

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
dissertação será disponibilizado
somente a partir de 18/06/2027



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Campus de Araçatuba - Faculdade de Odontologia

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM
CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

RENAN JOSÉ BARZOTTI

JEJUM INTERMITENTE PRESERVA A FUNÇÃO E A
HISTOMORFOMETRIA, MAS DESEQUILIBRA O ESTADO
REDOX DAS GLÂNDULAS SALIVARES DE RATOS
WISTAR

Araçatuba - SP
2025

RENAN JOSÉ BARZOTTI

**JEJUM INTERMITENTE PRESERVA A FUNÇÃO E A
HISTOMORFOMETRIA, MAS DESEQUILIBRA O ESTADO
REDOX DAS GLÂNDULAS SALIVARES DE RATOS
WISTAR**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista (UNESP), para obtenção do título de “Mestre em Ciências Fisiológicas”.

Orientador: Prof. Ass. Dr. Antonio Hernandes Chaves Neto

**Araçatuba - SP
2025**

Catálogo na Publicação (CIP)
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

B296j Barzotti, Renan José.
Jejum intermitente preserva a função e a histomorfometria,
mas desequilibra o estado redox das glândulas salivares de
ratos Wistar / Renan José Barzotti. - Araçatuba, 2025
58 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual
Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientador: Prof. Antonio Hernandes Chaves Neto

1. Jejum intermitente 2. Dietoterapia 3. Glândulas salivares
4. Saliva 5. Estresse oxidativo I. T.

CDD 612

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

Dedico este trabalho à minha família, que me deu força e apoio para tornar este sonho realidade. À minha mãe, Sueli, ao meu pai, José, à minha irmã, Natália, e ao meu sobrinho, Miguel, por todo amor e por serem parte essencial da minha jornada. E, especialmente, ao meu filho, Christian, a maior motivação da minha vida. Que este trabalho seja um exemplo do quanto o conhecimento e a dedicação podem transformar caminhos.

AGRADECIMENTOS

A esta jornada de autoconhecimento e crescimento, que me desafiou, moldou e fortaleceu. Aos momentos difíceis, que trouxeram aprendizados, e às conquistas, que validaram o esforço. Que esta caminhada seja apenas mais um passo na constante busca por evolução.

À minha família, que foi meu alicerce em cada etapa desta jornada. À minha mãe, Sueli, ao meu pai, José, à minha irmã, Natália, e ao meu sobrinho, Miguel, por todo amor, suporte incondicional, por acreditarem em mim e estarem sempre ao meu lado me dando força para chegar até aqui. E, especialmente, ao meu filho, Christian, minha maior motivação. Sem o apoio de vocês, este sonho não teria se tornado realidade.

Às amigas que compartilharam comigo esta jornada, Larissa Victorino Sampaio, Rayara Nogueira de Freitas, Arieli Raymundo Vazão e Gabriela Alice Fiais. Pelo apoio nos momentos desafiadores, pelas trocas de conhecimento e por tornarem o caminho mais leve e enriquecedor. Sou grato por cada conversa, incentivo e aprendizado ao longo dessa trajetória.

À minha melhor amiga, Larissa Victorino Sampaio, por ser muito mais do que uma companheira de pós-graduação. Pelo apoio incansável, tanto profissional quanto pessoal, por segurar minha mão nos momentos difíceis e celebrar comigo cada conquista. Admiro sua força e dedicação, e sou imensamente grato por tê-la ao meu lado. Você é uma verdadeira inspiração para mim.

Aos alunos de iniciação científica José Vitor Furuya de Lima, Lauani Murakami Lopes, Heloísa Rodrigues dos Santos Landim, Lívia Claudino, Maria Clara Pacce Bispo, Isabel Dourado de Oliveira, Rafaela Yumi Gregório Fuzishima, Ana Clara Emilio Padovezi e Elian Bertoldo de Lisboa. Obrigado por participarem desta jornada e por tornarem a troca de conhecimento mais leve e divertida. Foi um privilégio compartilhar aprendizados com vocês.

À professora Dra. Sandra Helena Penha de Oliveira, pela dedicação na coordenação local do Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas (PPGMCF) e pelo apoio ao longo desta jornada. Sou grato pelas oportunidades que me proporcionou dentro do programa, que foram essenciais para o meu crescimento acadêmico e profissional.

À professora Dra. Rita Cassia Menegatti Dornelles, pela dedicação incansável na coordenação geral do PPGMCF, sempre buscando oferecer a melhor formação possível. Sou

grato pelas conversas, incentivos e por sua contribuição essencial no EGQ e em todo o meu processo formativo.

À professora Dra. Cristina Antoniali Silva, minha parecerista, por toda gentileza e carinho ao longo desta jornada. Sua inspiração, conversas, incentivos e contribuições foram essenciais para a construção deste trabalho. Sou imensamente grato por todo apoio.

Ao Dr. Fernando Neves Nogueira, professor da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo valioso auxílio na escrita e correção do artigo científico. Sua contribuição foi fundamental para o aprimoramento deste trabalho.

A todos os colegas de departamento, sejam professores, graduandos, mestrands ou doutorandos, minha gratidão por cada momento compartilhado, por toda troca de conhecimento e pelo apoio ao longo dessa jornada. Vocês fizeram da ciência um lar para mim, tornando essa caminhada mais rica e significativa.

Especialmente à professora Dra. Ana Claudia de Melo Stevanato Nakamune, por ter sido a primeira a enxergar meu potencial e acreditar em mim. Sua generosidade, dedicação e o conhecimento transmitido com tanto carinho foram determinantes nesta caminhada. Mais do que uma mentora, você é uma inspiração, um exemplo de professora e ser humano, cuja influência seguirá comigo por toda a vida. Minha eterna gratidão por tudo que fez e representa para mim.

Ao meu orientador, Dr. Antonio Hernandes Chaves Neto, por sua mente brilhante, exigência criteriosa e dedicação incansável. Sua rigidez com prazos e atenção aos detalhes desafiaram meus limites e me fizeram evoluir. Com firmeza e compromisso, soube equilibrar exigência e cuidado, sempre guiando com ensinamentos valiosos. Sua forma única de ensinar moldou não apenas minha trajetória acadêmica, mas também meu crescimento pessoal. Mais do que um orientador, foi um guia essencial nesta jornada. Minha eterna gratidão!

