

A REGULAÇÃO DO RITMO CIRCADIANO ENDÓGENO  
NO MANEJO DA OBESIDADECamila Corso<sup>1</sup>, Cassia Linhares<sup>1</sup>, Thamires Coda<sup>1</sup>, Omara Machado Araújo de Oliveira<sup>2</sup>

## RESUMO

A cronobiologia dedica-se ao estudo dos processos pelos quais os organismos aparentemente cronometram seu comportamento e fisiologia para que cada ação ocorra ritmicamente, os quais definem um ciclo biológico interno administrado pelo ritmo circadiano. Este trabalho teve como objetivo a apreensão e interpretação dos efeitos prejudiciais da desregulação deste ciclo no processo endógeno referente ao acúmulo de peso e aos distúrbios alimentares. A metodologia utilizada foi a revisão narrativa da literatura recente, constituída especialmente por uma busca nas bases de dados online PubMed e Scielo, tendo sido selecionados artigos originais que relacionam o ritmo circadiano com a incidência do desenvolvimento da obesidade, preferencialmente publicados entre 2013 e 2020. A discussão visou associar a obesidade ou o excesso de peso à falta de sincronidade das atividades diárias com o relógio biológico, avaliando a possibilidade de geração de distúrbios alimentares como um dos fatores nocivos e buscando evidências de que perturbações alimentares podem ocorrer após a desregulação do ritmo circadiano, permitindo concluir que existe uma relação direta entre a regulação do sistema circadiano e a alimentação, bem como foram apontadas evidências de que a falta de sincronia entre as atividades e o ritmo circadiano tem potencial para causar distúrbios no metabolismo e alterações na massa corporal.

**Palavras-chave:** Obesidade. Ritmo Circadiano. Transtornos Cronobiológicos.

## ABSTRACT

The regulation of endogenous circadian rhythm in the management of obesity

Chronobiology is dedicated to the study of the processes by which organisms apparently time their behavior and physiology so that each action occurs rhythmically, which define an internal biological cycle managed by the circadian rhythm. This work aimed to apprehend and interpret of the harmful effects of the deregulation of this cycle in the endogenous process regarding weight accumulation and eating disorders. The methodology used was the narrative review of recent literature, consisting especially of a search in the online databases PubMed and Scielo, having selected original articles that relate the circadian rhythm with the incidence of the development of obesity, preferably published between 2013 and 2020. The discussion aimed to associate obesity or overweight with the lack of synchronicity of daily activities with the clock biological, evaluating the possibility of generating eating disorders as one of the harmful factors and looking for evidence that such disorders may occur after the disruption of the circadian rhythm, allowing to conclude that there is a direct relationship between the regulation of the circadian system and food, as well as it became evident that the lack of synchrony between the activities and the circadian rhythm has the potential to cause disturbances in the metabolism and alterations in the body mass.

**Key words:** Obesity. Circadian Rhythm. Chronobiology Disorders.

1 - Graduanda de Nutrição, Centro Universitário IBMR Barra, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

2 - Docente do Curso de Nutrição, Centro Universitário IBMR, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

E-mail dos autores:

camilacorso@hotmail.com

cassialinhares2@gmail.com

thamires.coda@hotmail.com

omara.oliveira@ibmr.br

## INTRODUÇÃO

Modernamente, um grupo considerável de cientistas tem se dedicado ao estudo dos efeitos das práticas alimentares que destoam do costume de realizar três refeições diárias em horários habituais para o café da manhã, ou desjejum, o almoço e a janta, com eventuais pequenos lanches nos intervalos entre elas.

Muitos destes estudos têm sido direcionados aos efeitos das rupturas dessa tradição, a qual parece seguir uma necessidade natural do organismo humano, e são geralmente reunidos em uma área da ciência denominada cronobiologia, a qual estuda as implicações do ciclo circadiano, termo que provém do termo em Latim *circa diem*, que significa cerca de um dia, sendo definido pela ocorrência do período médio de vinte e quatro horas, de acordo com o tempo de rotação da terra em torno do seu próprio eixo (Oliveira e colaboradores, 2013).

Os estudos apontam que o ritmo circadiano é influenciado pela presença ou ausência de luz, temperatura, movimento das marés, ventos, dia e noite, sendo a maneira pela qual nosso organismo se adapta à duração dos períodos claro (dia) e escuro (noite), de forma a sincronizar as funções fisiológicas com a duração do dia.

Essa adaptação se daria através de diferentes genes, os denominados genes relógio, e a regulação deste ciclo acontece no Núcleo Supraquiasmático (NSQ), um grupo de neurônios presentes no hipotálamo medial, que regula a expressão desses genes nos neurônios de acordo com a presença ou ausência de luz, estimulando a secreção de melatonina pela glândula pineal, sendo esse nosso principal relógio biológico (Oliveira e colaboradores, 2013).

