



EFEITOS DO JEJUM INTERMITENTE NO COMPORTAMENTO DE RATAS OBESAS DE MEIA IDADE SUBMETIDAS AO CONSUMO DE DIETA HIPERLIPÍDICA ¹

**Welerson Roberto Dos Reis², Bruna Endl Bilibio³, Anna Karolina Kretschmann
Florencio de Souza Bagetti⁴, Júlia Fursel⁵, Mardhjorie Seidler⁶, Thiago Gomes Heck⁷**

¹ Pesquisa Institucional desenvolvida no Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF) da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI).

² Estudante do curso de Medicina da UNIJUI. Bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica, financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - PIBIC/CNPq.

³ Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (UNICRUZ/UNIJUI).

⁴ Estudante do curso de Medicina da UNIJUI. Bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica, financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul - PROBIC/FAPERGS

⁵ Estudante do curso de Medicina da UNIJUI.

⁶ Estudante do curso de Enfermagem da UNIJUI.

⁷ Professor do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS/UNICRUZ/UNIJUI) e Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional (PPGMMC); e-mail: thiago.heck@unijui.edu.br.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo (World Health Organization, 2022). A longo prazo, pode predispor a comorbidades, como diabetes mellitus (Klein *et al.*, 2022), doenças cardiovasculares (Powell-Wiley, 2021) e transtornos mentais, como a depressão e ansiedade (Fulton, 2022).

No envelhecimento feminino, a obesidade ocorre devido a uma complexa relação entre a redução da taxa metabólica basal (Al-Safi, Polotsky, 2015) e mudanças na composição corporal e alterações hormonais (Davis *et al.*, 2012), que podem ser um fator de risco para o desenvolvimento de transtornos de humor e ansiedade (Blümel, 2019). Nesse sentido, a redução do peso corporal associada à adoção de um estilo de vida saudável é fundamental para promover a saúde e o bem-estar dessas mulheres (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2019). Por conta disso, ferramentas terapêuticas que visam melhorar o manejo da obesidade e suas repercussões, como o Jejum Intermitente (JI), estão sendo estudadas (Patterson *et al.*, 2015).

Entre as modalidades de JI, o Jejum Intermitente de Dias Alternados (JDA) e a Alimentação com Restrição de Tempo (ART) são os protocolos mais populares e consistem a

alternância entre o consumo livre e abstinência total de alimentos e bebidas calóricas durante 24 horas, no caso do JDA e, de 8 horas, no caso do ART (Patterson *et al.*, 2015).

Evidências sugerem efeitos positivos do JI na redução dos sintomas da ansiedade e de comportamentos do tipo depressivo (Elesawy *et al.*, 2021). Porém, frente ao envelhecimento feminino, essas são escassas e demonstram controvérsias sobre os efeitos desses protocolos em comportamentos típicos desses transtornos (Seidler, Barrow, 2022). Por isso, o objetivo deste trabalho foi verificar se o JI é capaz de modificar comportamentos relacionados à atividade ansiosa e depressiva de ratas *Wistar* obesas de meia idade.

METODOLOGIA

Foram utilizadas 23 ratas *Wistar* fêmeas, com 15 meses de idade, provenientes do biotério da UNIJUÍ, alojadas em condições adequadas e livre acesso à água (CEUA n° 013/2018). O período experimental durou 16 semanas. Na primeira etapa (0-8ª semana), os animais foram divididos em dois grupos: acesso à ração padrão para animais de laboratório (CONT, n=5) e grupo com acesso a dieta hiperlipídica (DHL, n=18), contendo 58,3% de gorduras, 24,5 % de carboidratos e 17,2% de proteínas.

Na segunda etapa (9ª-16ª semana) o grupo DHL foi subdivididos em três grupos: dieta Hiperlipídica *ad libitum* (DHL, n=5); Jejum de Dias Alternados (JDA, n=8), que consistia em jejuns de 24 horas, seguido por livre acesso a DHL por 24 horas, de forma alternada, e; Alimentação com Restrição de Tempo (ART, n=5), que consistia em jejuns de 14 horas, seguido por livre acesso a DHL por 10 horas, diariamente.