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, na pessoa do diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba Prof. Dr. Alberto Carlos Botazzo Delbem e o do vice-diretor Prof. Dr. Luciano Tavares Angelo Cintra.

Ao Programa de Atividades e Aperfeiçoamento em Docência no Ensino Superior (PAADES) pela valiosa oportunidade de acompanhar de perto a atividade docente, permitindo-me aprender com professores que admiro, e contribuindo significativamente para minha formação acadêmica e aprimoramento como futuro docente.

Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica para o Ensino Médio (PIBIC-EM) pela oportunidade de atuar como monitor e auxiliar na orientação do aluno Elian Bertoldo de Lisboa, além do suporte concedido pelo Edital 8/2023 - PIBIC Ensino Médio Nº 8859, reforçando meu compromisso com a pesquisa e o ensino.

Ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas (PPGMCF) e à Sociedade Brasileira de Fisiologia (SBFis) pela oportunidade de poder realizar e concluir o Mestrado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. O financiamento foi de extrema importância para que eu pudesse realizar todas minhas conquistas.

*“Embora ninguém possa voltar atrás e
fazer um novo começo, qualquer um
pode começar agora e fazer um novo
fim.”*

James R. Sherman - Rejection, 1982.

RESUMO

BARZOTTI, R. J. **Jejum intermitente preserva a função e a histomorfometria, mas desequilibra o estado redox das glândulas salivares de ratos Wistar.** 2025. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025.

Estudos demonstram que padrões alimentares podem impactar tanto a função quanto o estado redox das glândulas salivares. No entanto, os efeitos do jejum intermitente (JI) sobre essas glândulas ainda são pouco compreendidos. Portanto, este estudo teve como objetivo investigar os efeitos do JI na função, histomorfometria e estado redox das glândulas salivares de ratos Wistar machos. Vinte animais (12 semanas de idade) foram randomizados em dois grupos: *ad libitum* (AL), com acesso contínuo a água e ração, e JI, submetidos a jejum de 24 horas em dias alternados por 12 semanas. Ao final do tratamento, os animais foram anestesiados e receberam nitrato de pilocarpina para indução da salivação. Em seguida, a saliva foi coletada para análise da taxa de fluxo e composição bioquímica, enquanto a histomorfometria e o estado redox foram avaliados nas glândulas parótidas e submandibulares. O JI diminuiu o peso corpóreo final e o peso absoluto da glândula submandibular, enquanto aumentou o peso relativo da glândula parótida. A taxa de fluxo salivar e os parâmetros bioquímicos, como pH, capacidade tamponante, amilase, proteína total e íons (cálcio, fosfato, sódio, cloreto e potássio) foram semelhantes entre os grupos. As áreas de ácinos, ductos e estroma, bem como a capacidade oxidante total e os marcadores de dano oxidativo aos lipídios e proteínas, não diferiram entre os grupos em ambas as glândulas salivares. No entanto, o JI impactou de forma distinta os mecanismos de defesa antioxidante das glândulas salivares, por meio da redução da capacidade antioxidante total e aumento da catalase (CAT) nas glândulas parótidas, enquanto nas glândulas submandibulares houve maior atividade da CAT e concomitante redução na superóxido dismutase, glutathione peroxidase, capacidade antioxidante total e concentrações de glutathione reduzida. Embora o JI tenha preservado a função e histomorfometria das glândulas salivares de ratos, as alterações na defesa antioxidante indicam desequilíbrio no estado redox, um fator que pode torná-las mais vulneráveis a desafios oxidativos.

Palavras-chave: jejum intermitente; restrição alimentar; alimentação com horário restrito; saliva; glândulas salivares; estresse oxidativo.

ABSTRACT

BARZOTTI, R. J. **Intermittent fasting preserves the function and histomorphometry but induces imbalance in the redox state of salivary glands in male Wistar rats.** 2025. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025.

Studies have demonstrated that dietary patterns can impact both the function and redox state of salivary glands. However, the effects of intermittent fasting (IF) on these glands remain poorly understood. Therefore, this study aimed to investigate the effects of IF on the function, histomorphometry, and redox state of the salivary glands in male Wistar rats. Twenty animals (12 weeks old) were randomized into two groups: *ad libitum* (AL), with continuous access to water and chow, and IF, subjected to 24-hour fasting on alternate days for 12 weeks. At the end of the treatment, the animals were anesthetized and received pilocarpine nitrate to induce salivation. Subsequently, saliva was collected to analyze flow rate and biochemical composition, while histomorphometry and redox state were assessed in the parotid and submandibular glands. IF reduced final body weight and the absolute weight of the submandibular gland while increasing the relative weight of the parotid gland. Salivary flow rate and biochemical parameters, including pH, buffering capacity, amylase, total protein, and ions (calcium, phosphate, sodium, chloride, and potassium), were similar between groups. The areas of acini, ducts, and stroma, as well as total oxidant capacity and markers of lipid and protein oxidative damage, did not differ between groups in either salivary gland. However, IF distinctly affected the antioxidant defense mechanisms of the salivary glands, reducing total antioxidant capacity and increasing catalase (CAT) activity in the parotid glands, while in the submandibular glands, there was higher CAT activity accompanied by reduced superoxide dismutase, glutathione peroxidase, total antioxidant capacity, and reduced glutathione concentrations. Although IF preserved the function and histomorphometry of the salivary glands in rats, alterations in antioxidant defense indicate an imbalance in the redox state, which could render these glands more vulnerable to oxidative challenges.