Jamshed e colaboradores (2019) registraram que o sistema circadiano pode explicar os efeitos dicotômicos de horário do dia, pois modula ritmos de aproximadamente vinte e quatro horas no metabolismo, na fisiologia e nos comportamentos, produzindo esses ritmos por meio de ciclos de retorno de translação e transcrição coordenados, envolvendo genes relógio como *BMAL1*, *CLOCK*, *PER1/2* e *CRY1/2*, que, por sua vez, causam diversas oscilações.

Além disso, de acordo com Scheer e colaboradores (2013), os mecanismos neurais e hormonais provavelmente estão envolvidos na condução do ritmo circadiano na fome e no

apetite, ou seja, a ingestão de alimentos não parece ser simplesmente regulada por um mecanismo de balanço energético homeostático.

Estudos conduzidos por Hall e colaboradores (2017) demonstraram que o desalinhamento crônico entre o estilo de vida e o ritmo do relógio biológico interno estão associados ao aumento do risco de diversas doenças. Uma vez aceita a capacidade da desordenação circadiana aumentar os marcadores inflamatórios - característicos da obesidade -, (Morris e colaboradores, 2016), associar a regulação do ritmo circadiano no manejo das taxas de gordura corporal torna-se, então, uma realidade.

É sabido que a maioria das intervenções contra a obesidade se concentra na redução de peso por meio de uma dieta restritiva e programas de atividade física (Ulian e colaboradores, 2018), além das intervenções cirúrgicas, porém, Garaulet e Gómez-Abellán (2013), em um estudo longitudinal prospectivo, analisaram 420 pacientes obesos ou com sobrepeso, submetidos a uma dieta para perda de peso, demonstrando que aqueles que realizaram sua primeira refeição antes das quinze horas obtiveram uma redução bem mais significativa, quando comparados aos que a realizaram após este horário, concluindo, então, que o momento do consumo de alimentos está relacionado ao ganho e à perda de peso em humanos.

Tem-se então que, quando ocorrem incompatibilidades temporárias entre o ambiente externo e o relógio biológico interno, nosso bem-estar é afetado (Hall e colaboradores, 2017) e, por isso, o presente estudo tem como questão norteadora o seguinte: o desequilíbrio no ritmo circadiano é um fator coadjuvante no desenvolvimento da obesidade?

O objetivo principal é analisar os estudos acerca do ciclo circadiano e sua relação com o aumento das taxas de sobrepeso e obesidade, visando identificar possíveis interfaces com o ganho de peso e, adicionalmente, apontar uma possível rota auxiliar para os tratamentos emagrecedores.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura científica, abrangendo artigos e bases digitais oficiais acerca da temática que envolve o ritmo circadiano,

especialmente quando relacionado ao desenvolvimento da obesidade, e o consolidando em uma análise que integre os mais recentes parâmetros do assunto. A revisão narrativa é apropriada para descrever e discutir o desenvolvimento de determinado assunto, e consiste em uma análise criteriosa que visa acompanhar o curso científico de dado período, com potencial para apontar possíveis lacunas ou novos direcionamentos.

A busca baseou-se nas bases de dados online US National Library of Medicine National Institutes of Health Search database (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (Scielo), além de livros físicos e digitais e da revista científica Elsevier. Os descritores utilizados foram: “manejo da obesidade”, “síndrome metabólica”, “ritmo circadiano” e “transtornos cronobiológicos”, também traduzidos para a procura de artigos em inglês.

Para a presente revisão foi adotado um corte seletivo dos resultados, restringindo os artigos àqueles publicados entre o período de 2013 a 2020, aceitas algumas exceções, com exclusão dos artigos de revisão.

Em seguida, procedeu-se a leitura dos títulos e de resumos, a fim de verificar-se a pertinência com o tema, caso em que os artigos seriam lidos na íntegra e, posteriormente, selecionados, caso atendessem os critérios de inclusão. Além disso, foi efetuada a busca e tradução do trabalho realizado pelos cientistas norte-americanos Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young, premiados em 2017 com o Nobel de Medicina e Fisiologia por suas descobertas sobre o ritmo circadiano.

### Ritmo circadiano

Como afirmado anteriormente, o termo circadiano significa “cerca de um dia”, e tem sido observada a influência das alterações que ocorrem no comportamento de animais e plantas a cada vinte e quatro horas desde os mais remotos tempos, especialmente através da constatação de que existem seres com comportamento noturno, como por exemplo a interação que ocorre entre certas espécies de flores e morcegos polinizadores, embora a maioria predominante dos organismos seja mais ativa durante os períodos em que há luz natural (Tachinardi, 2012).

O'Reardon e colaboradores (2004) concluíram que os ritmos circadianos de se e descansar alimentar são geralmente sincronizados em humanos, de forma que à

noite não ocorra necessidade de ingestão de alimentos. Uma espécie de marca-passo central no núcleo supraquiasmático (SCN) do hipotálamo realiza esta tarefa de sincronização, sendo possivelmente responsável pela coordenação ritmada da maioria ou de todos os ritmos comportamentais e fisiológicos, incluindo os locomotores e aqueles relacionados às funções do fígado e outros órgãos.