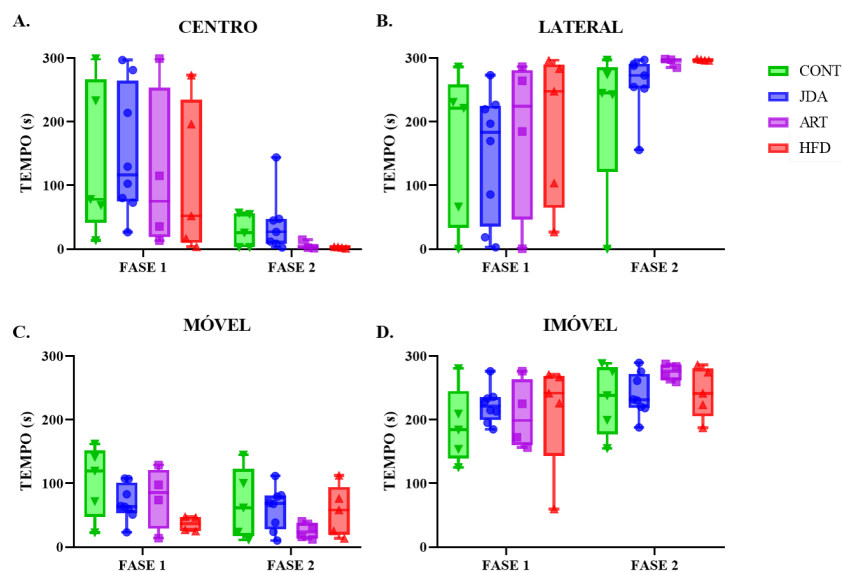
Para a análise do comportamento foram realizados o teste de campo aberto (TCA) e de nado forçado (TNF). O teste de TCA (Hall, Calvin, 1941), consiste na observação da livre exploração animal em espaço aberto com o perímetro central e lateral em equipamento 60x40cm (largura/altura), com chão dividido em 25 quadrantes (12x12 cm cada um). Para o teste de nado forçado (Porsolt *et al.*, 1979), que baseia-se na observação das tentativas de escapar da água, utilizou-se de um tubo plástico cilíndrico (25x51cm) preenchido com 30cm de água (25±1°C) (Funchal, Dani, 2014). TOs dados foram testados quanto à normalidade e todos os animais passaram por um período de adaptação 24 horas antes da avaliação, sendo de 5 minutos no CA e 15 minutos no TNF. O comportamento (5 minutos) foi analisado (*software Plus MZ*) em vídeo *mp4* por três avaliadores cegados, que registraram

os tempos acumulados no perímetro lateral, central mobilidade e imobilidade. Foi realizado um teste de confiabilidade interavaliadores (*software* SPSS V.22), o coeficiente de correlação interclasse (CCI) e definido valor mínimo de 0,75. , (Shapiro-Wilk) e foram retirados os dados *outliers* para então análise de variância de duas vias (ANOVA) seguido do pós-teste de Tukey, $P < 0,05$. (*GraphPad*, v. 8.0.1.). Os resultados foram expressos em *boxplot* representando a mediana \pm mín/máx.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em nosso estudo, embora o tempo do estudo (análise do comportamento na fase 2 vs. fase 1) tenha contribuído para a mudança da permanência dos animais no centro (**Fig 1 A**) ($P < 0,01$), na lateral (**Fig 1 B**) ($P = 0,005$) e na mobilidade dos mesmos (**Fig 1 C**) ($P > 0,01$), não foi verificada alteração em nenhum dos parâmetros avaliados quando realizada a comparação entre grupos, tanto na fase 1 como na fase 2 (**Fig. 1 A-B**) ($P > 0,05$). Estes resultados sugerem que o consumo de DHL e o JI não modificam esses indicadores de ansiedade, assim como foi relatado por Carteri *et al.* (2021), em que camundongos machos que realizaram um protocolo de JI também não modificaram o seu comportamento exploratório no TCA apesar de apresentarem uma redução no comportamento ansioso em outros aspectos avaliados.

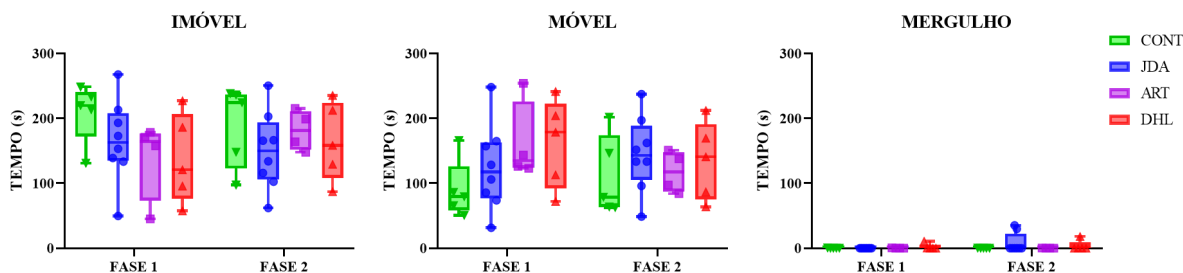
Figura 1. Efeitos dos protocolos alimentares no tempo acumulado de permanência na zona central, lateral em mobilidade e imobilidade no teste de TCA em ratas *Wistar*.