Keywords: intermittent fasting; food restriction; time-restricted feeding; saliva; salivary glands; oxidative stress.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Protocolos de JI	14
Figura 2 – Composição e funções da saliva	16
Figura 3 – Sistema antioxidante enzimático e não-enzimático	17
Figura 4 – Modelo experimental	21
Figura 5 - Coleta da saliva, mensuração do pH e análise da capacidade tamponante.....	23
Figura 6 - Eutanásia e coleta de amostras.....	24
Figura 7 - Efeitos do JI no ganho de peso corporal	31
Figura 8 - Efeitos do JI nos parâmetros histomorfométricos das glândulas parótidas e submandibulares de ratos Wistar	34
Figura 9 - Efeitos do JI na capacidade oxidante total e marcadores de danos oxidativos das glândulas parótidas e submandibulares	35
Figura 10 - Efeitos do JI na defesa antioxidante não-enzimática das glândulas parótidas e submandibulares	36
Figura 11 - Efeitos do JI na defesa antioxidante enzimática das glândulas parótidas e submandibulares	37
Figura 12 - Resumo gráfico dos principais achados do estudo	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Efeitos do JI no peso corporal, consumo de ração, eficiência alimentar, consumo de água, adiposidade, glicose sanguínea, colesterol total, triglicerídeos, índice TyG, e peso absoluto, peso relativo e proteína total das glândulas salivares	32
Tabela 2 - Efeitos do JI na taxa de fluxo e composição bioquímica salivar.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AL	<i>ad libitum</i>
CAT	Catalase
CEUA	Comitê de Ética para Uso de Animais
CONCEA	Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal
dL	Decilitro
DNPH	2,4-dinitrofenilhidrazina
DTBHP	Peróxido de di-terc-butila
DTNB	Ácido 2-nitrobenzóico
DTPA	Ácido dietilenotriaminopentacético
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
Fe ²⁺	Ferro ferroso
FeSO ₄	Sulfato ferroso
FRAP	Poder antioxidante da redução do ferro
<i>g</i>	Força gravitacional
g	Gramas
GPx	Glutathione peroxidase
GR	Glutathione reductase
GSH	Glutathione reduzida
GSSG	Glutathione oxidada
H&E	Hematoxilina & Eosina
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
IM	Intramuscular
IP	Intraperitoneal
JDA	Jejum em dias alternados
JI	Jejum intermitente
JTR	Jejum de tempo restrito
kg	Kilogramas
L	Litros
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mmol	Milimol
NADPH	Fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida

PBS	Solução salina-fosfato
pH	Potencial hidrogeniônico
PMSF	Fluoreto de fenilmetanossulfonil
SOD	Superóxido dismutase
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
tc	Tecido conjuntivo
TCG	Túbulos convolutos granulares
U	Unidade de atividade enzimática

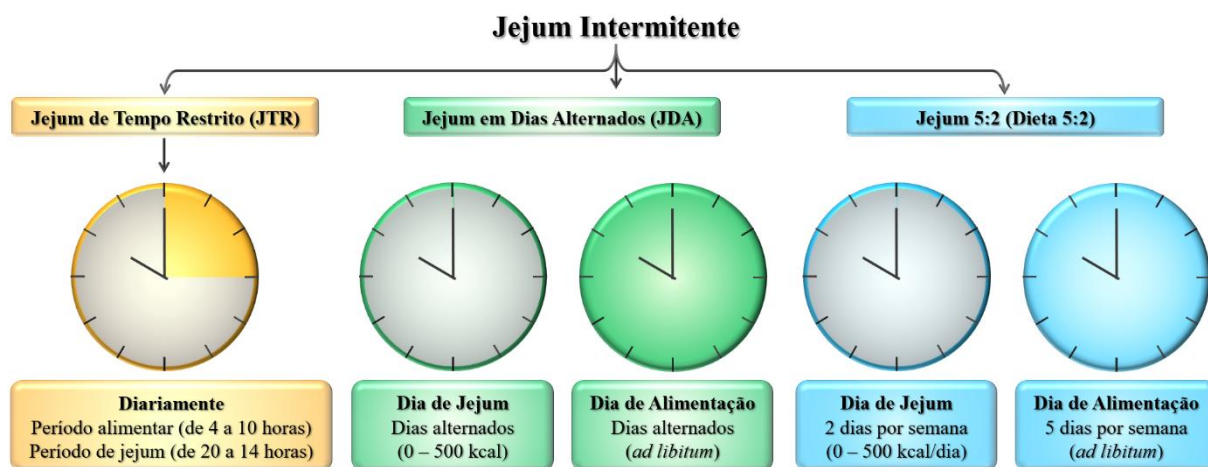
SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo Geral	18
2.2 Objetivos Específicos	18
3 MATERIAL E MÉTODOS	20
3.1 Animais	20
3.2 Jejum intermitente e eutanásia	20
3.3 Controle do peso corporal, consumo de água e ingestão de ração	21
3.4 Análise dos parâmetros metabólicos no sangue	22
3.5 Coleta de saliva, taxa de fluxo salivar, pH e capacidade tamponante	22
3.6 Coleta de glândulas salivares e tecido adiposo	23
3.7 Processamento histológico e análise histomorfométrica	24
3.8 Análises bioquímicas	25
3.9 Análises bioquímicas da saliva	25
3.10 Análise bioquímica das glândulas salivares	26
3.10.1 Preparação dos homogenatos das glândulas salivares	26
3.10.2 Análises da capacidade oxidante total e do dano oxidativo	26
3.10.3 Análises da defesa antioxidante não enzimática	27
3.10.4 Análises da defesa antioxidante enzimática	27
4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	29
5 RESULTADOS	30
5.1 Efeitos do JI nas medidas corporais, nutrição e parâmetros bioquímicos	30
5.2 Efeitos do JI na taxa de fluxo e composição bioquímica salivar	33
5.3 Efeitos do JI nos parâmetros histomorfométricos das glândulas salivares	33
5.4 Efeitos do JI na capacidade oxidante total e marcadores de danos oxidativos nas glândulas salivares	35
5.5 Efeitos do JI na defesa antioxidante não-enzimática das glândulas salivares	36
5.6 Efeitos do JI na defesa antioxidante enzimática das glândulas salivares	37
6 DISCUSSÃO	38
7 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	46
ANEXOS	53

