

Elizabeth do Nascimento
Morgana Almeida Cavalcante Amorim
Nathalia Caroline de Oliveira Melo
Vitória Felício Souto

ORGANIZADORES



Série Livro-Texto



Crononutrição e microbiota intestinal

conexões com a saúde humana

Elizabeth do Nascimento
Morgana Almeida Cavalcante Amorim
Nathalia Caroline de Oliveira Melo
Vitória Felício Souto

ORGANIZADORES

Crononutrição e microbiota intestinal:

conexões com a saúde humana

Universidade Federal de Pernambuco

Reitor: Alfredo Macedo Gomes

Vice-Reitor: Moacyr Cunha de Araújo Filho

Pró-Reitoria de Graduação

Pró-Reitora: Magna do Carmo Silva

Diretora: Fernanda Maria Ribeiro de Alencar

Editora UFPE

Diretor: Junot Cornélio Matos

Vice-Diretor: Diogo Cesar Fernandes

Editor: Artur Almeida de Ataíde

Comitê de avaliação

Adriana Soares de Moura Carneiro, Ana Célia Oliveira dos Santos, Andressa Suely Saturnino de Oliveira, Arquimedes José de Araújo Paschoal, Assis Leão da Silva, Ayalla Camila Bezerra dos Santos, Chiara Natercia Franca Araujo, Deyvylan Araujo Reis, Djailton Cunha, Flavio Santiago, Hyana Kamila Ferreira de Oliveira, Isabel Cristina Pereira de Oliveira, Jaqueline Moura da Silva, Jorge Correia Neto, Keyla Brandão Costa, Luciana Pimentel Fernandes de Melo, Márcia Lopes Reis, Márcio Campos Oliveira, Márcio Vilar França Lima, Maria Aparecida Silva Furtado, Maria da Conceição Andrade, Michela Caroline Macêdo, Rodrigo Gayger Amaro, Rosa Maria Oliveira Teixeira de Vasconcelos, Shirleide Pereira da Silva Cruz, Tânia Valéria de Oliveira Custódio, Waldireny Caldas Rocha

Editoração

Revisão de texto: João Gabriel Pereira da Silveira

Projeto gráfico: Ildembergue Leite

Diagramação: Caio Pessoa

Catálogo na fonte

Biblioteca Kalina Ligia França da Silva, CRB4-1408

C947	Crononutrição e microbiota intestinal [recurso eletrônico] : conexões com a saúde humana / organizadores : Elizabeth do Nascimento... [et al.]. – Recife : Ed. UFPE, 2023. (Série Livro-Texto). Vários autores. Inclui referências. ISBN 978-65-5962-198-9 (online) 1. Nutrição. 2. Cronobiologia – Aspectos nutricionais. 3. Ritmos circadianos. 4. Sistema gastrointestinal – Microbiologia – Aspectos nutricionais. 5. Hábitos alimentares – Aspectos da saúde. I. Nascimento, Elizabeth do (Org). II. Título da série. 613.2 CDD (23.ed.) UFPE (BC2023-061)
------	---

Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.



SÉRIE LIVRO-TEXTO

A Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), pautada pelos princípios da democracia, da transparência, da qualidade e do compromisso social, assume a Educação Superior como um bem público e um direito de todas e todos. Nesse sentido, estimula a melhoria das condições do trabalho docente, a inserção de metodologias de ensino inovadoras e a articulação dos conhecimentos teóricos e práticos nas diferentes áreas do saber como instrumentos de promoção de uma formação científica, humanística e artística que prepare nossos estudantes para a intervenção na realidade, segundo o compromisso com o desenvolvimento integral e sustentável, a equidade e a justiça social. Assim, a UFPE, por intermédio da Pró-Reitoria de Graduação e da Editora UFPE, oferta à comunidade acadêmica e à sociedade mais uma seleção da Série Livro-Texto, com o objetivo de contribuir para a formação da biblioteca básica do estudante de graduação e para a divulgação do conhecimento produzido pelos docentes desta Universidade. Os 34 livros selecionados para esta coleção, que contemplam diferentes áreas do saber, foram aprovados segundo as condições estabelecidas no Edital 14/2021 (Edital simplificado de incentivo à produção e publicação de livros digitais Prograd/Editora UFPE) e representam o esforço de discentes (de

graduação e pós-graduação) e servidores (docentes e técnicos) e da gestão da Universidade em prol da produção, sistematização e divulgação do conhecimento, um de seus principais objetivos.

Alfredo Macedo Gomes

Reitor da UFPE

Moacyr Cunha Araújo Filho

Vice-Reitor da UFPE

Magna do Carmo Silva

Pró-Reitora de Graduação (Prograd)

Fernanda Maria Ribeiro de Alencar

Diretora da Prograd

APRESENTAÇÃO

A ideia da composição deste *e-book* se originou a partir das discussões e do desenvolvimento dos trabalhos de pesquisa realizados pelo grupo Nutrição Experimental e Programação Metabólica (NEM), criado e registrado no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) desde o ano de 2013.

A crononutrição tem despontado como uma nova área de investigação científica de forma mais contundente após os primeiros 10 anos do século XXI, sobretudo nos os últimos 5 anos. No entanto, a cronobiologia é uma ciência antiga, cuja existência é revelada por registros que datam anteriormente à Era Cristã (a. C.).

Por outro lado, temos também um outro campo de estudo, cujas descobertas relacionadas ao estado saúde-doença despontam no século XXI, com destaque para os últimos 10 anos. Estamos nos referindo ao estudo dos micro-organismos que habitam o trato gastrointestinal, os quais revelam avanços científicos que têm permitido relacioná-los com a saúde fisiológica e metabólica do hospedeiro.

Curiosamente, a relação entre crononutrição e microbiota intestinal ocorre de forma bidimensional, e, em decorrência dessa interação e de suas evidências frente aos mais diversos aspectos do processo saúde-doença, julgou-se necessário trazer à luz esta

obra. O intuito é reunir informações introdutórias ao estudo desses ramos da ciência da Nutrição, ramos estes que têm se tornado presentes não apenas no entendimento das alterações fisiológicas e metabólicas do corpo humano, mas também na prática clínica e terapêutica do atendimento nutricional à população.

Recife, setembro de 2022.

Elizabeth do Nascimento
Morgana Almeida Cavalcante Amorim
Nathalia Caroline de Oliveira Melo
Vitória Felício Souto

SUMÁRIO

1. Ritmos biológicos, circadianos e controle endógeno e exógeno da expressão gênica 9
Elizabeth do Nascimento
2. Ritmo circadiano e ingestão alimentar 27
Elizabeth do Nascimento
3. Ritmo circadiano e obesidade 44
Vitória Felício Souto
4. Ritmo circadiano e microbiota intestinal 56
Nathalia Caroline de Oliveira Melo
5. Ritmo circadiano e jejum intermitente 72
Nathalia Caroline de Oliveira Melo
6. Sobre as autoras 83

1.

Ritmos biológicos, circadianos e controle endógeno e exógeno da expressão gênica

Elizabeth do Nascimento

Introdução: ritmo circadiano

Este capítulo expõe alguns conceitos básicos, necessários para a compreensão do chamado *ritmo biológico e circadiano* e do modo como ocorre o seu controle endógeno e exógeno.

O ritmo circadiano faz parte da fisiologia circadiana. A fisiologia (ou biologia integrativa) pode ser considerada o ramo da ciência que estuda processos vitais do organismo vivo, particularmente ao nível de órgãos e sistemas e do organismo como um todo. Os processos fisiológicos são dependentes de fatores anatômicos e bioquímicos e constituem a base do comportamento do organismo humano. Sendo assim, a fisiologia incorpora as disciplinas de anatomia, endocrinologia, biologia molecular, farmacologia, neurociência e psicologia. A fisiologia circadiana, por sua vez, é o ramo da fisiologia que trata da organização temporal de processos vitais ao longo do dia ou em torno de 24 horas e integra o estudo das funções fisiológicas no tempo e no espaço (REFINETTI, 2016).

