 5:2 versus grupo controle *ad libitum*, e demonstrou que o J.I. 5:2 resulta em perda de peso, mas não difere significativamente na mudança média na massa gorda, massa muscular e percentual de gordura corporal no grupo 5:2 em comparação com o grupo controle após oito semanas.

### 2.3.3 *Jejum Ramadã*

Também conhecido como do tipo Ramadã, esse é um tipo de J.I. com padrão semelhante ao TRE, e que obedece a critérios claramente definidos no Alcorão Sagrado da religião Muçumana. Realizado ao nono mês do calendário islâmico, com duração de 29 a 30 dias, o Ramadã prevê que os muçulmanos jejuem diariamente do amanhecer (*suhor*) ao anoitecer (*iftar*) (ALI, 2011; LESSAN; ALI, 2019). Dessa forma, nenhum alimento ou bebida é permitido após o *suhor* até o *iftar*. Tradicionalmente, o jejum é quebrado com algo doce, em geral com tâmaras ou ainda, com uma refeição principal rica em carboidratos. Entre *iftar* e *suhor*, a comida pode ser ingerida sem qualquer restrição (LESSAN; ALI, 2019).

Em 2015, YEOH e colaboradores conduziram um estudo de Ramadã de 15 dias com homens e mulheres diabéticos tipo 2 com sobrepeso e obesidade e observaram redução na massa de gordura corporal mesmo sem alteração do peso corpóreo com melhoras nos parâmetros glicêmicos. Em recente revisão sistemática conduzida por FERNANDO *et al.* (2019), foi demonstrado que houve uma correlação positiva e significativa entre o índice de massa corporal inicial e o peso perdido durante o período de jejum, no entanto, após 2,5 semanas após o final do Ramadã, houve um retorno do peso corpóreo e composição corporal, sugerindo efeitos transitórios em pessoas com sobrepeso ou com obesidade.

## Time-Restricted Feeding (TRF)

O Time-Restricted Feeding (TRF) é um protocolo dietético de J.I. desenvolvido em modelos animais que envolve a restrição deliberada do horário em que o alimento é disponível. A alimentação com restrição de tempo é um padrão alimentar diário no qual toda a ingestão de nutrientes ocorre dentro de algumas horas (geralmente  $\leq 12$ h) todos os dias, sem nenhuma tentativa de alterar a qualidade ou quantidade de nutrientes. O conceito de TRF surgiu no contexto dos ritmos circadianos (LONGO; PANDA, 2016). As formas mais populares de TRF são de janelas de 4 horas, na qual a alimentação é ofertada por 4 horas seguidos de 20 horas restantes em jejum, ou de 6 horas, em que o animal permanece 18 horas em estado de jejum com 6 horas de alimentação diária. Dentre as variações nos protocolos experimentais, estão o alinhamento da oferta de alimento ao animal com o ciclo Claro/Escuro (CE) do ambiente, permitindo avaliar os efeitos da ingestão alimentar em sincronismo ou não como os ritmos biológicos (CIENFUEGOS *et al.*, 2020; TAKAHASHI *et al.*, 2008).

CHAIX *et al.* (2019) realizaram um estudo no qual testaram se o TRF poderia prevenir a obesidade e a síndrome metabólica em camundongos nocaute. Observaram que quando eram alimentados de forma *ad libitum*, os animais ganharam peso rapidamente e desenvolveram problemas metabólicos. No entanto, quando alimentados com a mesma dieta sob TRF (acesso alimentar restrito a 10 horas durante a fase escura), os camundongos foram protegidos do ganho excessivo de peso e doenças metabólicas. Ainda, em análises transcriptômicas e metabolômicas desses animais, foi possível demonstrar que o TRF reduziu o acúmulo de lipídios hepáticos e aumentou as defesas celulares contra o estresse metabólico. Esses resultados sugerem que o relógio circadiano mantém a homeostase metabólica sustentando os ritmos diários de alimentação e jejum mantendo assim, o equilíbrio entre as respostas aos nutrientes e ao estresse celular.

Em humanos, MORO *et al.* (2016), demonstrou em estudo randomizado com homens adultos treinados com duração de oito semanas, que o grupo TRF (16 horas de jejum e 8 horas de janela alimentar diária) em comparação ao grupo controle (dieta sem modificações), melhorou alguns biomarcadores relacionados à saúde como a diminuição da massa gorda e preservação da massa magra, no entanto,

sem alterações significativas no hormônio estimulante da tireoide, colesterol total, lipoproteína de alta densidade, lipoproteína de baixa densidade ou triglicerídeos.

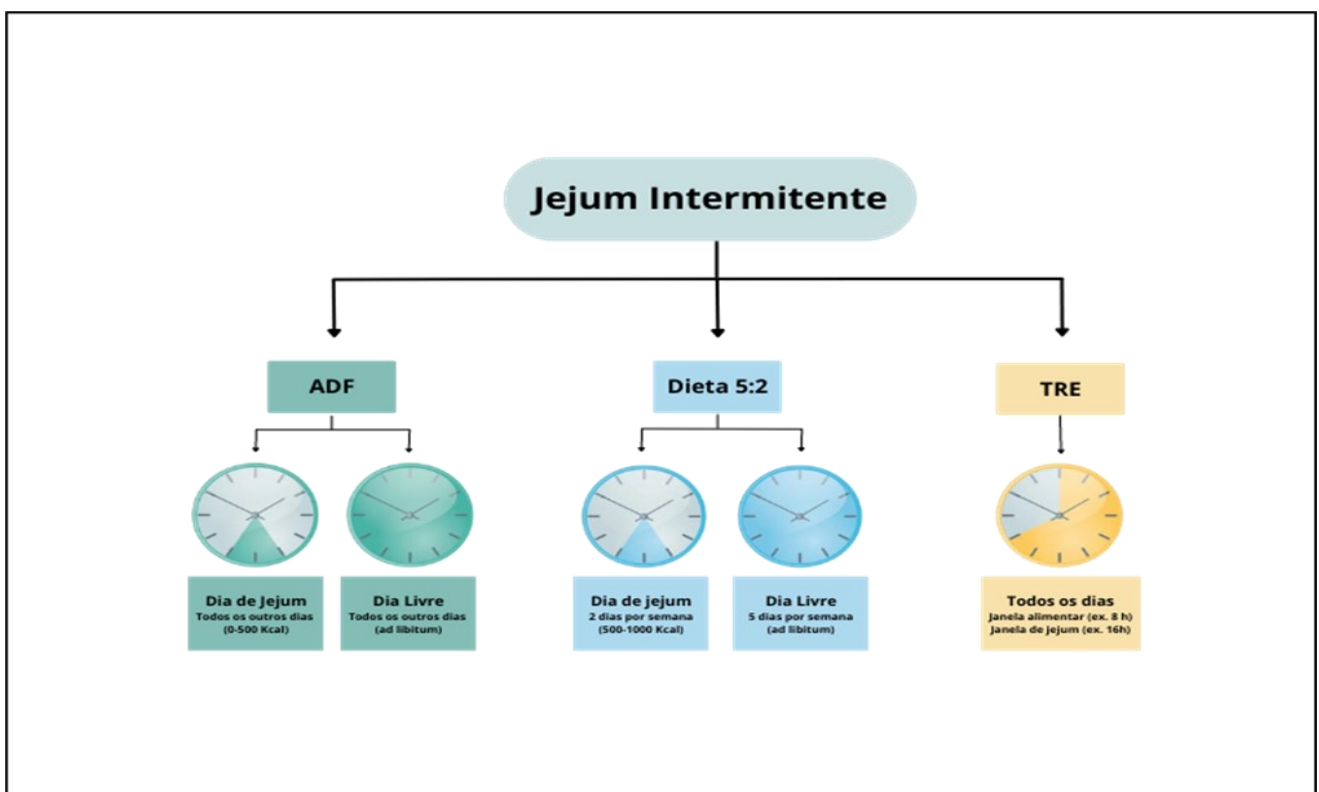
#### 2.3.4 *Time Restricted Eating (TRE)*

Diferentemente dos jejuns intermitentes do tipo ADF ou dietas 5:2, o TRE determina que os indivíduos jejuem diariamente por um certo período ou intervalo de horário dentro das 24h do dia. Em geral, limita a janela de alimentação para 4 a 10 horas e jejum de 14 a 20 horas por dia (CHOW *et al.*, 2020; CIENFUEGOS *et al.*, 2020; TINSLEY *et al.*, 2017; WILKINSON *et al.*, 2020). Durante a janela de alimentação, os indivíduos não são obrigados a contar calorias ou monitorar a ingestão de alimentos e durante o jejum, são encorajados a beber bastante água, bebidas sem calorias, como café e chás puros (CIENFUEGOS *et al.*, 2020). Além disso, a combinação de estratégias diferentes de horários das refeições (J.I. e alimentação alinhada com os ritmos circadianos) parece ser uma forma particularmente mais benéfica de J.I. (LAFERRÈRE; PANDA, 2022).

Duas formas comumente praticadas de TRE são o TRE precoce ou early-TRE, no qual o jantar é realizado no período da tarde, por volta das 14:00 ou 15:00h e o TRE tardio ou late-TRE, quando se “pula” o café da manhã e o horário da última refeição se dá de forma mais tardia no dia, em torno das 19h (SUTTON *et al.*, 2018). Nesse sentido, o late-TRE contrasta com consensos literários onde consumir uma porção maior de alimentos no início do dia é considerado benéfico e está associado ao aumento da perda de peso em estudos de restrição de energia alimentar em participantes com sobrepeso e obesidade (GARAULET *et al.*, 2013; RUIZ-LOZANO *et al.*, 2016; TEIXEIRA; MOTA; CRISPIM, 2018).

A figura 1 demonstra as principais formas mais estudadas de J.I., segundo revisão da literatura realizada por (VARADY *et al.*, 2022). A janela de horário mais comum dos estudos com TRE é 16:8h, durante a qual os sujeitos consomem todos os alimentos dentro de 8 horas e permanece em jejum durante as 16 horas restantes do dia, ingerindo apenas água. Algumas evidências sugerem que o TRE é um meio eficaz de diminuição do peso corporal, mantendo a massa magra em indivíduos com peso normal e acima do peso (GILL; PANDA, 2015; MORO *et al.*, 2016; TINSLEY *et al.*, 2017). Embora LECHÉMINANT *et al.*, (2013) realizaram um estudo de 13 horas

de TRE (6h-19h) em homens jovens e saudáveis, tendo como objetivo a curto prazo verificar o impacto da retirada da refeição noturna no peso corpóreo, alterações de humor e comportamentais, a maioria dos estudos com TRE mostram que as principais janelas em jejum praticadas com esses mesmos objetivos são: 08, 10, 12, 14 e 16 horas de jejum, perfazendo os seguintes protocolos: 08:16h, 14:10h, 12:12, 14:10 e 16:8h, respectivamente (GABEL *et al.*, 2018; MORO *et al.*, 2016; SUTTON *et al.*, 2018).



**Figura 1 - Tipos de jejum intermitente.** Horário da ingestão de alimentos durante o jejum em dias alternados (ADF), dieta 5:2 e alimentação com restrição de tempo (TRE). Os períodos de ingestão de alimentos são representados pelas partes sombreadas do ícone do relógio. A maioria dos ensaios nos estudos TRE usou janela alimentar de 8h. Para ADF e a dieta 5:2, a janela de ingestão alimentar sugerida é 17h00 às 19h00. No entanto, a refeição livre pode ser consumida de uma só vez ou distribuída ao longo do dia, com base na preferência individual (Adaptado: VARADY K.A. *et. al.*, 2022).

A fundamentação teórica para os benefícios do TRE baseia-se na complexa interação entre os diferentes ritmos circadianos, a nutrição e o metabolismo energético, sugerindo que a melhora na composição corporal e nos quadros clínicos relacionados à obesidade ocorrem mesmo na ausência de uma grande restrição de ingestão calórica (CIENFUEGOS *et al.*, 2020). Em uma recente revisão com estudos em animais (LI, 2022), propõe que o TRE tem o potencial translacional na prevenção e tratamento de doenças cardiometabólicas, incluindo, entre outras, obesidade, doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica e doenças cardíacas. No entanto, não está suficientemente esclarecido como ocorrem esses mecanismos regulatórios do TRE nos ritmos circadianos dos tecidos periféricos.

Estudos experimentais apontam que tanto o fígado como o tecido adiposo são mais responsivos à regulação circadiana pelo TRE do que o coração, os rins e pulmões, sugerindo que o TRE pode funcionar apenas em tecidos periféricos ou em funções de tecidos específicos, e que estes podem ser arrastados pelo horário da refeição. Receptores nucleares e fatores de transcrição no controle da glicose e do metabolismo lipídico estão emergindo como uma chave principal nos pontos de sinalização no TRE. Dessa forma, o TRE parece contornar esses relógios periféricos e conduzir os ritmos circadianos através de pontos específicos de sinalização (CHAIX *et al.*, 2019; LI, 2022; ZHANG; SHUI; LI, 2021).

Em 2018, GABEL e colaboradores conduziram um estudo com adultos com obesidade submetidos ao TRE 8 horas (janela alimentar das 10h às 18h com jejum no restante do dia) durante 12 semanas e verificaram que houve uma restrição calórica modesta sem a necessidade de contagem de calorias, promovendo a perda de peso em 3% e redução da pressão arterial dos participantes em relação ao grupo controle. Do mesmo modo, um estudo realizado por WILKINSON *et al.* (2020), com duração de 12 semanas, demonstrou a eficácia do TRE na reversão dos aspectos da síndrome metabólica em adultos de ambos os sexos, reduzindo o peso corporal, adiposidade, intolerância à glicose, colesterol e triglicerídeos plasmáticos.

Alimentar-se em conjunto com o alinhamento dos ritmos circadianos, ingerindo uma maior quantidade de alimentos nos primeiros horários da manhã com redução gradativa do consumo ao longo do dia, principalmente, na hora do jantar, está associado à melhora o controle glicêmico, à perda de peso e os níveis lipídicos,

proporcionando a redução da fome (JAKUBOWICZ *et al.*, 2013; TEIXEIRA; MOTA; CRISPIM, 2018; WEHRENS *et al.*, 2017). Isso sugere que a eficácia das intervenções do J.I. pode depender não apenas da redução de peso por si, mas principalmente, pelos ajustes fisiológicos e metabólicos ocorridos com a sincronização entre o horário e a ingestão dos alimentos (GARAULET *et al.*, 2013; GILL; PANDA, 2015; JAKUBOWICZ *et al.*, 2013).

### **Percepções Subjetivas no Jejum Intermitente e TRE**

Entre os principais fatores que levam ou não a adesão a dietas de modo geral e, principalmente, as que envolvem o J.I., estão a relação do desenvolvimento ou melhora das percepções subjetivas que possam ocorrer durante o seguimento dessa intervenção. Embora o TRE pareça ter efeitos benéficos sobre o peso corporal, a segurança desta intervenção tem sido questionada. Por exemplo, o aumento da frequência da prisão de ventre, irritabilidade e fadiga são preocupações comuns em termos de segurança e adesão em todos os tipos de J.I. (GABEL *et al.*, 2018; KROEGER *et al.*, 2018; QUIST *et al.*, 2020).

Dentre as principais percepções relacionadas ao processo de ingestão alimentar relatadas nos estudos com J.I., destacam-se aumento ou diminuição do apetite ou fome, maior ou menor saciedade, sensação de plenitude, ocorrência de náuseas, tonturas, dores de cabeça, presença de constipação intestinal ou diarreia, boca seca, irritabilidade, cansaço ou fadiga, depressão, aumento do estresse, desejo exacerbado em comer, compulsão alimentar, aumento da ansiedade e alteração na qualidade do sono. Em 2020, PARR e colaboradores desenvolveram um estudo com 11 homens com obesidade ou com sobrepeso submetidos ao TRF 8h, e demonstraram que uma parcela dos participantes do estudo (n=7) mencionaram que o TRE ajudou no planejamento e estrutura diária de alimentação, era atrativo, que reduziu a compulsão por alimentos doces e gerou maior saciedade. Também relataram que o TRE poderia ser um método simples para reduzir a ingestão de alimentos como o lanche à noite, de forma que aumentaria o potencial de perda de peso e melhora a sensação de bem-estar geral.

