



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

ELIZANGELA DE OLIVEIRA SOUZA

**A INFLUÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DA CRONONUTRIÇÃO NO
DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS**

JOÃO PESSOA

2022

ELIZANGELA DE OLIVEIRA SOUZA

**A INFLUÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DA CRONONUTRIÇÃO NO
DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à Coordenação do Curso
Graduação em Nutrição do Centro de
Ciências da Universidade Federal da
Paraíba, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do título de
Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria da
Conceição Rodrigues Golçalves.

JOÃO PESSOA

2022

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S729i Souza, Elizangela de Oliveira.

A influência da desregulação da crononutrição no desenvolvimento de doenças não transmissíveis / Elizangela de Oliveira Souza. - João Pessoa, 2022. 48 f.

Orientação: Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves. TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Cronodisrupção. 2. Ritmo circadiano. 3. Ciclo alimentar. 4. Metabolismo. 5. Cronobiologia. I. Gonçalves, Maria da Conceição Rodrigues. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 612.3(043.2)

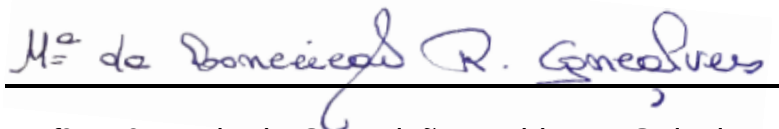
ELIZANGELA DE OLIVEIRA SOUZA

**A INFLUÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DA CRONONUTRIÇÃO NO
DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS**

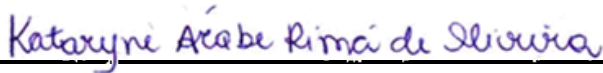
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento
de Nutrição da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

João Pessoa, 13 de dezembro de 2022.

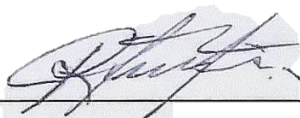
Banca examinadora



Profª. Drª. Maria da Conceição Rodrigues Golçalves
DN/CCS/UFPB
(Orientadora)



Profª. Drª. Kataryne Árabe Rimá De Oliveira
DN/CCS/UFPB
(Examinadora 1)



Profº. Drº. Roberto Teixeira de Lima
DN/CCS/UFPB
(Examinador 2)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais que sempre me apoiaram durante toda a minha trajetória de vida e também acadêmica, que não mediram esforços para que eu chegasse até aqui.

Dedico também à minha avó Fatima, por me ajudar em todos os momentos de todas as formas possíveis, e sempre orando pela minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me sustentar e me dar forças em todos os desafios enfrentados, me dando também sabedoria para lidar com os dias difíceis e obstáculos encontrados pelo caminho.

Agradeço à minha família por ser o meu refúgio sempre, por me apoiar e me ajudar em todos os sentidos.

A todos os professores que tive o privilégio de ser aluna e poder adquirir o conhecimento transmitido, todos foram referências para mim.

Agradeço à minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves, por toda sua paciência e dedicação, me apoiou na execução deste trabalho e me auxiliou em todo o momento.

Aos meus amigos(as), que me deram todo o suporte nesta jornada, me incentivando a não desistir dos meus objetivos.

Ao meu amor, Ivânio Monteiro Neto, que acreditou no meu potencial, me incentivou e foi o meu porto seguro nos meus piores momentos.

A todos, muito obrigada!

“Porque para DEUS, nada é impossível.”

Lucas 1:37 – Bíblia Sagrada

RESUMO

A prevalência das doenças crônicas não transmissíveis tem aumentado significativamente, e a nutrição adequada é um dos principais fatores modificáveis que auxilia na prevenção e no tratamento. Nesse sentido, torna-se extremamente relevante elucidar essa relação e buscar novas abordagens eficazes que apresentem desfechos metabólicos ideais para a homeostase do organismo. Dentre estas abordagens, destaca-se a crononutrição, que trata-se do estudo da relação entre o ritmo circadiano e os horários das refeições. O objetivo da pesquisa foi avaliar os mecanismos metabólicos que são afetados pela desregulação do ritmo circadiano, compreendendo como a alimentação pode influenciar este ritmo, e elucidar as estratégias na área da crononutrição que promoveram melhora do perfil metabólico com consequente intervenção no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Este trabalho trata-se de uma Revisão de Literatura realizada através de buscas de artigos científicos no período de 2012 a 2022 nas principais bases de dados (*Pubmed*, *Science Direct*, Portal Periódico Capes, *Scielo*, *Medline* e *Google Acadêmico*). No total foram obtidos 70 artigos científicos sobre o tema, e após leitura completa, apenas 21 artigos foram considerados para a revisão. Como resultados, foram analisadas diferentes pesquisas que abordaram a estratégia da crononutrição nas principais doenças crônicas não transmissíveis e como a desregulação circadiana pode afetar seu desenvolvimento. Diante disso, foi possível observar que uma maior ingestão calórica diária durante o dia e menor no período da noite, mostrou-se favorável na prevenção e no tratamento de *Diabetes Mellitus* tipo II, Obesidade, Hipertensão Arterial Sistêmica e Câncer, melhorando o perfil metabólico. Conclui-se portanto, que é pertinente aprofundar o conhecimento nesta área de modo a possibilitar o desenvolvimento de intervenções nutricionais mais adequadas e inovadoras.

Palavras-chave: cronodisrupção; ritmo circadiano; ciclo alimentar; metabolismo; cronobiologia.

ABSTRACT

The prevalence of non-communicable chronic diseases has increased significantly, and adequate nutrition is one of the main modifiable factors that helps in prevention and treatment. In this sense, it becomes extremely relevant to elucidate this relationship and seek new effective approaches that present ideal metabolic outcomes for the body's homeostasis. Among these approaches, chrononutrition stands out, which deals with the study of the relationship between the circadian rhythm and meal times. The objective of the research was to evaluate the metabolic mechanisms that are affected by the dysregulation of the circadian rhythm, understanding how food can influence this rhythm, and to elucidate the strategies in the area of chrononutrition that promoted an improvement in the metabolic profile with consequent intervention in the development of non-communicable chronic diseases. transmissible. This work is a Literature Review carried out through searches of scientific articles between the years 2012 to 2022 in the main databases (Pubmed, Science Direct, Portal Periódico Capes, Scielo, Medline and Google Scholar). In total, 70 scientific articles on the subject were obtained, and after complete reading, only 21 articles were considered for the review. As a result, different studies were analyzed that addressed the chrononutrition strategy in the main non-transmissible chronic diseases and how circadian dysregulation can affect their development. In view of this, it was possible to observe that a higher daily caloric intake during the day and lower at night proved to be favorable in the prevention and treatment of Type II Diabetes Mellitus, Obesity, Systemic Arterial Hypertension and Cancer, improving the metabolic profile. It is therefore concluded that it is pertinent to deepen knowledge in this area in order to enable the development of more adequate and innovative nutritional interventions.

Keywords: chronodisruption; circadian rhythm; food cycle; metabolism; chronobiology.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Estudos abordando a relação da crononutrição com a Obesidade.....	31
QUADRO 2. Estudos abordando a relação da crononutrição com o <i>Diabetes Mellitus</i> II.....	34
QUADRO 3. Estudos abordando a relação da crononutrição com a Hipertensão Arterial Sistêmica.....	38
QUADRO 4. Estudos abordando a relação da crononutrição com o Câncer.....	41

SIGLAS

BMAL1: proteína tipo ANRT cerebral e muscular.

CLOCK: ciclos circadianos de saída do locomotor kaput.

CRY: regulador circadiano criptocromo.

DCNTs: doenças crônicas não transmissíveis.

DM2: diabetes mellitus tipo II.

IMC: índice de massa corporal.

mRNA: ácido ribonucleico mensageiro.

NSC: núcleo supraquiasmático.

PER: período do gene do relógio.

Zeitgebers: do alemão zeit "tempo" e geben "doador".

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	METODOLOGIA.....	15
2.1	TIPO DE ESTUDO.....	15
2.2	COLETA DE DADOS.....	15
3	DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO.....	16
3.1	CRONOBIOLOGIA.....	16
3.2	CRONONUTRIÇÃO.....	18
3.3	CRONONUTRIÇÃO NAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS.....	20
3.3.1	Obesidade.....	21
3.3.2	Diabetes mellitus tipo 2.....	25
3.3.3	Hipertensão arterial.....	28
3.3.4	Câncer.....	30
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
4.1	ESTUDOS CIENTÍFICOS ENVOLVENDO CRONONUTRIÇÃO E OBESIDADE.....	33
4.2	ESTUDOS CIENTÍFICOS ENVOLVENDO CRONONUTRIÇÃO E DIABETES MELLITUS TIPO II	36
4.3	ESTUDOS CIENTÍFICOS ENVOLVENDO CRONONUTRIÇÃO E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	39
4.4	ESTUDOS CIENTÍFICOS SOBRE CRONONUTRIÇÃO E CÂNCER.....	42
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
	REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) são as principais causas de mortalidade em todo o mundo e representam uma ameaça para todos os países. As principais razões incluem os fatores de risco modificáveis, como o tabagismo, o consumo nocivo de bebidas alcoólicas, a inatividade física e a alimentação não saudável.

As DCNTs têm impacto econômico em indivíduos, famílias, comunidades e governos por meio de morte prematura, incapacidade, tratamento e hospitalização. Algumas das doenças não transmissíveis mais prevalentes são *diabetes mellitus* tipo 2, obesidade, hipertensão arterial e câncer (MALTA *et al.*, 2022).

Uma das formas de compreender como alimentação não saudável influencia nas DCNTs, é através do entendimento dos ritmos biológicos. Estes atuam de forma dinâmica e são sincronizados com os ciclos da natureza. Ocorrem em todos os organismos, sejam unicelulares ou multicelulares, e são de fundamental importância para os organismos vivos. Eles são divididos em três grupos: ultradianos, infradianos e circadianos (ROCHA SANTOS, 2019).

Os ritmos circadianos mudam com um período de cerca de 24 horas e alguns mecanismos são conhecidos por terem pronunciada periodicidade, como temperatura corporal, frequência cardíaca, pressão arterial, níveis de vários hormônios, contagem de células circulantes do sistema imunológico e ciclos de sono-vigília (DUARTE, 2018).

O sistema temporal circadiano é caracterizado pela presença de um eixo central constituído pela retina, glândula pineal e núcleo supraquiasmático, além de osciladores periféricos como as glândulas adrenais, fígado, rim e coração. Este sistema também pode ser sincronizado pelos ciclos alimentares o que caracteriza o estudo da crononutrição (DUARTE, 2018).

Recentemente, o termo crononutrição tem sido utilizado para descrever a interação entre a dieta e o ritmo circadiano. Tem sido sugerido que mudar o horário e o tipo de ingestão de alimentos pode alterar o relógio biológico, podendo causar desordens metabólicas (DOHERTY *et al.*, 2019).

Os hábitos alimentares da nossa sociedade moderna são frequentemente caracterizados por dietas diárias longas e irregulares, que podem estar associadas a um risco aumentado de DCNTs, como obesidade, diabetes e doenças

cardiovasculares (SCHUPPELIUS *et al.*, 2021).