Para que os seres vivos se adaptassem aos ciclos de luz e escuridão, a natureza criou mecanismos capazes de regular a produção hormonal e, assim, influenciar comportamentos, tendo sido relativamente pacífica a ideia de que os organismos possuem uma espécie de relógio interno (Tachinardi, 2012).

Garautet e Gómez-Abellán (2013), apoiando-se em extensos trabalhos anteriores e experiências pessoais, descrevem tal mecanismo em termos genéticos:

Em sua forma mais simples, os relógios circadianos são compostos de um conjunto de proteínas que geram oscilações circadianas auto-sustentadas por meio de loops de feedback transcricional / translacional positivo e negativo. Embora toda a imagem do modelo do relógio esteja em evolução contínua, o ramo positivo do relógio molecular compreende dois fatores de transcrição, CLOCK e BMAL1, enquanto PERs e CRYs são responsáveis pelo ramo negativo.

Além desses genes do relógio central, outros genes dos neurônios SCN, que não são componentes dos mecanismos circadianos, mas cuja expressão é regulada por genes do relógio, oscilam com uma periodicidade próxima a 24 horas.

São os chamados genes controlados pelo relógio (CCG) ou genes de saída circadiana. Esses genes orquestrados pelo SCN no tempo devido são necessários para criar e sustentar ritmos de 24 h.

Além disso, os mecanismos pós-traducionais, como a fosforilação de proteínas, afetam a estabilização, a degradação e a localização subcelular das proteínas do relógio, contribuindo assim para o mecanismo do relógio molecular (Garautet e Gómez-Abellán, 2013, tradução livre).

Com o gradual aprimoramento dos estudos sobre as regulações temporais internas em mamíferos, muitos outros genes relacionados a elas foram catalogados, o que evidencia o quão complexa pode ser a ação dos ritmos circadianos, com aplicações que vão

desde as regulações do sono, da temperatura do corpo, da fome e até mesmo as ações dos hormônios.

### **Cronobiologia e o sistema endócrino**

Segundo Qian e colaboradores (2018), o sistema circadiano tem influência sobre a fome e o apetite através de mecanismos neuroendócrinos, isto é, a incidência de atividade estimuladora de apetite tem seu pico à noite e é reduzido na manhã biológica, o que é capaz de elucidar o fato de, normalmente, as pessoas sentirem menos fome pela manhã, independente do jejum noturno.

Os autores avaliaram, em um projeto cruzado e randomizado com dois protocolos de laboratório, por oito dias, separando as influências do ciclo comportamental, a fase circadiana, bem como seu desalinhamento.

Neste estudo, os níveis circulantes de grelina ativa, conhecida como o hormônio da fome, foram coletados em jejum e pós-prandial, a fim de estabelecer-se a provável influência do ritmo circadiano endógeno ao início das refeições e, posteriormente, à cascata de saciedade.

Os estudos apontaram valores significativos na fase circadiana durante os períodos analisados, com valores superiores de grelina ativa na noite biológica, quando comparados à manhã.

Ainda na fase circadiana, observou-se maior apetite pós-prandial por alimentos mais palatáveis e energéticos, como carboidratos refinados, associados a um desalinhamento circadiano, sugerindo alteração alimentar por meio do sistema de recompensa, se opondo à via homeostática.

Wajchenberg (2000), em seu estudo acerca da secreção hormonal pelo tecido adiposo, atenta para a secreção do hormônio leptina pelos adipócitos como produto do gene *ob* (o gene humano da leptina), estabelecendo o tecido adiposo como um órgão endócrino que se comunica com o Sistema Nervoso Central.

A leptina possui ápice de liberação à noite, é responsável pelo comando da ingesta alimentar, propicia aumento do gasto energético, bem como a redução do apetite, e possui relação com a massa adiposa presente no corpo humano.

Além da leptina, o tecido adiposo também é responsável pela síntese de substâncias como interleucina-6, TNF $\alpha$ ,

hormônios sexuais, adiponectinas e glicocorticoides (Romero e Zanesco, 2016).

Os estudos de Garaulet e Abellán (2013) apontaram que a privação de sono, exposição à luz forte, dentre outras disruptões no ciclo biológico, se enquadram como fatores de risco para a obesidade e possuem relação com a modificação dos níveis séricos de leptina e grelina, assim como com o aumento do apetite.

Romero e Zanesco (2016) afirmam que a etiologia da obesidade é definida por fatores comportamentais, culturais, psicológicos, genéticos, ambientais, ou até mesmo fatores endócrinos e metabólicos, isto é, pode ser caracterizada por uma doença multifatorial.

Assistida pelo ritmo circadiano, a leptina está aumentada em indivíduos obesos, com pico em torno das duas horas, já a expressão da adiponectina atinge seu ápice durante as horas da manhã, por volta das dez horas, o que sugere ação sobre a melhora da tolerância à glicose no horário determinado, bem como de genes relacionados aos glicocorticoides e sensibilidade à insulina.

Fleur e colaboradores (2001) apontaram que a tolerância à glicose é diminuída nos períodos da tarde e à noite, com aumento matutino, e que tal fenômeno se relaciona à diminuição da secreção da insulina durante a noite e ao comprometimento da mesma nos tecidos periféricos.