SUTTON *et al.* (2018) realizaram um ensaio clínico randomizado de cinco semanas no qual 12 homens com pré-diabetes foram randomizados para dois



protocolos: e-TRE versus TRE 12h, e observaram que houve eventos adversos e que estariam relacionados à intervenção: vômitos, micção frequente, sonolência, dores de cabeça, aumento da sede e diarreia. Em contrapartida, GILL; PANDA, (2015), em um estudo de 16 semanas no qual utilizaram um aplicativo desenvolvido para monitoramento de horário de refeições e registros alimentares, demonstraram que os participantes submetidos ao TRF de 10h com janela auto selecionada tiveram uma redução da fome na hora de dormir. Nesse sentido, em recente revisão sistemática, VARADY *et al.* (2022) descreveram evidências em estudos com ensaios clínicos e sugerem que o TRE não resulta em aumento da constipação, diarreia, náuseas, boca seca, halitose, irritabilidade, fadiga ou tontura. Segundo os autores, relatos de dores de cabeça ocorrem em geral nas duas primeiras semanas de intervenção e possivelmente sejam decorrentes da desidratação.

## **2.4 Mecanismos Fisiológicos de Fome e Saciedade**

O impulso biológico que impele os indivíduos a procura de alimentos é a fome. O sentimento de fome é um fator essencial na regulação da ingestão alimentar, influenciando a seleção, quantidade e momento das refeições. A fome pode ser considerada uma característica biológica mensurável nos seres humanos, direcionando a vontade de comer e a quantidade de alimento a ser consumida (STUBBS *et al.*, 2000). O consumo alimentar provoca a ativação de processos fisiológicos que inibem a ingestão adicional, resultando em saciedade e redução da fome. A sensação de fome estimula o início de uma refeição, enquanto os sinais de saciedade, desencadeados pelas respostas fisiológicas durante e após a ingestão de alimentos, a suprime e contribuem para determinar a quantidade consumida e o intervalo até a próxima refeição. Nesse contexto, é relevante considerar que a saciedade pode ser descrita como a percepção subjetiva de plenitude que se mantém após a alimentação, resultando na inibição do consumo subsequente, regulação do apetite e modulação da ingestão energética. Frequentemente se relaciona inversamente com a intensidade percebida da fome; quando a fome é intensa, a saciedade é diminuída e vice-versa (BEAULIEU; BLUNDELL, 2021; GERSTEIN *et al.*, 2004).

Para entendermos como são estabelecidos os processos fome-saciedade, é necessário compreender o mecanismo fisiológico envolvido na interação competitiva entre a leptina e a grelina, principais hormônios envolvidos no equilíbrio da ingestão alimentar (ABIZAID; HORVATH, 2012).

O eixo intestino-cérebro é um sistema interdependente que afeta a função neural e controla nosso comportamento alimentar por meio de sinalização bioquímica entre o sistema endócrino e o sistema nervoso por meio de peptídeos hormonais no trato gastrointestinal. Os principais hormônios gastrointestinais envolvidos na fome, apetite e saciedade são os chamados estimuladores do apetite, como a grelina, um peptídeo de 28 aminoácidos que promove o início da refeição aumentando o apetite e a sensação de fome, e os estimuladores da saciedade, como os hormônios intestinais peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), peptídeo tirosina 3-36 (PYY3-36), colecistoquinina (CCK) e leptina que sinalizam ao cérebro para diminuir a fome e promover a interrupção da refeição. Em conjunto com a insulina e com a glicose regulada pela insulina, desempenham um papel importante no metabolismo humano e no comportamento alimentar (ZANCHI *et al.*, 2017).

Acredita-se que a leptina, um hormônio anorexígeno produzido principalmente pelo tecido adiposo, desempenhe um papel na regulação a longo prazo da ingestão calórica, dos níveis de gordura corporal e do balanço energético, atuando como um sinalizador central, refletindo os estoques de energia no corpo (ALZOGHAIBI *et al.*, 2014). Em 1996, KOLACZYNSKI e colaboradores demonstraram uma resposta fisiológica adaptativa do jejum em curto prazo: a redução dos níveis séricos de leptina de 30 a 66% em indivíduos submetidos ao jejum por período superior a 12h.

Estudos em animais demonstram que o jejum e a ingestão de alimentos afetam ambos os hormônios e em humanos, os níveis plasmáticos de grelina aumentam antes das refeições e tem seus níveis diminuídos após sua realização (ALZOGHAIBI *et al.*, 2014). É importante destacar que o jejum é um catalisador do uso de estoques endógenos dos substratos energéticos, alterando e promovendo reações metabólicas dependentes do déficit energético. Isso acarreta a orquestração dos sinais hormonais de fome e saciedade pelo hipotálamo, regulador central da sinalização neuroendócrina em resposta ao estado energético (SUZUKI *et al.*, 2010).

Em 2022, TACAD e colaboradores realizaram uma revisão sistemática, com estudos em humanos, na qual propuseram um mecanismo fisiológico da alteração dos hormônios envolvidos da fome e saciedade no estado de jejum, em resposta tanto à RC) como ao TRF. Os autores descrevem que os hormônios da saciedade diminuem em RC e TRF (leptina, insulina e PYY); no entanto, os hormônios orexígenos grelina e orexina diferem dependendo da estratégia dietética adotada. Embora a orexina diminua na RC, há também um aumento na grelina circulante, sugerindo um aumento ou nenhuma alteração na fome e uma diminuição na saciedade durante o estado de jejum. No TRF, a grelina diminui e a orexina permanece inalterada, sugerindo uma diminuição nos sinais de fome e saciedade no estado de jejum (TACAD *et al.*, 2022).

### **A importância do ritmo circadiano no controle alimentar**

Em humanos, a manutenção do equilíbrio energético é controlada por respostas autonômicas dos centros hipotalâmicos para controle da fome e da saciedade, além de ativação de áreas cerebrais relacionadas ao sistema de recompensa e hedônicas, de forma que a homeostase energética dependa de uma perfeita integração entre o sistema nervoso central (SNC) e os diferentes tecidos periféricos (ABDALLA, 2017).

Em mamíferos, o núcleo supraquiasmático (NSC) do hipotálamo é o gerador dos ritmos circadianos endógenos e funciona como um sincronizador central, também chamado de “relógio principal” (Master Clock) para regular os tecidos periféricos (LEAK; MOORE, 2001; MOORE; EICHLER, 1972). O NSC recebe informações de células ganglionares fotossensíveis da retina, de forma que as oscilações dos neurônios do NSC são sincronizadas com o ciclo ambiental (Zeitberger, do alemão, “doador de tempo”). Além do NSC, quase todas as células dos diferentes tecidos periféricos possuem oscilações rítmicas (MOHAWK; TAKAHASHI, 2011; PARTCH; GREEN; TAKAHASHI, 2014; PEZUK *et al.*, 2010; TAKAHASHI *et al.*, 2008). Estas oscilações são promovidas por alça de feedback de transcrição-tradução gênica que regulam as diferentes funções celulares, tais como atividade elétrica da membrana e os mecanismos intracelulares de sínteses proteica (KOIKE *et al.*, 2012; PARTCH; GREEN; TAKAHASHI, 2014). Assim,

projeções neurais e/ou flutuações hormonais coordenadas pelo NSC sincronizam as oscilações rítmicas de outras regiões cerebrais e dos tecidos periféricos com as pistas temporais ambientais (BUIJS; KALSBECK, 2001)(BUIJS; KALSBECK, 2001).

Nas últimas décadas, a literatura científica vem destacando a importância da dimensão temporal no comportamento alimentar, de forma que as refeições realizadas em horários diferentes do dia podem apresentar respostas metabólicas distintas, podendo desencadear o desenvolvimento de doenças metabólicas ao longo do tempo (EKMEKCIOGLU; TOUITOU, 2011; GARAULET; MADRID, 2010). Além disso, estudos epidemiológicos com trabalhadores em turnos, que geralmente consomem alimentos fora de fase com o ritmo sono/vigília, demonstraram um aumento no risco para obesidade, doenças cardiometabólicas e gastrointestinais nesta população (CANUTO; GARCEZ; OLINTO, 2013; JUNG *et al.*, 2020). Nesse sentido, o recente estudo (TEIXEIRA; MOTA; CRISPIM, 2018) demonstrou que o hábito de pular o café da manhã, a alimentação noturna e maior frequência de ingestão alimentar foram observados em estudantes do cronotipo vespertino e que esse comportamento poderia influenciar o metabolismo dos nutrientes, predispondo-os ao sobrepeso ou obesidade.

Ademais, estudos com estratégias dietéticas, que usaram uma janela de temporal restrita para as refeições têm demonstrado resultados favoráveis tanto na redução de peso quanto na melhora dos parâmetros metabólicos (GABEL *et al.*, 2018; GILL; PANDA, 2015; SEIMON *et al.*, 2015). Tomados em conjunto, estes resultados enfatizam a importância do horário das refeições, de forma a suportar o conceito que alimentar-se em horários críticos específicos do ciclo claro-escuro de 24h pode promover disfunções metabólicas levando ao ganho de peso e obesidade (CHAIX *et al.*, 2019; VARADY *et al.*, 2022).

De fato, os episódios de alimentação, sinalizados pelo trato gastrointestinal e pela disponibilidade de metabólitos, é um sincronizador importante para o NSC e para os tecidos periféricos envolvidos no metabolismo, tais como o fígado, o pâncreas e o tecido adiposo (FROY, 2010; STEPHAN, 2002). Dessa forma, a restrição da disponibilidade de alimentos a uma janela menor a cada dia, resulta em uma profunda reorganização do alinhamento das funções metabólicas e do comportamento alimentar (MISTLBERGER, 2009).

Como o horário da alimentação é importante para sincronizar o relógio periférico com o relógio central, a restrição do tempo e a duração da alimentação podem reduzir a dessincronização entre os relógios central e periféricos e recuperar caminhos metabólicos comprometidos. Dessa forma, o TRE pode ser uma estratégia mais eficaz no tratamento da síndrome metabólica. Pesquisas recentes relataram que o TRE reduziu o peso corporal e os riscos de doenças metabólicas, demonstrando efeitos benéficos no metabolismo (GILL; PANDA, 2015; PARR *et al.*, 2020; SUTTON *et al.*, 2018; WILKINSON *et al.*, 2020).

Diante do exposto, embora haja evidências sobre a eficácia das intervenções dietéticas com TRE realizadas durante a fase clara do ciclo claro-escuro, ainda não há consenso se estes efeitos estariam relacionados aos aspectos intrínsecos do alinhamento circadiano ou se poderiam ser atribuídos a redução do consumo calórico inerentes à esta intervenção. Nossa hipótese é que o TRE, quando comparado às demais intervenções dietéticas convencionais de mesma restrição calórica, apresentará melhores efeitos sobre as percepções subjetivas alimentares, em especial a fome, plenitude e saciedade, assim como no peso corporal e no metabolismo.

### 3. JUSTIFICATIVA

Diante do crescimento exponencial da prevalência de sobrepeso e obesidade, aliado à baixa efetividade dos tratamentos convencionais em resposta à adesão limitada dos pacientes, o Tempo Restrito de Alimentação (TRE) emerge como uma alternativa promissora para auxiliar na perda de peso. Contudo, os estudos recentes que investigam essa abordagem têm apresentado resultados contraditórios em relação à sua eficácia e potenciais efeitos adversos. Apesar da ampla literatura que avalia o TRE e seu impacto na perda de peso, é imprescindível compreender de forma abrangente as percepções subjetivas e respostas metabólicas em relação à alimentação em adultos com sobrepeso ou obesidade submetidos a essa intervenção, comparando-a a outras estratégias dietéticas isocalóricas.

Essa revisão se justifica pela necessidade de se confirmar a eficácia do TRE sobre o metabolismo e as percepções subjetivas que podem influenciar na ingestão alimentar e qualidade de vida, por meio de uma análise sistemática robusta de evidências que tenham proposto a análise comparativa entre o TRE e as demais estratégias dietéticas isocalóricas em ensaios clínicos randomizados, de forma que se demonstre que os benefícios impostos por essa intervenção dietética não são decorrentes apenas de uma menor ingestão calórica, mas sim devido a fatores intrínsecos do alinhamento circadiano e as percepções alimentares subjetivas após a exposição a esta restrição da janela alimentar. Nesse sentido, é de suma importância ressaltar que os estudos de revisão sistemática são essenciais para a tomada de decisões de profissionais de saúde, com o apontamento dos prós e contras em se adotar o TRE como uma possível estratégia dietética para a população.

## **4. OBJETIVO**

### **4.1 Geral**

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura com estudos de ensaios clínicos randomizados para verificar os efeitos do TRE, comparado a outras estratégias dietéticas isocalóricas, sobre as percepções subjetivas que podem interferir na ingestão alimentar em adultos com sobrepeso ou obesidade.

### **4.2 Específicos**

- Realizar uma busca em base de dados com descritores que identifiquem estudos de ensaios clínicos randomizados com a intervenção dietética TRE em comparação a outra intervenção isocalórica e que avaliaram o desfecho primário: percepções subjetivas alimentares (fome, apetite, saciedade, plenitude, fadiga, irritabilidade, compulsão alimentar, alterações de humor, dores de cabeça e sintomas gastrointestinais e náuseas).
- Selecionar os estudos clínicos randomizados que preenchem os critérios de inclusão e exclusão;
- Avaliar a qualidade de risco de viés dos estudos incluídos;
- Realizar meta-análise com a extração de dados;
- Avaliar a associação entre o TRE com os desfechos secundários: perda de peso, alterações nos perfis glicídico e/ou lipídico e alterações na composição corporal (% de massa magra e % de massa gorda).

**5. ARTIGO 01.**

**TITLE: Effects of time-restricted eating compared to other isocaloric dietary in hunger and fullness levels in overweight or obesity adults: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.**



**Effects of time-restricted eating compared to other isocaloric dietary in hunger levels in overweight or obesity adults: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.**

Amarilis D. Silva<sup>1</sup>, Kisian C. Guimarães<sup>1</sup>, Ricardo A. Oliveira<sup>2</sup>, Daniel A. Rosa<sup>3</sup>, Cibele A. Crispim<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chrononutrition Research Group (Cronutri), School of Medicine, Federal University of Uberlandia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

<sup>2</sup> Surgery Department, Faculty of Medicine, Imepac University Center, Araguari, Minas Gerais, Brazil

<sup>3</sup> Department of Physiological Sciences, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

Key words: time-restricted eating, subjective perceptions, chrononutritional, obesity, systematic review.

Running title *Time-restricted eating and subjective perceptions of food intake*

Acknowledgements:

\*Corresponding author: Cibele Aparecida Crispim, Faculty of Medicine, Federal University of Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Av. Pará, 1720, Bloco 2U - Campus Umuarama. Zip code: 38405-320 Uberlândia - MG. Phone/fax: (+5534) 3225-8632. E-mail: [cibele.crispim@ufu.br](mailto:cibele.crispim@ufu.br)

## SUMMARY

Time- Restricted Eating (TRE) is an intermittent fasting approach that shows promise in managing obesity and seems to impact on hunger and fullness levels. However, it remains unclear whether these effects are due to the chrononutrition protocol itself, or the caloric restriction resulting from the intervention. To investigate the effects of TRE on hunger and fullness levels compared to isocaloric strategies, we performed a systematic review of randomized clinical trials. Inclusion criteria consisted of adults aged 18 years and over with overweight/obesity. Searches were performed on the main electronic databases available. From a total of 12,519 studies retrieved, we included nine studies, and three articles were eligible for the main meta-analysis. The results indicated that TRE led an increase in hunger (MD 2.04, 95% CI 1.44, 2.63;  $I^2= 0\%$ ) and fullness (MD 0.99, 95%CI 0.69, 1.29,  $I^2=0\%$ ) compared to the control isocaloric group. We conclude that the TRE protocol increases hunger and fullness levels compared to isocaloric strategies, which may decrease adherence to this intervention in weight loss programs.

## INTRODUCTION

Obesity is the most significant public health problem worldwide <sup>1</sup>. According to the World Health Organization (WHO)<sup>2</sup> over 1 billion people worldwide have obesity – including 650 million adults, 340 million adolescents, and 39 million children. Approximately 167 million adults and children will have excess weight in 2025 <sup>3-5</sup>. Among the different strategies currently attempted to manage obesity is intermittent fasting, a dietary strategy that involves limiting the eating window to 4 to 10 hours and fasting to 14 to 20 hours a day<sup>6-9</sup>. In this strategy, individuals are not required to count calories or monitor food intake during the eating window, but are encouraged to consume water and calorie-free beverages during the fasting window <sup>10</sup>.

Time-restricted feeding (TRF) and Time- Restricted Eating (TRE) are types of intermittent fasting that have shown promise in managing obesity in animal and human's studies, respectively<sup>11</sup>. TRE specifically proposes restricting daily caloric intake to a specific time window, typically 8 to 12 hours and fasting to 14 to 20 hours a day <sup>6-9</sup>. The rationale for the benefits of TRE is thought to be related to the complex interaction between circadian rhythms, nutrition, and energy metabolism, suggesting that improvements in body composition and obesity-related clinical conditions can occur without necessarily restricting calories <sup>6,12</sup>. However, it is not yet clear whether the benefits of this protocol are due to involuntary caloric restriction resulting from the shortened eating window, improvements in metabolic function related to circadian rhythms, or a combination of both. Part of this lack of knowledge stems is that the vast majority of randomized clinical trials (RCTs) investigating TRE have not assessed participants' energy intake <sup>9,13-16</sup>.