Outra vertente da crononutrição é a elucidação da relação entre nutrição e sono, que vem sendo cada vez mais alvo de pesquisas. Sabe-se que a privação do sono afeta negativamente o metabolismo da glicose e a função neuroendócrina, possivelmente afetando o metabolismo dos carboidratos, apetite, aquisição de energia e síntese de proteínas. Estes fatores podem afetar adversamente o estado nutricional, metabólico e endócrino de indivíduos, o que também contribui para maior susceptibilidade a infecções, ganho de peso, e maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas, como diabetes e arteriosclerose. (DOHERTY *et al.*, 2019).

Jorge *et al.* concluíram, por meio de uma revisão sistemática com meta-análise, que a eficiência da alimentação com restrição de tempo em consonância com a crononutrição, pode ser bem-sucedida como uma nova intervenção nutricional para melhora de parâmetros metabólicos.

Diante do exposto, o objetivo dessa pesquisa foi avaliar através de uma revisão da literatura os mecanismos metabólicos que são afetados pela desregulação do ritmo circadiano, compreendendo como a alimentação pode influenciar este ritmo, e elucidar as estratégias na área da crononutrição que promoveram melhora do perfil metabólico e consequente intervenção no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, realizado através de pesquisas realizadas pela leitura de artigos científicos publicados em diferentes periódicos, buscando obter informações relacionadas ao tema pesquisado.

Na revisão de literatura, a contextualização e a investigação do problema de pesquisa exigem que o pesquisador posicione-se nesse processo, analise o estado atual do conhecimento em sua área de interesse, compare abordagens metodológicas, e identifique semelhanças e contradições que precisam ser esclarecidas (ALINE HÜBNER, 2016).

3.2 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados através de um levantamento bibliográfico de estudos realizados e publicados nos últimos 10 anos em base de dados: *Pubmed*, *Science Direct*, Portal Periódico Capes, *Scielo*, *Medline* e *Google Acadêmico*.

As palavras-chaves utilizadas foram: Cronodisrupção, Ritmo circadiano, Ciclo Alimentar, Metabolismo, Nutrição, Crononutrição e Cronobiologia. Os termos foram usados isoladamente ou em conjunto com os operadores booleanos “e” e “ou”.

Dentre os critérios de inclusão, foram utilizados artigos tanto no idioma português quanto no inglês, que estivessem disponíveis na íntegra para *download*, e que possuísem os objetivos bem definidos e alcançados relacionados ao tema em estudo. Os critérios de exclusão foram: Não estar disponível na íntegra para *download*, não apresentar dados suficientes para interpretação ou que fugiam do tema proposto.

3 DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO

3.1 CRONOBIOLOGIA

As observações sobre a cronobiologia iniciaram por volta de 1729, onde o cientista francês Jean-Jacques d'Ortous de Mairan apresentou argumentos que levaram à hipótese de que as plantas podiam sentir a luz do sol, pois em seus experimentos elas abriam suas folhas pela manhã e as fechava durante a noite, mesmo estando em ambiente de total escuridão, via-se que esse ciclo persistia. Assim, o reconhecimento da existência de ritmicidade dos seres passou a influenciar a medicina clínica, preventiva e a saúde pública, ao mesmo tempo em que estimulava campos de pesquisa entre as complexas relações do metabolismo, da nutrição e do ciclo circadiano (BENOLIEL *et al.*, 2021).

Durante a evolução histórica, o sistema circadiano foi amplamente preservado em muitas espécies, de procariontes a mamíferos. Como a Terra gira uma vez dentro de 24 horas, o sistema circadiano evoluiu para funcionar e se comportar de acordo com esse ciclo, fazendo uso eficiente da luz solar para fotossíntese em plantas e cianobactérias e aquisição de alimentos em animais. Uma das características mais essenciais do nosso circadiano humano é a capacidade do relógio circadiano manter o funcionamento endógeno constante mesmo em escuridão e sem estímulos externos, e isso ocorre porque os corpos têm seu próprio relógio interno (TAHARA; SHIBATA, 2014).

A geração do ciclo circadiano passa a ser entendida como uma propriedade intrínseca de células individuais, controlada por um oscilador molecular intracelular baseado em loops de *feedback* negativo. Em condições normais, essas oscilações endógenas são sincronizadas com o ambiente e, por meio de estudos na área, acredita-se que o relógio biológico ofereça uma vantagem adaptativa, garantindo que os processos bioquímicos e a fisiologia interna, além do comportamento, se adaptem ao ambiente (KUHLMAN; CRAIG; DUFFY, 2017).

Estes relógios internos, que também são definidos como “relógios biológicos”, são responsáveis por manter a persistência da ritmicidade biológica em condições constantes, possíveis de serem observados somente em experimentos laboratoriais onde os ciclos ambientais são eliminados ou amenizados, o que pode ser denominado de ritmos em livre-curso (DUARTE, 2018). E é por isso que as respostas moleculares à alimentação e ao jejum exibem dinâmica temporal com um

período de 24 horas (GILL; PANDA, 2015).

No Núcleo Supraquiasmático (NSC), localizado no sistema nervoso central, existe um sistema de sincronização relacionado aos ritmos circadianos. Após a absorção da luz na retina pelo nervo óptico, um sinal é transmitido diretamente pelo trato retinohipotalâmico para o NSC, que ao receber essa informação, a envia para o hipotálamo dorsomedial, que então a encaminha para os osciladores periféricos. Dessa forma, o NSC sincroniza osciladores periféricos usando sinais neurais e humorais, oscilações circadianas das vias metabólicas e expressão de hormônios específicos de cada tecido (ROCHA SANTOS, 2019).

A compreensão do mecanismo molecular do sistema circadiano em mamíferos tem sido alvo de muitas pesquisas nos últimos 20 anos. O loop de *feedback* transcricional-traducional dos principais genes do relógio biológico BMAL1-CLOCK (cérebro e músculo ARNT-Like 1), PER1/2 (período do gene do relógio 1) e CRY1/2 (Cryptochrome Circadian Regulator) é o principal componente celular da regulação circadiana (TAHARA; SHIBATA, 2014). Nas células, a sincronização circadiana acontece por *feedback* autorregulado. Os genes PER e CRY acumulam-se ritmicamente e formam um complexo inibitório contra BMAL1-CLOCK para interromper a transcrição. O ritmo desse loop de auto-*feedback* é controlado por vários mecanismos regulatórios, incluindo modificação pós-traducionais de proteínas do relógio por meio de fosforilação, acetilação, poli-ADP-ribosilação e ubiquitinação (MIN; CHAO; ZHONG, 2012).

Apesar disso, sabe-se que os ritmos circadianos podem ser desregulados por componentes externos (POTTER *et al.*, 2016). Os seres humanos vivem na era da industrialização, são frequentemente expostos a situações nas quais favorecem a desregulação do ciclo claro-escuro, tais como uso de luz artificial, empregos 24 horas e atividades sociais noturnas. E cada vez mais surgem evidências de que a ruptura de ritmicidade pode ter resultados ruins para a saúde dos indivíduos, incluindo deficiência de horas de sono e impactando também na sua qualidade, aumento da suscetibilidade a problemas imunológicos, aumento do risco de doenças cardiovasculares e metabólicas, assim como aumento do risco de câncer (KUHLMAN; CRAIG; DUFFY, 2017).

Por isso a importância das pesquisas cronobiológicas que lidam com a análise dos ritmos biológicos e como eles afetam a saúde de um indivíduo. A Associação Brasileira do Sono enfatiza que a cronobiologia é o estudo do tempo de vida,

examinando os fenômenos rítmicos dos organismos. A falha em respeitar o funcionamento natural do corpo é extremamente prejudicial ao bem-estar físico, mental e emocional (BENOLIEL *et al.*, 2021).

3.2 CRONONUTRIÇÃO

Nos últimos anos, encontrar uma dieta saudável e equilibrada aliada à perda de peso tornou-se fundamental para minimizar os efeitos das Doenças Cardiovasculares. O funcionamento cardiometabólico efetivo depende não apenas da composição de uma dieta macromolecular, mas também da distribuição de energia, frequência e regularidade das refeições, duração dos períodos das refeições e jejum diário. Comportamentos alimentares desregulados, como pular o café da manhã e comer tarde da noite, estão associados ao aumento do risco de doenças cardíacas e obesidade (KATSI *et al.*, 2022).

A Crononutrição é definida como uma ciência multidisciplinar com raízes na biologia e nutrição, que estuda a organização temporal dos ritmos circadianos em relação à nutrição e ao metabolismo. A ingestão alimentar e os ciclos sono-vigília seguem padrões circadianos, regulando e sincronizando estímulos externos com funções internas através do relógio circadiano, permitindo que os dois interajam (JORGE *et al.*, 2022).

Além disso, o termo crononutrição pode ser estendido para incluir intervenções dietéticas cronometradas, visando o benefício cardiometabólico pelo ajuste da ingestão alimentar ao ritmo circadiano (KATSI *et al.*, 2022). Quadra *et al.* (2022) definiram crononutrição como a área de pesquisa que busca elucidar as associações entre sono e dieta/comportamento alimentar, considerando três aspectos: irregularidade, mudanças nos seus horários de realização e na variação da quantidade de alimentos consumidos em uma mesma refeição.

Um bom exemplo de como a crononutrição interfere nos processos metabólicos está no horário de funcionamento das células alfa pancreáticas, pois o momento exato do dia em que elas atingem o pico ainda é desconhecida, mas alguns dados sugerem que pode ocorrer durante a hora do almoço, indicando que a ingestão de carboidratos é melhor metabolizada durante essas horas, resultando em melhora da hiperglicemia pós-prandial (PAPAKONSTANTINO *et al.*, 2022). Nesse contexto, tanto a ingestão de alimentos quanto o jejum podem alterar o metabolismo energético ou celular (GILL; PANDA, 2015).

Através de pesquisas, foi demonstrado que ao limitar as fontes de alimentos no período diurno, ou seja, período em que os roedores estão pouco ativos, mostrou-se ser suficiente para observar que os relógios funcionando no fígado demonstra uma autorregulação, o que não é visto no NSC, pois este depende de estímulos externos. Não somente o horário que influencia, mas a composição dos alimentos consumidos também foram responsáveis por afetar de forma importante os mecanismos centrais e periféricos (SINTUREL; PETRENKO; DIBNER, 2020).

Em um estudo realizado por Fortes (2011) que objetivou verificar o papel da desregulação compulsiva no ciclo claro-escuro simétrico de 22 h no metabolismo de ratos Wistar, concluiu-se que a atividade locomotora e a temperatura corporal não apresentaram padrão semelhante aos ratos sujeitos a ciclo claro/escuro de 24 horas. A presença constante da atividade locomotora nos momentos em que o animal precisa de descanso, também induziu o consumo de alimentos nesse mesmo período. Portanto, o consumo de ração mais frequente durante a fase inativa do animal pode levar à desorganização interna, causando alterações semelhantes a distúrbios metabólicos.

Ao se investigar o efeito do horário das refeições nos marcadores de relógios circadianos, foram analisados dosagens de melatonina e cortisol, com objetivo de verificar se o atraso nas refeições poderia influenciar na ritmicidade desses hormônios. Porém, não foram observadas diferenças após as refeições precoces em comparação com as tardias, sugerindo que as mudanças nos ritmos dos parâmetros metabólicos são independentes do NSC, possivelmente ocorrendo através de efeitos em relógios periféricos (WEHRENS et al., 2017, p. 6).