Não é fácil limitar o período das observações e registros da fisiologia circadiana. Porém, é possível recordar alguns marcos registrados na literatura, com destaque para os marcos temporais.

Pode-se mencionar que a ritmicidade no ser vivo é identificada no próprio ciclo de dormir e acordar, também conhecido como *ciclo sono-vigília*. No meio ambiente, a existência de relógios, calendários, turnos diários (matutino, vespertino, noturno), estações do ano, ritmos das marés, dos astros, da lua, entre outros, são exemplos de situações que traduzem ritmicidade.

Importante!

O que seria um ritmo, então? Os organismos vivos têm um ritmo de funcionamento? Nossos órgãos têm um ritmo de funcionamento?

“Ritmo”, no sentido biológico da palavra, pode ser entendido como um padrão cíclico de um evento que se repete ao longo do tempo. Os organismos vivos, desde os mais simples, unicelulares, até os multicelulares, como plantas, animais e humanos, são constantemente influenciados por estímulos externos e exibem padrões cíclicos designados *ritmos biológicos* (MOTA; SANTOS, 2010).

Os ritmos biológicos diários, isto é, ritmos biológicos que giram em torno de um dia (24 horas), podem ser categorizados como circadianos, ultradianos e infradianos, sendo também conhecidos como nictemerais. O ritmo circadiano é definido pela ocorrência em um período estimado de 24 horas de acordo com o tempo de rotação da Terra em torno do seu próprio eixo. O ritmo ultradiano, por sua vez, inclui variações ocorridas em curtos períodos de tempo, a exemplo da frequência cardíaca. Já o ritmo infradiano é caracterizado pelas variações que ocorrem num período superior a 28 horas, a exemplo da secreção dos hormônios sexuais femininos ou do ciclo estral.

Os ritmos classificados como semanais, a exemplo do ritmo da maré (circamaré), são também conhecidos como hebdomários; os ritmos mensais, como o da lua (circalunar), são também chamados de selenianos; e os ritmos circanuais, que delimitam as estações do ano, são conhecidos como sazonais.

De acordo com Jürghen Aschoff (1913-1998), renomado fisiologista circadiano do século xx, um dos marcos da fisiologia circadiana foram as observações de Archilocus (675-635 a. C.), as quais foram registradas em forma de fragmentos de um poema escrito em grego, que diz: “*recognize what sort of rhythms governs man*” (“reconhecer que tipos de ritmos governa o homem”). Mesmo com esse registro histórico, é difícil afirmar o que Archilocus entendia por ritmo, que poderia ser interpretado como uma falta de constância do evento, e não como processo oscilatório recorrente, como se concebe hoje em dia (REFINETTI, 2016).

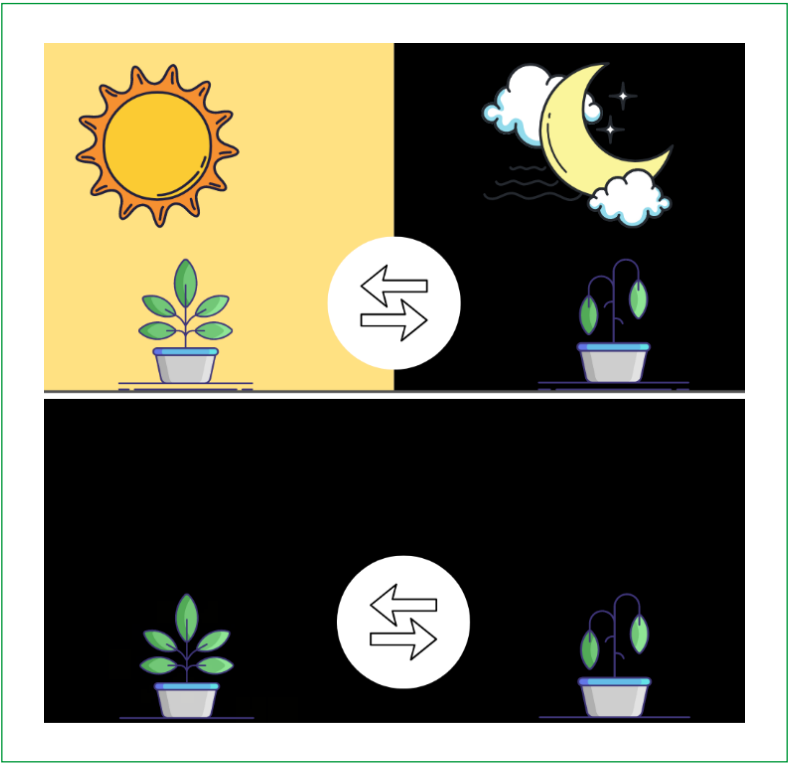
Três séculos depois, outra importante ocasião marcou a fisiologia circadiana: os estudos de Androsthene de Thasos, capitão de um dos navios de Alexander (356-323 a. C.), o grande navegador. Androsthene registrou o movimento diário de plantas, especificamente das folhas de tamarindo (*Tamarindus indica*), as quais, conforme ele observou, deslocavam-se ciclicamente para cima, durante o dia, e para baixo, durante a noite.

Outro marco da fisiologia circadiana acontece com as observações do astrônomo e biólogo Jean-Jacques de Mairan (1678-1771), já na Era Cristã. Mairan demonstrou que o ritmo diário de abertura e fechamento de folhas em plantas fotossensíveis ou sensíveis (como a mimosa pudica) era mantido mesmo quando a planta era cultivada em escuro constante (figura 1). Os experimentos de Mairan funcionam como um divisor de águas para o estabelecimento dos estudos do ritmo endógeno. À época, isso significava dizer que o ritmo diário (ou da circadianicidade biológica) era independente do ambiente e dos períodos claro e escuro do dia.

Os experimentos de Mairan foram repetidos e expandidos (com plantas mantidas sem luz e temperatura constante) com os estudos de Henri L. D. du Monceau (1700-1782), engenheiro naval e botânico francês, comprovando a capacidade de abertura e fechamento de folhas nessas condições experimentais. Apesar disso, seus estudos não postularam qual seria a fonte endógena da ritmicidade. Um pouco mais novo que Henri du Monceau, não se pode deixar de mencionar, também, o nome de Christoph Wilhelm Hufeland (1762-1836), criador da disciplina macrobiótica (vida longa) e autor

do famoso livro *The art of prolonging life*, datado de 1797, que traz diversos conceitos da ritmicidade biológica. Diversos nomes importantes dos estudos da fisiologia circadiana podem ser mencionados, mas apenas alguns são citados neste capítulo.

FIGURA 1. | Simulação dos experimentos observacionais de Jean-Jacques de Mairan com a mimosa pudica



FONTE: as autoras, adaptado de Moore-Ede, Sulzman e Fuller (1982).

O “relógio circadiano endógeno”
e o funcionamento dos mecanismos moleculares

Apenas no século XXI é que os esclarecimentos sobre os elementos essenciais para o entendimento dos ritmos em mamíferos se iniciam. O ponto crucial é a descrição dos mecanismos moleculares

de funcionamento do “relógio biológico” e a existência de uma via de percepção de luz que não atinge o córtex cerebral, mas sim uma região específica do hipotálamo, completamente independente da visão. A capacidade de expressar ritmos biológicos é uma capacidade intrínseca dos seres vivos, que, mesmo isolados e independentes da luz solar, continuam a expressar oscilação de ritmos biológicos ligados aos ciclos geofísicos.