Despite being a promising chrononutrition strategy, studies examining the effectiveness of TRE during weight loss interventions have shown some divergent results and

have also investigated its adverse effects <sup>15-17</sup>, including its potential effect on subjective perceptions related to food intake <sup>14,18-20</sup>. In this perspective, several studies have raised questions about whether adherence to TRE might be influenced by these feelings on the main subjective perceptions, such as hunger, stress, mood swings, fatigue, depression, <sup>21-29</sup> fullness, satiety and satisfaction, which could either hinder or facilitate the implementation of TRE protocol. TACAD et. al.<sup>30</sup> demonstrated the physiological mechanism involving hunger and satiety hormones in response to caloric restriction (CR) and TRE during fasting. They found a decrease in ghrelin levels, while orexin remains unchanged, suggesting a reduction in hunger and satiety signals in the fasting period during TRE. However, there are still important gaps and contradictions regarding the potential effect of TRE on subjective perceptions related to food intake.

To better understand the effects of TRE as a chrononutrition strategy on subjective dietary perceptions and metabolic responses in adults with excess weight, it is crucial to compare this protocol with other dietary strategies that provide equal energy intake. This approach enables us to distinguish the TRE effects from those of conventional CR. Therefore, our objective was to conduct a systematic review of randomized clinical trials to examine the effects of TRE, compared to other isocaloric dietary strategies, on hunger levels and other subjective perceptions related to food intake in obese or overweight adults. Moreover, we assessed the effects of TRE on body weight and modification in metabolic parameters (lipid and glucose profile, change in body composition, percentage of body fat, and percentage of lean mass) as secondary outcomes.

## METHODS

The review has been registered in the PROSPERO database under the number CRD42021279863. This review was reported following Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses<sup>31</sup> guidelines and followed the recommendations outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.<sup>32</sup>

### *Literature Search*

A systematic literature search was conducted from the earliest available article up to November 2021 with no restriction on time, region, or language. The search was performed on the main electronic databases available, including CENTRAL, MEDLINE (via PubMed), LILACS (via Virtual Health Library - VHL), and EMBASE (via Elsevier). Additionally, we searched for studies registered in the gray literature using OpenGrey (<http://www.opengrey.eu>) and Google Scholar. We also manually searched the reference lists of included studies without any limits on data or status (abstracts, full text, or ongoing studies). The search terms utilized a combination of relevant keywords, such as "Overweight"[Mesh]; "Obesity"[Mesh]; "Obesity, Morbid"[Mesh]; "Obesity Management"[Mesh]; "Fasting"[Mesh]; "Circadian Rhythm"[Mesh]; "Weight Loss"[Mesh]; "Body Fat Distribution"[Mesh]; "Hunger"[Mesh]; "Appetite"[Mesh]; "Appetite Regulation"[Mesh]; "Fatigue"[Mesh]; "adverse effects"[Subheading]. The complete search strategy is available in Supplement 1.

### *Inclusion and exclusion criteria*

The present study employed the PICO strategy (Population; Intervention; Comparison/Control; Outcome) to establish the search strategy and selection criteria (Table 01). We established inclusion criteria for this review, including adult participants aged 18 years and over, with overweight or obesity defined as BMI  $\geq 25\text{kg/m}^2$  and  $\geq 30\text{kg/m}^2$ , respectively. Studies which evaluated at least one association between subjective perceptions (such as hunger, satiety, fatigue, irritability, appetite, binge eating, mood swings, headache,

and gastrointestinal symptoms) and intermittent fasting or TRE or TRF in comparison to other isocaloric diet strategies among individuals. The isocaloric intervention strategy may have been pre-programmed or not by the study protocol and was confirmed by the finding that there was no statistical difference in energy intake between the TRE group and the control group. The main reviewer requested missing or incomplete data from the authors of the studies via e-mail. Only RCTs were included in this review. We excluded studies with animals, participants with diseases that could affect the outcome, and other studies that did not meet the afore mentioned inclusion criteria.

#### *Data extraction and quality assessment*

The screening process for the studies was performed using the Rayyan<sup>33</sup> software according to predefined inclusion and exclusion criteria. Two authors (A.D.S and K.C.G) independently and blindly conducted the screening process. In cases of disagreements, a third author (C.A.C) was consulted to resolve the issue. While reading the full texts, the authors (A.D.S. and K.C.G.) strictly followed the inclusion criteria.

The relevant data from each of the included studies were extracted according to the adapted Data Collection Form – Cochrane<sup>32</sup> model by the researcher (A.D.S and K.C.G.) and tabulated as described in Table 1: study authorship, country of origin, study design, study population, type of study. Intervention type, comparator/control, follow-up period, and primary outcomes.

#### *Risk of bias (quality) assessment*

We used the Cochrane Risk of Bias Tool<sup>32</sup> for RCT's to evaluate the risk of bias in each included study. The risk of bias instrument compasses selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias, and other biases that do not fall into these categories.

The following domains were assessed: random sequence generation; allocation concealment; blinding of participants and staff; blinding of the evaluation of the results; incomplete outcome data; selective reporting, and other biases. A single criterion was assigned for each domain: low risk, uncertain risk, or high risk, independently judged by the authors (A.D.S and K.C.G). Disagreements were resolved by the third author (C.A.C).

### *Data Synthesis*

Meta-analysis was conducted using Review Manager <sup>34</sup> for outcomes that were observed in a minimum of two studies. Data on variables of interest were reported as mean and standard deviation. Studies that reported the intervention, comparison/control, and outcome of interest were included in the meta-analysis with mean differences and 95% of confidence interval for continuous outcomes. The heterogeneity of the comparison between groups was considered significant when  $I^2 > 50\%$ . We used the random effect considering the included studies have some differences in methodology and populations.

## **RESULTS**

We retrieved 12,519 studies from all databases (Figure 01), and 11,226 remained after removing duplicates (n=1,293). A total of 11,121 articles were eligible for title abstract reading, and 105 were eligible for full-text reading. However, 98 studies were not related to the research question or did not meet the inclusion criteria and were excluded. According to the inclusion and exclusion criteria, the reasons for exclusion were: 16 studies were not randomized; 17 performed different interventions; 29 did not use an isocaloric strategy in the comparator of interest; six studies were pre-print; two studies were repeated studies from the same author reporting the same population; eight studies had a different population of interest; one was a secondary analysis study; seven studies were different study design, and 12 did not assess the primary outcome (subjective perceptions). We manually searched two more

articles. Of these, nine studies<sup>18,27,29,35-40</sup> were included in this review, for quantitative and qualitative analysis and meta-analysis development.

Three studies<sup>35,36,40</sup> were included for the quantitative analysis of the primary outcomes as they had all the data available according to the criteria of inclusion. For qualitative analyses of the primary outcomes, six studies<sup>29,35-39</sup> were included. Quantitative analyzes of secondary outcomes were composed of six studies<sup>18,27,29,35,36,40</sup>. The other four studies composed qualitative analyses of secondary outcomes<sup>37-40</sup>.

The trials were conducted worldwide between 2018 to 2023. Four studies were carried out in the United States, one in China, one in Spain, two in Brazil, one in Norway. In total, 663 participants were recruited across the quantitatively analyzed studies, and outcomes were observed for periods ranging from four weeks to three months. The main characteristics of the included studies are described in Table 2.

Although the interventions in the included studies were referred to by different names such as, alternate day fasting (ADF), or intermittent fasting (IF) or TRF, we considered TRE as the period of the fasting window  $\geq 12$ h as it aligns with the findings in TRE studies<sup>6,18,39,40,42</sup>. All these studies used an isocaloric control group for comparison. However, it was not possible to include data in the meta-analysis from two studies<sup>37,39</sup> as only the abstracts were accessible.

The main subjective perceptions' outcomes found in the studies were: hunger, desire to eat, quantity to eating, satiety, satisfaction when eating, depression, headache, nausea, gastric acidity, diarrhea, sadness, craving, stress, irritability, anxious eating, appetite, difficulties in adherence, eating behavior, mood, morning headache, difficulty in adherence, emotional eating, feelings and mood and uncontrollable eating (Table 02).

Complete data for performing the meta-analysis of hunger levels and fullness were available in tree studies<sup>35,36,40</sup> and two studies<sup>35,36</sup>, respectively. One study assessed the desire



to eat and quantity do eating<sup>29</sup> 29. Two studies<sup>18,35</sup> assessed satisfaction level improvements in symptoms of fatigue or inertia, tiredness, and exhaustion measured using a visual analogue scale or a validated questionnaire (Profile of Moods-Short Form), respectively. Depression, anxiety, and stress were evaluated in two studies<sup>37,38</sup>. Only one study<sup>29</sup> evaluated appetite and eating behavior involving aspects of emotional eating, with external cues or restrained eating, including binge eating behaviors, and assessed on Dutch Eating Behavior Questionnaire<sup>39</sup>. Two studies<sup>27,37</sup> evaluated headache or morning headache, and one<sup>29</sup> assessed the perception of compulsive or uncontrollable eating. Other perceptions: nausea, acidity, diarrhea, desires, and tiredness were evaluated in one only study<sup>37</sup>.

### *Risk of Bias Assessment*

#### *Random sequence generation*

Five studies provided data on the randomization process and were considered “low risk”<sup>18,29,35,36,38</sup>. However, four studies did not provide details of the randomization process<sup>27,37,39,40</sup> obtaining the “uncertain risk” classification.

#### *Allocation concealment*

Concerning allocation concealment, five studies were assessed to have a “low risk” of bias<sup>18,29,36,38,40</sup>, while another four studies<sup>27,35,37,39</sup> were classified as having an “unclear risk” of bias because they did not specify how randomization was performed or did not provide specific details on the methods for masking, the authors only mentioning some of these aspects in passing.

### *Blinding*

#### *Performance bias (Participants and Personnel)*

Regarding blinding performance bias, five studies were classified as having an “unclear risk” bias. Cai et al. (2019)<sup>35</sup> used a stratified random sample to group participants,

while Hanick et al. (2020) <sup>39</sup> did not specify how randomization was performed, and three articles did not mention the masking <sup>18,37,38</sup>. Two studies were deemed as “high risk” due to the authors themselves declared that it was not possible to mask in the protocol <sup>36</sup> or due to resource availability and study timing, it was not possible to mask <sup>27</sup>. Finally, two studies were considered “low risk” <sup>29,40</sup>.

#### *Detection bias (Outcome assessment)*

Blinding of outcome assessment was deemed an “unclear risk” in six studies. It was mainly due to the absence of related information in the studies <sup>18,35–39</sup>. Two studies <sup>27,40</sup> were classified as having a “high risk” of bias being affected by resource availability and study timing and owing to the nature of the intervention, respectively. Only one study got the rank as “low risk” <sup>29</sup>.

#### *Incomplete outcome data*

Six studies were classified as “low risk” <sup>27,29,35–37,40</sup>. Two studies were considered “high” <sup>18,38</sup> due to the number of losses of study participants in both studies. Only one study was considered to have “unclear risk”<sup>39</sup> because the authors do not mention any losses.

#### *Selective reporting*

Six studies were classified as “low risk” of bias <sup>18,27,29,35,36,38</sup> due they fulfilled what was described in the protocol. Two studies were deemed as “high risk” due to the unavailability of the protocol <sup>37,39</sup>. One study <sup>40</sup> was deemed as an “unclear risk” as the protocol record was not found.

#### *Other bias*

Only one study <sup>29</sup> obtained a “high risk” in this criterion due to the use of the instrument (Short Mood and Feelings Questionnaire) to assess depression in adult women. This questionnaire was developed to screen for depression in child psychiatric epidemiological studies. The other studies were classified as "low risk".

### *Data synthesis*

#### *Meta analysis of Primary Outcomes – Hunger levels and Fullness*

Figure 4 presents a meta-analysis of the mean difference in hunger levels between the TRE and isocaloric control group. Hunger levels were assessed in three studies<sup>35,36,40</sup> with a total of 260 participants. The analysis showed that the perception of hunger was significantly higher in the TRE group than the isocaloric group (MD 2.04, 95% CI 1.44, 2.63;  $I^2= 0\%$ ). Another meta-analysis was performed for the perception of fullness with two studies<sup>35,36</sup> with a total of 202 participants (Figure 5) and the results favored the TRE group (MD 0.99, 95%CI 0.69, 1.29,  $I^2=0\%$ ). No heterogeneity was observed in any of the meta-analyses.

#### *Qualitative analysis of Primary Outcomes - Subjective Perceptions related to food intake*

We did not conduct a meta-analysis for all the following primary outcomes due to a limited number of articles or the absence of available data in the articles for performing the analysis. Due to this reason, the data from this article will be resented qualitatively. Cai et al<sup>35</sup> assessed satisfaction and they used visual analogue scale – VAS<sup>43</sup> with results no significant differences between the groups intervention and control. Coutinho et. al. (2018)<sup>36</sup> assessed the desire and quantity to eat, which are indicators of how much the individual would like to eat and also about the desire to eat itself. They used VAS (0-10cm)<sup>43</sup> to measure these variables. The findings revealed no significant differences between control group and TRE group in terms of desire and quantity to eat.

In another included study conducted by Tinsley et. al (2019)<sup>29</sup>, emotional eating, mood and feelings, and uncontrolled eating were evaluated using the Mood and Feelings

Questionnaire<sup>44</sup>. The results indicated no significant differences between the groups in their responses to the questionnaire. Depression and perceived stress were assessed in a single study conducted by Fagundes et. al. (2023)<sup>38</sup>. They employed the Beck Depression Inventory<sup>45</sup> and Beck Anxiety Inventory<sup>46</sup> to measure these variables and your findings showed no significant changes in the scores of these variables between control and intervention groups. Dote-Montero et al (2021)<sup>37</sup> evaluated 03 different types of TRE protocols (early-TRE, late-TRE and TRE with a window self-selected by the participants) and among the perceptions evaluated, their results suggest that early-TRE seems to be less viable and accepted relative to others, and also seems to improve levels of depression. Appetite and eating behaviors were assessed in Hanick et al (2020)<sup>39</sup> by questionnaires. Appetite was reduced in TRE, but in relation to eating behaviors, no statistically significant differences were found between groups. Collectively, these findings suggest that the TRE intervention is neutral concerning these perceptions when compared to other isocaloric strategy.

#### *Secondary Outcomes – Anthropometric parameters*

As shown in Figure 6, five studies<sup>18,27,29,35,36</sup> evaluated the relationship between body weight and TRE compared to another isocaloric protocol involving 260 participants. There was no statistically significant difference in post-intervention body weight in comparison to the control group (MD 1.47, 95% CI -2.00, 4.95. I2 27%). Body fat percentage was assessed in four studies<sup>27,29,36,40</sup>, and the results showed no statistically significant between groups (MD -0.44, 95% CI -2.44, 1.56. I2 0%). Figure 7 shows the lipid and glucose profile assessment results between the TRE and an isocaloric protocol. Three studies<sup>18,27,29</sup> including 58 subjects assessed cholesterol levels, and no statistically significant difference was observed between the groups (MD 5.67 mmol/L, 95% CI -3.22, 14.56; I2 0%). Similarly, LDL-C levels were assessed in two studies<sup>18,29</sup>, totaling 37 subjects, and no statistical significance was

found between TRE and control groups (MD -1.96 mmol/L, 95% CI -16.71, 12.79, I2 0%). Likewise, the triglycerides levels were assessed in two studies<sup>18,29</sup>, and the analysis showed no statistically significant association between groups (MD 6.93 mmol/L, 95% CI - 29.76, 43.61; I2 0%).

Fasting glucose parameters were assessed in three studies<sup>18,29,40</sup> with a total of 95 subjects, and the analysis showed no statistically significant between groups (MD 0.42, 95% CI -4.20, 5.04; I2 0%). Three studies assessed the HDL-C levels in TRE interventions comparing with an isocaloric protocol<sup>18,27,29</sup>, including 58 subjects. No statistically significant association was found between the groups (MD -1.20 mmol/L, 95% CI -4.12, 1.73; I2 0%). (Figure 8).