Nessa mesma perspectiva, dada à alimentação tardia (muitas vezes consumindo 30% do VET diário ou mais após as 18h), a falta de padrões alimentares consistentes e estilos de vida modernos em que pular refeições é realmente muito comum, com o tempo é esperada uma desregulação nutricional. Esse tipo de estilo de vida pode levar a desvios do ritmo circadiano e afetar negativamente o metabolismo (PAPAKONSTANTINO et al., 2022).

Isso tudo porque os processos de digestão e absorção a nível gástrico e intestinal seguem os ritmos circadianos, que são regulados por genes do relógio expresso ritmicamente no intestino, como também pela ingestão de alimentos durante o dia. Além disso, sabe-se que os movimentos intestinais humanos tem um ritmo circadiano. Estudos mostraram que o cólon se move com frequência durante o

dia e minimamente à noite. A sinalização de nutrientes pode, portanto, influenciar o sistema intestinal circadiano.

Sabe-se também que os níveis de proliferação celular no intestino são controlados por sinais luminais extrínsecos, como sinais de saída neuronal (glicocorticóides), hormônios gástricos (gastrina e neurotensina) e fatores de crescimento (EGF), que apresentam padrões circadianos. Essa interação ocorre através da ingestão rítmica de alimentos que podem controlar o ritmo circadiano no ciclo celular via sistema nervoso entérico (TAHARA; SHIBATA, 2014).

Através de uma revisão bibliográfica realizada por Marin e *et al* (2021), foi possível concluir que dentre as refeições diárias realizadas, o jejum tem implicações importantes para o estado nutricional. Pacientes que pulavam o jejum ou jantavam tardiamente apresentavam um índice de massa corporal (IMC) superior ao ideal e um índice glicêmico descontrolado. Assim concluiu-se que quanto maior a ingestão de energia pela manhã, menor a probabilidade do indivíduo estar acima do peso ou obeso, enquanto que os indivíduos que ingerem uma maior quantidade de energia à noite, possuem um risco aumentado.

Pesquisas atuais ainda demonstraram que limitar o período de ingestão calórica a uma janela de 8 h pode proporcionar benefícios fisiológicos. Porém, tais benefícios dependem do tempo circadiano, representado pela hora do dia nesta janela alimentar. Portanto, o planejamento ideal das refeições para a organização dos processos controlados pelo ritmo circadiano mostra-se como uma estratégia nutricional particularmente eficaz (VERD *et al.*, 2020).

3.3 CRONONUTRIÇÃO NAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

De acordo com Corrêa e *et al* (2022) o conceito de Crononutrição é definido como sendo a área que estuda os efeitos do comportamento alimentar na saúde, dando ênfase não somente ao horário das refeições, mas também a frequência e regularidade. O hábito do comer noturno assim como o horário em que os trabalhadores noturnos ingerem suas refeições tem sido apontado como fatores importantes a serem pesquisados para verificar a influência sobre as DCNTs.

No Brasil, as DCNTs têm considerável impacto direto e indireto sobre a taxa de mortalidade precoce. Dentre as principais causas de morte prematura (de 30 a 69 anos), em mulheres e homens, estão as doenças cardiovasculares, o diabetes, e alguns cânceres associados à dieta inadequada. Acerca das mortes relacionadas as

doenças evitáveis no país, as DCNTs estão entre as causas mais prevalentes, com destaque para as doenças cardiovasculares e o diabetes, que totalizaram 72,9 mortes por 100 mil habitantes em 2013 (NILSON *et al.*, 2020).

Estudos clínicos e epidemiológicos mostraram que certas situações como trabalho por turnos, alimentação noturna, exposição à luz forte ou privações do sono estão contribuindo para a Cronodisrupção que está diretamente associada ao aumento do risco de desenvolver DCNT e piorar o quadro clínico de doenças preexistentes, como como câncer, obesidade, síndrome metabólica, insônia, distúrbios cognitivos e afetivos e envelhecimento precoce (GARAULET; ABELLÁN, 2013).

Relacionado à prática do consumo alimentar, evidenciou-se que trabalhadores noturnos caracterizavam-se por ter maior ingestão calórica total, de carboidratos, de gorduras saturadas, de gorduras totais, colesterol e sacarose, aliado a um consumo dietético desregulado e menor ingestão de frutas e vegetais, quando contrastado com os trabalhadores diurnos. Além disso, esses padrões irregulares das refeições observados em trabalhadores noturnos causaram aumento do IMC, maior prevalência de obesidade e se estabelece como fator de risco para síndrome metabólica.

Isso ocorre porque há alterações no ritmo biológico sono/vigília que podem alterar hormônios que agem como sinalizadores periféricos e reguladores da ingestão alimentar, ou seja, reduzindo a produção de leptina e aumentando níveis de grelina, causando maior consumo principalmente relacionada a alimentos com alta densidade energética e fome em decorrência do surgimento da resistência a leptina (CORRÊA *et al.*, 2022). Essa relação também foi estudada por Gill e Panda (2015) onde foi concluído que distúrbios comportamentais do ritmo circadiano em trabalhadores por turnos interrompem a regulação temporal e provavelmente predisponem a doenças metabólicas.

3.3.1 Obesidade

Um recente estudo que destacou os avanços na crononutrição demonstrou através de evidências obtidas em roedores que a ruptura experimental do sistema circadiano destes animais estava associada a vários distúrbios metabólicos, concluindo que a disrupção circadiana poderia está associada ao desenvolvimento da obesidade (SINTUREL; PETRENKO; DIBNER, 2020). Garateu; Abellán (2013)

mostraram como a obesidade e a cronodisrupção estão fortemente correlacionadas. Através do estudo da cronobiologia esses autores puderam propor uma nova abordagem para a obesidade, considerando não somente “quais” são os fatores envolvidos na obesidade, mas também “quando” esses fatores ocorrem.

Em outra pesquisa que incluiu 872 adultos de meia-idade a idosos analisou-se a relação entre planos alimentares, cronotipos e o desenvolvimento da obesidade. Foi visto que uma maior ingestão de energia matinal, dentro de duas horas após acordar, estava associada a uma probabilidade aproximadamente 50% menor de estar acima do peso ou obeso. Porém, uma maior ingestão noturna, duas horas antes de dormir, foi associada a um aumento de aproximadamente 80% na probabilidade de sobrepeso ou obesidade (XIAO; GARAULET; SCHEER, 2019).

Em um estudo longitudinal prospectivo que incluiu 420 pacientes com sobrepeso/obesidade submetidos a uma dieta de perda de peso de 20 semanas, foi visto que aqueles que comeram sua refeição principal tarde (após 15h) perderam significativamente menos peso do que os que comeram cedo (antes das 15h). Enfatizando assim que o próprio momento da ingestão de alimentos pode desempenhar um papel significativo na regulação do peso (GARAULET; ABELLÁN, 2013).

A maior ingestão noturna de carboidratos também foi associada a um aumento de 4 vezes mais nas chances de desenvolver sobrepeso/obesidade em cronotipos tardios (XIAO; GARAULET; SCHEER, 2019). Porém, mais estudos são necessários para determinar se o relógio circadiano regula diretamente a secreção de hormônios orexígenos, estimuladores de apetite (SINTUREL; PETRENKO; DIBNER, 2020).

Uma pesquisa avaliou dez homens jovens saudáveis, que foram submetidos a um protocolo laboratorial de 13 dias, sendo administradas três tipos de refeições isocalóricas (café da manhã, almoço, jantar), dadas em intervalos de 5 horas. Cada um deles foram inicialmente habituados às refeições precoces e, em seguida, mudaram para as refeições tardias por 6 dias. Com isso, verificou-se que o horário das refeições não alterou os parâmetros actigráficos do sono, porém, no tecido adiposo, os ritmos de mRNA PER2 foram atrasados em $0,97 \pm 0,29$ h ($p < 0,01$), indicando que os relógios metabólicos poderiam estar sendo regulados pelo tempo de alimentação, acarretando em alterações da glicose plasmática (WEHRENS *et al.*, 2017)

A relação entre cronobiologia e obesidade também pode ser analisada através da observação do perfil da população, onde uma diminuição de 1,5 h do tempo de sono ao longo do século passado foi acompanhada de um aumento significativo da obesidade (GARAULET; ABELLÁN, 2013).

O efeito dessa cronodisrupção ocorre porque o relógio circadiano controla a taxa de lipólise de triacilglicerídeos no tecido adiposo branco modulando diretamente a expressão dos genes da lipase (SINTUREL; PETRENKO; DIBNER, 2020). No entanto, o horário das refeições demonstrou exercer um melhor efeito no controle da homeostase da glicose do que o metabolismo lipídico, podendo assim desacoplar a regulação temporal desses importantes processos fisiológicos (WEHRENS et al., 2017).

Os genes reguladores circadianos *Clock* e *Bmal1* podem ser caracterizados por um aumento da obesidade. É evidente que a inativação do relógio circadiano dos adipócitos torna-se parcialmente responsável tanto pela obesidade quanto pelo ganho de peso. Além disso, prejudica o *feedback* dependente do tempo do tecido adiposo para o cérebro, que parece ser necessário para a interação com o comportamento alimentar (PASCHOS; FITZGERALD, 2017).

A análise de camundongos com mutações em genes reguladores circadianos, conhecidos como mutantes *Clock*, revelou níveis de expressão significativa de orexina mRNA, que consiste em um neuropeptídeo hipotalâmico envolvido na regulação de energia. Esses resultados sugerem distúrbios metabólicos e desequilíbrios energéticos em camundongos com relógios circadianos geneticamente defeituosos (SUMMA; TUREK, 2014).

A leptina também demonstrou ser regulada indiretamente pelo *Clock-Bmal1* de maneira autônoma em neurônios AgRP (SINTUREL; PETRENKO; DIBNER, 2020). Em um estudo com humanos, que pesquisou a ordem temporal dos ritmos circadianos no tecido adiposo humano, foi concluído que os genes envolvidos no metabolismo energético seguiram um padrão rítmico, particularmente para depósito subcutâneo. A leptina, hormônio anorexígeno, mostrou sua expressão máxima durante a noite. Portanto, vê-se que a ingestão de altas quantidades calóricas nesse horário pode desencadear perturbações metabólicas (GARAULET; ABELLÁN, 2013).

Os ritmos circadianos são importantes para o equilíbrio energético (PASCHOS; FITZGERALD, 2017). Os hormônios envolvidos no balanço energético como, por exemplo, a grelina, que é secretada pelo estômago em jejum, exibe um

perfil oscilatório circadiano no soro do camundongo. Em humanos esse padrão rítmico é observado também no plasma que é particularmente pronunciado durante um período de jejum de 24 horas (SINTUREL; PETRENKO; DIBNER, 2020).

Pesquisas com adultos demonstraram relações entre sono inadequado e alterações na leptina e/ou grelina induzindo o aumento do apetite. Poucas horas de sono é capaz de aumentar o tempo disponível para comer e também de diminuir o gasto de energia pelo aumento da fadiga, bem como causar alterações na termorregulação que poderiam explicar a obesidade (GARAULET; ABELLÁN, 2013). Além disso, a quantidade calórica pode afetar o ritmo circadiano metabólico, pois quando ratos e camundongos recebem uma dieta altamente calórica, o ritmo normal da atividade locomotora é alterado, mostrando uma diminuição geral na quantidade de atividade durante a noite, demonstrando uma relação recíproca no âmbito na crononutrição (BLANCAS-VELAZQUEZ *et al.*, 2017).