### **Alimentação com restrição de tempo ou time restricted feeding**

A alimentação com restrição de tempo (TRF, da denominação em inglês) é uma forma de jejum diário mais longo. Estudos preliminares relatam que a prática do TRF melhora a saúde cardiometabólica em roedores e humanos e recentemente passaram a ser realizados os primeiros ensaios clínicos de alimentação restrita no início do dia (eTRF), que combina os benefícios do jejum intermitente com alimentação nas primeiras horas diurnas, de modo a estar em sincronia com os ritmos circadianos endógenos. O eTRF é equivalente a jantar no meio da tarde e fazer jejum pelo resto do dia.

No primeiro estudo cruzado de cinco semanas foi descoberto que o eTRF reduziu os níveis de insulina, melhorou a sensibilidade à insulina, diminuiu a pressão arterial e diminuiu a peroxidação lipídica em homens com pré-diabetes.

O segundo estudo cruzado de quatro dias investigou os efeitos do eTRF no metabolismo energético em adultos com sobrepeso, demonstrando que o eTRF não afeta o gasto de energia, mas aumenta a oxidação de gordura, reduz a grelina - o hormônio da fome -, e melhora o apetite subjetivo (Jamshed e colaboradores, 2019).

Morris e colaboradores (2016), em um estudo cruzado randomizado, forneceram a treze adultos saudáveis condições de ciclos normais de jejum, vigília e sono, com duração de oito horas, alimentação consumida às oito horas e às vinte horas, associados a ciclos comportamentais invertidos de doze horas, em ritmos do sistema circadiano endógeno, com o objetivo de analisar a influência da termogênese induzida por dieta (DIT), que corresponde à soma energética dos processos relacionados à absorção, processamento e armazenamento de nutrientes, e vincular tais mecanismos ao peso corporal.

Através do experimento observou-se que o DIT precoce é reduzido à noite, comparado com a manhã biológica, apontando um pertinente efeito circadiano endógeno, com DIT inicial duas vezes maior durante o período matutino.

Porém, é interessante ressaltar que a exposição repetida ao desalinhamento circadiano invalidou o efeito do sistema endógeno na DIT, sugerindo correlação com a mudança de fase do marca-passo central, estrutura responsável por compor o sistema circadiano, junto com seus osciladores circadianos localizados nos tecidos e órgãos (Morris e colaboradores, 2016).

Embora seja necessário relacionar estes com outros estudos, restou comprovado que a absorção e tolerância de glicose diminuídas reduzem a DIT, justificado pelo fato de ela promover a restrição da conversão de glicose exógena em glicogênio, o que também foi citado por Romero e Zanesco (2016), que apontaram que a tolerância à glicose é reduzida no período noturno.

Deste modo, correlacionar a obesidade com as conjunturas que levam ao desenvolvimento de algumas doenças como diabetes, doenças cardiovasculares, infertilidade, derrame, depressão, doença de Alzheimer, entre outras, é um cenário real.

O ganho de peso excessivo vai além da relação ingesta e gasto energético, sendo cada vez mais evidente que o timing da alimentação, ou seja, o momento da ingestão de alimentos,

contribui significativamente para a redução da incidência da epidemia de obesidade vivenciada pela população mundial atualmente (Abble e colaboradores, 2009).

Para exemplificar a influência de determinados alimentos no ciclo circadiano humano, Burke e colaboradores (2015) analisaram o consumo de cafeína em um estudo duplo-cego, e foi atentado que a administração de cafeína à noite induziu um atraso de fase semelhante à quase metade do tamanho da mudança de fase induzida pela exposição noturna à luz brilhante, prolongando o período do relógio circadiano celular, in vitro, e atraso no relógio circadiano humano, in vivo.

Conhecer tais influências na fisiologia circadiana humana pode trazer implicações benéficas na conduta profissional, quando, ao identificar-se suas implicações no tratamento de distúrbios do sono-vigília circadianos, aumenta-se a exibição diurna à luz do sol, reduz-se a luz elétrica pela noite e adequa-se, também, a exposição à cafeína, pois em casos de alteração de tempo circadiano, como diante das alterações de fuso horário, a cafeína pode ser um interessante coadjuvante.

## Obesidade

A obesidade é uma doença metabólica crônica e multifatorial que envolve aspectos nutricionais, genéticos, metabólicos, psicossociais e culturais, entre outros (Cuppari, 2020), sendo caracterizada como uma ativação crônica do sistema imune e de vias inflamatórias e tem se tornado uma das grandes preocupações mundiais, a ponto de ser considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1998) como epidemia, presente especialmente nas sociedades desenvolvidas ou em desenvolvimento econômico, e, segundo dados de recente pesquisa publicada pelo World Bank Group (2020), dois bilhões de pessoas no mundo estão com sobrepeso ou obesidade, o que equivale a mais de 25% da população do planeta. No Brasil, segundo pesquisa do Ministério da Saúde, nos últimos treze anos a obesidade aumentou 67,8%, saindo de 11,8% em 2006 para 19,8% em 2018.