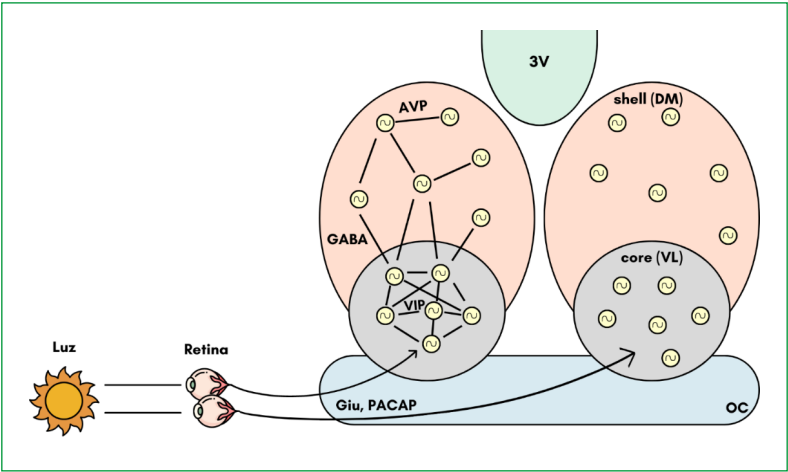
Para que haja ritmicidade circadiana endógena em um ser vivo, é necessário que alguma estrutura funcione como um marca-passo. Os marca-passos podem ser definidos como *osciladores primários*, que exibem um padrão oscilatório geneticamente determinado, autossustentado e endógeno, mesmo na ausência de estímulos ou pistas temporais externas. As células do organismo têm padrões de oscilação endógena que marcam ritmos de aproximadamente 24 horas (ALVAREZ, 2005). Contudo, dois pequenos aglomerados de neurônios no hipotálamo, localizados adjacentes ao quiasma óptico e no terceiro ventrículo, cada um perfazendo cerca de 10.000 células e ocupando um volume em torno de 0,1 mm³, constituem os marca-passos geradores da ritmicidade circadiana em mamíferos, ou seja, os relógios biológicos circadianos: são os núcleos supra-quiasmáticos (NSQ).

Esses núcleos têm uma região externa – dorso-medial (DM) – e uma mais interna – ventrolateral (VL) –, que se diferenciam pelos neurotransmissores liberados. Na região VL, os neurônios expressam principalmente o peptídio vasoativo intestinal (VIP), enquanto que, na região DM, o principal neurotransmissor é a arginina-vasopressina (AVP), tendo também o ácido gama amino butírico (GABA) e o prokineticin 2 (PK2) em menor expressão. Essas áreas também diferem quanto às suas propriedades acopladoras; ou seja, apenas uma subpopulação de neurônios na região VL é sensível à luz e são alinhados ou arrastados pela luz originada no quiasma ótico (HAFNER; KOEPL; GONZE, 2012). A figura 2 ilustra a região do NSQ e suas respectivas regiões.

O NSQ é dividido em hemisfério esquerdo e direito, sendo estes compostos por dois aglomerados celulares de neurônios especializados com regiões diferenciadas (núcleo e casca) pela expressão

de seus neuropeptídios. Na região VL, destaca-se o VIP; já na região DM, o AVP se sobressai. Outros neuropeptídios que participam no processo sináptico são o glutamato (GLU), o GABA e o polipeptídio hipofisário ativador de adenilato ciclase (PACAP), além de conter, também, o terceiro ventrículo (3V), a região mais externa do NSQ dorso-medial (*shell*), o núcleo da região ventrolateral do NSQ (*core*) e o quiasma óptico (OC). Apenas uma subpopulação de neurônios da região VL são sensíveis à entrada da luz e são arrastados por pistas luminosas originadas no OC.

FIGURA 2. | Localização do núcleo supraquiasmático (NSQ) e suas regiões



FONTE: as autoras, adaptado de Hafner, Koepl e Gonze (2012).

Esses núcleos funcionam mesmo quando todas as conexões neurais são eliminadas ou quando os núcleos são mantidos em cultura (NASCIMENTO *et al.*, 2013). A confirmação do papel de atuar como marca-passo central exercido pelo NSQ foi constatada através de experimentos que envolviam a lesão completa dos núcleos em hastear adultos, seguida de transplante de núcleos provenientes de fetos para o terceiro ventrículo cerebral dos ratos lesionados. Esse procedimento restaurava a ritmicidade circadiana que havia sido perdida com a lesão (HASTINGS; MAYWOOD; BRANCACCIO, 2018).

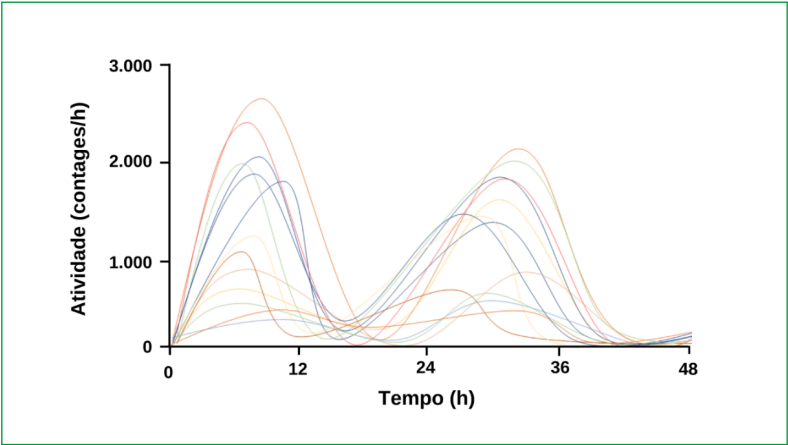
O mecanismo molecular oscilatório do relógio biológico, o NSQ, está contido em uma única célula, estando os “genes do relógio” expressos de forma rítmica e distribuídos em várias outras localidades do sistema nervoso central e mesmo em células somáticas. As células externas ao NSQ que expressam “genes do relógio” são consideradas “servo-relógios” ou “relógios-secundários”, mas têm mecanismos semelhantes aos das células do NSQ (REPPERT; WEAVER, 2002). Não se sabe exatamente por que aquele grupo de neurônios localizados no hipotálamo funciona como o “marca-passo” ou “relógio central”, mas postula-se que as principais diferenças entre elas e as demais células estejam relacionadas ao padrão de expressão e modulação gênica da expressão proteica. Em suma, o genótipo é o mesmo, mas o padrão de ativação é diferenciado, resultando em funcionamentos distintos.

Padrão de oscilação endógena: regulação neuroendócrina dos ritmos e alça translacional de controle da expressão gênica por feedback

A base de funcionamento dos “relógios ou osciladores circadianos” fundamenta-se nas alças de retroalimentação positiva e negativa. Este mecanismo faz com que determinadas proteínas e fatores de transcrição sejam expressos e transcritos com diferença de 12 horas. O entendimento dessa base funcional de retroalimentação foi descrito pelos pesquisadores Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young, ganhadores do Prêmio Nobel de 2017 em Medicina/Fisiologia, e esse mecanismo considera a relação entre dois eixos principais, que são a transcrição e tradução dos genes do eixo positivo, o que leva ao acúmulo de proteínas que, por sua vez, agem na estimulação da transcrição e tradução de genes com efeito oposto, ou seja, o eixo negativo. Em outras palavras, pode-se dizer que a proteína sintetizada a partir de um gene é capaz de inibir a ativação do próprio gene e ativar a transcrição do gene que se expressa com alternância de fase; esse ciclo se repete indefinidamente (HASTINGS; MAYWOOD; BRANCACCIO, 2018).