Existem atualmente exemplos de cronodisruptores, como: baixo contraste entre dia e noite (luz contínua, lanches frequentes, baixos níveis de exercício físico, etc); exposição a *zeitgebers* de diferentes períodos ou fases incomuns (luz à noite, alimentação noturna, exercício físico noturno) ou por frequentes mudanças de horário (*jet lag*, trabalho por turnos). Todos esses fatores podem contribuir fortemente para uma desregulação circadiana e metabólica, causando risco de desenvolvimento da obesidade (GARAULET; ABELLÁN, 2013).

Uma dieta hiperlipídica pode afetar o ritmo circadiano e prolongá-lo significativamente. Uma hipótese é que certos componentes dietéticos atuam através de receptores específicos, influenciando o ciclo circadiano (SUMMA; TUREK, 2014, p. 3). Portanto, existem evidências atuais de que as dietas hipercalóricas afetam as propriedades circadianas dos sistemas homeostático e de recompensa (BLANCAS-VELAZQUEZ *et al.*, 2017). Todavia mais estudos são necessários para elucidar tais impactos (SUMMA; TUREK, 2014). Há evidências de que o relógio circadiano dos adipócitos atua para coordenar a organização temporal do comportamento alimentar e manter o equilíbrio energético, pois camundongos geneticamente modificados para não terem o relógio circadiano nos adipócitos mostraram uma mudança em seu comportamento alimentar diário, com maior ingestão ocorrendo durante a fase clara. No estudo, não houve diferenças significativas na ingestão calórica global, apenas no padrão temporal de consumo. Viu-se que os camundongos sem relógio de adipócitos e ritmos de alimentação

alterados desenvolveram obesidade (SUMMA; TUREK, 2014).

Os níveis de adipocinas sofrem variações ao longo do dia dependendo do estado nutricional do corpo, tanto em roedores como em humanos (SINTUREL; PETRENKO; DIBNER, 2020). A expressão da adiponectina normalmente atinge seu máximo durante a manhã, o que implica no máximo de retirada e utilização de ácidos graxos neste período. Isso indica que a ingestão da maior quantidade calórica durante a manhã poderia evitar um maior depósito de gordura corporal, principalmente abdominal (GARAULET; ABELLÁN, 2013).

Em uma comparação de camundongos alimentados com uma dieta rica em gordura *ad libitum*, com camundongos alimentados com a mesma dieta em uma janela restrita de 8 horas durante a fase escura, foi percebido que estes últimos foram completamente protegidos da obesidade induzida pela dieta e distúrbios metabólicos. Esta proteção parece derivar da regulação otimizada dos ritmos de expressão e ciclos metabólicos no fígado, resultando em mudanças benéficas no uso de nutrientes e gasto de energia. Portanto, os ritmos de alimentação e o sistema do relógio circadiano exercem um efeito significativo no equilíbrio energético, uma descoberta que também pode ser utilizada em humanos (SUMMA; TUREK, 2014).

Uma relação entre a ingestão alimentar e o sistema circadiano é encontrada em trabalhadores noturnos que são forçados a alterar seus ritmos normais de atividade e está associada a um risco aumentado de desenvolver obesidade e doenças metabólicas, demonstrando a influência circadiana no metabolismo energético (BLANCAS-VELAZQUEZ *et al.*, 2017).

Além disso, segundo Bernard *et al.* (2020) os genes do relógio aumentam a sensibilidade gustativa pela manhã e promovem a capacidade de reconhecer e saborear os alimentos, de modo que as papilas gustativas apresentam comportamento circadiano, mas possuem sua sensibilidade reduzida à noite, durante o período de jejum. Demonstra-se assim, a importância da crononutrição nas estratégias de comportamento alimentar nos casos de obesidade.

3.3.2 Diabetes Mellitus tipo 2

Ao analisar pesquisas relacionadas a crononutrição e glicemia pós-prandial, um estudo de revisão de literatura verificou que insulina e cortisol, são expressos e secretados seguindo estímulos circadianos e concluiu-se que consumir a maioria das calorias / carboidratos no almoço e no início da tarde, evitar jantares tarde da noite,

manter um número consistente de refeições por dia e manter o horário relativo da realização das refeições pode ajudar a melhorar o açúcar no sangue pós-prandial. Isso porque tais estratégias parecem desempenhar um importante efeito na sensibilidade e nos níveis de insulina (PAPAKONSTANTINO *et al.*, 2022).

Tal fato acontece, pois com base nos estímulos circadianos, os relógios centrais regulam a ingestão de alimentos, o gasto de energia e a sensibilidade à insulina em todo o corpo, enquanto que o relógio periférico no intestino regula a absorção de glicose, os relógios periféricos no músculo, tecido adiposo e fígado regulam a sensibilidade local à insulina, e o relógio periférico no pâncreas regula a secreção de insulina (STENVERS *et al.*, 2018).

Nessa perspectiva, uma recente meta-análise de estudos prospectivos de coorte relatou que pular o café da manhã estava associado a um risco 55% maior de diabetes tipo 2 (DM2) em comparação com o consumo regular do café da manhã (PAPAKONSTANTINO *et al.*, 2022). Em outra coorte de acompanhamento de 16 anos, os homens que pularam o café da manhã tiveram maior risco de desenvolver resistência à insulina e DM2. Além disso, indivíduos com cronotipos tardios e história preexistente de DM2 apresentaram pior controle glicêmico quando o café da manhã foi omitido (PAPAKONSTANTINO *et al.*, 2022). Evidências de estudos epidemiológicos também sugerem que pular o café da manhã está associado ao aumento de doenças cardíacas, DM2, obesidade e mortalidade cardiovascular (KATSI *et al.*, 2022).

A cronodisrupção causada pela ingestão irregular de alimentos como resultado de fatores genéticos, ambientais ou comportamentais podem ser um importante contribuinte para o desenvolvimento da resistência à insulina (STENVERS *et al.*, 2018). Um estudo realizado em adultos saudáveis mostrou que comer mais à noite (após às 17:00) versus manhã (às 9:00) levou a maiores concentrações de glicose pós-prandial e níveis mais baixos de cinco metabólitos relacionados à glicólise/ciclo do ácido tricarboxílico/ nucleotídeos, e dezoito metabólitos relacionados com aminoácidos, todos implicados em um aumento da hiperglicemia pós-prandial (PAPAKONSTANTINO *et al.*, 2022).

Com relação a fatores genéticos, foi visto que as ilhotas pancreáticas isoladas de ratos exibem um ritmo circadiano na secreção de insulina. Os genes reguladores circadiano CLOCK e BMAL1 ativam a transcrição de genes envolvidos na biossíntese de insulina, transporte de insulina e secreção de insulina estimulada por

glicose. Portanto, segue-se desta observação que a cronodisrupção do pâncreas causa secreção defeituosa de insulina, podendo favorecer o desenvolvimento de *Diabetes Mellitus* tipo 2 (STENVERS *et al.*, 2018).

Uma pesquisa realizada no Reino Unido que teve foco em unir tempo e quantidade de ingestão de carboidratos na definição de padrões alimentares em adultos e estudar a associação dos padrões derivados com DM2 (auto-relatado e/ou baseado em glicemia de jejum e hemoglobina glicada), incluiu 6.155 adultos. Para a investigação, foram divididos sete horários. O método de análise de associação foi a regressão multivariada. Foram 24.483 dias de observação, onde verificou-se três classes de comedores de carboidratos: baixo, moderado e alto. Os comedores de baixo teor de carboidratos tiveram maiores chances de desenvolver DM2, pois possuíam maior consumo energético total derivados de gorduras e álcool, indicando que são somente os horários e a quantidade de carboidratos devem ser considerados, mas sim todas as características da dieta são relevantes para a abordagem do tratamento e prevenção de DM2.

Contudo, poucos são os estudos que aplicam o monitoramento contínuo da glicose para verificar a concentração de glicemia ao longo das 24 h por dia, em oposição a apenas determinados pontos de tempo, dificultando relacionar a quantidade e o horário de ingestão de carboidratos ao desenvolvimento de DM2 (SCHUPPELIUS *et al.*, 2021).

Em um grande estudo transversal de 11.594 pessoas com DM2, entre os padrões de horário noturno e matutino, os noturnos foram independentemente associados ao DM2, além de que as pessoas eram menos propensas a ter HbA1c nos níveis recomendados de <7%, evidenciando que a cronodisrupção dificulta o controle e manejo de parâmetros glicêmicos (PAPAKONSTANTINO *et al.*, 2022). Isso é explicado por resultados de estudos clínicos que avaliaram o metabolismo diurno, onde viu-se que o efeito circadiano endógeno na tolerância à glicose é realizado por fortes respostas das células B pancreáticas pela manhã (STENVERS *et al.*, 2018).

Uma revisão que teve como objetivo descrever as ligações fisiológicas entre os relógios circadianos, o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina, analisou estudos incluindo modelos de camundongos transgênicos e estudos com ingestão alimentar dessincronizada, onde estes não foram capazes de confirmar a hipótese de que a interrupção circadiana levasse ao desenvolvimento de resistência

à insulina, pois não relataram efeitos metabólicos negativos da interrupção circadiana, mostrando que outras pesquisas são necessárias para elucidar tais efeitos (STENVERS *et al.*, 2018).

De acordo com Sinturiel (2020), a desregulação do relógio das ilhotas pancreáticas no modelo de camundongo do gene *Bmal1* ou a interrupção mediada por *CLOCK* em ilhotas humanas (genes envolvidos na regulação circadiana) resultou em diminuição da liberação de insulina e um fenótipo semelhante ao diabetes (SINTUREL; PETRENKO; DIBNER, 2020)

Através de um estudo de lesão do Núcleo Supraquiasmático em roedores, este demonstrou que controla o ritmo diurno na sensibilidade à insulina de corpo inteiro e relataram que dentro de 8 semanas após a lesão, os roedores são resistentes à insulina (STENVERS *et al.*, 2018). Já em análises transcriptômicas (metodologia para compreender a genômica funcional, onde baseia-se no estudo da expressão de genes) de 24 horas de ilhotas de camundongos e humanos mostram que o relógio circadiano regula a expressão de genes envolvidos no transporte e secreção de insulina, mas não na síntese de insulina (SINTUREL; PETRENKO; DIBNER, 2020)

Considerando que a quantidade e o horário do consumo de carboidratos durante o dia são críticos para a saúde, é uma questão importante a ser abordada para orientar as recomendações sobre a ingestão dietética ideal (WANG; ALMOOSAWI; PALLA, 2019). Nesse contexto, uma estratégia bastante estudada é a Alimentação com Restrição de Tempo, pois observou-se que esta melhora a sensibilidade à insulina em todo o corpo, aumenta a captação de glicose no músculo esquelético, reduz os níveis de glicose de 24 horas e melhora o metabolismo lipídico, independentemente da restrição calórica ou perda de peso (KATSI *et al.*, 2022). Por isso, tendo em vista todos os benefícios no controle glicêmico, essa é uma das intervenções que pode ser utilizada na prevenção do desenvolvimento do DM2.