### *Sensitivity analysis*

A sensitivity analysis was performed excluding studies that were deemed to have a high risk of bias for our outcomes of interest. Two studies<sup>18,38</sup> due to bias incomplete outcome data, another two studies<sup>37,39</sup> due to bias in selecting reporting and one study<sup>29</sup> due to other bias. There were no changes in the results and direction of effect of the primary outcomes and in percentage of fat mass as well as no change in the direction of effect in this secondary outcomes: body weight (MD 0.99, 95% CI -2.30, 4.28); cholesterol (MD 5.89, 95% CI -3.35, 15.14); LDL-C (MD -6.00, 95% CI -30.95, 18.95); Triglycerides (MD 8.00, 95% CI -37.76, 53.76); Glucose (MD 0.02, 95% CI -4.86, 4.89); HDL-C (MD -1.26, 95% CI -4.26, 1.74).

## **DISCUSSION**

To our knowledge, this is the first systematic review of randomized clinical trials that evaluated the effect of TRE compared to other isocaloric dietary interventions on subjective perceptions affecting food intake in overweight and obese adults. Nine studies were included

in the systematic review and, together with the results of the meta-analysis, showed that the TRE increase hunger, and higher responses on perceptions of fullness. The meta-analysis reinforces that these effects occur regardless of caloric intake, considering that the interventions of the experimental and control groups were isocaloric. In addition, several subjective perceptions evaluated in the qualitative analysis – such as satisfaction, desire to eat, and quantity to eat depression, anxiety, emotional eating, mood and feelings, uncontrolled eating and perceived stress – seems to be a neutral between the TRE and control groups.

### *Hunger and fullness*

Our findings show somewhat contradictory results of food perceptions after performing the TRE. Compared to isocaloric controls, this chrononutrition strategy increased food perceptions that can lead and anticipate the food intake (hunger) of overweight and people with obesity, but, in turn, changed food perceptions that are able to control food intake over time, i.e., provided more fullness. We believe that the results related to hunger that motivate food intake may be associated with the fact that TRE leads to a large fasting interval. It is already well documented in the literature that fasting is associated with orexigenic endocrine changes, such as increased ghrelin secretion.<sup>47,48</sup> On the other hand, it is possible that the freedom to eat without counting calories and without restriction of quantity during the food window proposed by the TRE may lead to greater satisfaction and fullness than an isocaloric fractional diet. In this sense, several studies have highlighted<sup>6,15,16,49,50</sup> that an advantage of intermittent fasting is not to propose limitations in quantity and quality of food, but in emphasizing the restriction of the time of food intake, providing a natural caloric ingestion that providing physiological and metabolic adjustments promoting the synchronization between internal clock and food cues. The present study prevents us to establishing definitive conclusions on the subject, due the few numbers of included studies

regard to these outcomes. Thus, it is essential that studies testing different intermittent fasting protocols add perceptions related to food intake as part of the analyzed variables, as well as controlling the caloric intake of interventions.

It is important to highlight that evidence on time-restricted eating (TRE) has shown results that, to some extent, corroborate the findings of the present study. For instance Ravussin et.al.(2019)<sup>13</sup> observed an increase in satiety and a decrease in desire to eat in a crossover trial with adults with obesity in the TRE group, which supports our findings. Conversely, other studies have found results that differ from ours. Gill, Panda (2015)<sup>15</sup> observed a decrease in hunger among individuals practicing TRF after 16 weeks. Similarly, Ravussin et.al (2019)<sup>13</sup> and colleagues found in a crossover randomized study, that early TRE (eating from 8 am to 2 pm) decreased the morning ghrelin (hunger hormone) and minimized diurnal oscillations in hunger perceptions while establishing a daily 24-hour satiety compared to the control group (eating from 8 am to 8 pm). These studies suggested that the extent of fasting could reduce over-eating throughout the day, promoting weight loss, opposing our findings. However, it is worth noting that studies that assessed these variables with the TRE and other forms of intermittent fasting intervention compared to other isocaloric intervention are scarce in the literature, limiting a more in-depth discussion.

*Emotional and uncontrolled eating, depression, anxiety, mood states, or perceived stress*

Notably, only few studies<sup>29,36-39</sup> have investigated changes in depression, anxiety, emotional and uncontrolled eating, quantity to eat, desire to eat, or perceived stress in the context of TRE. Tinsley et.al (2019)<sup>29</sup> evaluated emotional and uncontrolled eating and the results were not statistically significant between the TRE and the control groups. They used the three-factor Eating Questionnaire (TFEQ)<sup>44</sup> to measure emotional and uncontrolled eating.

Emotional eating (EE) is associated with the inability to resist emotional stimuli to eating, whereas uncontrolled eating is the tendency to eat more than usual due to a loss of control over intake accompanied by subjective feelings of hunger<sup>44</sup>. In our current review, we found only one study<sup>38</sup> data for depression, anxiety, and perception of stress. In this study, there were no significant changes in these parameters. Haines et. al (2020)<sup>51</sup> in a non-randomized study that evaluated TRE, demonstrated a significant decrease in mood scores with increased irritability and agitation during the study. In contrast, mood disturbance scores, including fatigue-inertia, vigor-activity, and depression-melancholy, were better in the TRE group compared to the control group<sup>18</sup>. Some studies that evaluated mood states obtained similar results when comparing TRE with a control group<sup>14,20</sup>. In a recent systematic review by Fernández-Rodríguez et.al<sup>20</sup> which compared IF with control group in randomized and non-randomized studies, IF had a moderate and positive effect on depression scores compared to control groups. However, IF did not modify the anxiety state among participants. Therefore, future studies evaluating TRE under isocaloric comparative conditions are necessary to obtain more reliable results concerning variables such as depression, anxiety, or perceived stress. These variables indirectly evaluate the quality of life and the likelihood of adherence to the strategy.

### *Secondary Outcomes*

#### *Body Weight, Body Fat Percentage, Glucose and Lipids profile.*

Our finding showed that there were no statistical differences between the intervention and control groups for body weight and body composition (Figure 6). Considering the effects of weight could be influence the individual food subjective perceptions, our results regarding to primary outcomes could not be explain by change in the body weight from the participants. In the present review, the analyses for the glucose and



lipids profile demonstrates a similar effect between TRE and the control group (Figures 7 and 8). A recent systematic review<sup>41</sup> of randomized clinical trials without isocaloric comparative conditions, showed that overweight individuals reduced the fasting blood glucose and HOMA-IR associated with TRE intervention.

#### *Strengths and limitations*

The greatest strength of the present review is the inclusion of only randomized clinical trials and studies that used isocaloric comparative interventions. This approach allows for an assessment of whether TRE is simply another method to induce caloric deficit. However, these aforementioned strengths in our review ended up leading to the inclusion of a limited number of studies, given that many of the studies carried out so far have not been RCTs and, mainly, have not assessed or reported the caloric intake of the participants. Thus, the limited number of studies available for some primary outcomes restricts our ability to draw definitive conclusions about the potential of TRE on food perceptions related to food intake. In addition, the small number of studies prevented us from analyzing the effects of different eating windows protocols on primary outcomes. Finally, RCTs on this topic should evaluate energy intake to improve the available evidence in our field and provide more robust conclusions.

### *Conclusions*

Our results indicates that TRE led to increased feelings of hunger and higher responses on perceptions of fullness compared to the control group. The other subjective perceptions evaluated in the qualitative analysis (e.g. satisfaction, desire to eat, quantity to eat, anxiety, emotional eating, mood and feelings and uncontrolled eating) seems to be neutral between the TRE and control groups. However, the limited number of studies assessing subjective perceptions related to food intake in RCT using TRE does not suggest strong clinical evidence supporting that TRE could promote more adherence to treatment for obesity. To establish more robust conclusions, further studies on this topic are necessary. This could help to validate the potential of TRE as a feasible strategy for obesity.

## REFERENCES

1. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-Induced Hypertension. *Circ Res.* 2015;116(6):991-1006. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
2. WHO. Obesity. World Health Organization Website. Published 2023. Accessed March 9, 2023. [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1/](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1/)
3. BRAZIL. Promoção da Saúde e da Alimentação Adequada e Saudável. Excesso de peso e obesidade. Published 2020. Accessed February 5, 2023. <https://aps.saude.gov.br/ape/promocaosaude/excesso>
4. OPAS. Dia Mundial da Obesidade 2022: acelerar ação para acabar com a obesidade. Organização Pan-Americana da Saúde. Published 2022. Accessed February 14, 2023. <https://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade>
5. ABESO. Mapa da Obesidade. Associação Brasileira para o Estudo de Obesidade e Síndrome Metabólica. Published 2023. Accessed February 14, 2023. <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>
6. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, et al. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab.* 2020;32(3):366-378.e3. doi:10.1016/j.cmet.2020.06.018
7. Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK, et al. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *Eur J Sport Sci.* 2017;17(2):200-207. doi:10.1080/17461391.2016.1223173
8. Chow LS, Manoogian ENC, Alvear A, et al. Time-Restricted Eating Effects on

- Body Composition and Metabolic Measures in Humans who are Overweight: A Feasibility Study. *Obesity*. 2020;28(5):860-869. doi:<https://doi.org/10.1002/oby.22756>
9. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metab*. 2020;31(1):92-104.e5. doi:10.1016/j.cmet.2019.11.004
  10. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):309-321. doi:10.1038/s41574-022-00638-x
  11. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab*. 2016;23(6):1048-1059. doi:10.1016/j.cmet.2016.06.001
  12. Li M-D. Clock-modulated checkpoints in time-restricted eating. *Trends Mol Med*. 2022;28(1):25-35. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.10.006>
  13. Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, Hsia DS, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Reduces Appetite and Increases Fat Oxidation But Does Not Affect Energy Expenditure in Humans. *Obesity*. 2019;27(8):1244-1254. doi:10.1002/oby.22518
  14. Teong XT, Hutchison AT, Liu B, et al. Eight weeks of intermittent fasting versus calorie restriction does not alter eating behaviors, mood, sleep quality, quality of life and cognitive performance in women with overweight. *Nutr Res*. 2021;92:32-39. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.06.006>
  15. Gill S, Panda S. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell Metab*. 2015;22(5):789-798. doi:10.1016/j.cmet.2015.09.005
  16. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, et al. Effects of 8-hour time restricted

- feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Heal Aging*. 2018;4:345-353. doi:10.3233/NHA-170036
17. Kim H, Jang BJ, Jung AR, Kim J, Ju HJ, Kim YI. The Impact of Time-Restricted Diet on Sleep and Metabolism in Obese Volunteers. *Medicina (B Aires)*. 2020;56(10). doi:10.3390/medicina56100540
  18. Jamshed H, Steger FL, Bryan DR, et al. Effectiveness of Early Time-Restricted Eating for Weight Loss, Fat Loss, and Cardiometabolic Health in Adults With Obesity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(9):953-962. doi:10.1001/jamainternmed.2022.3050
  19. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients*. 2019;11(6). doi:10.3390/nu11061234
  20. Fernández-Rodríguez R, Martínez-Vizcaíno V, Mesas AE, Notario-Pacheco B, Medrano M, Heilbronn LK. Does intermittent fasting impact mental disorders? A systematic review with meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. Published online June 17, 2022:1-16. doi:10.1080/10408398.2022.2088687
  21. Beaulieu K, Casanova N, Oustric P, et al. Matched Weight Loss Through Intermittent or Continuous Energy Restriction Does Not Lead To Compensatory Increases in Appetite and Eating Behavior in a Randomized Controlled Trial in Women with Overweight and Obesity. *J Nutr*. 2020;150(3):623-633. doi:https://doi.org/10.1093/jn/nxz296
  22. Isenmann E, Dissemond J, Geisler S. The Effects of a Macronutrient-Based Diet and Time-Restricted Feeding (16:8) on Body Composition in Physically Active Individuals—A 14-Week Randomised Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(9). doi:10.3390/nu13093122
  23. Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, et al. The Effects of Time Restricted

- Feeding on Overweight, Older Adults: A Pilot Study. *Nutrients*. 2019;11(7). doi:10.3390/nu11071500
24. Parr EB, Devlin BL, Radford BE, Hawley JA. A Delayed Morning and Earlier Evening Time-Restricted Feeding Protocol for Improving Glycemic Control and Dietary Adherence in Men with Overweight/Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(2). doi:10.3390/nu12020505
  25. Steger FL, Jamshed H, Bryan DR, et al. Early time-restricted eating affects weight, metabolic health, mood, and sleep in adherent completers: A secondary analysis. *Obesity*. 2023;31(S1):96-107. doi:https://doi.org/10.1002/oby.23614
  26. Bowen J, Brindal E, James-Martin G, Noakes M. Randomized Trial of a High Protein, Partial Meal Replacement Program with or without Alternate Day Fasting: Similar Effects on Weight Loss, Retention Status, Nutritional, Metabolic, and Behavioral Outcomes. *Nutrients*. 2018;10(9). doi:10.3390/nu10091145
  27. Kotarsky CJ, Johnson NR, Mahoney SJ, et al. Time-restricted eating and concurrent exercise training reduces fat mass and increases lean mass in overweight and obese adults. *Physiol Rep*. 2021;9(10):e14868. doi:https://doi.org/10.14814/phy2.14868
  28. Martens CR, Rossman MJ, Mazzo MR, et al. Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults. *GeroScience*. 2020;42(2):667-686. doi:10.1007/s11357-020-00156-6
  29. Tinsley GM, Moore ML, Graybeal AJ, et al. Time-restricted feeding plus resistance training in active females: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(3):628-640. doi:https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz126
  30. Tacad DKM, Tovar AP, Richardson CE, et al. Satiety Associated with Calorie Restriction and Time-Restricted Feeding: Peripheral Hormones. *Adv Nutr*. 2022;13(3):792-820. doi:https://doi.org/10.1093/advances/nmac014

31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev.* 2021;10(1):89. doi:10.1186/s13643-021-01626-4
32. Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Published online 2022. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
33. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
34. Cochrane, Collaboration T. Review Manager Web (RevMAN Web)2020. Published online 2020. [revman.cochrane.org](http://revman.cochrane.org)
35. Cai H, Qin Y-L, Shi Z-Y, et al. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):1-8. doi:10.1186/s12876-019-1132-8.
36. Coutinho SR, Halset EH, Gåsbakk S, et al. Compensatory mechanisms activated with intermittent energy restriction: A randomized control trial. *Clin Nutr.* 2018;37(3):815-823. doi:10.1016/j.clnu.2017.04.002
37. Dote-Montero M, Sevilla-Lorente R, Merchan-Ramirez E, et al. Feasibility of Three Different 8h Time-Restricted Eating Schedules Over 4 Weeks in Spanish Adults With Overweight/Obesity: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Curr Dev Nutr.* 2021;5:466. doi:[https://doi.org/10.1093/cdn/nzab039\\_002](https://doi.org/10.1093/cdn/nzab039_002)
38. Fagundes GBP, Tibães JRB, Silva ML, et al. Metabolic and behavioral effects of time-restricted eating in women with overweight or obesity: Preliminary findings from a randomized study. *Nutrition.* 2023;107:111909. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111909>
39. Hanick C, Jamshed H, Bryan D, et al. Effects of Time-Restricted Eating on

- Appetite, Eating Behaviors, and Physical Activity in Adults. In: *Obesity*. Vol 28. 38th ed. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2020:91-91. doi:10.1002/oby.23063
40. Pureza IROM, Melo IS V, Macena ML, et al. Acute effects of time-restricted feeding in low-income women with obesity placed on hypoenergetic diets: Randomized trial. *Nutrition*. 2020;77:110796. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110796>
  41. Pureza IR de OM, Macena M de L, da Silva Junior AE, Praxedes DRS, Vasconcelos LGL, Bueno NB. Effect of early time-restricted feeding on the metabolic profile of adults with excess weight: A systematic review with meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021;40(4):1788-1799. doi:10.1016/j.clnu.2020.10.031
  42. Gabel K, Hoddy KK, Varady KA. Safety of 8-h time restricted feeding in adults with obesity. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2019;44(1):107-109. doi:10.1139/apnm-2018-0389
  43. Stubbs RJ, Hughes DA, Johnstone AM, et al. The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. *Br J Nutr*. 2000;84(4):405-415. doi:10.1017/S0007114500001719
  44. De Lauzon B, Romon M, Deschamps V, et al. The Three-Factor Eating Questionnaire-R18 is able to distinguish among different eating patterns in a general population. *J Nutr*. 2004;134(9):2372-2380. doi:10.1093/JN/134.9.2372
  45. BECK AT. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
  46. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-



897. doi:10.1037/0022-006X.56.6.893

47. Alzoghaibi MA, Pandi-Perumal SR, Sharif MM, BaHammam AS. Diurnal Intermittent Fasting during Ramadan: The Effects on Leptin and Ghrelin Levels. *PLoS One*. 2014;9(3):e92214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092214>
48. Abizaid A, Horvath TL. Ghrelin and the central regulation of feeding and energy balance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 3). [https://journals.lww.com/indjem/Fulltext/2012/16003/Ghrelin\\_and\\_the\\_central\\_regulation\\_of\\_feeding\\_and.15.aspx](https://journals.lww.com/indjem/Fulltext/2012/16003/Ghrelin_and_the_central_regulation_of_feeding_and.15.aspx). <https://doi.org/10.4103/22308210.105580>
49. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee Y-C, Ordovás JM, Scheer FAJL. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes*. 2013;37(4):604-611. doi:10.1038/ijo.2012.229
50. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Clin Sci*. 2013;125(9):423-432. doi:10.1042/CS20130071
51. Haines RE. The Effect of Time-Restricted Feeding on Body Weight, Energy, Mood, Sleep, and Hunger Levels of Adults on Social Media. Published online 2020. <https://digitalcommons.latech.edu/theses/34>

*FIGURE 1:* Prisma 2020 – Flow diagram of the literature search process for new systematic reviews

*FIGURE 2:* Risk of Bias Graph: Author's Judgements about each Risk of Bias item presented as percentages across included studies.