Ainda de acordo com a OMS (1998), os custos com a saúde desta parcela da população têm crescido exponencialmente nos últimos 50 anos, e as buscas por soluções para reverter-se o problema têm sido significativas. Naturalmente, a procura de solução passa pelo

estudo das causas, sendo consenso entre a comunidade médica e científica o fato de que a ingestão diária de maior quantidade de calorias do que a pessoa gasta no mesmo período é o principal fator que conduz ao acúmulo de gorduras corporais.

É necessário, porém, estudar os fatores que fazem com que um indivíduo ingira mais calorias do que necessita ou gasta, e as causas podem ser as mais diversas, com grande parcela da culpa sendo atribuída à indústria alimentícia moderna, com seus produtos altamente processados e repletos de excessos de sódio, açúcares e gorduras, no intuito de agradar os paladares e, logicamente, obter o maior lucro possível.

Mas também há fatores internos que possuem potencial de conduzir ao consumo exagerado de alimentos, como carências ou distúrbios psicológicos, por exemplo. A palavra obesidade deriva do latim, da junção dos termos “ob” (sobre) e “edere” (comer), significando “comer demais”. Estes dois termos geraram a palavra “obesitas”, que significa gordura física, corpulência. Os dicionários a definem como “condição da pessoa que acumula uma quantidade excessiva de gordura no organismo, caracterizada pelo aumento do peso” e a Medicina costuma descrevê-la como “acumulação de massa, tecido adiposo, com o valor acima de 20% de peso total do indivíduo, podendo causar várias doenças”, ou ainda como “acumulação patológica de gordura no tecido subcutâneo e ao redor de certos órgãos internos” (Dicio, 2020).

Embora a Medicina reconheça que a obesidade é um dos mais graves problemas de saúde dos tempos modernos, nem todos os ramos a entendem como uma doença em si, mas como um gatilho para o surgimento de uma série de complicações metabólicas com enorme potencial para gerarem doenças (Vilaça e Palma, 2012).

A OMS (1998) recomendou a análise da condição nutricional humana com a utilização do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), propondo uma faixa entre 25 kg/m<sup>2</sup> e 30 kg/m<sup>2</sup> para o diagnóstico de sobrepeso e, acima disso, para a obesidade. O cálculo se faz dividindo-se o peso da pessoa por sua altura multiplicada por ela mesma (altura ao quadrado). Tais medidas, porém, ainda que amplamente utilizadas, não se adéquam muito bem ao público infantil ou idoso (Barbosa e colaboradores, 2010).

Além disso, atletas podem aumentar sua massa muscular e, ainda que seu IMC seja alto, terem um índice baixo de gordura.

Relatório do Banco Mundial (2020) aponta que a obesidade tem um impacto significativo nas economias nacionais, seja pela diminuição da capacidade produtiva ou pelas consequências geradas na saúde da população ativa, com o aumento dos riscos e casos de diabetes, problemas cardiovasculares e cancerígenos.

Parece bastante claro que reduzindo-se os problemas de saúde os países farão economia, e, por esta razão, o Banco Mundial atenta para a necessidade de adoção de medidas preventivas, entre as quais a redução de gorduras, sal e açúcares nos alimentos, especialmente os industrializados.

### O ritmo circadiano e a obesidade

Quando ocorre a ingestão de alimentos, a produção de calor pelo corpo aumenta para valores acima dos níveis basais. Essa energia gasta é chamada de Termogênese Induzida pela Dieta (DIT) ou Efeito Térmico dos Alimentos (Westertep, 2004), define a DIT como:

o aumento no gasto de energia acima do nível basal de jejum dividido pelo conteúdo de energia do alimento ingerido e é comumente expressa como uma porcentagem. Ele é, junto com a taxa metabólica basal e a termogênese induzida por atividade, um dos três componentes do gasto energético diário. Embora o DIT seja o menor componente, ele pode desempenhar um papel no desenvolvimento e / ou manutenção da obesidade (Westertep, 2004, tradução livre).

Morris e colaboradores (2015) apontaram que a DIT, mesmo na ingestão de alimentos altamente termogênicos, é menor à noite do que pela manhã, e que isso pode ajudar a explicar por que o horário das refeições afeta a regulação do peso corporal e por que a ingestão de alimentos à noite é um fator de risco para a obesidade, embora ressaltem que os efeitos isolados do sistema circadiano endógeno - independente dos ciclos comportamentais - e do desalinhamento circadiano na DIT ainda são pouco conhecidos.