3.3.3 Hipertensão Arterial Sistêmica

A relação entre a pressão arterial e os ritmos circadianos é mecanicamente explicada pela ativação simpática diurna, com uma liberação de epinefrina e norepinefrina durante as horas da manhã. Isso ativa o sistema RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterona) e seus componentes, que atingem concentrações

máximas imediatamente ao despertar (IBARZ-BLANCH *et al.*, 2022).

Uma pesquisa transversal de base populacional realizada por Quadra *et al.* (2022) teve como objetivo avaliar a influência do sono e da crononutrição na hipertensão na população adulta. As variáveis de exposição foram duração e qualidade do sono, o número de refeições diárias e a realização do café da manhã. Como resultado foi verificado que entre os 820 indivíduos avaliados, aqueles com pior qualidade do sono tiveram prevalência 17% maior de hipertensão, comparados àqueles com boa qualidade do sono. Além disso, os que realizaram quatro ou mais refeições ao dia apresentaram prevalência 16% menor de hipertensão quando comparados aos que fizeram menos de quatro refeições. Concluiu-se que estas variáveis de exposição tiveram relação com o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica.

Por outro lado, um estudo de coorte realizado com indivíduos de meia idade e idosos mostrou que a qualidade do sono, avaliada por meio do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, não esteve associada à hipertensão arterial sistêmica, indicando que há divergências na literatura em torno desses achados e que mais pesquisas precisam ser realizadas para confirmar essa associação (WANG *et al.*, 2017).

Em um inquérito transversal de base populacional com amostragem inversa que foi realizado com 1.590 adultos de 19 a 60 anos expostos a alta prevalência de insegurança alimentar, os resultados mostraram que idade (faixa etária 50–59 anos), baixo consumo de frutas em uma semana, menos refeições por dia e excesso de peso permaneceram significativamente associados com Pressão Arterial aumentada (DOMINGOS *et al.*, 2016).

Foi realizado um estudo piloto prospectivo, interventivo, realizado entre junho de 2020 e dezembro de 2020, que objetivou avaliar o efeito de uma carga aguda de sal na diurese e estudar o fenômeno da sensibilidade ao sal em voluntários do sexo masculino jovens e saudáveis com idade média de 26 anos (21-27) e IMC 23 kg/ m² (20-24). pode-se observar que a redução de sal na dieta foi considerada uma mudança de estilo de vida potencialmente benéfica para pacientes diuréticos noturnos que perderam o ritmo circadiano de produção de urina e tiveram micção excessiva durante a noite. Os ritmos circadianos são regulados pelos relógios circadianos no cérebro, rins e bexiga e por isso a alta exposição aguda ao sal, *in vivo*, pôde alterar o relógio circadiano e induzir respostas homeostáticas inesperadas

(ALWIS *et al.*, 2022).

Em uma revisão bibliográfica que coletou evidências sobre a eficácia de moléculas anti-hipertensivas naturais em função do seu tempo de administração e destacou o envolvimento dos ritmos biológicos, foi visto que em humanos, a pressão arterial atingia seu maior valor após o despertar. Em contraponto, durante o sono ocorria uma queda (~10-20% em comparação com os valores diurnos) na Pressão Arterial, conhecida como efeito dipper. Várias moléculas, incluindo peptídeos, compostos fenólicos, vitaminas, carotenóides, alcalóides e compostos organossulfurados demonstraram potencial anti-hipertensivo, quando aliados ao ritmo circadiano, uma vez que a eficácia desses compostos variou dependendo do tempo de administração. E assim concluiu-se que estes efeitos foram capazes de regular a Pressão Arterial e a função endotelial, e que também puderam interagir com o ritmo circadiano, afetando os genes do relógio de expressão (IBARZ-BLANCH *et al.*, 2022).

3.3.4 Câncer

A restrição do sono induz uma resposta de estresse no organismo, melhor caracterizada imunologicamente pelo aumento da contagem de leucócitos e neutrófilos e dos níveis séricos de proteína C-reativa e glicocorticóides, e esse estresse está associado ao aumento de incidência e progressão do câncer (MANSANO-SCHLOSSER; CEOLIM, 2017). Além disso, o aumento da desregulação da expressão do gene circadiano pode contribuir para a tumorigênese através do aumento da expressão de genes relacionados à angiogênese (MAIESE, 2017). Porém, os mecanismos exatos das perturbações do relógio circadiano associadas ao desenvolvimento e progressão do câncer permanecem incertos (MASRI; SASSONE-CORSI, 2018).

A Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classificou o trabalho noturno como provavelmente cancerígeno para humanos, apoiado por evidências limitadas em humanos para câncer de próstata, mama e cólon. Para explicar essa hipótese, foram avaliadas a inflamação crônica, as alterações hormonais, proliferação celular e a imunossupressão (PALOMAR-CROS *et al.*, 2021).

Um estudo prospectivo que avaliou 41.398 adultos que trabalham durante o dia na coorte francesa identificou que aqueles que exibiram episódios de

alimentação após as 21h30 tiveram um risco aumentado de câncer de mama e próstata (MASRI; SASSONE-CORSI, 2018).

Segundo Maiese (2017), a tumorigênese pode ocorrer pela influencia da desregulação constante do ritmo circadiano e levar a um risco aumentado de carcinoma de nasofaringe, câncer de mama e câncer colorretal metastático. Além disso, dados epidemiológicos e clínicos demonstram uma ligação entre distúrbios do ritmo circadiano e câncer, porém ainda não está claro se existe alguma especificidade para tipos distintos de câncer (MASRI; SASSONE-CORSI, 2018).

Camundongos de tipo selvagem expostos a manipulações repetidas da desregulação circadiana mostram expressão gênica prejudicada de repressores circadianos, levando ao aumento do crescimento do osteossarcoma de Glasgow e aumento da incidência de linfoma e carcinoma hepatocelular (MASRI; SASSONE-CORSI, 2018).

Um estudo transversal que incluiu uma avaliação de 84 mulheres sobreviventes de câncer de mama examinou a associação do tempo e frequência de alimentação com a qualidade da dieta, quantidade de alimentos consumidos, medidas antropométricas e parâmetros de composição corporal. Este estudo foi realizado de março de 2015 a março de 2016 em um hospital universitário brasileiro. Nessa pesquisa, não foram encontradas associações significativas entre tempo e frequência de alimentação com medidas antropométricas e parâmetros de composição corporal. Porém, o tempo de ingestão alimentar mais cedo foi associado a melhor qualidade da dieta e menor consumo diário de energia (LIMA *et al.*, 2022b).

A associação entre o jejum noturno e o câncer de próstata também já foi foco de um estudo, que incluiu dados de 607 casos de câncer de próstata e 848 indivíduos de controle populacional que nunca trabalharam à noite. O jejum por mais de 11 horas durante a noite foi associado a um risco reduzido de câncer de próstata em comparação com aqueles que jejuaram por 11 horas ou menos. Além disso, a combinação de jejum noturno prolongado e café da manhã antecipado foi analisada como associada a um menor risco de câncer de próstata em comparação com jejum noturno curto e café da manhã tardio (PALOMAR-CROS *et al.*, 2021).

No estudo longitudinal que incluiu 114 participantes de um hospital universitário especializado em saúde da mulher e teve como objetivo investigar a associação entre a evolução clínica e a qualidade e duração do sono em mulheres com câncer de mama., obteve como resultados, uma maior probabilidade de má

evolução clínica em mulheres com duração de sono inferior a seis horas ou nove horas ou mais ($p=0,0173$). Mostrando assim que o ritmo circadiano influencia diretamente na evolução clínica e prognóstico da doença (MANSANO-SCHLOSSER; CEOLIM, 2017).

Distúrbios no sistema circadiano também podem alterar a microbiota intestinal, perturbar o metabolismo do hospedeiro, a homeostase energética e as vias inflamatórias, o que pode levar à síndrome metabólica, causando inflamação e favorecendo o surgimento de câncer (BISHEHSARI; VOIGT; KESHAVARZIAN, 2020).

Nesse contexto, ressalta-se que a restrição calórica crônica e o jejum periódico estão se mostrando eficazes na prevenção e terapia clínica do câncer (ZHOU *et al.*, 2022). E por isso entende-se, que uma intervenção de crononutrição bem projetada é uma terapia anticancerígena potencial promissora com menos efeitos colaterais e maior segurança (LEE, 2021). É importante também destacar a relevância de considerar uma perspectiva circadiana como a janela de tempo do jejum noturno e os efeitos combinados dos aspectos do horário das refeições, em estudos que avaliam os determinantes alimentares e do sono no câncer (PALOMAR-CROS *et al.*, 2021).

Diretrizes para administração de nutrição que defendem a manutenção dos ciclos de alimentação-jejum são sugeridas para reduzir a incidência de câncer (ZHOU *et al.*, 2022). Portanto, estudos futuros como ensaios clínicos randomizados, são necessários para avaliar intervenções que abordem o momento e a frequência das refeições e seu efeito na qualidade e quantidade da dieta em sobreviventes de câncer (LIMA *et al.*, 2022).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 70 artigos científicos com títulos relacionados ao tema em pesquisa, porém após a leitura completa foram descartados 49 artigos, sendo utilizado um total de 21 artigos para discussão dessa revisão. Onde 6 artigos abordaram a crononutrição com a obesidade, 5 abordaram crononutrição e o DM2, já 5 artigos abordaram a relação da crononutrição e a HAS e 5 abordaram a crononutrição com o câncer.

4.1 ESTUDOS CIENTÍFICOS SOBRE CRONONUTRIÇÃO E OBESIDADE

Ao analisar os artigos compilados acerca da relação entre crononutrição e o desenvolvimento de obesidade, foram obtidos seis artigos, os quais foram distribuídos no Quadro 1.

Quadro 1. Resultados de estudos abordando a crononutrição com a obesidade entre 2013 a 2020.

Título do artigo	Metodologia	Principais achados	Autores (ANO)
Relógios circadianos fazem o metabolismo funcionar. (<i>Circadian Clocks Make Metabolism Run</i>).	Destacaram por um estudo de revisão, os avanços atuais sobre funções dos relógios periféricos nos órgãos metabólicos, na regulação da homeostase dos lipídios e nos níveis do organismo e celular.	O relógio circadiano controlaram a taxa de lipólise de triacilglicerídeos no tecido adiposo branco, modulando diretamente a expressão dos genes da lipase.	SINTUREL; PETRENKO; DIBNER (2020).
Horário das refeições e obesidade: interações com a ingestão de macronutrientes e cronotipo. (<i>Meal timing and obesity: interactions with macronutrient intake</i>	Avaliaram 872 adultos e idosos por seis recordatórios alimentares de 24 horas em um ano. Definiram 4 janelas de tempo de ingestão em relação ao horário do sono: manhã (até	GET consumido em maioria durante a janela da manhã foi associada a menores chances de sobrepeso ou obesidade, enquanto que porcentagem maior	XIAO; GARAULET; SCHEER, (2019).