*FIGURE 3:* Risk of Bias Summary: Author's Judgements about each Risk of Bias item presented across included studies.

*FIGURE 4:* Forest Plot of Continuous Data: Mean Difference with 95% Confidence Interval (CI) of Studies on TRE and Primary Outcome (Hunger)

*FIGURE 5:* Forest Plot of Continuous Data: Mean Difference with 95% Confidence Interval (CI) of Studies on TRE and Primary Outcomes (Fullness)

*FIGURE 6:* Forest Plot of Continuous Data: Mean difference with 95% Confidence Interval (CI) of Studies on TRE and Secondary Outcomes (Body Composition).

*FIGURE 7:* Forest Plot of Continuous Data: Mean Difference with 95% Confidence Interval (CI) of Studies on TRE and Secondary Outcomes (Lipid Profile Fasting and Glucose Fasting).

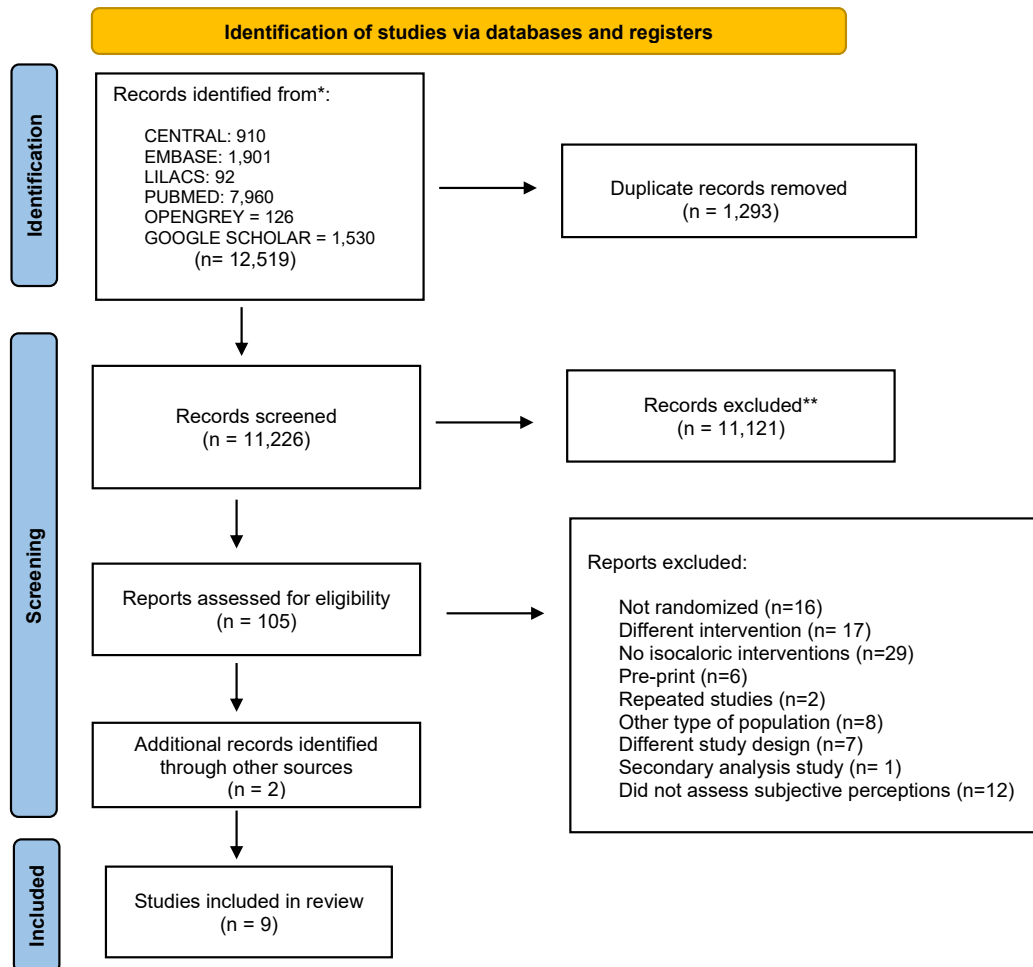
*FIGURE 8:* Forest Plot of Continuous Data: Mean Difference with 95% Confidence Interval (CI) of Studies on TRE and Secondary Outcomes (HDL-C Fasting Level).

*TABLE 1:* PICO Workshet

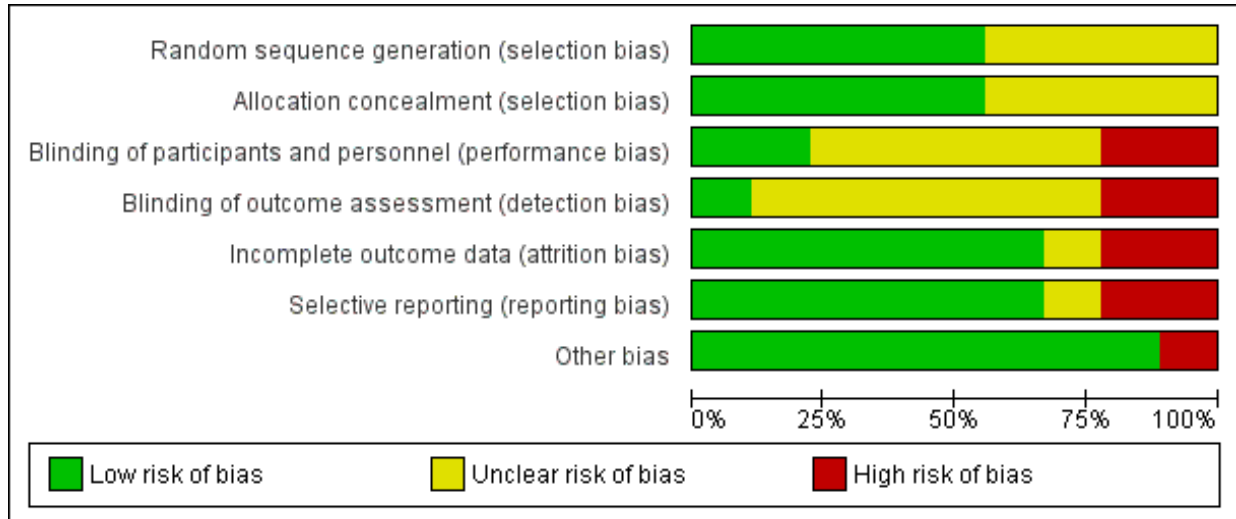
*TABLE 2:* Summary of included studies: interventions and primay outcomes

*SUPPLEMENT 1:* Search Strategy

**FIGURE 1 Prisma 2020 – Flow diagram of the literature search process**



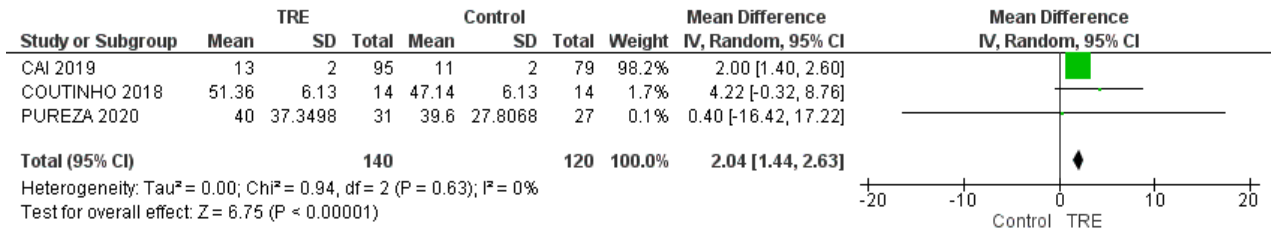
**FIGURE 2 Risk of Bias Graph**



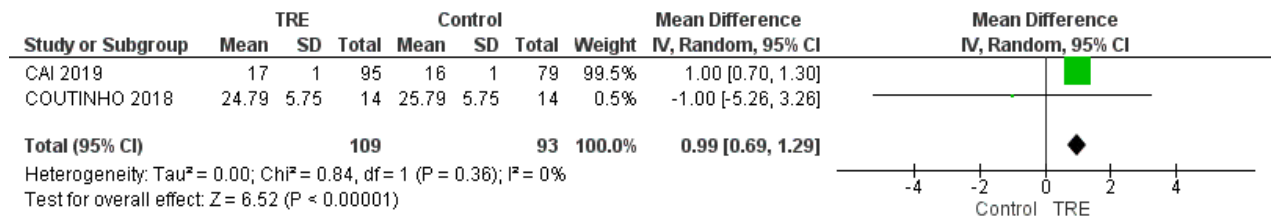
**FIGURE 3 : Risk of Bias Summary**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CAI 2019	+	?	?	?	+	+	+
COUTINHO 2018	+	+	-	?	+	+	+
DOTE-MONTERO 2021	?	?	?	?	+	-	+
FAGUNDES 2023	+	+	?	?	-	+	+
HANICK 2020	?	?	?	?	?	-	+
JAMSHED 2022	+	+	?	?	-	+	+
KOTARSKY 2021	?	?	-	-	+	+	+
PUREZA 2020	?	+	+	-	+	?	+
TINSLEY 2019	+	+	+	+	+	+	-

**FIGURE 4 Forest Plot of Continuous Data: Hunger**

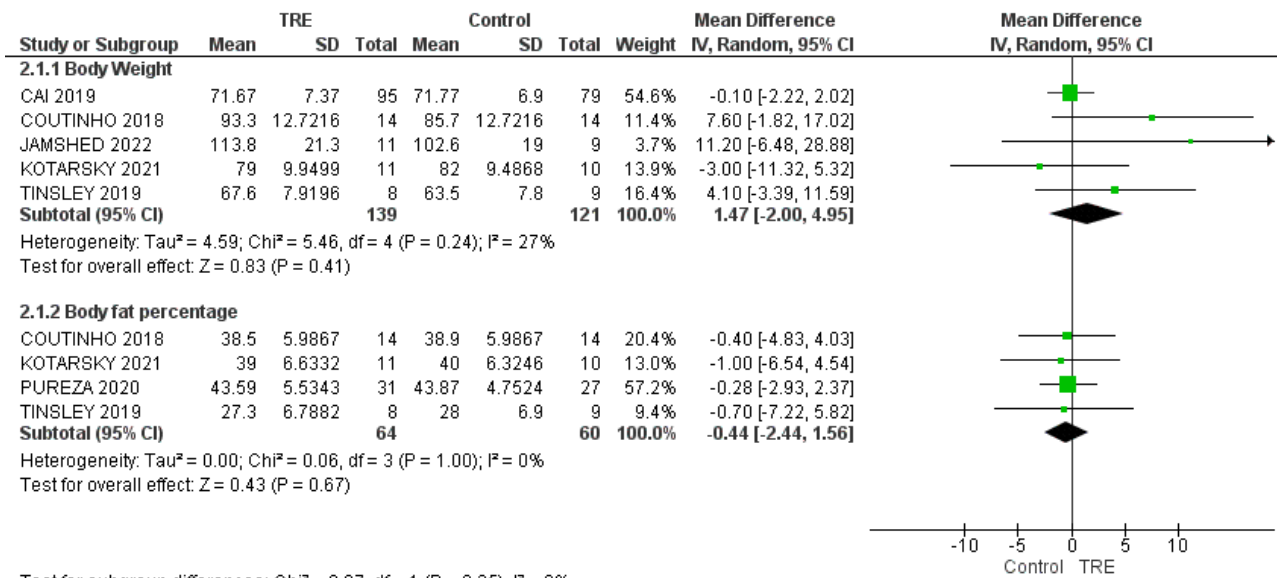


**FIGURE 5 Forest Plot of Continuous Data Fullness**



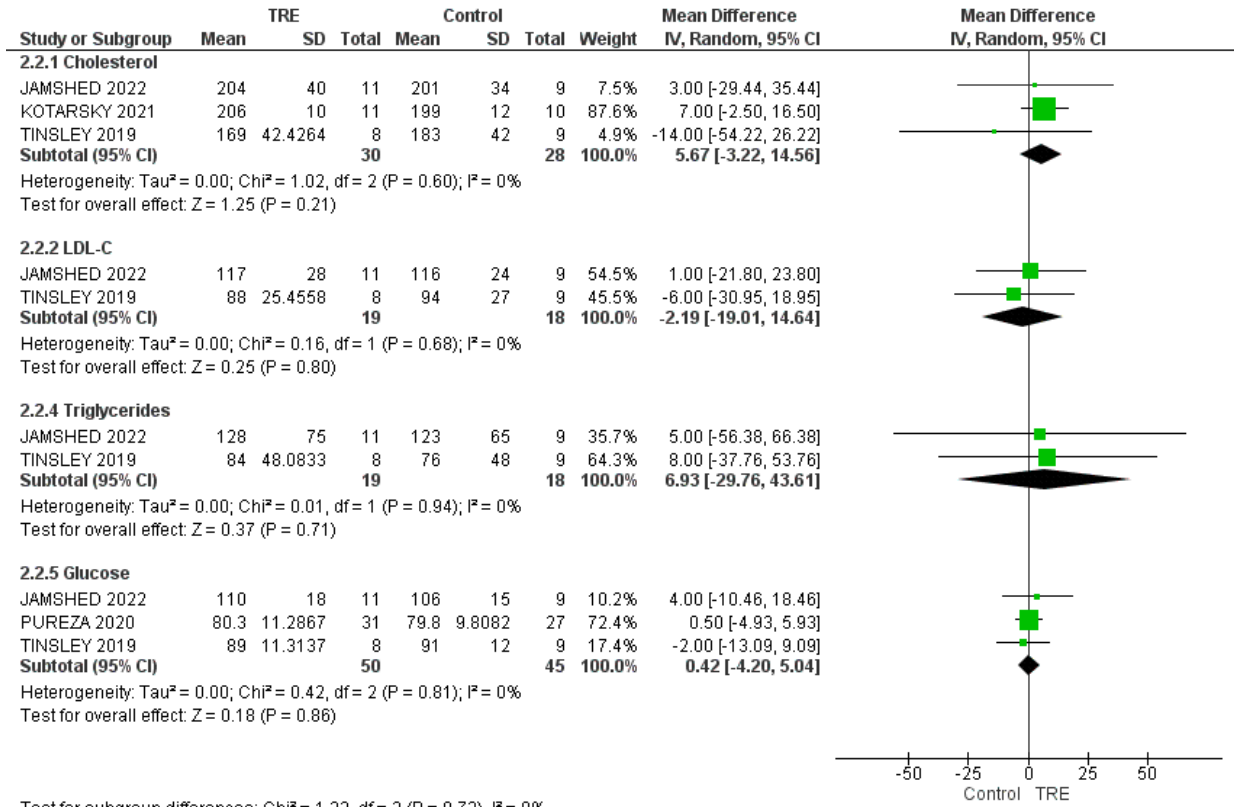


**FIGURE 6 Forest Plot of Continuous Data: Body Composition**

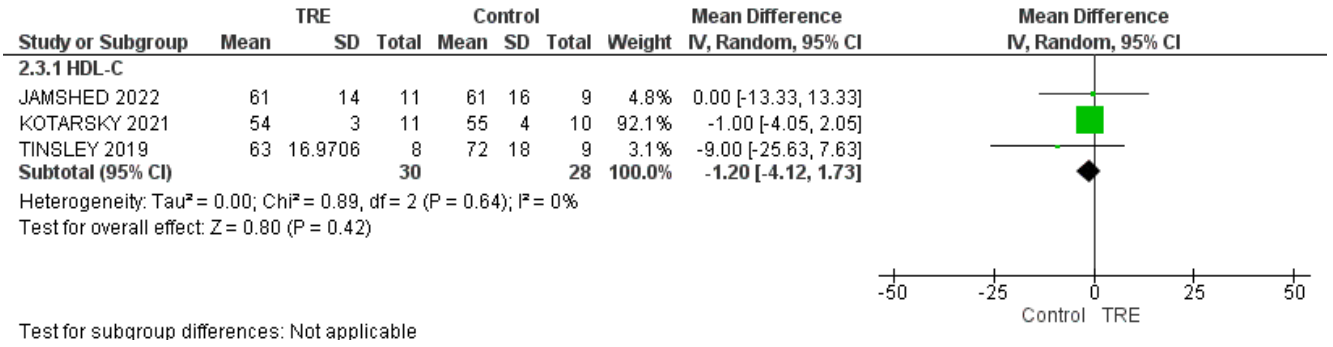


Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.87, df = 1 (P = 0.35), I<sup>2</sup> = 0%