Em estudos conduzidos *in vivo* ou *ex vivo*, foi verificado que os neurônios do NSQ são osciladores naturais, cujo potencial de repouso varia ciclicamente. A cada novo ciclo, o potencial de repouso oscila e atinge o limiar, surgindo potenciais de ação conduzidos através dos axônios. Em sequência, o potencial de repouso é restaurado e seu valor volta a se despolarizar lentamente (HASTINGS; MAYWOOD; BRANCACCIO, 2018). No entanto, muito do controle e da existência desse grupo tão específico ainda permanece obscuro no que se refere às propriedades intrínsecas dos neurônios do NSQ, sua topologia de circuito e aos cálculos neuronais que esses circuitos suportam. Além disso, a descoberta dos astrócitos como parte integrante desse sistema suscita mais dúvidas e teorias a respeito do funcionamento do “relógio circadiano”. A figura 3 ilustra o processo de despolarização neuronal no NSQ a partir de estudos *in vitro* de forma espontânea ocorrida ao longo do ciclo de 24 horas.

FIGURA 3. | Ilustração da onda de despolarização e repolarização de neurônios do NSQ

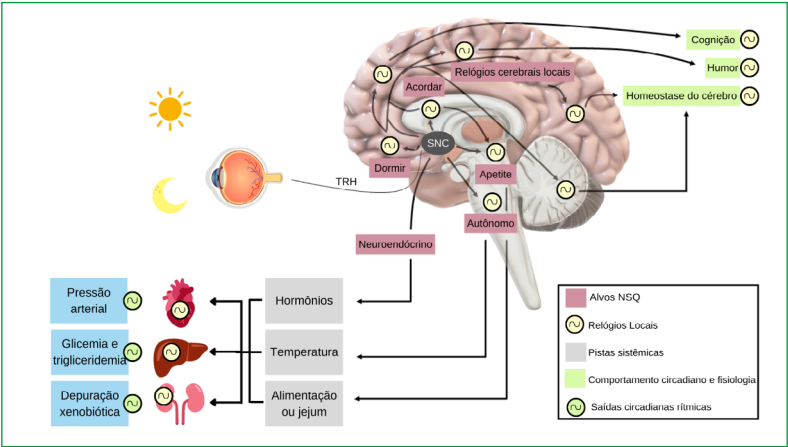


FONTE: as autoras, adaptado de Welsh *et al.* (1995).

A importância desse sistema é tanta que praticamente todo o metabolismo está sob controle ou influência do sistema circadiano (HASTINGS; MAYWOOD; BRANCACCIO, 2018). Sua eficiência como

um relógio é confirmada pela sua capacidade de ser arrastado ou ajustado pela luz do sol, sendo isso possibilitado pela conexão da retina com o NSQ. Dessa forma, o NSQ coordena os “servo-relógios” ou “relógios-secundários” distribuídos por todo o organismo. Assim, sinais circadianos incidem sobre as atividades comportamentais, neuroendócrinas e autonômicas, arrastando e sincronizando os “servo-relógios” nos tecidos-alvo.

FIGURA 4. | Organização circadiana



Como a retina, através do trato retino-hipotalâmico (TRH), se liga ao SNC para proporcionar a sincronização com os ciclos dia-noite

FONTE: as autoras, adaptado de Hastings, Maywood e Brancaccio (2018).

A sincronização ou ajuste temporal do meio ambiente pela luz ocorre através de fotorreceptores ciliares. Os fotorreceptores são células capazes de responder aos estímulos luminosos por conterem opsinas/opsininas dispostas na bicamada lipídica de discos membranosos ciliares. As células ganglionares que contêm o pigmento melanopsina (Opn4), descoberta em 1988 pelo grupo de Ignácio Provêncio e Mark Rollag, nos EUA, estão expressas nas retinas de todas as classes de vertebrados examinadas até o momento, sendo encontrada desde o cefalocordado anfioxo até os mamíferos. Esse fotopigmento está relacionado à captação de um espectro

de luz diferente (aproximadamente $\approx 480\text{nm}$) dos espectros perceptíveis por cones e bastonetes. Essas células são essenciais para o ajuste do “relógio biológico” ao ciclo claro-escuro e para respostas fóticas não visuais, como a constrição pupilar e a supressão de melatonina (LIMA, 2012), e a descoberta da existência desse grupo celular responde a uma antiga questão clínica: como pessoas cegas, sem nenhuma percepção luminosa consciente, poderiam ajustar o relógio biológico ao ciclo ambiental de claro-escuro? Ao descobrir que essa ativação via TRH opera de forma independente da visão ou formação da imagem consubstanciada, os achados clínicos revelam que cegos totais têm seu relógio biológico ajustado ao dia e à noite.

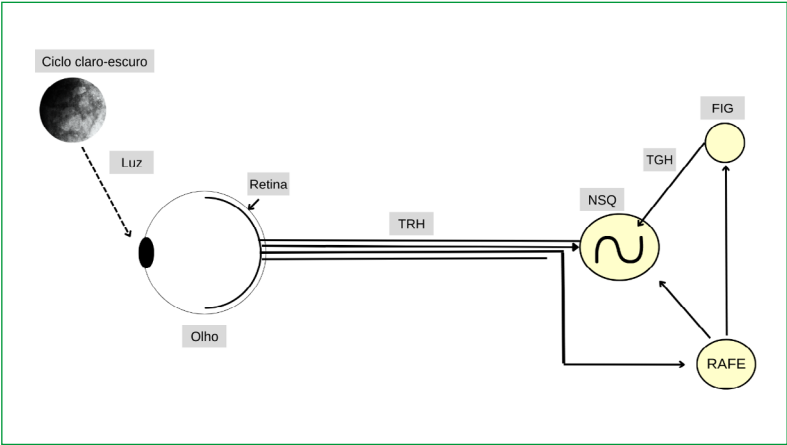
Os sinais fóticos captados por células ganglionares da retina (fotorreceptores) podem emitir informações ao NSQ através de vias diretas e indiretas (ALVAREZ, 2005). Esses sinais fóticos, captados pelos fotorreceptores da retina, são transmitidos ao NSQ diretamente via TRH. Adicionalmente, uma via indireta cursa pelo folheto intergeniculado (FIG) e ainda se investiga a possibilidade de que uma terceira via circule pelo núcleo da rafe, sendo esse processo já descrito em diversas espécies, a exemplo do macaco-prego.

As informações fóticas detectadas por células ganglionares da retina são transmitidas para o NSQ por 2 vias principais. A via direta conecta a retina ao NSQ; e uma segunda via indireta conecta a retina ao FIG, que, por sua vez, se conecta ao NSQ via trato geniculado hipotalâmico (TGH). A suposta terceira via conecta a retina ao núcleo da rafe e este se conecta ao FIG, passando este, por sua vez, para o NSQ (o que é observado em algumas espécies).

Em nível molecular, pode-se exemplificar, através da figura 6, como os sinais fóticos transmitem a informação às células do NSQ. Uma população de células ganglionares contendo melanopsina forma o TRH, que se projeta para a região do NSQ; quando estimuladas, essas células liberam glutamato (GLU) e o peptídeo ativador de adenilato ciclase pituitária (PACAP) no núcleo (*core*) da região ventral do NSQ, aumentando a excitabilidade neural (ou a taxa de disparos), que, por sua vez, se propaga para a região dorso-medial ou mais externa (*shell*) do NSQ em relação à inervação do TRH via liberação de

GABA, arginina vasopressina (AVP) ou peptídio liberador (*gastrin-releasing peptide GRP*).