Ainda assim, é sabido que o sistema circadiano desempenha um papel importante na diferença da ingestão de alimentos pela

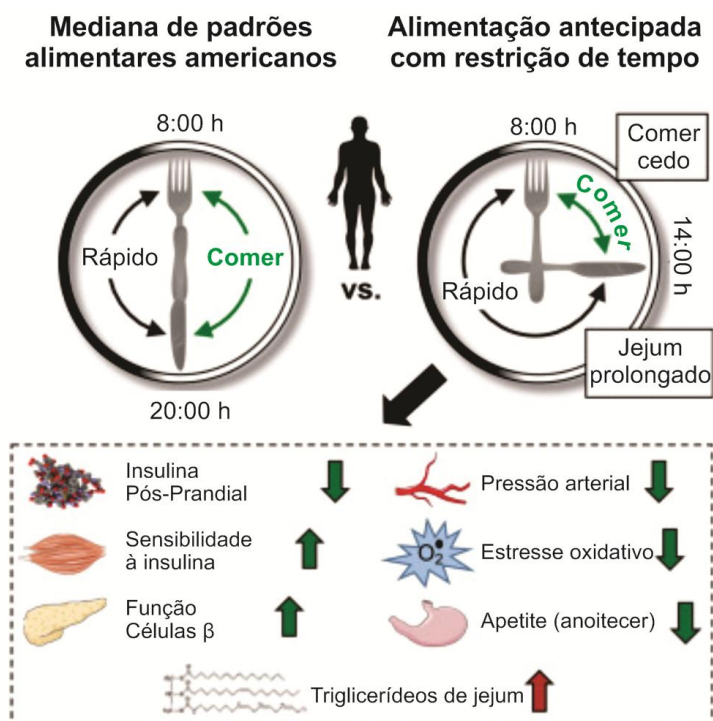
manhã ou pela noite, o que contribui para o estudo dos efeitos do horário das refeições na regulação do peso corporal.

Apoiados em estudos anteriores, Sutton e colaboradores (2018) concluem que o sistema do ritmo circadiano define a hora certa para comer e obter benefícios positivos no combate à obesidade e na manutenção do peso equilibrado, apontando que o metabolismo da glicose, dos lipídios e da energia são gerenciados por nosso relógio biológico através do sistema circadiano, que os regula positivamente em alguns momentos e com supressões em outros. Os autores registram que em humanos a sensibilidade à insulina, a responsividade das células  $\beta$  e o efeito térmico dos alimentos são todos maiores pela manhã do que à tarde ou à noite, sugerindo que o metabolismo humano é otimizado para a ingestão de alimentos pela manhã e que estudos em humanos mostram

que comer em alinhamento com os ritmos circadianos do metabolismo, aumentando a ingestão de alimentos na hora do café da manhã e reduzindo-a na hora do jantar, melhora o controle glicêmico, a perda de peso e os níveis de lipídios e também reduz a fome.

Sutton e colaboradores (2018) conduziram um ensaio com o objetivo de testar se o jejum intermitente teria benefícios adicionais além da perda de peso, o que se constituiu, segundo eles, no primeiro ensaio de alimentação restrita no início do dia, a fim de estar em alinhamento com os ritmos circadianos no metabolismo.

Homens com pré-diabetes foram randomizados para um período de alimentação de seis horas, com um cronograma de controle da alimentação por cinco semanas e, posteriormente, cruzado para o outro cronograma, conforme demonstra a figura 1 abaixo.



**Figura 1:** Ensaio Clínico - Alimentação antecipada com restrição de tempo (tradução livre)

Fonte: Sutton e colaboradores (2018) tradução livre.

O ensaio conduzido por Sutton e colaboradores (2018) apontaram que o processo de restrição alimentar baseado no ritmo circadiano melhorou a sensibilidade à

insulina, capacidade de resposta das células  $\beta$ , pressão sanguínea, estresse oxidativo e apetite, demonstrando pela primeira vez em humanos que seguir a hora correta de

alimentação e a observação do jejum intermitente baseado no ritmo circadiano saudável melhoram alguns aspectos da saúde cardiometabólica e que os efeitos da restrição alimentar baseado em jejum e relógio biológico não são apenas devidos à perda de peso, ainda que viabilizem o controle da obesidade.

### Estudos

O excesso de massa corporal, quer a pessoa seja qualificada como acima do peso ideal ou como obesa, tem potencial largamente comprovado para causar complicações cardiovasculares e acarretar disfunções metabólicas.

De acordo com o cirurgião Rodrigo Leite (2020), a American Medical Association declarou a obesidade como doença em 2013, mas em nosso país ainda não há consenso entre a comunidade médica, embora se reconheça uma série de complicações de saúde causadas pelo excesso de gordura, e o Food and Agriculture Organization (FAO), Agência das Nações Unidas, registrou que em 2015 mais de cento e quinze mil brasileiros morreram por doenças provocadas pela obesidade.

A Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) - que trata o excesso de massa corporal como doença crônica -, divulgou dados de pesquisa do Ministério da Saúde que indicam que a obesidade em nosso país aumentou 67,8% entre 2006 e 2018.

Por outro lado, a humanidade tem sido capaz de perceber na natureza alguns reflexos da interação entre os seres vivos e os ciclos diurno e noturno, havendo plantas e animais cujos comportamentos adaptaram-se à ausência ou diminuição da luz natural, ao passo em que a maioria tem seus hábitos de maior atividade durante o dia.