Fonte: elaborado pelos autores (2023)

Diferentemente do TCA, o tempo não modificou o comportamento dos animais (**Fig. 2 A-C**) ($P>0,05$) e, na comparação dos parâmetros avaliados entre os grupos experimentais da fase 1 e 2, também não houve diferenças entre os grupos (**Fig. 2 A-C**) ($P>0,05$). Em outro estudo (Lavin *et al.*, 2011), com camundongos machos também foi observado que os efeitos do JI não foram capazes de modificar os parâmetros do TNF. Já para Lloyd, Reyes (2020) a DHL pode alterar o comportamento animal no TNF, bem como as variáveis experimentais (tipo, comprimento e início da dieta, idade e tipo de animal) podem afetar esses resultados, o que justifica a inconsistência na literatura acerca dos efeitos do JI. Em nossos resultados, o JDA e o ART não foram capazes de modificar nenhum dos parâmetros avaliados no TNF.

Figura 2. Efeitos dos protocolos alimentares no tempo acumulado de permanência em mobilidade, imobilidade e mergulho do teste de TNF em ratas *Wistar*.



Fonte: elaborado pelos autores (2023)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, os nossos achados sugerem que os protocolos de DHL, assim como de JDA e ART, utilizados como ferramentas terapêuticas na redução do peso corporal, não modificaram atividades depressivas e ansiosas.

Palavras-chave: Obesidade. Ansiedade. Depressão. Jejum Intermitente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-SAFI, Zain A.; POLOTSKY, Alex J. **Obesity and menopause**. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, v. 29, n. 4, p. 548-553, 2015.

BLÜMEL, Juan E. et al. Sedentary lifestyle in middle-aged women is associated with severe menopausal symptoms and obesity. **Menopause**, v. 23, n. 5, p. 488-493, 2016.

CARTERI, Randhall B. et al. Intermittent fasting promotes anxiolytic-like effects unrelated to synaptic mitochondrial function and BDNF support. **Behavioural Brain Research**, v. 404, p. 113163, 2021.

DAVIS, Susan Ruth et al. Understanding weight gain at menopause. **Climacteric**, v. 15, n. 5, p. 419-429, 2012.

ELESAWY, Basem H. et al. The impact of intermittent fasting on brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin 3, and rat behavior in a rat model of type 2 diabetes mellitus. **Brain Sciences**, v. 11, n. 2, p. 242, 2021.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). **Obesidade Na Mulher Série Orientações E Recomendações FEBRASGO**. 2019.

FULTON, Stephanie et al. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 33, n. 1, p. 18-35, 2022.

FUNCHAL, Cláudia; DANI, Caroline. **Neurociências: Modelos experimentais em animais**. EdiPUCRS, 2014.

HALL, CALVIN S. Temperament: a survey of animal studies. **Psychological Bulletin**, v. 38, n. 10, p. 909, 1941.

KLEIN, Samuel et al. Why does obesity cause diabetes?. **Cell metabolism**, v. 34, n. 1, p. 11-20, 2022.

LAVIN, Desiree N. et al. Fasting Induces an Anti-Inflammatory Effect on the Neuroimmune System Which a High-Fat Diet Prevents. **Obesity**, v. 19, n. 8, p. 1586-1594, 2011.

LLOYD, Kelsey R.; REYES, Teresa M. Treading water: mixed effects of high fat diet on mouse behavior in the forced swim test. **Physiology & Behavior**, v. 223, p. 112965, 2020.

PATTERSON, Ruth E. et al. Intermittent fasting and human metabolic health. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 115, n. 8, p. 1203, 2015

POWELL-WILEY, Tiffany M. et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 143, p. 984-1010, 2021.

SEIDLER, Karin; BARROW, Michelle. Intermittent fasting and cognitive performance – Targeting BDNF as potential strategy to optimise brain health. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 65, p. 100971, 2022.

PORSOLT, Roger D. et al. Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. **European journal of pharmacology**, v. 57, n. 2-3, p. 201-210, 1979.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and Overweight**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.