FIGURA 5. | Esquema simplificado de vias de entrada fóticas para o NSQ em roedores



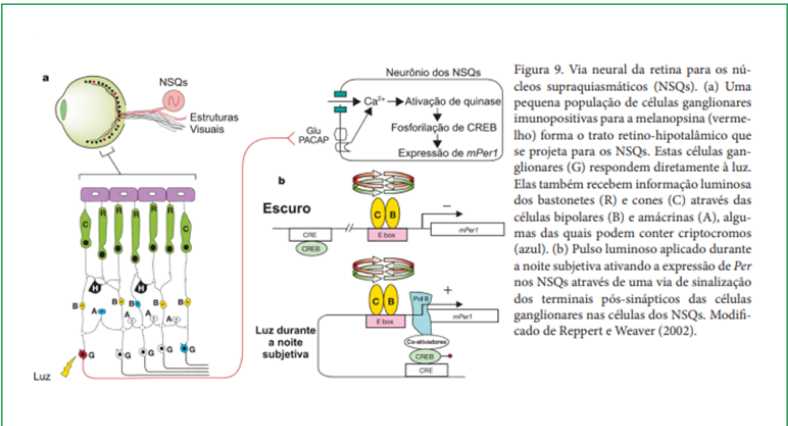
FONTE: as autoras, adaptado de Sehgal (2004).

A liberação desses neurotransmissores ativa uma via de sinalização que induz a uma cascata de ativação de proteínas quinases, que, por sua vez, fosforilam CREB (proteína de ligação ao elemento de resposta C-AMP), sendo esta um fator de transcrição que permite a dimerização das proteínas CLOCK (*from circadian locomotor output cycles kaput*, gene que codifica fator de transcrição da alfa hélice PAS) e BMAL1 (*Brain and Muscle Arnt-like 1*, fator de transcrição), culminando na expressão de genes do relógio (ex: *Per1*) e propiciando o ajuste da fase e o período dos “genes do relógio”.

Uma vez ativados, os heterodímeros CLOCK-BMAL1 estimulam a transcrição de três genes chamados *período* (*mPer1*, *mPer2* e *mPer3*) e dois chamados *criptocromo* (*mCry1* e *mCry2*). As proteínas derivadas de *mPer* e *mCry* deslocam-se de volta para o núcleo, onde as proteínas *mCry* interagem diretamente com os genes CLOCK e BMAL1, inibindo a sua transcrição e formando o que se conhece por *alça negativa* (ou *feedback negativo*).

A *alça* (ou o *feedback positivo*), por outro lado, envolve a regulação da transcrição de *BMAL1*, cujo pico de RNAm ocorre com 12 horas de defasagem em relação aos mRNA dos genes *mPer* e *mCry*. O heterodímero *CLOCK-BMAL1*, ao mesmo tempo em que ativa os genes *mPer* e *mCry*, também inibe a produção do RNAm responsável pela síntese de *BMAL1*.

FIGURA 6. | Via Neural da retina para os núcleos supraquiasmáticos (NSQs)

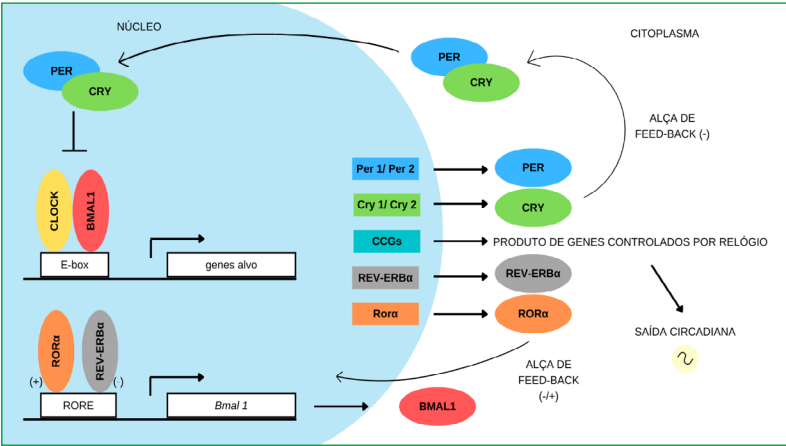


FONTE: Reppert e Weaver (2002).

A figura 7 ilustra o mecanismo das *alças* de *feedback* positivo e negativo relacionado ao controle da expressão dos genes circadianos.

O produto final desse ritmo gênico é uma saída neural que conecta os núcleos supraquiasmáticos através de uma via polissináptica à coluna intermediolateral da medula e, daí, para a saída autonômica simpática (ou saída neural). Impulsos neurais oriundos do NSQ também trafegam por outras regiões hipotalâmicas, a exemplo da zona subparaventricular (SPVZ) e da dorso-medial (DMH). Esses núcleos de retransmissão hipotalâmicos enviam projeções por todo o SNC e endócrino. Acerca disso, é importante mencionar que certos centros cerebrais – como núcleos da rafe, *locus coeruleus*, neurônios liberadores de hipocretina ou orexina e *pars tuberalis* – são ritmicamente regulados por projeções via NSQ (COLWELL, 2011).

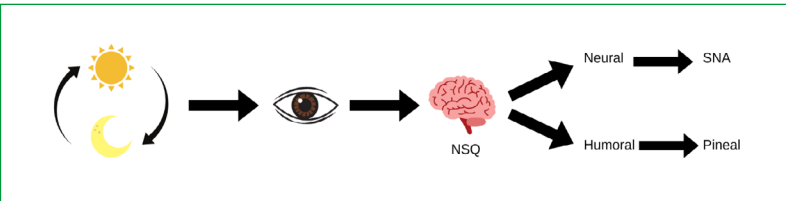
FIGURA 7. | Alças de regulação do processo transcricional (*feedback* positivo e negativo) da expressão de genes circadianos



FONTE: as autoras, adaptado de Colwell (2011).

A saída humoral envolve as fibras que se originam no gânglio cervical superior (um gânglio simpático), que inervam diretamente a glândula pineal. A liberação dos neurotransmissores noradrenalina e ATP promove a síntese de melatonina, mas a incidência do feixe de luz na retina é capaz de suprimir a síntese de melatonina. É por esse motivo que telas e luzes artificiais podem interferir na síntese de melatonina e no sono relaxante. Sendo assim, a melatonina é sintetizada apenas na fase escura (figura 8):

FIGURA 8. | Funcionamento do NSQ



A retina recebe informações fóticas que são traduzidas em sinais químicos que, por sua vez, vão modular os ritmos do organismo através da via neural e da via humoral, moderando a liberação de melatonina

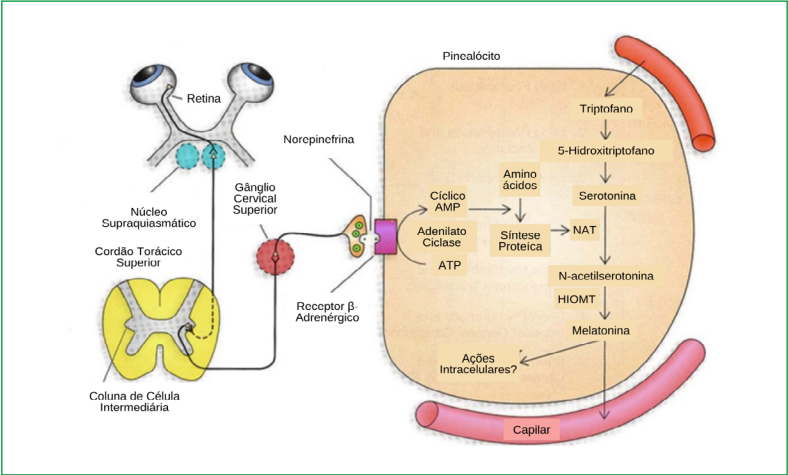
FONTE: as autoras, adaptado de Markus, Junior e Ferreira (2003).