1 INTRODUÇÃO

O jejum intermitente (JI) é uma estratégia alimentar que tem ganhado crescente popularidade devido à sua eficácia na perda de peso e na modulação metabólica, alterando a frequência das refeições sem necessariamente reduzir a ingestão calórica total (Chen, S.; Han; Liu, 2022; Wang; Rang; Liu, 2024). Essa abordagem envolve alternância entre períodos de alimentação e jejum, com durações que variam de 12 a 24 horas (Arora *et al.*, 2023; Chen, S.; Han; Liu, 2022; De Cabo; Mattson, 2019; Longo; Mattson, 2014; Wang; Rang; Liu, 2024). Entre os protocolos mais comuns, conforme ilustrado na Figura 1, estão o jejum de tempo restrito (JTR), que limita a alimentação a uma janela específica do dia, como 16 horas de jejum seguidas por 8 horas de alimentação (16:8) por exemplo (Deng *et al.*, 2025; Suhaimi *et al.*, 2025), e o jejum em dias alternados (JDA), no qual indivíduos alternam entre dias de jejum total ou ingestão calórica reduzida e dias de alimentação sem restrições (Gokceoglu-Kayali *et al.*, 2025; Sagae *et al.*, 2025). Outro modelo amplamente adotado é o jejum 5:2, que consiste na ingestão habitual de alimentos por cinco dias da semana e restrição calórica severa nos outros dois (Ekberg *et al.*, 2024; Wu *et al.*, 2025). A popularidade do JI aumentou globalmente, impulsionada por evidências científicas que associam seus benefícios à melhora da sensibilidade à insulina, ao aumento da longevidade e à redução do risco de doenças metabólicas (Bosch De Basea *et al.*, 2024; Chen, S.; Han; Liu, 2022; De Cabo; Mattson, 2019; Shalabi *et al.*, 2023). Além disso, a ampla divulgação em mídias sociais e seu apoio por profissionais da saúde e influenciadores contribuíram para sua adoção em diferentes populações e contextos culturais.

Figura 1 – Protocolos de JI



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025

Apesar de popularmente aplicado como método de controle da obesidade e suas comorbidades, o JI também mostrou benefícios cardiovasculares e metabólicos em indivíduos não-obesos (Martens *et al.*, 2020; Stekovic *et al.*, 2019). Estudos em modelos murinos demonstraram que o JI pode reduzir a progressão de doenças cardiovasculares (Basilio *et al.*, 2020; Okoshi *et al.*, 2019; Wan *et al.*, 2010), melhorar o controle glicêmico (Bosch De Basea *et al.*, 2024; Chaix *et al.*, 2014; Hsu *et al.*, 2021; Wan *et al.*, 2010) e as dislipidemias (Deng *et al.*, 2022; Hazzaa *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2024), exercer efeitos neuroprotetores (Abdel-Rahman *et al.*, 2024; Bhounik *et al.*, 2022; Hazzaa *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2017) e acelerar o reparo de feridas causadas por queimadura (Rostami *et al.*, 2023). No contexto da saúde bucal, o JI também apresenta resultados promissores. Em modelos experimentais com camundongos diabéticos, foi capaz de aumentar a taxa de fluxo salivar e reduzir a sialodenite associada à Síndrome de Sjögren (Li *et al.*, 2022), além de diminuir marcadores de senescência celular nas glândulas submandibulares (Li *et al.*, 2024). Adicionalmente, o JI é sugerido como estratégia de baixo custo para o manejo de processos inflamatórios crônicos (Parveen, 2021; Parveen; Alhazmi, 2022), como constatado pelo estudo clínico que revelou a redução da inflamação sistêmica e periodontal em pacientes obesos submetidos ao JI (Lira-Junior *et al.*, 2024). Todavia, tais estudos falharam por não analisarem os efeitos do JI na composição bioquímica salivar.

A saliva desempenha papel central na manutenção da homeostase bucal, sendo responsável por funções essenciais como lubrificação, tamponamento, digestão, palatabilidade, reservatório de íons, atividade antimicrobiana e primeira linha de defesa antioxidante do organismo (Cizmarova *et al.*, 2022; Kubala *et al.*, 2018; Shang *et al.*, 2023), como ilustrado na Figura 2. Alterações no padrão alimentar podem impactar significativamente tanto a taxa de fluxo quanto a composição bioquímica da saliva em ratos saudáveis. Por exemplo, ratos alimentados com dietas hipoproteicas apresentaram redução significativa na taxa de fluxo salivar estimulado (Lasisi; Shittu; Alada, 2019), além de alterações na composição iônica, com diminuição dos íons sódio e aumento dos íons potássio e bicarbonato (Lasisi; Alada, 2015). Já a dieta hiperproteica não alterou a taxa de fluxo salivar estimulado, mas reduziu a taxa de fluxo salivar não estimulado (Kolodziej *et al.*, 2017). A dieta hiperlipídica, por sua vez, reduziu a taxa de fluxo salivar estimulado (Zalewska *et al.*, 2022) e aumentou o dano oxidativo às proteínas salivares ao comprometer as defesas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas (Maciejczyk *et al.*, 2021). Em outro modelo, no entanto, não foram observadas alterações no fluxo salivar, mas houve aumento nas concentrações de íons

como cálcio, fosfato e bicarbonato, além da redução da atividade da amilase salivar (Lasisi; Shittu; Alada, 2018), reforçando a sensibilidade da saliva frente a diferentes padrões alimentares. Embora a combinação de JI com exercício físico aumente a glutathione reduzida (GSH) e reduza a interleucina-1 β na saliva em humanos (Allen *et al.*, 2020), os efeitos isolados do JI na função e composição bioquímica da saliva ainda não foram descritos.