<i>and chronotype).</i>	2 h após despertar), noite (até 2 h antes de dormir) e 2 períodos do meio-dia.	da ingestão consumida durante a janela noturna foi associada a maiores chances.	
Cronobiologia e obesidade. (<i>Chronobiology and obesity</i>).	Forneceram uma visão geral através de uma revisão bibliográfica sobre a interação dos ritmos circadianos no tecido adiposo humano.	Mostraram associações entre sono inadequado e comer tardiamente com alterações na leptina e/ou grelina indicando aumento do apetite, e esta situação está relacionada com o risco de desenvolver obesidade.	GARATEU; ABELLÁN (2013).
O horário das refeições regula o sistema circadiano humano. (<i>Meal Timing Regulates the Human Circadian System</i>).	Protocolo laboratorial de 13 dias, com 10 homens jovens e saudáveis. Mediram o gene CLOCK transcritos em biópsias seriadas de tecido adiposo branco usando um protocolo de refinamento.	A rotina constante dos horários de refeições não afetou os ritmos de fome subjativa nem marcadores bioquímicos.	WEHRENS, <i>et al.</i> (2017).
Cronobiologia e obesidade: interações entre ritmos circadianos e regulação de energia. (<i>Chronobiology and Obesity: Interactions between Circadian Rhythms and Energy Regulation</i>).	Resumiram as principais descobertas experimentais que ligam a descrição inicial do desenvolvimento da obesidade e síndrome metabólica em camundongos que abrigavam uma mutação no gene circadiano central.	Os ritmos circadianos regularam a ingestão alimentar e as vias metabólicas, e por outro lado, o comportamento alimentar e a composição nutricional da dieta afetaram o próprio relógio biológico.	SUMMA; TUREK (2014).

Obesidade Induzida por dieta e circadiano perturbação do comportamento alimentar. (<i>Diet-Induced Obesity and Circadian Disruption of Feeding Behavior</i>).	Discutiram os dados disponíveis de modelos de camundongos com o objetivo de determinar os efeitos de dietas hipercalóricas nos ritmos diários da atividade locomotora e no comportamento alimentar.	Os efeitos de uma dieta hipercalórica nos parâmetros rítmicos do cérebro foram inconclusivos para o hipotálamo e inexistentes para os núcleos do sistema de recompensa.	BLANCAS-VELAZQUEZ, Aurea <i>et al.</i> (2017).
---	---	---	--

Legendas: GET: Gasto energético total.

No estudo realizado por Sinturel, Petrenko e Dibner (2020), eles discutiram pesquisas recentes revelando o papel dos sistemas biológicos na coordenação temporal do metabolismo sob condições fisiológicas e no desenvolvimento patológico humano, como a obesidade. Observaram que dependendo do estado nutricional do corpo, os níveis de adipocinas variam ao longo do dia em roedores e humanos, demonstrando que existe uma ritmicidade metabólica e que alimentação é um sincronizador particularmente potente dos órgãos metabolicamente ativos.

Essa relação também foi estudada por Xiao, Garaulet e Scheer (2019), onde através de uma pesquisa com 872 adultos e idosos, sugeriram que maior consumo alimentar após acordar e menor consumo próximo à hora de dormir associam-se a menor IMC, mas destacando também que esse desfecho difere de acordo com o cronotipo. Além disso, concluíram que uma porcentagem maior de calorias consumidas à noite, duas horas antes de dormir, associou-se a um aumento em cerca de 80% da probabilidade de sobrepeso ou obesidade.

Garateu e Abellán (2013) mostraram que a obesidade e a cronodisrupção estão intimamente ligadas e, com a ajuda da cronologia, pode ser alcançada uma nova abordagem da obesidade, enfatizando que o próprio momento da ingestão de alimentos pode desempenhar um papel importante na regulação do peso. Já na pesquisa realizada por Wehrens *et al.* (2017), onde avaliaram dez homens jovens saudáveis realizando um protocolo laboratorial de 13 dias, observaram que em rotinas constantes, o horário das refeições não afetou os ritmos de fome subjetiva nem triglicerídeos plasmáticos. Porém, no tecido adiposo, os ritmos de mRNA PER2

foram atrasados, indicando que os relógios moleculares humanos podem ser regulados pelo tempo de alimentação.

Os autores Summa e Turek (2014), descreveram o início do desenvolvimento da obesidade e síndrome metabólica em camundongos que abrigam uma mutação no gene circadiano central, mostrando que o próprio tempo diário de ingestão de alimentos afetou a regulação do peso corporal, provavelmente através, pelo menos em parte, da regulação dos padrões de expressão temporal de genes metabólicos.

Segundo Blancas-velazquez et al. (2017), com relação a lacuna na pesquisa metabólica e circadiana relacionada às implicações da obesidade, nenhuma conclusão pode ser tirada neste ponto devido ao fato de que os efeitos de uma dieta hipercalórica nos parâmetros rítmicos do cérebro são inconclusivos para o hipotálamo e inexistentes para os núcleos do sistema de recompensa.

Porém, Sinturel, Petrenko e Dibner (2020), ressalta que a regulação do ritmo circadiano sono-vigília pela crononutrição pode representar uma abordagem útil para a prevenção e tratamento de doenças metabólicas. Enquanto que Xiao, Garaulet e Scheer (2019), recomendam que estudos futuros considerem o planejamento de intervenções dietéticas personalizadas de acordo com as necessidades individuais.

4.2 ESTUDOS CIENTÍFICOS SOBRE CRONONUTRIÇÃO E DIABETES MELLITUS TIPO II

Ao analisar artigos acerca da relação entre crononutrição e o desenvolvimento de *Diabetes Mellitus* tipo II, foram obtidos cinco artigos, os quais foram distribuídos no Quadro 2.

Quadro 2. Resultados de estudos abordando a crononutrição com o Diabetes Mellitus II entre 2018 a 2022.

Título do artigo	Metodologia	Principais achados	Autores (ano)
Efeitos da dieta, estilo de vida, crononutrição e alternativas Intervenções dietéticas na glicemia pós-prandial e resistência a insulina. (<i>Effects of Diet, Lifestyle, Chrononutrition and</i>	Descreveram através de uma revisão as evidências disponíveis sobre os efeitos da dieta, crononutrição, intervenções dietéticas alternativas e exercícios na glicemia pós-prandial e resistência à insulina.	Observou-se que existem vários esquemas alimentares disponíveis, como a alimentação com restrição de tempo, que podem melhorar as respostas glicêmicas e insulínicas.	PAPAKONSTANTINO, et al. (2022).

<i>Alternative Dietary Interventions on Postprandial Glycemia and Insulin Resistance).</i>			
Relógios circadianos e resistência à insulina. (<i>Circadian clocks and insulin resistance</i>).	Estudaram as ligações fisiológicas entre os relógios circadianos e a sensibilidade à insulina e mostraram a relação entre a interrupção circadiana e a resistência à insulina.	Existiam evidências de estudos em animais, porém os mecanismos que mediam os distúrbios metabólicos glicêmicos resultantes da interrupção circadiana ainda precisam ser esclarecidos.	STENVERS, et al. (2018).
Crononutrição na saúde cardiometabólica. (<i>Chrononutrition in Cardiometabolic Health</i>).	Sintetizaram uma breve revisão das evidências mais recentes envolvendo os efeitos da crononutrição na glicemia e as intervenções dietéticas específicas.	A alimentação com restrição de tempo demonstrou reduzir os níveis de glicose e insulina em jejum, e resistência à insulina, enquanto aumentava a sensibilidade à insulina.	KATSI, et al. (2022).
Comer com restrição de tempo: uma estratégia dietética para prevenir e tratar distúrbios metabólicos. (<i>Time Restricted Eating: A Dietary Strategy to Prevent and Treat Metabolic Disturbances</i>).	Estudou como a alimentação com restrição de tempo afeta o metabolismo da glicose com base em ensaios clínicos previamente publicados.	Evidenciou que a alimentação com restrição de tempo reduziu glicemia de jejum e pós-prandial em resposta a uma refeição padrão ou teste oral de tolerância à glicose, bem como a média glicose de 24/h usando monitoramento contínuo de glicose.	SCHUPPELIUS, et al. (2021).
Padrões diurnos de ingestão de carboidratos em adultos por classe latente multinível não paramétrica. (<i>Day-Time Patterns of Carbohydrate Intake in Adults by Non-Parametric</i>).	Combinou tempo e quantidade de ingestão de carboidratos na definição de padrões alimentares em 6.155 adultos do Reino Unido e investigou a associação dos padrões derivados com DM2.	Os comedores de baixo teor de CHO tiveram maiores chances de desenvolver DM2 do que os de alto teor de CHO em diabéticos autorrelatados.	WANG; ALMOOSAWI; PALLA, (2019).

Legendas: CHO: Carboidratos. DM2: *Diabetes Mellitus* tipo II.

Papakonstantinou *et al.* (2022), concluíram que a sequência das refeições realizadas desempenham um papel importante na resposta glicêmica pós-prandial, em que as refeições precoces sensibilizam o sistema metabólico e as incretinas para as subsequentes, melhorando assim a tolerância à glicose ao longo do dia. Porém os autores também deixam claro que além da composição e quantidade da refeição, o momento da ingestão de macronutrientes durante as refeições parece ser um importante regulador da hiperglicemia pós-prandial.

Já Stenvers *et al.* (2018), evidenciam que o desalinhamento entre os diferentes componentes do ritmo circadiano e os ciclos diários do comportamento sono-vigília ou ingestão de alimentos podem ser um importante contribuinte para o desenvolvimento da resistência à insulina, ressaltando os efeitos da cronodisrupção no desenvolvimento de DM2.

Para saber como a regulação circadiana pode ser alcançada, Katsi *et al.* (2022) analisaram estratégias para regular a crononutrição e forneceram evidências para aplicação de alimentação com restrição de tempo, principalmente nas formas de jejum intermitente, pois isso está associado à restrição de alimentos ao longo do dia, combinando de maneira ideal os ritmos circadianos impostos pelo relógio biológico.

Essa estratégia também foi alvo da pesquisa realizada por Schuppeli *et al.* (2021), onde concluíram que apesar de serem demonstradas diminuições da insulina em jejum e melhora da sensibilidade à insulina, vários estudos mostram que a alimentação com restrição de tempo teve efeitos adversos ou inexistentes nas características glicêmicas e lipídicas, o que pode ser explicado pelas diferentes metodologias utilizadas.

Além disso, na intervenção realizada por Wang, Almoosawi e Palla (2019) foi observado que os indivíduos que tiveram um consumo diurnamente maior de carboidratos, consumindo-os nas refeições principais e até às 20h, tiveram menores chances de desenvolver DM2 autorrelatada. Enquanto que os indivíduos que tiveram um menor consumo de carboidratos, sendo esse realizado majoritariamente à noite, obtiveram maiores chances. Esse achado demonstra a importância de considerar a crononutrição na prevenção e no tratamento de doenças metabólicas, e não somente a quantidade de macronutrientes.

Contudo, para Stenvers *et al.* (2018), a utilidade de saber como o relógio

circadiano regula a sensibilidade à insulina está apenas no início, ea individualização e abordagem centrada no paciente devem ser o principal método de conduta adotado.

4.3 ESTUDOS CIENTÍFICOS SOBRE CRONONUTRIÇÃO E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Ao analisar artigos selecionados acerca da relação entre crononutrição e o desenvolvimento de Hipertensão Arterial Sistêmica, foram obtidos cinco artigos, os quais foram distribuídos no Quadro 3.

Quadro 3. Resultados de estudos abordando a crononutrição com a Hipertensão Arterial entre 2016 a 2022.