**FIGURE 7 Forest Plot of Continuous: Lipids and Glucose profiles**



**FIGURE 8 Forest Plot of Continuous: HDL-C Fating Level**



**TABLE 1: PICO worksheet**

<b>Population</b>	Adults with obese or overweight more than 18 years old.
<b>Intervention</b>	Fasting (Time-restricted Eating/Feeding) for any time.
<b>Comparison/control</b>	Other isocaloric dietary strategies for any time.
<b>Outcome</b>	Subjective perceptions include satiety, hunger, appetite, fatigue, irritability, binge eating, mood changes, headache, gastrointestinal symptoms, constipation, nausea, or change in sleep pattern.
<b>Secondary outcome</b>	Body weight, fat percentage, lean body mass; glycemic alterations; lipid profile.
<b>Study design</b>	Randomized clinical trials

**TABLE 2: Summary of included studies: interventions and primary outcomes**

Author, Country, Study Design	Population	Intervention and Comparator (follow-up time)	Outcomes/Research Tools
CAI <i>et al.</i> , 2019 CHINA RCT	Adults with DHGNA Age: 18-65 years <i>N</i> 271 (ADF <i>n</i> 95; TRF <i>n</i> 97; Control group <i>n</i> 79) BMI > 24 kg/m <sup>2</sup>	<u>TRF</u> subjects were provided with a meal within an 8-h window and asked to refrain from consumption of all food or beverages that included energy for the remaining 16 h. <u>Control group</u> : consumed 80% of their energy needs every day without any recommendations for or restrictions on their usual lifestyle patterns. (12 weeks)	Hunger Fullness Satisfaction (Analogic visual scale)
COUTINHO, <i>et. al.</i> 2018 NORWAY RCT	Adults with obesity Age: 18-65 years <i>N</i> 35 (IER <i>n</i> 18; CER <i>n</i> 17) BMI: 30 - 40 kg/m <sup>2</sup>	<u>IER</u> : underwent 3 non-consecutive days of partial fasting per week. During 3 days, participants followed VLCD: 550 and 660 kcal/day for women and men, respectively). <u>CER</u> : followed a low-calorie diet (LCD) using conventional food every day. In both groups, the participants were encouraged to consume at least 2.5 L of non-caloric liquids/day. (13 weeks)	Subjective feelings of appetite (Analogic visual scale)
DOTÉ-MONTERO <i>et al.</i> , 2021 SPAIN RCT	Adults with overweigh/obesity <i>N</i> 22 BMI: NI	<u>e-TRE</u> : eating window was 7.9±0.5h. First meal within the first 2h after waking up. <u>late-TRE</u> : The mean intervention eating window was 7.1±0.5h. First meal 5-7h after waking up <u>TRE</u> : self-selected time (04 weeks)	Depression, headache, nausea, acidity, diarrhea, thirstiness, hunger, cravings, tiredness, stress, irritability, anxiety eating. (Validated Questionnaires)
FAGUNDES <i>et al.</i> , 2022 BRAZIL	Adults with overweigh/obesity	<u>TRE</u> : 8-h eating window and 16 h of fasting every day. One subgroup consumed their first meal at 08:00 h and last meal at 16:00 h, and the other subgroup consumed their first	Depression Anxiety

RCT	Age: 18 to 59 y N 36 (TRE: 24; NE: 12) BMI: >25kg/m <sup>2</sup>	meal at 12:00 h and last meal at 20:00 h <u>Control Group</u> : no time restriction (8 weeks)	Stress (Validated Questionnaires)
HANICK <i>et al.</i> , 2020 USA RCT	Adults with obesity Age: 25-75 years N 90 BMI: 30-60 kg/m <sup>2</sup>	<u>TRE</u> (8h eating window: 7am-3pm) <u>Control Group</u> : ≥ 12h eating window (14 weeks)	Appetite Eating behaviors (Validated Questionnaires)
JAMSHED, STEGER, BRYAN, <i>et al.</i> , 2022 USA RCT	Adults with obesity Age: 25-75 years N 90 (Control+ER: 45; eTRE+ER: 45) BMI: > 30 kg/m <sup>2</sup>	<u>Control +ER group</u> : (8-h our eating window between 7:00 and 15:00) <u>eTRE+ER group</u> : eating schedule (a self-selected ≥ 12-hour window) (14 weeks)	Mood Satisfaction (Validated Questionnaires)
KOTARSKY <i>et al.</i> , 2021 USA RCT	Adults with overweight/obesity Age: 35-60 years N 21 (NE 10; TRE: 11) BMI: 25 – 34.9 kg/m <sup>2</sup>	<u>TRE</u> : consume all their calories between 12:00 p.m. and 8:00 p.m. each day vs <u>NE: no time restriction</u> (08 weeks)	Adherence Morning headaches
PUREZA <i>et al.</i> , 2020 BRAZIL	Women adults with obesity living in social vulnerability Age: 19 - 44 years	<u>HD +TRF</u> : to eat only during a 12-h period and fasted during the other 12 h, from the time of the last meal. <u>HD</u> : Composed of a diet with the same energy restriction as the TRF group but without	Hunger Adherence (Analogic visual)

RCT	N 58 (HD + TRF n 35; HD n 27) BMI: 32.25- 34.9 kg/m <sup>2</sup>	TRF (11,57 weeks: 81 days)	
TINSLEY <i>et al.</i> , 2019	Women adults	<u>CD</u> : instructed to consume breakfast as soon as possible after waking and to continue to eat at self-selected intervals throughout the remainder of the day.	Emotional eating
USA	Age: 18-30 years		Mood and Feelings
RCT	N 40 (TRF+HMB n 13; CD n 14; TRF n 13) BMI: NI	<u>TRF</u> : consume all calories between 1200 and 2000 h each day (08 weeks)	Uncontrolled Eating (Validated Questionnaires)

**Notes:** ADF (Alternate day fasting); BMI (Body Mass Index); CD (control diet); CER (continue energy restriction); DHGNA (non-alcoholic fatty liver disease); HD (hypoenergetic diet); HMB ( $\beta$ -hydroxy $\beta$ -methyl butyrate); IER (intermittent energy restriction); N (sample number); NE (Normal eating); NI (No information); RCT (Randomized Clinical Trial); TRE (Time-restricted eating); e-TRE (Early Time-restricted eating); late-TRE (Late time-restricted eating); TRF (Time-restricted feeding); VLDC (Very low caloric diet)

## **SUPPLEMENT 1**

### **Pubmed**

#1 "Fasting"[Mesh] OR "Time-restricted feeding" OR "Time restricted feeding" OR "Fasting" OR "Fasting, Intermittent" OR "Intermittent Fasting" OR "Hunger Strike" OR "Feeding, Time Restricted" OR "Time-restricted eating" OR "Time-restricted diet"

#2 "Circadian Rhythm"[Mesh] OR "Circadian Rhythms" OR "Rhythm, Circadian" OR "Rhythms, Circadian" OR "Twenty-Four Hour Rhythm" OR "Rhythm, Twenty-Four Hour" OR "Twenty Four Hour Rhythm" OR "Twenty-Four Hour Rhythms" OR "Nyctohemeral Rhythm" OR "Nyctohemeral Rhythms" OR "Nycthemeral Rhythm" OR "Nycthemeral Rhythms" OR "Diurnal Rhythm" OR "Diurnal Rhythms" OR "Rhythm, Diurnal" OR "Rhythms, Diurnal"

#3 "Overweight"[Mesh]

#4 "Obesity"[Mesh]

#5 "Obesity, Morbid"[Mesh] OR "Morbid Obesities" OR "Obesity, Severe" OR "Severe Obesity" OR "Morbid Obesity"

#6 "Obesity Management"[Mesh] OR "Management, Obesity" OR "Obesity Management Systems" OR "Obesity Management System"

#7 "Weight Loss"[Mesh] OR "loss, weight" OR "losses, weight" OR "weight losses" OR "weight reduction" OR "reduction, weight" OR "reductions, weight" OR "weight reductions"

#8 "Body Fat Distribution"[Mesh] OR "Distribution, Body Fat" OR "Fat Distribution, Body" OR "Body Fat Patterning" OR "Fat Patterning" OR "Body Patterning" OR "Body Fat"



#9 "Appetite Regulation"[Mesh] OR "Regulation, Appetite" OR "Appetite Regulations" OR "Regulations, Appetite" OR "Intake Regulations" OR "Food Regulations" OR "Food Intake" OR "Food Intake Regulation" OR "Regulation, Food Intake"

#10 "binge" OR "satiety"

#11 "Fatigue"[Mesh] OR "Lassitude"

#12 "adverse effects" [Subheading] OR "side effects"

#13 "Depression"[Mesh] OR "depressions" OR "Depressive Symptoms" OR "Depressive Symptom" OR "Symptom, Depressive" OR "Symptoms, Depressive" OR "Emotional Depression" OR "Depression, Emotional" OR "Depressions, Emotional" OR "Emotional Depressions"

#14 "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[Mesh] OR "Disorders of Initiating and Maintaining Sleep" OR "DIMS (Disorders of Initiating and Maintaining Sleep)" OR "Early Awakening" OR "Awakening, Early" OR "Nonorganic Insomnia" OR "Insomnia, Nonorganic" OR "Primary Insomnia" OR "Insomnia, Primary" OR "Transient Insomnia" OR "Insomnia, Transient" OR "Rebound Insomnia" OR "Insomnia, Rebound" OR "Secondary Insomnia" OR "Insomnia, Secondary" OR "Sleep Initiation Dysfunction" OR "Dysfunction, Sleep Initiation" OR "Dysfunctions, Sleep Initiation" OR "Sleep Initiation Dysfunctions" OR "Sleeplessness" OR "Insomnia Disorder" OR "Insomnia Disorders" OR "Insomnia" OR "Insomnias" OR "Chronic Insomnia" OR "Insomnia, Chronic" OR "Psychophysiological Insomnia" OR "Insomnia, Psychophysiological"

#15 "Mood Disorders"[Mesh] OR "Disorder, Mood" OR "Disorders, Mood" OR "Mood Disorder" OR "Affective Disorders" OR "Affective Disorder" OR "Disorder, Affective" OR "Disorders, Affective"

#16 "Headache"[Mesh] OR "Headaches" OR "Head Pain" OR "Head Pains" OR "Pain, Head" OR "Pains, Head" OR "Cephalodynia" OR "Cephalodynias" OR "Cranial Pain" OR

“Cranial Pains” OR “Pain, Cranial” OR “Pains, Cranial” OR “Cephalalgia” OR  
“Cephalalgias” OR “Cephalgia” OR “Cephalgias” OR “Generalized Headache” OR  
“Generalized Headaches” OR “Headache, Generalized” OR “Headaches, Generalized” OR  
“Ocular Headache” OR “Headache, Ocular” OR “Headaches, Ocular” OR “Ocular  
Headaches” OR “Orthostatic Headache” OR “Headache, Orthostatic” OR “Headaches,  
Orthostatic” OR “Orthostatic Headaches” OR “Vertex Headache” OR “Headache, Vertex”  
OR “Headaches, Vertex” OR “Vertex Headaches” OR “Retro-Ocular Headache” OR  
“Headache, Retro-Ocular” OR “Headaches, Retro-Ocular” OR “Retro Ocular Headache”  
OR “Retro-Ocular Headaches” OR “Sharp Headache” OR “Headache, Sharp” OR  
“Headaches, Sharp” OR “Sharp Headaches” OR “Throbbing Headache” OR “Headache,  
Throbbing” OR “Headaches, Throbbing” OR “Throbbing Headaches” OR “Unilateral  
Headache” OR “Headache, Unilateral” OR “Headaches, Unilateral” OR “Unilateral  
Headaches” OR “Hemicrania” OR “Bilateral Headache” OR “Bilateral Headaches” OR  
“Headache, Bilateral” OR “Headaches, Bilateral” OR “Periorbital Headache” OR  
“Headache, Periorbital” OR “Headaches, Periorbital” OR “Periorbital Headaches”

#17 "Fatigue Syndrome, Chronic"[Mesh] OR “Myalgic Encephalomyelitis” OR  
“Encephalomyelitis, Myalgic” OR “Chronic Fatigue Syndrome” OR “Chronic Fatigue  
Syndromes” OR “Fatigue Syndromes, Chronic” OR “Chronic Fatigue-Fibromyalgia  
Syndrome” OR “Chronic Fatigue Fibromyalgia Syndrome” OR “Chronic Fatigue-  
Fibromyalgia Syndromes” OR “Fatigue-Fibromyalgia Syndrome, Chronic” OR “Fatigue-  
Fibromyalgia Syndromes, Chronic” OR “Postviral Fatigue Syndrome” OR “Infectious  
Mononucleosis-Like Syndrome, Chronic” OR “Infectious Mononucleosis Like Syndrome,  
Chronic” OR “Royal Free Disease” OR “Chronic Fatigue and Immune Dysfunction  
Syndrome” OR “Chronic Fatigue Disorder” OR “Chronic Fatigue Disorders” OR “Fatigue  
Disorder, Chronic” OR “Fatigue Disorders, Chronic” OR “Systemic Exertion Intolerance

Disease” OR “Fatigue Syndrome, Postviral” OR “Fatigue Syndromes, Postviral” OR “Postviral Fatigue Syndromes”

#18 "Dizziness"[Mesh] OR “Dizzyness” OR “Orthostasis” OR “Lightheadedness” OR “Light-Headedness” OR “Light Headedness”

#19 "Mood Disorders"[Mesh] OR “Disorder, Mood” OR “Disorders, Mood” OR “Mood Disorder” OR “Affective Disorders” OR “Affective Disorder” OR “Disorder, Affective” OR “Disorders, Affective”

#20 "Irritable Mood"[Mesh] OR “Mood, irritable” OR “irritable moods” OR “moods, irritable”

Study design

#21 “randomized controlled trial” OR “controlled clinical trial” OR “comparative study” OR “clinical trial” OR “randomized” OR “placebo” OR “randomly” OR “trial” OR “groups” OR “randomized trial” OR “randomized controlled trial”[pt] OR “controlled clinical trial [pt]” OR “randomized”[tiab] OR “placebo”[tiab] OR “randomly” [tiab] OR “trials”[tiab] OR “groups”[tiab]

#22 #1 OR #2

#23 # 3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20

#24 #21 AND #22 AND #23

## **LILACS**

((MH:“Jejum” OR MH:“fasting” OR MH:“ayuno” OR MH:“F01.145.407.400” OR MH:“G07.203.650.240.587” OR MH:“G07.203.650.353.400” OR “Time-restricted feeding” OR “Time restricted feeding” OR “Fasting” OR “Fasting, Intermittent” OR “Intermittent Fasting” OR “Hunger Strike” OR “Feeding, Time Restricted” OR “Time-restricted eating”