Tal observação levou alguns estudiosos a suspeitarem da existência de algum mecanismo interno natural que aja como uma espécie de relógio particular, capaz de influenciar os ciclos de atividade como dormir e alimentar-se, entre outros (Aloe, Azevedo e Hasan, 2005).

Na década de 1970, Seymour Benzer e Ronald Konopka, do Instituto de Tecnologia da Califórnia, descobriram que uma mutação em um gene específico das *Drosophila Melanogaster* era capaz de bagunçar o ritmo circadiano desses insetos. O gene foi chamado

de *period*. Em 1984, os também norte-americanos Jeffrey C. Hall e Michael Rosbash conseguiram isolar o *period*, e descobriram que ele produz uma proteína denominada PER, a qual se acumula nas células durante a noite e se degrada durante o dia. Dez anos depois, Michael W. Young descobriu duas outras proteínas, uma que passou a chamar de TIM, responsável por introduzir, durante a noite, a PER no núcleo das células, até parar de funcionar, e a outra a DBT, que regula o ritmo em que a TIM executa suas funções, estabilizando os ciclos em períodos de aproximadamente vinte e quatro horas. Em 2017, Hall, Rosbash e Young foram laureados com o Nobel de Fisiologia e Medicina por seus trabalhos (Giebultowicz, 2018).

A partir de então, inúmeros trabalhos têm versado sobre os estudos acerca do ritmo circadiano e suas influências não apenas sobre os ciclos de atividade humana, mas especialmente sobre as consequências dessas atividades influenciadas, sobretudo na área da saúde. Uma das áreas mais promissoras para os estudos é justamente aquela que analisa o descompasso entre a rotina de atividades e o ciclo natural de dia e noite e, por conseguinte, as alterações metabólicas, genéticas e psicológicas decorrentes desta disritmia, com destaque acentuado para o campo nutricional, onde tem sido possível associá-la com o aumento dos índices de obesidade nas sociedades atuais.

Com isso, é possível afirmar que, ao associarem-se as descobertas unificadas no presente trabalho, encontra-se um ensejo para a prevenção e tratamento da obesidade, abarcando não somente o controle da ingestão calórica e a distribuição de macronutrientes, conforme apontaram Garaulet e Abellán (2013), mas também o acompanhamento do horário da alimentação.

### CONCLUSÃO

Não há dúvidas de que o conhecimento sobre os fatores genéticos associados às doenças humanas mais comuns está em franca expansão, mas a descoberta de condições genéticas que regulam o ritmo circadiano e seus efeitos, incluindo transtornos do humor, do sono e do apetite, pode levar a um importante impacto terapêutico na medicina preventiva e curativa, demonstrando que a cronobiologia aplicada à medicina tem um vasto campo para exploração de aplicação prática.

A recente descoberta dos hormônios leptina e grelina, por exemplo, indicam excelentes rumos para as análises do controle da obesidade, especialmente na área de nutrição, na qual o aprofundamento dos estudos sobre o ritmo circadiano apontam para um importante potencial de auxílio na melhoria dos índices de qualidade de vida, proporcionando novas abordagens para o tratamento e prevenção da obesidade.

Logicamente, existe a necessidade de continuidade e ampliação dos estudos que associam o ciclo circadiano ao uso de dietas, sendo possível vislumbrar uma tendência de individualização dos diagnósticos e tratamentos, os quais devem abordar, entre outras, as questões psicológicas do indivíduo, bem como suas características genéticas particulares.