Figura 2 – Composição e funções da saliva

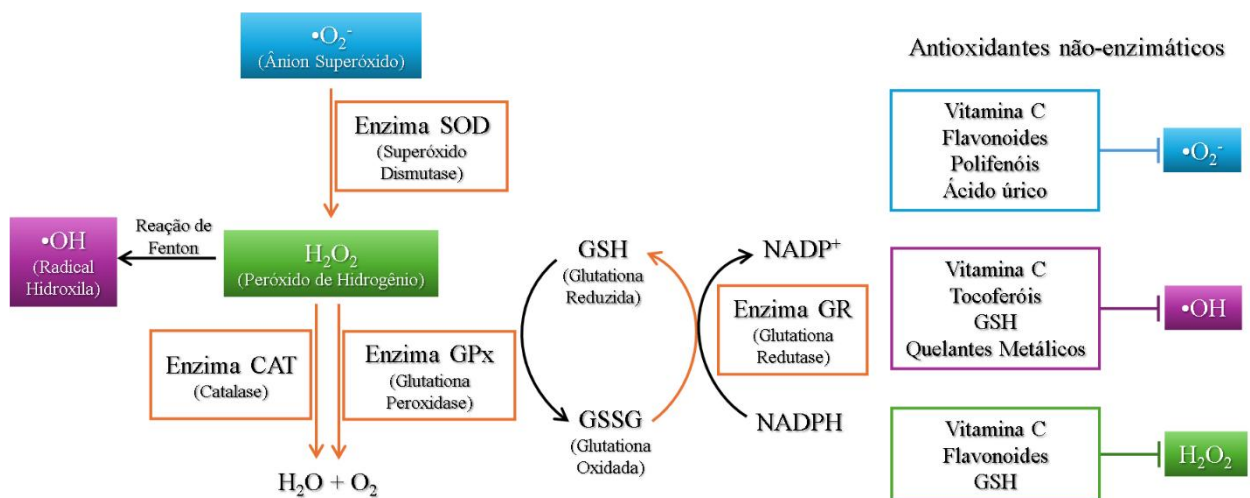


Fonte: Elaborado pelo autor, 2025

As glândulas salivares contam com eficiente sistema de defesa antioxidante enzimática e não-enzimática, como o ilustrado na Figura 3, que protegem contra a geração de espécies reativas de oxigênio desencadeadas por estímulos endógenos e exógenos. Estudos em ratos demonstraram que o desequilíbrio nesse sistema de defesa antioxidante tem sido associado com disfunções das glândulas salivares induzidas por alterações hormonais (Dos Santos *et al.*, 2022a; Sampaio *et al.*, 2024), uso de fármacos (De Freitas *et al.*, 2023; Dos Santos *et al.*, 2022b; Fiais *et al.*, 2023), diabetes experimental (Gomes *et al.*, 2022; Zukowski *et al.*, 2018) e radioterapia (Buss; Rheinheimer; Limesand, 2024; Zhou *et al.*, 2024) que levam consequentemente a prejuízos na síntese, secreção e função salivar. Além disso, estudos com roedores demonstraram que a função e o estado redox das glândulas salivares também são influenciados por diferentes padrões alimentares. No modelo de dieta hiperlipídica, a redução da taxa de fluxo salivar em ratos foi relacionada com a redução da superóxido dismutase (SOD), GSH e da capacidade antioxidante total nas glândulas parótidas

e submandibulares (Zalewska *et al.*, 2022). Por sua vez, a redução da taxa de fluxo salivar não-estimulado na dieta hiperproteica foi associada com aumento da capacidade oxidante total e aumento do dano oxidativo às proteínas nas glândulas parótidas (Kolodziej *et al.*, 2017). Até o momento, não há consenso sobre os efeitos do JI no estado redox, uma vez que já foi relatado efeito antioxidante no hipocampo (Hu *et al.*, 2017), cérebro (Bhoumik *et al.*, 2022; Descamps *et al.*, 2005) e coração (Castello *et al.*, 2010; Chausse *et al.*, 2015), como também efeito pró-oxidante no fígado (Chausse *et al.*, 2015; Descamps *et al.*, 2005) e cérebro (Chausse *et al.*, 2015). Além do mais, o efeito do JI no estado redox das glândulas salivares de ratos é restrito ao modelo de diabetes induzido por estreptozotocina, onde o JI diário de 16 horas amenizou o dano oxidativo aos lipídios e aumentou a concentração de GSH (Abdel-Rahman *et al.*, 2024; Taha *et al.*, 2023). Portanto, torna-se imprescindível avaliar o efeito do JI em ratos saudáveis e submetidos a outros modelos experimentais.

Figura 3 – Sistema antioxidante enzimático e não-enzimático



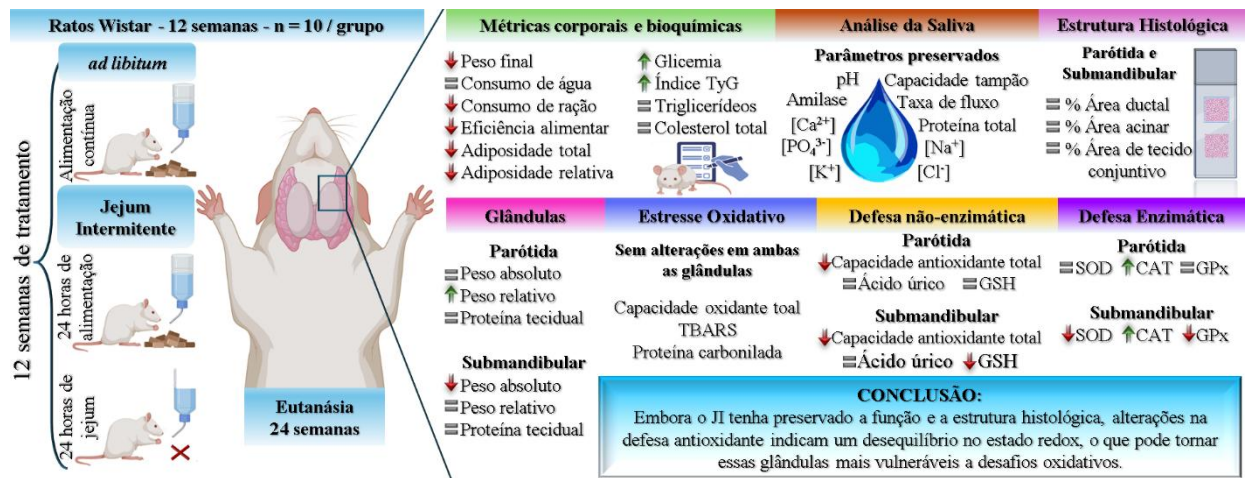
Fonte: Elaborado pelo autor, 2025

Levando-se em conta a capacidade do JI em impactar o estado redox de maneira tecido-específica e que as disfunções das glândulas salivares estão diretamente relacionadas ao desequilíbrio desse estado, o propósito dessa pesquisa foi a avaliar se o JI pode induzir alterações na função, histomorfometria e no estado redox das glândulas parótidas e submandibulares de ratos Wistar. A hipótese nula testada é que o JI não causa disfunção das glândulas salivares em ratos.

7 CONCLUSÃO

Embora o JI tenha preservado a função e histomorfometria das glândulas salivares de ratos, as alterações na defesa antioxidante indicam desequilíbrio no estado redox, um fator que pode torná-las mais vulneráveis a desafios oxidativos. A Figura 12 apresenta um resumo gráfico dos principais achados deste estudo, consolidando as evidências discutidas ao longo desta dissertação.