Título do artigo	Metodologia	Principais achados	Autores (ano)
Papel da crononutrição nos efeitos anti-hipertensivos de compostos bioativos naturais. (<i>Role of Chrononutrition in the Antihypertensive Effects of Natural Bioactive Compounds</i>).	Coletaram através de uma revisão evidências sobre a eficácia de moléculas anti-hipertensivas naturais em função do tempo de administração e destacaram o envolvimento dos ritmos biológicos.	Evidências mostraram que compostos fenólicos podem interagir com genes do relógio que regulam o ritmo biológico seguido por muitos processos fisiológicos.	IBARZ-BLANCH, <i>et al.</i> (2022).
Influência do sono e da crononutrição na hipertensão e diabetes: um estudo de base populacional.	Avaliaram a influência do sono e da crononutrição na hipertensão e diabetes em 820 adultos em um município do Sul do Brasil.	A qualidade do sono, número de refeições diárias e comportamento alimentar relacionado à crononutrição, estiveram relacionados com o aumento do risco de desenvolvimento de hipertensão e diabetes.	QUADRA, <i>et al.</i> (2022).
O efeito da duração e qualidade do sono na hipertensão em chineses de meia-idade e idosos: o estudo de coorte.	Avaliaram 21.912 indivíduos entre 2008 a 2010, sendo esses acompanhados até 2013. A hipertensão foi definida como	Nenhuma associação significativa foi detectada em qualquer categoria de duração ou qualidade do sono em todos os	WANG, <i>et al.</i> (2017).

<i>(The effect of sleep duration and sleep quality on hypertension in middle-aged and older Chinese: the Dongfeng-Tongji Cohort Study).</i>	pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg, ou auto-relato de diagnóstico médico.	modelos nas análises prospectivas.	
Baixo consumo de frutas e omissão de refeições diárias como fatores de risco para aumento da pressão arterial em adultos. <i>(Low fruit consumption and omission of daily meals as risk factors for increased blood pressure in adults).</i>	Avaliaram em 1.590 adultos a associação de fatores socio-demográficos (idade, insegurança alimentar), o consumo de frutas e hortaliças e o número de refeições realizadas ao longo do dia com o aumento da pressão arterial.	Baixo consumo de frutas em uma semana, menos refeições por dia e excesso de peso permaneceram significativamente associados com pressão arterial aumentada.	DOMINGOS, et al. (2016).
A influência do fenótipo de sensibilidade ao sal na excreção de sódio e diurese: um estudo piloto de crononutrição. <i>(The Influence of Salt Sensitivity Phenotype on Sodium Excretion and Diuresis: A Chrononutrition Pilot Study).</i>	Estudaram o fenômeno da sensibilidade ao sal em 21 homens jovens e saudáveis, que ingeriram 500 ml de água no dia controle e 8 g e 12 g de sal com água (500 ml) nos outros dois dias.	Demonstrou que o ciclo da produção de urina é regulado pelos relógios circadianos no cérebro, nos rins e na bexiga. <i>In vivo</i> , uma alta carga aguda de sal pode alterar o relógio e conduzir uma resposta homeostática não programada.	ALWIS, et al. (2022).

Os resultados encontrados por Ibarz-blanch, *et al.* (2022), mostraram que o impacto das oscilações circadianas nos mecanismos de regulação da pressão arterial, bem como na digestão e metabolismo de compostos, deve ser levado em consideração na criação de novos componentes anti-hipertensivos, uma vez que esses fatores podem alterar a eficácia desses compostos na hipertensão.

No estudo transversal de base populacional, desenvolvido por Quadra, *et al.* (2022), foram analisados 820 indivíduos e o número de refeições diárias foi utilizado para avaliar a frequência alimentar (medido por meio do número relatado de refeições realizadas habitualmente e dicotomizada em < 4 , ≥ 4 refeições/dia).

Observou-se então que os que realizaram quatro ou mais refeições ao dia apresentaram prevalência 16% menor de hipertensão quando comparados aos que fizeram menos de quatro refeições, que apresentou-se mais frequente em homens ($p = 0,006$), em indivíduos com renda superior a R\$ 2.001,00 ($p = 0,018$), que trabalhavam ($p = 0,003$) e que não relataram prática suficiente de atividade física. Essa fato demonstra a importância de se discutir as evidências na literatura que relacionam a frequência das refeições e a quantidade diária de refeições com a qualidade alimentar e a insegurança alimentar, e essas variáveis com a frequência de Hipertensão Arterial Sistêmica.

Segundo Domingos, *et al.* (2016), a associação entre menos refeições diárias com o aumento da Pressão Arterial tem sido pouco explorada na literatura. De acordo com os resultados alcançados, os autores observaram que os indivíduos que relataram consumir até duas refeições por dia tiveram duas vezes mais chances de apresentar aumento da Pressão Arterial. Porém, não foram avaliadas refeições específicas, e outra possível limitação foi fato de não terem estimado a ingestão dietética de sódio nos adultos avaliados.

Wang, *et al.* (2017) ao examinar as associações independentes e combinadas de duração e qualidade do sono com hipertensão, viram que nenhuma associação significativa foi detectada em qualquer categoria de duração ou qualidade do sono em todos os modelos nas análises prospectivas, e os resultados permaneceram inalterados nas análises de subgrupo de sexo, idade e índice de massa corporal. Isso trouxe evidências, que embora vários estudos tenham sido realizados seguindo estratégias baseadas em crononutrição, mais estudos devem ser feitos para melhor compreensão da relação entre ritmos circadianos e o desenvolvimento da Hipertensão Arterial Sistêmica.

Por fim, Alwis, *et al.* (2022) concluíram que a restrição de sal na dieta é uma potencial intervenção na modificação do estilo de vida para pacientes hipertensos com poliúria noturna que perderam seu ritmo na manipulação renal de sódio, mostram diurese de sódio aumentada durante a noite. Contudo, devido a limitações da pesquisa, relacionadas ao tamanho e composição da amostra (homens jovens saudáveis), tais achados não podem os resultados ser aplicados para outras populações, principalmente idosos e pacientes cronicamente doentes com ritmo circadiano prejudicado.

4.4 ESTUDOS CIENTÍFICOS SOBRE CRONONUTRIÇÃO E CÂNCER

Ao analisar artigos acerca da relação entre crononutrição e o desenvolvimento de Câncer, foram obtidos cinco artigos, os quais foram distribuídos no Quadro 4.

QUADRO 4 . Resultados de estudos abordando a crononutrição com o Câncer entre 2017 a 2022.

Título do artigo	Metodologia	Principais achados	Autores (ano)
Movendo-se para o ritmo com genes de relógio (circadianos), autofagia, mTOR e SIRT1 em doenças degenerativas e câncer. (<i>Moving to the Rhythm with Clock (Circadian) Genes, Autophagy, mTOR, and SIRT1 in Degenerative Disease and Cancer</i>).	Examinaram e discutiram por um estudo de revisão o impacto que o ritmo circadiano e os genes do relógio exercem sobre o tempo de vida, distúrbios neurodegenerativos e tumorigênese.	Constataram que tumorigênese também pode ocorrer com a desregulação do ritmo circadiano e levar a um risco aumentado de carcinoma de nasofaringe, câncer de mama e câncer colorretal metastático.	MAIESE, (2017).
A ligação emergente entre câncer, metabolismo e ritmo circadiano. (<i>The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms</i>).	Apresentaram os avanços recentes para descobrir como o relógio está implicado na regulação das células iniciadoras do câncer <i>versus</i> a utilização de modelos genéticos de câncer em camundongos.	Mostraram a ocorrência do reaproveitamento de nutrientes sistêmicos como um meio de contornar os requisitos típicos de energia para sustentar a proliferação celular elevada no câncer, e observaram, em animais, que a interrupção circadiana altera a progressão da doença.	MASRI,; SASSONE-CORSI, (2018).
A Associação de duração do jejum noturno e risco de câncer de próstata. (<i>The Association of Nighttime Fasting Duration and Prostate Cancer Risk</i>).	Examinaram por meio de uma entrevista estruturada, informações circadianas sobre o horário das refeições de 607 casos de câncer de próstata e 848 controles	Observaram que uma duração prolongada do jejum noturno e um café da manhã precoce pode estar associada a um menor risco de câncer de próstata.	PALOMAR-CROS, <i>et al.</i> (2021).

	populacionais que nunca haviam trabalhado noturnamente.		
Comer mais cedo e com mais frequência está associado com melhor qualidade da dieta em mulheres brasileiras sobreviventes de câncer de mama usando tamoxifeno. (<i>Eating Earlier And More Frequently Is Associated With Better Diet Quality In Female Brazilian Breast Cancer Survivors Using Tamoxifen</i>).	Examinou a associação do tempo e frequência de alimentação com a qualidade da dieta, quantidade de alimentos consumidos, medidas antropométricas e parâmetros de composição corporal em 84 mulheres sobreviventes de câncer de mama em uso de tamoxifeno.	O tempo de ingestão alimentar precoce foi associado a melhor qualidade da dieta e menor consumo diário de energia. Maior frequência de alimentação também foi associada à melhor qualidade da dieta.	LIMA, et al. (2022).
Papéis dos relógios circadianos na patogênese e tratamento do câncer. (<i>Roles of circadian clocks in cancer pathogenesis and treatment</i>).	Avaliaram e discutiram os papéis dos ritmos circadianos na patogênese do câncer, destacando os recentes avanços nas abordagens cronoterapêuticas para melhorar o tratamento.	A intervenção cronodietética bem projetada é promissora como um regime terapêutico potencial para combater o câncer, com menos efeitos colaterais e mais segurança.	LEE, (2021).

Como foi relatado por Maiese (2017), os genes do relógio circadiano desempenham funções importantíssimas nos estados de doença e a atenção futura para as vias de sinalização subjacentes que controlam os ritmos circadianos em mamíferos será fundamental para entender o desenvolvimento de novas abordagens de doenças relacionadas ao envelhecer, doenças neurodegenerativas e tumorigênese.

Isso porque, conforme relatado por Masri, Sassone-Corsi (2018), as células cancerígenas utilizam nutrientes em uma alta taxa metabólica, podendo-se supor

que várias vias podem ser controladas pelo relógio circadiano. No entanto, ressalta-se que é necessário determinar através de novos estudos como o relógio pode interferir em tais vias.

Segundo o estudo de Palomar-Cros *et al.* (2021), ao examinar dados de 607 casos de câncer de próstata e 848 controles populacionais foi analisado que combinar um longo período de jejum noturno e um café da manhã precoce foi associado a uma menor risco de câncer de próstata em comparação com um curto jejum noturno e um café da manhã tardio. Além disso, viu-se que realizar jejum por mais de 11 h durante a noite (duração mediana entre controles) foi associado com um risco reduzido de câncer de próstata em comparação com aqueles em jejum de 11 h ou menos. Mostrando assim a importância de considerar a crononutrição como uma abordagem estratégica na prevenção e no tratamento do câncer.

Outros achados contraditórios também já foram observados, como em Lima *et al.* (2022) que não encontraram associações significativas entre tempo e frequência de alimentação com medidas antropométricas e parâmetros de composição corporal após avaliarem 84 mulheres sobreviventes de câncer de mama, supondo assim que essas variáveis não exerce impacto tão significativo no metabolismo. Além disso, foi concluído que estudos posteriores como ensaios clínicos randomizados, são necessários para avaliar intervenções que abordem o momento e a frequência das refeições e seu efeito na qualidade e quantidade da dieta em sobreviventes de câncer de mama, a fim de avaliar o impacto da crononutrição na doença.