Melatonina

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio produzido a partir da serotonina, que tem como precursor o aminoácido triptofano. O referido hormônio foi descoberto pelo “dermatologista” Aaron Lerner, no ano de 1958, por meio de estudos em pele de sapo. O principal regulador da síntese e secreção circadiana da melatonina é a luz, uma vez que a incidência da luz exerce ação inibitória sobre a glândula pineal a partir de impulsos que partem do NSQ por neurônios gabaérgicos, os quais, por sua vez, têm efeitos inibitórios para o núcleo paraventricular. As conexões subparaventriculares (NPV) se ligam ao núcleo dorso-medial do hipotálamo, controlando ritmos circadianos relacionados ao estado de sono-vigília, atividade locomotora, alimentação e síntese de corticoides. Outras fibras do NPV fazem sinapses com neurônios pré-ganglionares simpáticos da medula espinhal (via feixe prosencefálico medial e formação reticular). Esses neurônios se conectam a neurônios pós-ganglionares simpáticos do gânglio cervical superior, que, por sua vez, emitem fibras noradrenérgicas à glândula pineal, interagindo com receptores alfa-adrenérgicos (α_1) e causando a elevação dos níveis intracelulares de AMPc nos pinealócitos. O aumento de AMPc conduz a expressão de n-acetiltransferase-NAT (enzima chave da síntese), que tem como substrato a serotonina e a N-acetilserotonina como produto, o qual é metabolizado pela Hidroxindol-O-Metiltransferase (HIOMT), resultando na produção de melatonina (MEL) (SOUZA NETO; CASTRO, 2008).

Dessa forma, no período de luz (natural ou artificial), o núcleo supraquiasmático está ativo, e, pela sua ação inibitória gabaérgica sobre o NPV, não há estimulação noradrenérgica da pineal, não havendo, portanto, a liberação de melatonina. Na presença de luz artificial (mesmo de baixa intensidade, 50-300 lux), há uma inibição aguda, reduzindo temporariamente sua produção. Alguns estudos afirmam que intensidades de 2000-2500 lux por 2 horas é capaz de inibir completamente a produção de MEL. Contudo, é importante mencionar que, em escuridão constante, não ocorre a estimulação de sua produção.

FIGURA 9. | Formação da melatonina na glândula pineal a partir do aminoácido triptofano



FONTE: as autoras, adaptado de Reiter (1994).

A melatonina, antes conhecida como “hormônio do sono”, hoje é conhecida como “hormônio do escuro” porque, independentemente de os animais serem diurnos ou noturnos, sua secreção ocorre sempre no período noturno. Estudos já demonstraram que a administração de MEL com ratos durante o dia (animais noturnos) causa o despertar, enquanto que, em animais de hábitos diurnos (como o ser humano), induz o sono. O inverso é verdadeiro; ou seja, administrar melatonina à noite para ratos causa aumento do sono por suprimir neurônios relacionados ao despertar. Assim, especula-se que a ação da MEL varie em função do horário do dia em que é ministrada e em função da espécie estudada.

A administração em humanos à noite pode avançar o ritmo circadiano (incluindo o horário de sono), caracterizando o que se chama de “avanço de fase”. O conjunto dessas condições com o ambiente e o indivíduo (luz acesa, postura, temperatura, sonolência etc.) pode influenciar a eficácia da MEL. Além disso, com o seu uso, são percebidas melhorias na qualidade do sono (porém não necessariamente nas horas de sono).

Repetidas exposições à luz não inibem a secreção de MEL, mas causam o atraso de sua liberação, processo denominado de “atraso de fase”. Ademais, a luz azul de comprimento de onda de cerca de 466-467 nm (detectada pelas células ganglionares que têm melanosina) é a mais eficaz tanto para a supressão quanto para causar o atraso de fase de sua liberação.

Dentre as diversas funções atinentes à melatonina, pode-se citar o controle da temperatura e a ação imunomodulatória, antitumoral, antioxidante e cronobiológica. A MEL é considerado o tradutor neuroendócrino do ciclo claro-escuro, controlando os ritmos circadianos de tecidos periféricos e as alterações sazonais em mamíferos.

Pela sua relação com o sono, a qualidade do sono e com a gordura corporal, a melatonina tem sido alvo de diversos estudos, os quais relacionam o sono à melatonina e ao peso corporal (MARQUEZE *et al.*, 2021; OVERBERG *et al.*, 2022; PIVONELLO *et al.*, 2022).

Acerca disso, alguns estudos (em humanos e animais) da crononutrição (cronobiologia + nutrição) têm demonstrado uma relação entre o horário de alimentação e o risco de ganho de peso corporal, assim como o risco de desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (CHAIX *et al.*, 2019; SCHOENFELD; ARAGON; KRIEGER, 2015). Curiosamente, um recente estudo mostrou que o momento de ingestão em relação ao período de secreção da melatonina estaria mais relacionado ao aumento da gordura e massa corporal do que ao horário da refeição, ao sexo, à quantidade calórica, composição de macronutrientes, ao nível de atividade ou exercício físico (MCHILL *et al.*, 2017), sendo este um assunto que precisa de maiores esclarecimentos e estudos mais aprofundados para se estabelecer uma evidência científica.

Referências

ALVAREZ, J. D. Genetic basis for circadian rhythms in mammals. In: SEHGAL, A. (ed.). *Molecular biology of circadian rhythms*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2005. p. 93-140.

CHAIX, A. *et al.* Time-restricted eating to prevent and manage chronic metabolic diseases. *Annual Review of Nutrition*, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 291-315, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1146%2Fannurev-nutr-082018-124320>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6703924/>. Acesso em: 11 jan. 2023.

COLWELL, C. S. Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN. *Nature Reviews Neuroscience*, [S. l.], v. 12, n. 10, p. 553-569, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn3086>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn3086>. Acesso em: 11 jan. 2023.

HAFNER, M.; KOEPL, H.; GONZE, D. Effect of network architecture on synchronization and entrainment properties of the circadian oscillations in the suprachiasmatic nucleus. *PLOS Computational Biology*, San Francisco, v. 8, n. 3, p. e1002419, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002419>. Disponível em: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1002419>. Acesso em: 11 jan. 2023.

HASTINGS, M. H.; MAYWOOD, E. S.; BRANCACCIO, M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nature Reviews Neuroscience*, [S. l.], v. 19, n. 8, p. 453-469, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0026-z>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41583-018-0026-z?app=true>. Acesso em: 11 jan. 2023.

LIMA, L. H. R. G. Fotopigmentos e arrastamento fótico. *Revista da Biologia*, São Paulo, v. 9, n. 3, p. 32-40, 2012. DOI: <https://doi.org/10.7594/revbio.09.03.06>. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revbiologia/article/view/114823>. Acesso em: 11 jan. 2023.

MARKUS, R. P.; JUNIOR, E. J. M. B.; FERREIRA, Z. S. Ritmos biológicos: entendendo as horas, os dias e as estações do ano. *Einstein*, [S. l.], p. 143-148, 2003. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4657114/mod_resource/content/2/Ritmos%20biolo%CC%81gicos%20-%20entendendo%20as%20horas%2C%20os%20dias%20e%20as%20estac%CC%A7o%CC%83es..pdf. Acesso em: 11 jan. 2023.

MARQUEZE, E. C. *et al.* Exogenous melatonin decreases circadian misalignment and body weight among early types. *Journal of Pineal Research*, [S. l.], v. 71, n. 2, p. e12750, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12750>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jpi.12750>. Acesso em: 11 jan. 2023.

MCHILL, A. W. *et al.* Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Oxford, v. 106, n. 5, p. 1213-1219, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.161588>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/106/5/1213/4822338?login=false>. Acesso em: 11 jan. 2023.

MOORE-EDE, M. C.; SULZMAN, F. M.; FULLER, C. A. *The clocks that time us: physiology of the circadian timing system*. Cambridge: Harvard University Press, 1982.

MOTA, D. P. N.; SANTOS, J. A. *Importância dos ritmos circadianos na nutrição e metabolismo*. Porto: Universidade do Porto, 2010.