OR "Time-restricted diet" OR MH:"Ritmo Circadiano" OR MH:"Circadian Rhythm" OR MH:"G07.180.562.190" OR "Circadian Rhythms" OR "Rhythm, Circadian" OR "Rhythms, Circadian" OR "Twenty-Four Hour Rhythm" OR "Rhythm, Twenty-Four Hour" OR "Twenty Four Hour Rhythm" OR "Twenty-Four Hour Rhythms" OR "Nyctohemeral Rhythm" OR "Nyctohemeral Rhythms" OR "Nycthemeral Rhythm" OR "Nycthemeral Rhythms" OR "Diurnal Rhythm" OR "Diurnal Rhythms" OR "Rhythm, Diurnal" OR "Rhythms, Diurnal") AND (MH:"Sobrepeso" OR MH:"Overweight" OR MH:"C23.888.144.699" OR MH:" E01.370.600.115.100.160.120.699" OR MH:"G07.100.100.160.120.699" OR MH:"Obesidade" OR MH:"Obesity" OR MH:"Obesidad" OR MH:"C18.654.726.500" OR MH:"C23.888.144.699.500" OR MH:"E01.370.600.115.100.160.120.699.500" OR MH:"G07.100.100.160.120.699.500" OR MH:"SP6.016.047" OR MH:"Obesidade M3rbida" OR MH:"Obesity, Morbid" OR MH:"Obesidad M3rbida" OR MH:"C18.654.726.500.700" OR MH:"C23.888.144.699.500.500"OR MH:"E01.370.600.115.100.160.120.699.500.500" OR MH:"G07.100.100.160.120.699.500.500" OR "Morbid Obesities" OR "Obesity, Severe" OR "Severe Obesity" OR "Morbid Obesity" OR MH:"Manejo da Obesidade" OR MH:"Obesity Management" OR MH:"Manejo de la Obesidad" OR MH:"E02.650" OR MH:"N02.421.726.407.579.650.500" OR MH:"N04.590.607.250" OR "Management, Obesity" OR "Obesity Management Systems" OR "Obesity Management System" OR MH:"Perda de Peso" OR MH:"Weight Loss" OR MH:"P3rdida de Peso" OR MH:"C23.888.144.243.963" OR MH:"G07.345.249.314.120.200.963" OR MH:"SP6.011.042.048.059" OR "loss, weight" OR "losses, weight" OR "weight losses" OR "weight reduction" OR "reduction, weight" OR "reductions, weight" OR "weight reductions" OR MH:"Distribui33o da Gordura Corporal" OR MH:"Body Fat Distribution" OR MH:"Distribuci33n de la Grasa Corporal" OR MH:"E01.370.600.115.100.062" OR

MH:"G02.111.130.134" OR MH:"G03.180.134" OR MH:"G07.100.049.134" OR "Distribution, Body Fat" OR "Fat Distribution, Body" OR "Body Fat Patterning" OR "Fat Patterning" OR "Body Patterning" OR "Body Fat" OR MH:"Regulação do Apetite" OR MH:"Appetite Regulation" OR MH:"Regulación del Apetito" OR MH:"G07.203.650.170" OR MH:"G07.203.650.390.070.290" OR MH:"G10.261.390.070.290" OR "Regulation, Appetite" OR "Appetite Regulations" OR "Regulations, Appetite" OR "Intake Regulations" OR "Food Regulations" OR "Food Intake" OR "Food Intake Regulation" OR "Regulation, Food Intake" OR "binge" OR "satiety" OR MH:"Fadiga" OR MH:"Fatigue" OR MH:"Fatiga" OR MH:"C23.888.369" OR MH:"SP4.046.457.733" OR "Lassitude" OR MH:"efeitos adversos" OR MH:"adverse effects" OR MH:"efectos adversos" OR MH:"Q45.020" OR MH:"Q60.020" OR "side effects" OR MH:"Depressão" OR MH:"Depression" OR MH:"Depresión" OR MH:"F01.145.126.350" OR "depressions" OR "Depressive Symptoms" OR "Depressive Symptom" OR "Symptom, Depressive" OR "Symptoms, Depressive" OR "Emotional Depression" OR "Depression, Emotional" OR "Depressions, Emotional" OR "Emotional Depressions" OR MH:"Distúrbios do Início e da Manutenção do Sono" OR MH:"Sleep Initiation and Maintenance Disorders" OR MH:"Transtornos del Inicio y del Mantenimiento del Sueño" OR MH:"C10.886.425.800.800" OR MH:"F03.870.400.800.800" OR "Disorders of Initiating and Maintaining Sleep" OR "DIMS (Disorders of Initiating and Maintaining Sleep)" OR "Early Awakening" OR "Awakening, Early" OR "Nonorganic Insomnia" OR "Insomnia, Nonorganic" OR "Primary Insomnia" OR "Insomnia, Primary" OR "Transient Insomnia" OR "Insomnia, Transient" OR "Rebound Insomnia" OR "Insomnia, Rebound" OR "Secondary Insomnia" OR "Insomnia, Secondary" OR "Sleep Initiation Dysfunction" OR "Dysfunction, Sleep Initiation" OR "Dysfunctions, Sleep Initiation" OR "Sleep Initiation Dysfunctions" OR "Sleeplessness" OR "Insomnia Disorder" OR "Insomnia Disorders" OR

“Insomnia” OR “Insomnias” OR “Chronic Insomnia” OR “Insomnia, Chronic” OR  
“Psychophysiological Insomnia” OR “Insomnia, Psychophysiological” OR  
MH:“Transtornos do Humor” OR MH:“Mood Disorders” OR MH:“Transtornos del  
Humor” OR MH:“F03.600” OR “Disorder, Mood” OR “Disorders, Mood” OR “Mood  
Disorder” OR “Affective Disorders” OR “Affective Disorder” OR “Disorder, Affective” OR  
“Disorders, Affective” OR MH:“Cefaleia” OR MH:“Headache” OR MH:“Cefalea” OR  
MH:“C23.888.592.612.441” OR “Headaches” OR “Head Pain” OR “Head Pains” OR “Pain,  
Head” OR “Pains, Head” OR “Cephalodynia” OR “Cephalodynias” OR “Cranial Pain” OR  
“Cranial Pains” OR “Pain, Cranial” OR “Pains, Cranial” OR “Cephalalgia” OR  
“Cephalalgias” OR “Cephalgia” OR “Cephalgias” OR “Generalized Headache” OR  
“Generalized Headaches” OR “Headache, Generalized” OR “Headaches, Generalized” OR  
“Ocular Headache” OR “Headache, Ocular” OR “Headaches, Ocular” OR “Ocular  
Headaches” OR “Orthostatic Headache” OR “Headache, Orthostatic” OR “Headaches,  
Orthostatic” OR “Orthostatic Headaches” OR “Vertex Headache” OR “Headache, Vertex”  
OR “Headaches, Vertex” OR “Vertex Headaches” OR “Retro-Ocular Headache” OR  
“Headache, Retro-Ocular” OR “Headaches, Retro-Ocular” OR “Retro Ocular Headache”  
OR “Retro-Ocular Headaches” OR “Sharp Headache” OR “Headache, Sharp” OR  
“Headaches, Sharp” OR “Sharp Headaches” OR “Throbbing Headache” OR “Headache,  
Throbbing” OR “Headaches, Throbbing” OR “Throbbing Headaches” OR “Unilateral  
Headache” OR “Headache, Unilateral” OR “Headaches, Unilateral” OR “Unilateral  
Headaches” OR “Hemicrania” OR “Bilateral Headache” OR “Bilateral Headaches” OR  
“Headache, Bilateral” OR “Headaches, Bilateral” OR “Periorbital Headache” OR  
“Headache, Periorbital” OR “Headaches, Periorbital” OR “Periorbital Headaches” OR  
MH:“Síndrome de Fadiga Crônica” OR MH:“Fatigue Syndrome, Chronic” OR  
MH:“Síndrome de Fatiga Crônica” OR MH:“C01.925.330” OR MH:“C05.651.310” OR

MH: C10.228.440.600” MH:“C10.668.364” OR “Myalgic Encephalomyelitis” OR “Encephalomyelitis, Myalgic” OR “Chronic Fatigue Syndrome” OR “Chronic Fatigue Syndromes” OR “Fatigue Syndromes, Chronic” OR “Chronic Fatigue-Fibromyalgia Syndrome” OR “Chronic Fatigue Fibromyalgia Syndrome” OR “Chronic Fatigue-Fibromyalgia Syndromes” OR “Fatigue-Fibromyalgia Syndrome, Chronic” OR “Fatigue-Fibromyalgia Syndromes, Chronic” OR “Postviral Fatigue Syndrome” OR “Infectious Mononucleosis-Like Syndrome, Chronic” OR “Infectious Mononucleosis Like Syndrome, Chronic” OR “Royal Free Disease” OR “Chronic Fatigue and Immune Dysfunction Syndrome” OR “Chronic Fatigue Disorder” OR “Chronic Fatigue Disorders” OR “Fatigue Disorder, Chronic” OR “Fatigue Disorders, Chronic” OR “Systemic Exertion Intolerance Disease” OR “Fatigue Syndrome, Postviral” OR “Fatigue Syndromes, Postviral” OR “Postviral Fatigue Syndromes” OR MH:“Tontura” OR MH:“Dizziness” OR MH:“Mareo” OR MH:“C23.888.592.763.237” OR “Dizzyness” OR “Orthostasis” OR “Lightheadedness” OR “Light-Headedness” OR “Light Headedness” OR MH:“Transtornos do Humor” OR MH:“Mood Disorders” MH:“Transtornos del Humor” OR MH:“F03.600” OR “Disorder, Mood” OR “Disorders, Mood” OR “Mood Disorder” OR “Affective Disorders” OR “Affective Disorder” OR “Disorder, Affective” OR “Disorders, Affective” OR MH:“Humor Irritável” OR MH:“Irritable Mood” MH:“Genio Irritable” OR MH:“F01.470.047.110”OR “Mood, irritable” OR “irritable moods” OR “moods, irritable”) AND ((PT:"randomized controlled trial" OR PT:"controlled clinical trial" OR PT:"multicenter study" OR MH:"randomized controlled trials as topic" OR MH:"controlled clinical trials as topic" OR MH:"multicenter studies as topic" OR MH:"random allocation" OR MH:"double-blind method" OR MH:"single-blind method") OR ((ensaio\$ OR ensayo\$ OR trial\$) AND (azar OR acaso OR placebo OR control\$ OR aleat\$ OR random\$ OR enmascarado\$ OR

simpleciego OR ((simple\$ OR single OR duplo\$ OR doble\$ OR double\$) AND (cego OR ciego OR blind OR mask))) AND clinic\$)))

### **Cochrane Library**

#1 MeSH descriptor: [Fasting] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Circadian Rhythm] explode all trees

#3 MeSH descriptor: [Overweight] explode all trees

#4 MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees

#5 (Obesity, Morbid) OR (Morbid Obesities) OR (Obesity, Severe) OR (Severe Obesity)  
OR (Morbid Obesity)

#6 MeSH descriptor: [Obesity Management] explode all trees

#7 MeSH descriptor: [Weight Loss] explode all trees

#8 MeSH descriptor: [Body Fat Distribution] explode all trees

#9 MeSH descriptor: [Appetite Regulation] explode all trees

#10 "MeSH descriptor: [Binge-Eating Disorder] explode all trees

#11 (society)

#12 MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees

#13 MeSH descriptor: [Long Term Adverse Effects] explode all trees

#14 MeSH descriptor: [Depression] explode all trees

#15 (Sleep Initiation and Maintenance Disorders) OR (Disorders of Initiating and Maintaining Sleep) OR (DIMS (Disorders of Initiating and Maintaining Sleep)) OR (Early Awakening) OR (Awakening, Early) OR (Nonorganic Insomnia) OR (Insomnia, Nonorganic) OR (Primary Insomnia) OR (Insomnia, Primary) OR (Transient Insomnia) OR (Insomnia, Transient) OR (Rebound Insomnia) OR (Insomnia, Rebound) OR (Secondary Insomnia) OR (Insomnia, Secondary) OR (Sleep Initiation Dysfunction) OR (Dysfunction, Sleep Initiation) OR (Dysfunctions, Sleep Initiation) OR (Sleep Initiation Dysfunctions) OR



(Sleeplessness) OR (Insomnia Disorder) OR (Insomnia Disorders) OR (Insomnia) OR (Insomnias) OR (Chronic Insomnia) OR (Insomnia, Chronic) OR (Psychophysiological Insomnia) OR (Insomnia, Psychophysiological)

#16 MeSH descriptor: [Mood Disorders] explode all trees

#17 MeSH descriptor: [Headache] explode all trees

# 18 MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees

#19 "Dizziness"[Mesh] OR "Dizzyness" OR "Orthostasis" OR "Lightheadedness" OR "Light-Headedness" OR "Light Headedness"

#20 MeSH descriptor: [Dizziness] explode all trees

# 21 MeSH descriptor: [Irritable Mood] explode all trees

Study design

Randomized control trial

#22 #1 OR #2

#23 # 3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR

#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21

#24 #23 AND #24

Embase

#1 'fasting'/exp OR 'food abstinence' ‘

#2 'circadian rhythm'/exp OR 'circadian clock' OR 'circadian clocks' OR 'circadian cycle' OR 'circadian fluctuation' OR 'circadian periodicity' OR 'circadian rhythmicity' OR 'circadian variation' OR 'day night rhythm' OR 'diurnal cycle' OR 'diurnal fluctuation' OR 'diurnal pattern' OR 'diurnal rhythm' OR 'diurnal rhythmicity' OR 'diurnal variation' OR 'nyctohemeral' OR 'rhythm, circadian'

#3 'obesity'/exp OR 'adipose tissue hyperplasia' OR 'adipositas' OR 'adiposity' OR 'alimentary obesity' OR 'body weight, excess' OR 'corpulency' OR 'fat overload syndrome' OR 'nutritional obesity' OR 'obesitas' OR 'overweight'

#4 'morbid obesity'/exp OR 'obesity, morbid'

#5 'obesity management'/exp OR 'management of obesity'

#6 "'body weight loss'/exp OR 'body weight decrease' OR 'body weight reduction' OR 'weight decrease' OR 'weight losing' OR 'weight loss' OR 'weight reducing' OR 'weight reduction' OR 'weight watching'

#7 'body fat distribution'/exp OR 'adipose tissue distribution' OR 'fat tissue distribution' OR 'fatty tissue distribution' OR 'subcutaneous fat distribution' OR 'visceral fat distribution'

#8 'food intake'/exp OR 'appetite regulation' OR 'feed intake' OR 'feeding methods' OR 'food consumption' OR 'food ingestion' OR 'food intake regulation' OR 'food uptake' OR 'meal ingestion' OR 'regulation, appetite'

#9 'binge eating disorder'/exp OR 'binge eating'/exp OR 'binge eating syndrome' OR 'binge overeating' OR 'binge-eating disorder' OR 'night eating syndrome' OR 'overeating, binge'

#10 'satiety'

#11 'fatigue'/exp OR 'tiredness'

#12 'adverse event'/exp OR 'adverse effect' OR 'adverse effects' OR 'adverse events' OR 'adverse reaction'

#13 'depression'/exp OR 'central depression' OR 'clinical depression' OR 'depressive disease' OR 'depressive disorder' OR 'depressive episode' OR 'depressive illness' OR 'depressive personality disorder' OR 'depressive state' OR 'depressive symptom' OR 'depressive syndrome' OR 'mental depression' OR 'parental depression'

#14 'insomnia'/exp OR 'agrypnia' OR 'hyposomnia' OR 'sleep initiation and maintenance disorders' OR 'sleeplessness'

#15 'mood disorder'/exp OR 'affective disorder' OR 'affective disorders' OR 'affective disturbance' OR 'affective illness' OR 'mood disorders' OR 'mood disturbance' OR 'mood disturbances'

#16 'headache'/exp OR 'allergic cephalgia' OR 'allergic headache' OR 'cephalalgia' OR 'cephalalgias' OR 'cephalea' OR 'cephalgia' OR 'cephalgias' OR 'cerebral pain' OR 'cranialgia' OR 'head ache' OR 'headaches'

# 17 'chronic fatigue syndrome'/exp OR 'Akureyri disease' OR 'benign myalgic encephalomyelitis' OR 'chronic fatigue' OR 'chronic fatigue and immune dysfunction syndrome' OR 'encephalomyelitis' OR 'myalgic' OR 'epidemic neuromyasthenia' OR 'fatigue syndrome' OR 'fatigue syndrome, chronic' OR 'Iceland disease' OR 'myalgic encephalomyelitis' OR 'royal free disease' OR 'syndrome of chronic fatigue' OR 'syndrome, chronic fatigue' OR 'systemic exertion intolerance disease' OR 'Yuppie flu'

#18 'dizziness'/exp OR 'giddiness' OR 'light headedness' OR 'lightheadedness'

#19 'mood disorder'/exp OR 'affective disorder' OR 'affective disorders' OR 'affective disturbance' OR 'affective illness' OR 'mood disorders' OR 'mood disturbance' OR 'mood disturbances'

# 20 'irritability'/exp OR 'irritable mood'

Study design

Randomized control trial

#21 #1 OR #2

#22 # 3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20

#23 #21 AND #22

## 6. REFERÊNCIAS (FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA)

ABDALLA, M M I. Central and peripheral control of food intake. **Endocrine Regulations**, [s. l.], v. 51, n. 1, p. 52–70, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/enr-2017-0006>

ABDELLATIF, Mahmoud *et al.* Autophagy in cardiovascular health and disease. *In*: [S. l.: s. n.], 2020. p. 87–106. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.04.022>.

ABESO. **Mapa da Obesidade**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>  
Acesso em: 14 fev. 2023.

ABIZAIID, Alfonso; HORVATH, Tamas L. Ghrelin and the central regulation of feeding and energy balance. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 16, n. Suppl 3, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.105580>

ALI, M.M. **The Holy Qur-an. King Fahd Complex for Holy Quran Printing**. Medina -Saudi Arabia: Wordsworth Editions, 2011.