Figura 12 - Resumo gráfico dos principais achados do estudo



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025

REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAHMAN, M. *et al.* Intermittent fasting alerts neurotransmitters and oxidant/antioxidant status in the brain of rats. **Metab Brain Dis**, Sep 18 2024.
- ABOU NEEL, E. A. *et al.* Demineralization-remineralization dynamics in teeth and bone. **Int J Nanomedicine**, 11, p. 4743-4763, 2016.
- AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods Enzymol**, 105, p. 121-126, 1984.
- AKOH, C. C. Lipid-based fat substitutes. **Crit Rev Food Sci Nutr**, 35, n. 5, p. 405-430, Sep 1995.
- ALFHEEAID, H. *et al.* Influence of various intermittent fasting regimens on body weight and glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, 27, n. 23, p. 11433-11444, Dec 2023.
- ALLEN, C. *et al.* Effects of Intermittent Fasting and Physical Activity on Salivary Expression of Reduced Glutathione and Interleukin-1beta. **Int J Exerc Sci**, 13, n. 7, p. 1063-1071, 2020.
- ARORA, N. *et al.* Intermittent fasting with ketogenic diet: A combination approach for management of chronic diseases. **Clin Nutr ESPEN**, 54, p. 166-174, Apr 2023.
- BASILIO, P. G. *et al.* Intermittent Fasting Attenuates Exercise Training-Induced Cardiac Remodeling. **Arq Bras Cardiol**, 115, n. 2, p. 184-193, Aug 28 2020.
- BENZIE, I. F.; STRAIN, J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. **Anal Biochem**, 239, n. 1, p. 70-76, Jul 15 1996.
- BEUTLER, E.; DURON, O.; KELLY, B. M. Improved method for the determination of blood glutathione. **J Lab Clin Med**, 61, p. 882-888, May 1963.
- BHOUMIK, S. *et al.* Alternate day fasting and time-restricted feeding may confer similar neuroprotective effects during aging in male rats. **Biogerontology**, 23, n. 6, p. 757-770, Dec 2022.
- BOSCH DE BASEA, L. *et al.* Sex-Dependent Metabolic Effects in Diet-Induced Obese Rats following Intermittent Fasting Compared with Continuous Food Restriction. **Nutrients**, 16, n. 7, Mar 29 2024.
- BRAZ, A. F. *et al.* Treadmill Exercise Reverses the Adverse Effects of Intermittent Fasting on Behavior and Cortical Spreading Depression in Young Rats. **Brain Sci**, 13, n. 12, Dec 17 2023.
- BUEGE, J. A.; AUST, S. D. Microsomal lipid peroxidation. **Methods Enzymol**, 52, p. 302-310, 1978.
- BUSS, L. G.; RHEINHEIMER, B. A.; LIMESAND, K. H. Radiation-induced changes in energy metabolism result in mitochondrial dysfunction in salivary glands. **Sci Rep**, 14, n. 1, p. 845, Jan 8 2024.

CARDOSO, E. *et al.* Combined effects of intermittent fasting with swimming-based high intensity intermittent exercise training in Wistar rats. **Tissue Cell**, 82, p. 102099, Jun 2023.

CARVALHO, R. A. *et al.* Salivary gland metabolism in an animal model of chronic kidney disease. **Arch Oral Biol**, 104, p. 40-45, Aug 2019.

CASTELLO, L. *et al.* Alternate-day fasting protects the rat heart against age-induced inflammation and fibrosis by inhibiting oxidative damage and NF- κ B activation. **Free Radic Biol Med**, 48, n. 1, p. 47-54, Jan 1 2010.

CHAIX, A. *et al.* Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. **Cell Metab**, 20, n. 6, p. 991-1005, Dec 2 2014.

CHAUSSE, B. *et al.* Intermittent fasting results in tissue-specific changes in bioenergetics and redox state. **PLoS One**, 10, n. 3, p. e0120413, 2015.

CHEN, S.; HAN, R.; LIU, H. A Bibliometric and Visualization Analysis of Intermittent Fasting. **Front Public Health**, 10, p. 946795, 2022.

CHEN, Y. C. *et al.* Impaired spontaneous secretion as a potential factor in the development of sialolithiasis in the submandibular gland: A preliminary sialoscintigraphic study. **Laryngoscope Investig Otolaryngol**, 7, n. 5, p. 1329-1336, Oct 2022.

CHENG, H. *et al.* Exploring the association between triglyceride-glucose index and thyroid function. **Eur J Med Res**, 28, n. 1, p. 508, Nov 10 2023.

CIZMAROVA, B. *et al.* Salivary Redox Homeostasis in Human Health and Disease. **Int J Mol Sci**, 23, n. 17, Sep 3 2022.

DE CABO, R.; MATTSON, M. P. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. **N Engl J Med**, 381, n. 26, p. 2541-2551, Dec 26 2019.

DE FREITAS, R. N. *et al.* Alterations in salivary biochemical composition and redox state disruption induced by the anticonvulsant valproic acid in male rat salivary glands. **Arch Oral Biol**, 155, p. 105805, Nov 2023.

DENG, J. *et al.* Efficacy and mechanism of intermittent fasting in metabolic associated fatty liver disease based on ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Front Nutr**, 9, p. 838091, 2022.

DENG, J. *et al.* Effect of time-restricted feeding and caloric restriction in metabolic associated fatty liver disease in male rats. **Nutr Metab (Lond)**, 22, n. 1, p. 14, Feb 19 2025.

DESCAMPS, O. *et al.* Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting. **Mech Ageing Dev**, 126, n. 11, p. 1185-1191, Nov 2005.

DINIZ, Y. S. *et al.* Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets: metabolic syndrome and oxidative stress in rats. **Nutrition**, 21, n. 6, p. 749-755, Jun 2005.

DOS SANTOS, D. R. *et al.* Effects of orchietomy and testosterone replacement therapy on redox balance and salivary gland function in Wistar rats. **J Steroid Biochem Mol Biol**, 218, p. 106048, Apr 2022a.

DOS SANTOS, D. R. *et al.* Assessment of redox state and biochemical parameters of salivary glands in rats treated with anti-obesity drug sibutramine hydrochloride. **Clin Oral Investig**, 26, n. 9, p. 5833-5846, Sep 2022b.

EKBERG, N. R. *et al.* The 5:2 Diet Affects Markers of Insulin Secretion and Sensitivity in Subjects with and without Type 2 Diabetes-A Non-Randomized Controlled Trial. **Int J Mol Sci**, 25, n. 17, Sep 8 2024.

EREL, O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. **Clin Biochem**, 38, n. 12, p. 1103-1111, Dec 2005.