## REFERÊNCIAS

- 1-Abble, D.M.; Bass, J.; Laposky, A.D.; Vitaterna, M.H.; Turek, F.W. Circadian Timing of Food Intake Contributes to Weight Gain. *Obesity*. Vol. 17. Núm. 11. p. 2100-2102. 2009.
- 2-Aloe, F.; Azevedo, A. P.; Hasan, R. Mecanismos do ciclo sono-vigília. *Rev. Bras. Psiquiatr.* Vol. 27. supl. 1. p. 33-39. 2005.
- 3-Barbosa, F.; V.C.; Quadros, T.M.B.; Souza, E.A.; Gordia, A.P.; Campos, W. A utilização do critério da Organização Mundial de Saúde para classificação do estado nutricional em crianças. *Motriz, Revista de Educação Física*. Vol. 16 Núm.4. p.811-819. 2010.
- 4-Burke, T.M.; Markwald, R.R.; McHill, A.W.; Chinoy, E.D.; Snider, J.A.; Bessman, S.C.; Jung, C.M.; O'Neill, J.S.; Wright Jr, K.P. Effects of caffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro. *Science translational medicine*. Vol. 7. Núm. 305. p. 305ra146. 2015.
- 5-Cuppari, L. *Nutrição Clínica no Adulto*. nManole 2010. p.169.
- 6-Dicio. *Dicionário Online de Português. Obesidade*. Porto: 7Graus. 2020. Disponível em: <<https://www.dicio.com.br/obesidade/>>. Acesso em: 28/11/2020.
- 7-Fleur, S.E.; Kalsbeek, A.; Wortel, J.; Fekkes, M.L.; Buijs, R.M. A Daily Rhythm in Glucose Tolerance. *American Diabetes Association*. Vol. 50. Núm. 6. p. 1237-1243. 2001.
- 8-Garulet, M.; Gomez-Abellan, P. Cronobiologia e obesidade. *Nutr. Hosp. Madrid*. Vol. 28. Supl. 5. p.114-120. 2013.
- 9-Giebultowicz, J. M. Mechanism of circadian clock. The 2017 Nobel Prize in physiology or medicine. In: *Kosmos*. Vol. 67. Núm. 2. 2018.
- 10-Hall, J.C.; Rosbash, M.; Young, M.W. For their discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm. *The Nobel Assembly at Karolinska Institutet*. 2017.
- 11-Jamshed, H.; Beyl, R.A.; Manna, D.L.D.; Yang, E.S.; Ravussin, E.; Peterson, C.M. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients*. Vol. 11. Núm. 6. 2019.
- 12-Leite, R. Obesidade, saiba tudo sobre essa epidemia!. In *Bariátrica e Metabólica BH*. 2020. Disponível em: <<https://bariaticametabolicabh.com.br/obesidade-epidemia-mundial/>>. Acesso em: 28/11/2020.
- 13-Morris, C.J.; Garcia, J.I.; Myers, S.; Yang, J.N.; Trienekens, N.; Scheer, F.A.J.L. The human circadian system has a dominating role in causing the morning/evening difference in early diet-induced thermogenesis. *Obesity*. Vol. 23. Núm. 10. p. 2053-2058. 2015.
- 14-Morris, C.J.; Purvis, T.E.; Hu, K.; Scheer, F.A.J.L. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *National Academy of Sciences*. Vol. 113. Núm. 10. p. E1402-E1411. 2016.
- 15-Oliveira, C.; Scarabelot, V.L.; Cioato, S.G.; Caumo, W.; Torres, I.L.S. Inter-relação entre síndrome metabólica, estresse crônico e ritmos circadianos de marcadores adipogênicos: uma revisão. *Rev HCPA*. Vol. 33. p.257-68. 2013.
- 16-OMS. *Organização Mundial de Saúde. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, Geneva, 3-5 Jun 1997*. 1998.
- 17-O'Reardon, J.P.; Ringel, B.L.; Dinges, D.F.; Allison, K.L.; Rogers, N.L.; Martino, N.S.;

Stunkard, A.J. Circadian Eating and Sleeping Patterns in the Night Eating Syndrome. *Obesity Research*. Vol. 12. p.1789-1796. 2012.

18-Qian, J.; Morris, C.J.; Caputo, R.; Garaulet, M.; Scheer, F.A.J.L. Ghrelin is Impacted by the Endogenous Circadian System and by Circadian Misalignment in Humans. *International Journal of Obesity*. Vol. 43. Núm. 8. p.1644-1649. 2018.

19-Romero, C.E.M.; Zanesco, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev. Nutr.* Vol. 19. Núm. 1. p.85-91. 2006.

20-Scheer, F.A.; Morris, C.J.; Shea, S.A. The Internal Circadian Clock Increases Hunger and Appetite in the Evening Independent of Food Intake and Other Behaviors. *Obesity*. Vol. 21. Núm. 3. p. 421-423. 2013.

21-Sutton, E.F.; Beyl, R.; Early, K.S.; Cefalu, W.T.; Ravussin, E.; Peterson, C.M. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metabolism*. Vol. 27. Núm. 6. p.1212-1221. 2018.

22-Tachinardi, P. Efeitos das variações de temperatura ambiental em ritmos circadianos. *Revista da Biologia*. Vol. 9. Núm. 3. p.13-18. 2012.

23-Ulian, M. D.; Pinto, A.J.; Sato, P.M.; Benatti, F.B; Campos-Ferraz, P.L.; Coelho, D.; Roble, O.J.; Sabatini, F.; Perez, I.; Aburad, L.; Vessoni, A.; Unsain, R.F.; Rogero, M.M.; Toporcov, T.N.; Sá-Pinto, A.L.; Gualano, B.; Scagliusi, F.B. Effects of a new intervention based on the Health at Every Size approach for the management of obesity: The "Health and Wellness in Obesity" study. *PloS one*. Vol. 13. Núm. 7. 2018.

24-Vilaça, M. M.; Palma, A. E se a obesidade não for uma doença?efeitos colaterais de uma crítica. *Hist. cienc. saude-Manguinhos*. Vol. 19. Núm. 4. p. 1363-1367. 2012.

25-Wajchenberg, B. L. Tecido adiposo como glândula endócrina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. Vol. 44. Núm. 1. p. 13-20. 2000.

26-Westerterp, K.R. Diet induced thermogenesis. *Nutr Metab*. Vol.1. Núm. 5. 2004.

27-World Bank Group. Obesity: Health and economic Consequences of an impending global challenge. *Human Development*, 2020. Disponível em: <<https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/32383>>. Acesso em 12/11/2020.

Recebido para publicação em 25/09/2025  
Aceito em 26/10/2025