Por fim, Lee (2021) evidencia que o crescente conhecimento dos mecanismos cronobiológicos aumentou a perspectiva de como os distúrbios do ritmo circadiano por múltiplos fatores fisiológicos e ambientais afetam a patogênese de doenças como o câncer. Ademais, observa-se que as intervenções nutricionais estão sendo cada vez mais investigadas para melhorar os ritmos circadianos e a saúde. Portanto, melhorar o relógio circadiano associado à exposição planejada à luz, horários das refeições ou exercícios possivelmente melhoraria o tratamento antitumoral.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esses resultados destacam a importância de ações de saúde que contemplem novas estratégias de enfrentamento de DCNTs, voltadas para a qualidade do sono e crononutrição. Isso porque, conforme observado, a manipulação dietética da sincronização circadiana exemplificada pelo paradigma da alimentação restrita tem um potencial terapêutico em nível metabólico. Contudo, deve-se lembrar, que o ritmo circadiano interno é individual e não é uma característica estável, sendo influenciado por muitos fatores, incluindo os genéticos, a predisposição, a idade, o sexo e o nível de luz ambiente.

Portanto, esta revisão bibliográfica reforça a relevância da ritmicidade endógena do organismo e suas respostas após a cronodisrupção por meio de desregulação nos sincronizadores ambientais, como a alimentação. Os estudos mais recentes trazem abordagens como alimentação com restrição de tempo para regular os relógios metabólicos e prevenir e/ou tratar doenças crônicas, porém os dados ainda são escassos principalmente em humanos, necessitando de mais estudos robustos como ensaios clínicos randomizados para esclarecer melhor esta relação. Conclui-se assim, que é pertinente aprofundar o conhecimento na área da crononutrição de modo a possibilitar o desenvolvimento de intervenções nutricionais mais adequadas e inovadoras.

REFERÊNCIAS

ALINE HÜBNER, Freitas. REFLEXÕES SOBRE A PESQUISA ACADÊMICA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA, VIVÊNCIA E CONHECIMENTO. **Palíndromo**, v. 08, n. 15, p. 074-082, 2016.

ALWIS, Upeksha Sewwandi *et al.* The Influence of Salt Sensitivity Phenotype on Sodium Excretion and Diuresis: A Chrononutrition Pilot Study. **International Journal of Clinical Practice**, v. 2022, p. 1-10, 2022.

BENOLIEL, Izabela Figueira *et al.* Cronobiologia: uma análise sobre como o relógio biológico pode ser um aliado na perda de peso e ganho de saúde / Chronobiology: an analysis on how the biological relationship can be an ally to lose weight and gain health. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 90646-90665, 2021.

BERNARD, Arnaud *et al.* Diet-Induced Obesity Alters the Circadian Expression of Clock Genes in Mouse Gustatory Papillae. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 01-07, 2020.

BISHEHSARI, Faraz; VOIGT, Robin M.; KESHAVARZIAN, Ali. Circadian rhythms and the gut microbiota: from the metabolic syndrome to cancer. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, n. 12, p. 731-739, 2020.

BLANCAS-VELAZQUEZ, Aurea *et al.* Diet-Induced Obesity and Circadian Disruption of Feeding Behavior. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, p. 01-11, 2017.

CORRÊA, Paula *et al.* EFFECTS OF SHIFT WORK ON EATING BEHAVIOUR AND CIRCADIAN RHYTHM. **Psicologia, Saúde & Doença**, v. 23, n. 01, p. 281-289, 2022.

DOHERTY *et al.* Sleep and Nutrition Interactions: Implications for Athletes. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 822, 2019.

DOMINGOS, Talita Barbosa *et al.* Low fruit consumption and omission of daily meals as risk factors for increased blood pressure in adults. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 4, p. 683-691, 2016.

DUARTE, Leandro Lourenção. **Cronotipos Humanos**. Cruz das Almas/BA: UFRB, 2018. 108 p. ISBN 978-85-5971-068-7.

FORTES, Fabiano Santos. **O efeito da dessincronização circadiana sobre o metabolismo**. 2011. PublishedVersion — Universidade Federal do Rio Grande do Norte, [s. l.], 2011.

GARAULET, Marta; ABELLÁN, Purificación Gómez. Chronobiology and obesity. **Nutrición Hospitalaria**, v. 5, n. 28, p. 114-120, 2013.

HATORI, Megumi *et al.* Time-Restricted Feeding without Reducing Caloric Intake

Prevents Metabolic Diseases in Mice Fed a High-Fat Diet. **Cell Metabolism**, v. 15, n. 6, p. 848-860, jun. 2012.

IBARZ-BLANCH, Néstor *et al.* Role of Chrononutrition in the Antihypertensive Effects of Natural Bioactive Compounds. **Nutrients**, v. 14, n. 9, p. 1920, 2022.

JORGE, Pabline Augusta Marcolino *et al.* Time-restricted feeding in line with the circadian cycle: a systematic review with meta-analysis. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 1, p. 720-731, 2022.

KATSI, Vasiliki *et al.* Chrononutrition in Cardiometabolic Health. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 2, p. 296, 2022.

KUHLMAN, Sandra J.; CRAIG, L. Michon; DUFFY, Jeanne F. Introduction to Chronobiology. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 10, n. 9, p. a033613, 2017.

LEE, Yool. Roles of circadian clocks in cancer pathogenesis and treatment. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 53, n. 10, p. 1529-1538, 2021.

LIMA, Mariana T. M. *et al.* Eating Earlier And More Frequently Is Associated With Better Diet Quality In Female Brazilian Breast Cancer Survivors Using Tamoxifen. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 122, p. 01-18, 2022.

LIU, Deying *et al.* Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 16, p. 1495-1504, 2022.

LOWE, Dylan A. *et al.* Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 11, p. 1491, 2020.

MAIESE, Kenneth. Moving to the Rhythm with Clock (Circadian) Genes, Autophagy, mTOR, and SIRT1 in Degenerative Disease and Cancer. **Current Neurovascular Research**, v. 14, n. 3, 2017.

MALTA, Deborah Carvalho *et al.* Monitoramento das metas dos planos de enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013 e 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. spe1, p. 01-17, 2022.

MANSANO-SCHLOSSER, Thalyta Cristina; CEOLIM, Maria Filomena. Association between poor clinical prognosis and sleep duration among breast cancer patients. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, p. 01-09, 2017.

MARIN, Franciele Aparecida e *et al.* **INGESTÃO ALIMENTAR ASSOCIADA À CRONONUTRIÇÃO E SEUS EFEITOS NO PESO - UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**. 2021. 15 p. Trabalho de Conclusão de Curso — UNISOCIESC, Jaraguá do Sul, 2021.

MASRI, Selma; SASSONE-CORSI, Paolo. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. **Nature Medicine**, v. 24, n. 12, p. 1795-1803, 2018.

MIN, Dian Li; CHAO, Min Li; ZHONG, Wang. The role of circadian clocks in Metabolic disease. **Journal Of Biology And Medicine**, v. 85, n. 1, p. 387-401, 2012.

NILSON, Eduardo Augusto Fernandes *et al.* Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. 1, 2020.

OLIVEIRA, Aline de Jesus; CONCEIÇÃO DE SIQUEIRA, Emílio. A obesidade como doença multicausal. **Revista de Saúde**, v. 12, n. 3, p. 37-41, 2021.

PALOMAR-CROS, Anna *et al.* The Association of Nighttime Fasting Duration and Prostate Cancer Risk: Results from the Multicase-Control (MCC) Study in Spain. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2662, 2021.

PAPAKONSTANTINO, Emilia *et al.* Effects of Diet, Lifestyle, Chrononutrition and Alternative Dietary Interventions on Postprandial Glycemia and Insulin Resistance. **Nutrients**, v. 14, n. 4, p. 823, 2022.

PAPAKONSTANTINO, Emilia *et al.* Effects of Diet, Lifestyle, Chrononutrition and Alternative Dietary Interventions on Postprandial Glycemia and Insulin Resistance. **Nutrients**, v. 14, n. 4, p. 823, 2022.

PASCHOS, Georgios K.; FITZGERALD, Garret A. Circadian Clocks and Metabolism: Implications for Microbiome and Aging. **Trends in Genetics**, v. 33, n. 10, p. 760-769, 2017.

POTTER, Gregory D. M. *et al.* Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. **Endocrine Reviews**, v. 37, n. 6, p. 584-608, 2016.

QUADRA, Micaela Rabelo *et al.* Influência do sono e da crononutrição na hipertensão e diabetes: um estudo de base populacional. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, n. 7, p. 01-15, 2022.

ROCHA SANTOS, Mayranne. **RITMOS CIRCADIANOS NA NUTRIÇÃO E METABOLISMO**: uma revisão narrativa. 2019. 22 p. Pós-graduação — Fundação Educacional Jayme De Altavila, Maceió, 2019.

SCHUPPELIUS, B. *et al.* Time Restricted Eating: A Dietary Strategy to Prevent and Treat Metabolic Disturbances. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 01-11, 2021.

SINTUREL, Flore; PETRENKO, Volodymyr; DIBNER, Charna. Circadian Clocks Make Metabolism Run. **Journal of Molecular Biology**, v. 432, n. 12, p. 3680-3699, maio 2020.

STENVERS, Dirk Jan *et al.* Circadian clocks and insulin resistance. **Nature Reviews**

Endocrinology, v. 15, n. 2, p. 75-89, 2018.

SUMMA, Keith C.; TUREK, Fred W. Chronobiology and Obesity: Interactions between Circadian Rhythms and Energy Regulation. **Advances in Nutrition**, v. 5, n. 3, p. 312S-319S, 2014.

SUMMA, Keith C.; TUREK, Fred W. Chronobiology and Obesity: Interactions between Circadian Rhythms and Energy Regulation. **Advances in Nutrition**, v. 5, n. 3, p. 312S-319S, 2014.

TAHARA, Yu; SHIBATA, Shigenobu. Chrono-biology, Chrono-pharmacology, and Chrono-nutrition. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 124, n. 3, p. 320-335, 2014.

VERD, Sergio *et al.* Early dinner or “dinner like a pauper”: Evidence, the habitual time of the largest meal of the day – dinner – is predisposing to severe COVID-19 outcome – death. **Chronobiology International**, v. 37, n. 6, p. 804-808, 2 jun. 2020.

WANG, Dongming *et al.* The effect of sleep duration and sleep quality on hypertension in middle-aged and older Chinese: the Dongfeng-Tongji Cohort Study. **Sleep Medicine**, v. 40, p. 78-83, 2017.

WANG; ALMOOSAWI; PALLA. Day-Time Patterns of Carbohydrate Intake in Adults by Non-Parametric Multi-Level Latent Class Analysis—Results from the UK National Diet and Nutrition Survey (2008/09–2015/16). **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 2476, 2019.

WEHRENS, Sophie M. T. *et al.* Meal Timing Regulates the Human Circadian System. **Current Biology**, v. 27, n. 12, p. 1768-1775, 2017.

WILKINSON, Michael J. *et al.* Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. **Cell Metabolism**, v. 31, n. 1, p. 92-104, 2020.

XIAO, Qian; GARAULET, Marta; SCHEER, Frank A. J. L. Meal timing and obesity: interactions with macronutrient intake and chronotype. **International Journal of Obesity**, v. 43, n. 9, p. 1701-1711, 2019.