FIAIS, G. A. *et al.* Assessment of the toxic effects of levetiracetam on biochemical, functional, and redox parameters of salivary glands in male Wistar rats. **Toxicology**, 496, p. 153615, Sep 2023.

FUJITA, Y. *et al.* Aquaporin-5 Protein Is Selectively Reduced in Rat Parotid Glands under Conditions of Fasting or a Liquid Diet. **Acta Histochem Cytochem**, 57, n. 1, p. 25-33, Feb 29 2024.

GOKCEOGLU-KAYALI, D. *et al.* The Sex-Dependent Ameliorative Effect of Intermittent Fasting on Urinary System Functions in Genetic Absence Epileptic Rats. **Biology (Basel)**, 14, n. 2, Feb 4 2025.

GOMES, M. A. *et al.* Assessment of redox state and biochemical parameters of salivary glands in streptozotocin-induced diabetic male rats treated with mate tea (*Ilex paraguariensis*). **Arch Oral Biol**, 143, p. 105551, Nov 2022.

HARTREE, E. F. Determination of protein: a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response. **Anal Biochem**, 48, n. 2, p. 422-427, Aug 1972.

HAZZAA, S. M. *et al.* Intermittent Fasting Ameliorated High-Fat Diet-Induced Memory Impairment in Rats via Reducing Oxidative Stress and Glial Fibrillary Acidic Protein Expression in Brain. **Nutrients**, 13, n. 1, Dec 22 2020.

HSU, A. K. W. *et al.* Intermittent Fasting before Laparotomy: Effects on Glucose Control and Histopathologic Findings in Diabetic Rats. **Nutrients**, 13, n. 12, Dec 17 2021.

HU, Y. *et al.* Intermittent Fasting Pretreatment Prevents Cognitive Impairment in a Rat Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion. **J Nutr**, 147, n. 7, p. 1437-1445, Jul 2017.

HYODO, A. *et al.* Salivary buffering capacity is correlated with umami but not sour taste sensitivity in healthy adult Japanese subjects. **Arch Oral Biol**, 165, p. 106013, Sep 2024.

IORGULESCU, G. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. **J Med Life**, 2, n. 3, p. 303-307, Jul-Sep 2009.

KERSTEN, S. The impact of fasting on adipose tissue metabolism. **Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids**, 1868, n. 3, p. 159262, Mar 2023.

KOŁODZIEJ, U. *et al.* Chronic high-protein diet induces oxidative stress and alters the salivary gland function in rats. **Arch Oral Biol**, 84, p. 6-12, Dec 2017.

KUBALA, E. *et al.* A Review of Selected Studies That Determine the Physical and Chemical Properties of Saliva in the Field of Dental Treatment. **Biomed Res Int**, 2018, p. 6572381, 2018.

KUIJPER-LENSTRA, A. H.; KRAMER, M. F.; VAN VENROOIJ, W. J. Rate of protein synthesis in rat salivary gland cells after pilocarpine or feeding. II. Protein synthesis in vivo in cells of the submandibular and parotid gland after secretion. **Cell Tissue Res**, 164, n. 4, p. 447-456, Dec 18 1975.

LASISI, T. J.; ALADA, A. R. Effects of induced-kwashiorkor on salivary parameters in Wistar rats. **Afr J Med Med Sci**, 44, n. 2, p. 125-132, Jun 2015.

LASISI, T. J.; SHITTU, S. T.; ALADA, A. R. Re-establishing normal diet following high fat-diet-induced obesity reverses the altered salivary composition in Wistar rats. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**, 30, n. 1, p. 111-120, Dec 19 2018.

LASISI, T. J.; SHITTU, S. T.; ALADA, A. R. Switching to normal diet reverses kwashiorkor-induced salivary impairments via increased nitric oxide level and expression of aquaporin 5 in the submandibular glands of male Wistar rats. **Appl Physiol Nutr Metab**, 44, n. 4, p. 365-372, Apr 2019.

LEE, M. J. *et al.* Triglyceride-glucose index predicts type 2 diabetes mellitus more effectively than oral glucose tolerance test-derived insulin sensitivity and secretion markers. **Diabetes Res Clin Pract**, 210, p. 111640, Mar 26 2024.

LETTIERI-BARBATO, D. *et al.* Fasting Drives Nrf2-Related Antioxidant Response in Skeletal Muscle. **Int J Mol Sci**, 21, n. 20, Oct 21 2020.

LI, D. *et al.* Alternate-Day Fasting Ameliorates Newly Established Sjogren's Syndrome-like Sialadenitis in Non-Obese Diabetic Mice. **Int J Mol Sci**, 23, n. 22, Nov 9 2022.

LI, D. *et al.* The impact of alternate-day fasting on the salivary gland stem cell compartments in non-obese diabetic mice with newly established Sjogren's syndrome. **Biochim Biophys Acta Mol Cell Res**, 1871, n. 7, p. 119817, Oct 2024.

LIAN, G. *et al.* Glutathione de novo synthesis but not recycling process coordinates with glutamine catabolism to control redox homeostasis and directs murine T cell differentiation. **Elife**, 7, Sep 10 2018.

LIRA-JUNIOR, R. *et al.* Effects of intermittent fasting on periodontal inflammation and subgingival microbiota. **J Periodontol**, 95, n. 7, p. 640-649, Jul 2024.

LONGO, V. D.; MATTSON, M. P. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. **Cell Metab**, 19, n. 2, p. 181-192, Feb 4 2014.

MACIEJCZYK, M. *et al.* Eight-Week Consumption of High-Sucrose Diet Has a Pro-Oxidant Effect and Alters the Function of the Salivary Glands of Rats. **Nutrients**, 10, n. 10, Oct 17 2018.

MACIEJCZYK, M. *et al.* Salivary Redox Biomarkers in Insulin Resistance: Preclinical Studies in an Animal Model. **Oxid Med Cell Longev**, 2021, p. 3734252, 2021.

MARKLUND, S.; MARKLUND, G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. **Eur J Biochem**, 47, n. 3, p. 469-474, Sep 16 1974.

MARTENS, C. R. *et al.* Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults. **Geroscience**, 42, n. 2, p. 667-686, Apr 2020.

MELETI, M. *et al.* Metabolic Profiles of Whole, Parotid and Submandibular/Sublingual Saliva. **Metabolites**, 10, n. 8, Aug 6 2020.