NASCIMENTO, E. *et al.* Long-lasting effect of perinatal exposure to L-tryptophan on circadian clock of primary cell lines established from male offspring born from mothers fed on dietary protein restriction. *PLOS ONE*, San Francisco, v. 8, n. 2, p. e56231, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056231>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056231>. Acesso em: 11 jan. 2023.

OVERBERG, J. *et al.* Interactions between nocturnal melatonin secretion, metabolism, and sleeping behavior in adolescents with obesity. *International Journal of Obe-*

sity, [S. l.], v. 46, n. 5, p. 1051-1058, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01077-4>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41366-022-01077-4>. Acesso em: 11 jan. 2023.

PIVONELLO, C. *et al.* The role of melatonin in the molecular mechanisms underlying metaflammation and infections in obesity: a narrative review. *Obesity Reviews*, [S. l.], v. 23, n. 3, p. 1-16, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.13390>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.13390>. Acesso em: 11 jan. 2023.

REFINETTI, R. *Circadian physiology*. 3. ed. [S. l.]: CRC Press, 2016.

REITER, R. J. Melatonin suppression by static and extremely low frequency electromagnetic fields: relationship to the reported increased incidence of cancer. *Reviews on Environmental Health*, [S. l.], v. 10, n. 3-4, p. 171-186, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1515/REVEH.1994.10.3-4.171>. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/REVEH.1994.10.3-4.171/html>. Acesso em: 21 jan. 2023.

REPPERT, S. M.; WEAVER, D. R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, Londres, v. 418, n. 6901, p. 935-941, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature00965>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature00965#:~:text=Circadian%20timing%20in%20mammals%20is,SCN%20are%20'clock%20cells'>. Acesso em: 11 jan. 2023.

SCHOENFELD, B. J.; ARAGON, A. A.; KRIEGER, J. W. Effects of meal frequency on weight loss and body composition: a meta-analysis. *Nutrition Reviews*, Oxford, v. 73, n. 2, p. 69-82, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuu017>. Disponível em: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/73/2/69/1820875?login=false>. Acesso em: 11 jan. 2023.

SEHGAL, A. *Molecular biology of circadian rhythms*. 1. ed. [S. l.]: Wiley-Liss, 2004.

SOUZA NETO, J. A.; CASTRO, B. F. Melatonina, ritmos biológicos e sono: uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Neurologia*, Rio de Janeiro, v. 44, n. 1, p. 5-11, 2008. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-498291>. Acesso em: 11 jan. 2023.

WELSH, D. K. *et al.* Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, Bethesda, v. 14, n. 4, p. 697-706, abr. 1995. DOI: [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90214-7](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90214-7). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7718233/>. Acesso em: 11 jan. 2023.

2.

Ritmo circadiano e ingestão alimentar

Elizabeth do Nascimento

Introdução

Como visto ao longo do primeiro capítulo, os mamíferos e outros seres vivos têm um ritmo biológico endógeno controlado por um “marca-passo central”, conhecido como núcleo supraquiasmático (NSQ), que é sincronizado pela luz. Contudo, já foi observado que, mesmo em células cultivadas em meio de cultura (NASCIMENTO *et al.*, 2013), existe a capacidade de sincronização e exibição de um padrão circadiano de ativação, o que sustenta a hipótese da existência de “relógios periféricos ou secundários” – ou os chamados “servo-relógios”.

Além da luz, outros sincronizadores ambientais têm sido estudados, a exemplo da temperatura, da prática de atividade física e da alimentação (horários de alimentação e períodos de restrição alimentar ou mesmo de alteração de composição nutricional e distribuição energética ao longo do dia). Além disso, é importante salientar que os relógios periféricos não respondem a estímulos luminosos, mas alguns órgãos diretamente relacionados ao metabolismo mostram-se altamente responsivos à alimentação, fortalecendo a

teoria de que esses fatores ou pistas ambientais podem ajustar ritmos biológicos circadianos.

O ritmo endógeno da alimentação como parte da regulação energética homeostática (ciclo de fome e saciedade) de forma geral já foi descrito em humanos a partir da observação de um pico de fome ao final do dia ativo (SCHEER; MORRIS; SHEA, 2013) e em animais com picos no início e principalmente no final do período ativo ou da fase escura do ciclo de 24 horas (ROSENWASSER; BOULOS; Terman, 1981). Esse maior apetite antes do período de descanso/reposo pode ser uma proteção endógena que antecede um longo período de jejum (SCHEER; MORRIS; SHEA, 2013).

A ingestão de alimentos tem um componente homeostático/energético e um componente circadiano, os quais, por sua vez, atuam em conjunto, promovendo eventos cíclicos de fome e saciedade. O controle homeostático de forma simplificada corresponde ao equilíbrio entre os períodos de secreção de peptídios orexígenos (relacionados à fome) e anorexígenos (relacionados à saciedade).

Uma rede de “relógios” ou “osciladores circadianos” define janelas diárias durante as quais o consumo de alimentos pode acontecer (CHALLET, 2019). Esse mecanismo ocorre a partir da existência de um “relógio master”, o NSQ, e de relógios secundários distribuídos em regiões hipotalâmicas e do tronco cerebral, além de hormônios, metabólitos, nutrientes e aferências neurais e viscerais que ligam processos neuroendócrinos aos mecanismos circadianos de controle da ingestão alimentar. Esse relacionamento, que ocorre por meio de uma espécie de via de mão dupla, permite a sincronização do controle cerebral com os órgãos periféricos. Por outro lado, diversos estudos têm revelado que a ruptura dessa sincronização (cronorrupção ou cronodisrupção) entre alimentação, cérebro e órgãos periféricos pode levar a injúrias na saúde metabólica.

O ser humano, como um animal diurno, tem uma organização temporal de refeições ao longo do dia ativo, por meio da qual deve repor os estoques de energia. Além disso, conta com um período noturno de sono e descanso, que deve ser direcionado ao jejum e à mobilização das reservas energéticas. Essas variações metabólicas

e comportamentais são guiadas pelo sistema circadiano (CHALLET, 2019). A partir dessas premissas, pode-se ressaltar que horários de alimentação incorretos ou inadequados (isto é, quando a alimentação ocorre em períodos que o corpo deveria repousar) pode redefinir os relógios circadianos periféricos, incluindo áreas adjacentes ao NSQ, e causar desalinhamento do ciclo fome-saciedade na regulação da homeostasia energética. Sendo assim, é importante entender como esses mecanismos homeostáticos operam coordenados pelo sistema circadiano no controle da ingestão alimentar, haja vista que o controle da ingestão e as escolhas alimentares são fatores completamente relacionados à manutenção do peso corporal e a distúrbios do comportamento alimentar.

Vias homeostáticas da alimentação e controle circadiano

A homeostase energética da ingestão alimentar compreende o controle de ativação das vias orexígenas (que estimulam a ingestão) e anorexígenas (que reduzem a ingestão) ao longo do dia. O equilíbrio entre a ingestão e o gasto energético resulta em uma manutenção relativamente estável da massa corporal ao longo da vida. As vias orexígenas aumentam gradualmente os impulsos homeostáticos para a alimentação durante a fase de jejum (a exemplo do sono ou repouso e do intervalo de refeições) e são predominantemente ativadas no início da atividade ou do dia. Em resposta às refeições, as vias anorexígenas aumentam a saciedade durante a fase ativa, o que diminui o impulso homeostático para a alimentação no início do sono. Estudos em animais, por exemplo, explicitam o controle circadiano na ingestão de alimentos, sendo evidente uma transitória hiperfagia após a privação alimentar (CHALLET, 2019).