ALZOGHAIBI, Mohammed A *et al.* Diurnal Intermittent Fasting during Ramadan: The Effects on Leptin and Ghrelin Levels. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. e92214, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092214>.

ANTON, Stephen D *et al.* The Effects of Time Restricted Feeding on Overweight, Older Adults: A Pilot Study. **Nutrients**, [s. l.], v. 11, n. 7, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11071500>

BEAULIEU, Kristine *et al.* Matched Weight Loss Through Intermittent or Continuous Energy Restriction Does Not Lead To Compensatory Increases in Appetite and Eating Behavior in a Randomized Controlled Trial in Women with

Overweight and Obesity. **The Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 150, n. 3, p. 623–633, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/nxz296>

BEAULIEU, Kristine; BLUNDELL, John. The Psychobiology of Hunger – A Scientific Perspective. **Topoi**, UK, v. 40, n. 3, p. 565–574, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11245-020-09724-z>

BOWEN, Jane *et al.* Randomized Trial of a High Protein, Partial Meal Replacement Program with or without Alternate Day Fasting: Similar Effects on Weight Loss, Retention Status, Nutritional, Metabolic, and Behavioral Outcomes. [S. l.: s. n.], 2018. Disponível em: doi: <https://doi.org/10.3390/nu10091145>

BRAZIL. **Promoção da Saúde e da Alimentação Adequada e Saudável. Excesso de peso e obesidade**. Brasília, 2020. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/ape/promocaosaude/excesso>. Acesso em: 5 fev. 2023.

BUIJS, Ruud M; KALSBECK, Andries. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 2, n. 7, p. 521–526, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/35081582>

CANUTO, Raquel; GARCEZ, Anderson S; OLINTO, Maria T A. Metabolic syndrome and shift work: A systematic review. **Sleep Medicine Reviews**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 425–431, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.10.004>

CHAIR, Sek Ying *et al.* Intermittent Fasting in Weight Loss and Cardiometabolic Risk Reduction: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Nursing Research**, [s. l.], v. 30, n. 1, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/jnr.0000000000000469>

CHAIX, Amandine *et al.* Time-Restricted Eating to Prevent and Manage Chronic Metabolic Diseases. **Annual Review of Nutrition**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 291–315, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124320>

CHOW, Lisa S *et al.* Time-Restricted Eating Effects on Body Composition and Metabolic Measures in Humans who are Overweight: A Feasibility Study. **Obesity**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 860–869, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/oby.22756>

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**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 366-378.e3, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.018>

DANSINGER, Michael L *et al.* Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for Weight Loss and Heart Disease Risk ReductionA Randomized Trial. **JAMA**, [s. l.], v. 293, n. 1, p. 43–53, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.293.1.43>

DE CABO, Rafael; MATTSON, Mark P. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 381, n. 26, p. 2541–2551, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1905136>

EKMEKCIOGLU, C; TOUITOU, Y. Chronobiological aspects of food intake and metabolism and their relevance on energy balance and weight regulation. **Obesity Reviews**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 14–25, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00716.x>.

FERNANDO, Hamish A *et al.* **Effect of Ramadan Fasting on Weight and Body Composition in Healthy Non-Athlete Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis.** [S. l.: s. n.], 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11020478>

FROY, Oren. Metabolism and Circadian Rhythms—Implications for Obesity. **Endocrine Reviews**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 1–24, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0014>

FUDLA, Hadiyati; MUDJIHARTINI, Ninik; KHUSUN, Helda. Effect of four weeks of 5:2 intermittent fasting on energy intake and body mass index among obese male students aged 18-25. **Obesity Medicine**, [s. l.], v. 25, p. 100353, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2021.100353>

GABEL, Kelsey *et al.* Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. **Nutrition and Healthy Aging**, [s. l.], v. 4, p. 345–353, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/NHA-170036>

GALGANI, Jose E; MORO, Cedric; RAVUSSIN, Eric. Metabolic flexibility and insulin resistance. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 295, n. 5, p. E1009–E1017, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90558.2008>

GARAULET, M *et al.* Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. **International Journal of Obesity**, [s. l.], v. 37, n. 4, p. 604–611, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.229>

GARAULET, Marta; MADRID, Juan Antonio. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 62, n. 9–10, p. 967–978, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/NHA-170036>

GBD. **Global Burden of Disease Study 2019**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/global-burden-disease-study-2019-gbd-2019-reference-life-table>. Acesso em: 25 abr. 2023.

GERSTEIN, Dana E *et al.* Clarifying concepts about macronutrients' effects on satiation and satiety. **Journal of the American Dietetic Association**, [s. l.], v. 104, n. 7, p. 1151–1153, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.04.027>

GILL, Shubhroz; PANDA, Satchidananda. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 789–798, 2015. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.005>

HAJEK, Peter *et al.* A randomised controlled trial of the 5:2 diet. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 16, n. 11, p. e0258853, 2021. Disponível em <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258853>

HALL, John E *et al.* Obesity-Induced Hypertension. **Circulation Research**, [s. l.], v. 116, n. 6, p. 991–1006, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305697>

HATORI, Megumi *et al.* Time-Restricted Feeding without Reducing Caloric Intake Prevents Metabolic Diseases in Mice Fed a High-Fat Diet. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 848–860, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.019>

IBGE. **Pesquisa do IBGE mostra aumento da Obesidade entre adultos** [S. l.], 2020. Disponível em: Pesquisa <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/10/pesquisa-do-ibge-mostra-aumento-da-obesidade-entre-adultos> . Acesso em: 15 fev. 2023.

ISENMANN, Eduard; DISSEMOND, Joshua; GEISLER, Stephan. **The Effects of a Macronutrient-Based Diet and Time-Restricted Feeding (16:8) on Body Composition in Physically Active Individuals—A 14-Week Randomised Controlled Trial.** [S. l.: s. n.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13093122>

JAKUBOWICZ, Daniela *et al.* Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. **Clinical Science**, [s. l.], v. 125, n. 9, p. 423–432, 2013. Disponível em:



<https://doi.org/10.1042/CS20130071>

JÉQUIER, Eric; TAPPY, Luc. Regulation of Body Weight in Humans. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 79, n. 2, p. 451–480, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.2.451>

JUNG, Heeja *et al.* **Association between Dietary Habits, Shift Work, and the Metabolic Syndrome: The Korea Nurses' Health Study**. [s. l.], v. 17, n. 20, 2020. Disponível em <https://doi.org/10.3390/ijerph17207697>

KOIKE, Nobuya *et al.* Transcriptional Architecture and Chromatin Landscape of the Core Circadian Clock in Mammals. **Science**, [s. l.], v. 338, n. 6105, p. 349–354, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1226339>

KOLACZYNSKI, Jerzy W *et al.* Responses of Leptin to Short-Term Fasting and Refeeding in Humans: A Link With Ketogenesis but Not Ketones Themselves. **Diabetes**, [s. l.], v. 45, n. 11, p. 1511–1515, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diab.45.11.1511>

KOTARSKY, Christopher J *et al.* Time-restricted eating and concurrent exercise training reduces fat mass and increases lean mass in overweight and obese adults. **Physiological Reports**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. e14868, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.14814/phy2.14868>

KROEGER, Cynthia M *et al.* Eating behavior traits of successful weight losers during 12 months of alternate-day fasting: An exploratory analysis of a randomized controlled trial. **Nutrition and Health**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 5–10, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0260106017753487>

KUCUK, Bahar; BERG, Rigmor C. Alternate day fasting on subjective feelings of appetite and body weight for adults with overweight or obesity: a systematic review. **Journal of Nutritional Science**, [s. l.], v. 11, p. e94, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/jns.2022.90>

LAFERRÈRE, Blandine; PANDA, Satchidananda. Calorie and Time Restriction in Weight Loss. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 386, n. 16, p. 1572–1573, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2202821>

LEAK, Rehana K; MOORE, Robert Y. Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons. **Journal of Comparative Neurology**, [s. l.], v. 433, n. 3, p. 312–334, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cne.1142>

LECHEMINANT, James D *et al.* Restricting night-time eating reduces daily energy intake in healthy young men : a short-term cross-over study. [s. l.], p. 2108–2113, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114513001359>

LESSAN, Nader; ALI, Tomader. **Energy Metabolism and Intermittent Fasting: The Ramadan Perspective**. [S. l.: s. n.], 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11051192>

LI, Min-Dian. Clock-modulated checkpoints in time-restricted eating. **Trends in molecular medicine**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 25–35, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.10.006>

LONGO, Valter D.; PANDA, Satchidananda. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 1048–1059, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.001>

MARTENS, Christopher R *et al.* Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults. **GeroScience**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 667–686, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00156-6>

MARTINS, Catia *et al.* Association Between Ketosis and Changes in Appetite Markers with Weight Loss Following a Very Low-Energy Diet. **Obesity**, [s. l.], v.

28, n. 12, p. 2331–2338, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/oby.23011>

MISTLBERGER, Ralph E. Food-anticipatory circadian rhythms: concepts and methods. **European Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 30, n. 9, p. 1718–1729, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06965.x>.

MOHAWK, Jennifer A.; TAKAHASHI, Joseph S. Cell autonomy and synchrony of suprachiasmatic nucleus circadian oscillators. **Trends in Neurosciences**, [s. l.], v. 34, n. 7, p. 349–358, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.05.003>

MOORE, Robert Y; EICHLER, Victor B. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. **Brain Research**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 201–206, 1972. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90054-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90054-6)

MORO, Tatiana *et al.* Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. **Journal of Translational Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 290, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1044-0>

OIKE, Hideaki *et al.* Time-fixed feeding prevents obesity induced by chronic advances of light/dark cycles in mouse models of jet-lag/shift work. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 465, n. 3, p. 556–561, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.08.059>

OPAS. **Dia Mundial da Obesidade 2022: acelerar ação para acabar com a obesidade**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade>  
Acesso em: 14 fev. 2023.

PARR, Evelyn B *et al.* **A Delayed Morning and Earlier Evening Time-**

**Restricted Feeding Protocol for Improving Glycemic Control and Dietary Adherence in Men with Overweight/Obesity: A Randomized Controlled Trial.** [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12020505>

PARTCH, Carrie L.; GREEN, Carla B.; TAKAHASHI, Joseph S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. **Trends in Cell Biology**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 90–99, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.002>

PERNA, Simone *et al.* Two, Six, and Twelve-Month Dropout Rate and Predictor Factors After a Multidisciplinary Residential Program for Obesity Treatment. A Prospective Cohort Study. **Frontiers in Nutrition**, [s. l.], v. 9, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.851802>

PEZUK, Pinar *et al.* Circadian Organization Is Governed by Extra-SCN Pacemakers. **Journal of Biological Rhythms**, [s. l.], v. 25, n. 6, p. 432–441, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0748730410385204>

QUIST, Jonas S *et al.* Protocol for a single-centre, parallel-group, randomised, controlled, superiority trial on the effects of time-restricted eating on body weight, behaviour and metabolism in individuals at high risk of type 2 diabetes: the REstricted Eating Time (RESET) st. **BMJ Open**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. e037166, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037166>

RANDLE, P.J. *et al.* THE GLUCOSE FATTY-ACID CYCLE ITS ROLE IN INSULIN SENSITIVITY AND THE METABOLIC DISTURBANCES OF DIABETES MELLITUS. **The Lancet**, [s. l.], v. 281, n. 7285, p. 785–789, 1963. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(63\)91500-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(63)91500-9)

RUIZ-LOZANO, T *et al.* Timing of food intake is associated with weight loss evolution in severe obese patients after bariatric surgery. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 1308–1314, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.02.007>

SALGADO-DELGADO, Roberto *et al.* Food Intake during the Normal Activity Phase Prevents Obesity and Circadian Desynchrony in a Rat Model of Night Work. **Endocrinology**, [s. l.], v. 151, n. 3, p. 1019–1029, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2009-0864>

SEIMON, Radhika V *et al.* Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. **Molecular and Cellular Endocrinology**, [s. l.], v. 418, p. 153–172, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.014>

SONG, Dae-Kyu; KIM, Yong-Woon. Beneficial effects of intermittent fasting: a narrative review. **Journal of Yeungnam Medical Science**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 4–11, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.12701/jyms.2022.00010>

STEGER, Felicia L *et al.* Early time-restricted eating affects weight, metabolic health, mood, and sleep in adherent completers: A secondary analysis. **Obesity**, [s. l.], v. 31, n. S1, p. 96–107, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/oby.23614>

STEPHAN, F. K. The "Other" Circadian System: Food as a Zeitgeber. **Journal of Biological Rhythms**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 284–292, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/074873002129002591>

STUBBS, R. J. *et al.* The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. **British Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 84, n. 4, p. 405–415, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114500001719>

SUTTON, Elizabeth F. *et al.* Clinical and Translational Report Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity , Blood Pressure , and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes Clinical and Translational Report Early Time-Restricted Feeding Improves. **Cell Metabolism**,

[s. l.], v. 27, n. 6, p. 1212-1221.e3, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>

SUZUKI, Keisuke *et al.* The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. **Endocrine journal**, [s. l.], v. 57, n. 5, p. 359–372, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1507/endocrj.K10E-077>

TACAD, Debra K M *et al.* Satiety Associated with Calorie Restriction and Time-Restricted Feeding: Peripheral Hormones. **Advances in Nutrition**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 792–820, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/advances/nmac014>

TAKAHASHI, Joseph S *et al.* The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. **Nature Reviews Genetics**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 764–775, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg2430>

TEIXEIRA, Gabriela, P.; MOTA, Maria; CRISPIM, Cibele A. Eveningness is associated with skipping breakfast and poor nutritional intake in Brazilian undergraduate students. **Chronobiology International**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 358–367, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1407778>

TINSLEY, Grant M *et al.* Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. **European Journal of Sport Science**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 200–207, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1223173>

TINSLEY, Grant M *et al.* Time-restricted feeding plus resistance training in active females: a randomized trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 110, n. 3, p. 628–640, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz126>

TREPANOWSKI, John F. *et al.* Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines:

Secondary analysis of a randomized controlled trial. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 1871–1878, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.018>

VARADY, Krista A *et al.* Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. **Nutrition Journal**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 146, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-146>

VARADY, Krista A *et al.* Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 309–321, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00638-x>

VARADY, Krista A *et al.* Determinants of weight loss success with alternate day fasting. **Obesity research & clinical practice**, Netherlands, v. 10, n. 4, p. 476–480, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.08.020>

VASIM, Izzah; MAJEED, Chaudry N; DEBOER, Mark D. **Intermittent Fasting and Metabolic Health**. [S. l.: s. n.], 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu14030631>

WEHRENS, Sophie M.T. *et al.* Meal Timing Regulates the Human Circadian System. **Current Biology**, [s. l.], v. 27, n. 12, p. 1768-1775.e3, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.04.059>

WHO. **Obesity**. [S. l.], 2023. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1/](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1/) . Acesso em: 9 mar. 2023.

WILKINSON, Michael J. *et al.* Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 92-104.e5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.004>

WILLIAMSON, Donald A; BRAY, George A; RYAN, Donna H. Is 5% weight loss a satisfactory criterion to define clinically significant weight loss?. **Obesity**, [s. l.], v. 23, n. 12, p. 2319–2320, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/oby.21358>

WITJAKSONO, Fiastuti; PRAFIANTINI, Erfi; RAHMAWATI, Anni. Effect of intermittent fasting 5:2 on body composition and nutritional intake among employees with obesity in Jakarta: a randomized clinical trial. **BMC Research Notes**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 323, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06209-7>

YACKOBOVITCH-GAVAN, M *et al.* Factors associated with dropout in a group weight-loss programme: a longitudinal investigation. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, [s. l.], v. 28, n. s2, p. 33–40, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jhn.12220>

YEOH, Ester C K *et al.* Fasting during Ramadan and Associated Changes in Glycaemia, Caloric Intake and Body Composition with Gender Differences in Singapore. **Annals of the Academy of Medicine, Singapore**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 202–206, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.V44N6p202>

YUMUK, V *et al.* European Guidelines for Obesity Management in Adults. **Obesity Facts**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 402–424, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000442721>

ZANCHI, Davide *et al.* The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety: A systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 80, p. 457–475, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.013>

ZARRINPAR, Amir *et al.* Diet and Feeding Pattern Affect the Diurnal Dynamics of the Gut Microbiome. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 1006–1017, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.11.008>



ZHANG, Zhihui; SHUI, Guanghou; LI, Min-Dian. Time to eat reveals the hierarchy of peripheral clocks. **Trends in cell biology**, [s. l.], v. 31, n. 11, p. 869–872, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2021.08.003>