MENAKER, L.; MILLER, S. A. Regulation of submandibular salivary gland protein synthesis in the developing rat. The effect of food deprivation on polysome isolation and amino acid incorporation. **Arch Oral Biol**, 18, n. 10, p. 1317-1323, Oct 1973.

MENDONCA, M. L. M. *et al.* Impact of combined intermittent fasting and high-intensity interval training on apoptosis and atrophy signaling in rat fast- and slow-twitch muscles. **Physiol Rep**, 12, n. 15, p. e16181, Aug 2024.

MESQUITA, C. S. *et al.* Simplified 2,4-dinitrophenylhydrazine spectrophotometric assay for quantification of carbonyls in oxidized proteins. **Anal Biochem**, 458, p. 69-71, Aug 1 2014.

NERY, C. S. *et al.* Medidas murinométricas e eficiência alimentar em ratos provenientes de ninhadas reduzidas na lactação e submetidos ou não ao exercício de natação. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 17, p. 49-55, 2011.

OKOSHI, K. *et al.* Influence of intermittent fasting on myocardial infarction-induced cardiac remodeling. **BMC Cardiovasc Disord**, 19, n. 1, p. 126, May 28 2019.

OLIVEIRA-JUNIOR, S. A. *et al.* AT1 receptor blockade attenuates insulin resistance and myocardial remodeling in rats with diet-induced obesity. **PLoS One**, 9, n. 1, p. e86447, 2014.

PARVEEN, S. Impact of calorie restriction and intermittent fasting on periodontal health. **Periodontol 2000**, 87, n. 1, p. 315-324, Oct 2021.

PARVEEN, S.; ALHAZMI, Y. A. Impact of Intermittent Fasting on Metabolic Syndrome and Periodontal Disease-A Suggested Preventive Strategy to Reduce the Public Health Burden. **Int J Environ Res Public Health**, 19, n. 21, Nov 5 2022.

ROSTAMI, E. *et al.* Effect of intermittent fasting on saving zone of stasis in burn wounds in rats. **Burns**, 49, n. 4, p. 901-913, Jun 2023.

SAGAE, S. C. *et al.* Alternate-day fasting differentially affects body composition, metabolic and immune response to fasting in male rats exposed to early-life adversity: Modulatory role of cafeteria diet. **PLoS One**, 20, n. 3, p. e0313103, 2025.

SAMPAIO, L. V. *et al.* Effects of a supraphysiological dose of testosterone cypionate on salivary gland function in adult male Wistar rats. **J Steroid Biochem Mol Biol**, 243, p. 106587, Oct 2024.

SANO, Y. *et al.* Effects of various types of anesthesia on hemodynamics, cardiac function, and glucose and lipid metabolism in rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 311, n. 6, p. H1360-H1366, Dec 1 2016.

SHAALAN, A.; CARPENTER, G.; PROCTOR, G. Epithelial disruptions, but not immune cell invasion, induced secretory dysfunction following innate immune activation in a novel model of acute salivary gland injury. **J Oral Pathol Med**, 47, n. 2, p. 211-219, Feb 2018.

SHALABI, H. *et al.* Intermittent Fasting: Benefits, Side Effects, Quality of Life, and Knowledge of the Saudi Population. **Cureus**, 15, n. 2, p. e34722, Feb 2023.

SHANG, Y. F. *et al.* Progress in salivary glands: Endocrine glands with immune functions. **Front Endocrinol (Lausanne)**, 14, p. 1061235, 2023.

STEKOVIC, S. *et al.* Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. **Cell Metab**, 30, n. 3, p. 462-476 e466, Sep 3 2019.

SUHAIMI, S. Q. A. *et al.* Impact of time-restricted feeding on glycemic indices, vascular oxidative stress, and inflammation in an obese prediabetes rat model induced by a high-fat diet and sugar drink. **Nutrition**, 133, p. 112692, Jan 23 2025.

TAHA, R. I. *et al.* Streptozotocin- induced changes in aquaporin 1 and 4, oxidative stress, and autophagy in submandibular and parotid salivary glands and the possible ameliorative effect of intermittent fasting on these changes. **Tissue Cell**, 85, p. 102242, Oct 17 2023.

TEKER, H. T. *et al.* Supplementing probiotics during intermittent fasting proves more effective in restoring ileum and colon tissues in aged rats. **J Cell Mol Med**, 28, n. 6, p. e18203, Mar 2024a.

TEKER, H. T. *et al.* Reduced liver damage and fibrosis with combined SCD Probiotics and intermittent fasting in aged rat. **J Cell Mol Med**, 28, n. 1, p. e18014, Jan 2024b.

WAN, R. *et al.* Cardioprotective effect of intermittent fasting is associated with an elevation of adiponectin levels in rats. **J Nutr Biochem**, 21, n. 5, p. 413-417, May 2010.

WANG, J.; RANG, Y.; LIU, C. Effects of Caloric Restriction and Intermittent Fasting and Their Combined Exercise on Cognitive Functioning: A Review. **Curr Nutr Rep**, Sep 6 2024.

WENDEL, A. Glutathione peroxidase. **Methods Enzymol**, 77, p. 325-333, 1981.

WU, C. *et al.* Effect of the 5:2 Diet on Weight Loss and Cardiovascular Disease Risk Factors in Overweight and/or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Int J Endocrinol**, 2025, p. 6658512, 2025.

YANG, K. *et al.* Would Combination Be Better: Swimming Exercise and Intermittent Fasting Improve High-Fat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Rats via the miR-122-5p/SREBP-1c/CPT1A Pathway. **Diabetes Metab Syndr Obes**, 17, p. 1675-1686, 2024.

ZALEWSKA, A. *et al.* alpha-Lipoic Acid Supplementation Salivary Glands in the Hyperglycaemic Rats. **Cell Physiol Biochem**, 56, n. S1, p. 36-52, May 19 2022.

ZHOU, X. R. *et al.* Glycyrrhizin Protects Submandibular Gland Against Radiation Damage by Enhancing Antioxidant Defense and Preserving Mitochondrial Homeostasis. **Antioxid Redox Signal**, Feb 27 2024.

ZUKOWSKI, P. *et al.* Effect of N-Acetylcysteine on Antioxidant Defense, Oxidative Modification, and Salivary Gland Function in a Rat Model of Insulin Resistance. **Oxid Med Cell Longev**, 2018, p. 6581970, 2018.