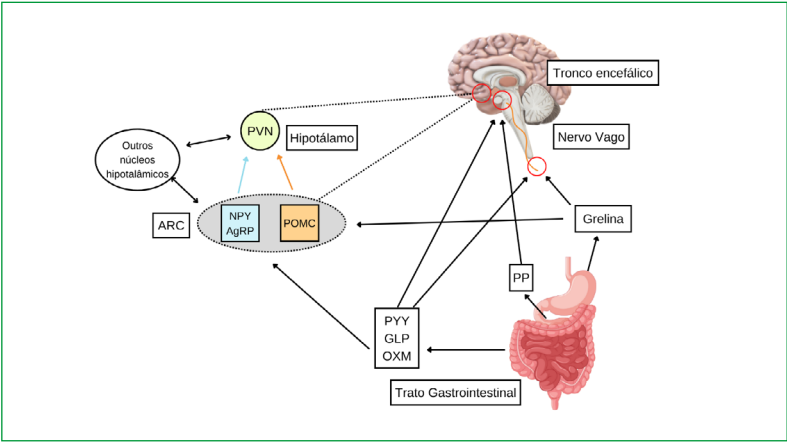
De forma simplista, no estado de jejum ou de déficit energético, a grelina liberada por células gástricas passa para a circulação sanguínea, ativando a liberação de peptídeos orexígenos no núcleo arqueado (ARC) hipotalâmico que são sensíveis à redução de energia e causando secreção dos principais neuropeptídeos orexígenos, que são o neuropeptídeo Y (NPY) e o agouti (AGR). Estes, por sua vez,

estimulam neurônios de 2ª ordem em áreas hipotalâmicas laterais e perifornicais, que contêm orexinas (hipocretinas) e hormônio concentrador de melanina (MCH), ao passo que inibem neurônios da região paraventricular que expressam ocitocina, evocando a ingestão aguda. Em adição, a grelina também emite sinais orexígenos para a região do tronco cerebral, que, em conjunto com os circuitos homeostáticos (de fome e saciedade), atuam de forma coordenada para estimular a ingestão alimentar (CHALLET, 2019).

Para o período pós-prandial, novos hormônios e peptídios anorexígenos são liberados de órgãos periféricos e regiões cerebrais, favorecendo os processos de saciedade. Hormônios como insulina, leptina, colecistoquinina (CCK), peptídio 1 semelhante ao glucagon e liberado por glicoincretinas intestinais (GLP1) e oxintomodulina, por exemplo, convergem para a região do ARC para ativar a liberação de pró-opiomelanocortina (POMC), α -hormônio estimulador de melanócito (α -MSH). Esses neuropeptídios se ligam a receptores de melanocortina em outras regiões hipotalâmicas, como o núcleo paraventricular hipotalâmico (PVN) e os núcleos dorso-medial e ventromedial, para mediar efeitos hipofágicos de longo prazo e aumentar o gasto energético nessas regiões. Os sinais hormonais prandiais também interagem com a área do núcleo do trato solitário (NTS), ativando uma secreção de POMC e aumentando os sinais de saciedade. Outro controle importante é a distensão gástrica, que atinge o NTS via vago e ativa vias neuronais de saciedade ou anorexígenas (OOSTERMAN *et al.*, 2015).

O controle homeostático também envolve outros sinais neuroquímicos adicionais, a exemplo dos endocanabinóides, que influenciam amplamente na ingestão e no gasto energético. Os endocanabinóides podem ter efeitos hipo ou hiperfágicos, a depender da ativação recebida por via gabaérgica ou glutamatérgica, respectivamente. Além disso, eles variam de acordo com o valor hedônico do alimento, isto é, o prazer que o alimento propicia, e, consequentemente, de acordo com a ativação de vias hedônicas da alimentação. A figura 10 ilustra um pouco as conexões desses circuitos homeostáticos.

FIGURA 10. | Conexões dos circuitos homeostáticos do controle da ingestão alimentar



ARC = núcleo arqueado hipotalâmico; PVN = núcleo paraventricular hipotalâmico; NPY = neuropeptídeo Y; AgRP = agouti relacionado a peptídeo; POMC = pró-opiomelanocortina; PYY = peptídeo YY; GLP = glucagon-like peptide-1 (peptídeo 1 semelhante ao glucagon); OXM = oxintomodulina; PP = polipeptídeo pancreático

FONTE: as autoras, adaptado de Murphy e Bloom (2006).

Dessa forma, pode-se dizer que o controle homeostático da fome e ingestão é uma integração cérebro-periferia, que funciona a partir de uma rede entrelaçada de estruturas hipotalâmicas e do tronco cerebral.

Você sabia?

A partir do exposto, o leitor deve estar se questionando o seguinte: como o sistema circadiano participa dessa intrínseca rede de controle da homeostase energética?

Estudos experimentais já mostraram que, em camundongos, o ciclo jejum-alimentação é alterado se ocorrer deleção de “genes do relógio ou osciladores”, como o *rev-erb-α*, período (*Per*) e o *criptocromo* (*Cry*) (SEN *et al.*, 2018; YANG *et al.*, 2009). O *NSQ* controla o ciclo vigília-sono, o ciclo fome-saciedade e os ritmos hormonais, como a secreção de glicocorticóides e a

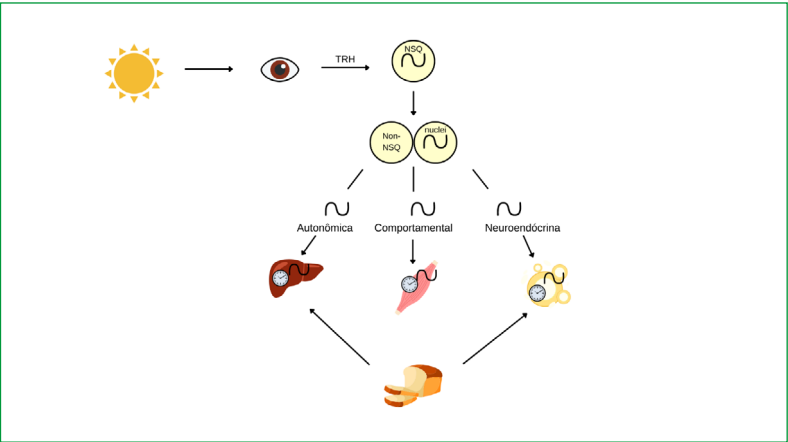
melatonina. Estudos em animais já demonstraram que limitar o tempo de acesso ao alimento causa uma excitação locomotora, observada um pouco antes do animal voltar a ter acesso ao alimento, sendo esta conhecida como *atividade antecipatória pelo alimento* (AAA) (SEN *et al.*, 2018; YANG *et al.*, 2009) ou *oscilador arrastado pelo alimento* – do inglês *food entrainable oscillator* (FEO). Esse surto comportamental corresponde a um forte impulso homeostático para alimentação e é controlado por “relógios secundários”, localizados em áreas externas ao NSQ. Contudo, não parece existir uma região específica responsiva a presença ou ausência do alimento, mas sim a ocorrência de relógios em diversos tecidos corporais, sobretudo naqueles tecidos diretamente relacionados ao controle metabólico (OOSTERMAN *et al.*, 2015).

A coordenação do NSQ sobre a ingestão alimentar envolve os relógios secundários a partir de vias comportamentais, neuroendócrinas e autonômicas (BUIJS *et al.*, 2003; BUIJS; KALSBECK, 2001). O NSQ pode inibir ou ativar centros hipotalâmicos e extra hipotalâmicos moduladores do comportamento alimentar; pode influenciar centros hipotalâmicos neuroendócrinos, que são responsáveis pela secreção hormonal; e pode influenciar neurônios hipotalâmicos pré-autonômicos que se conectam a centros simpáticos e parassimpáticos no cérebro, tronco cerebral e medula espinhal – núcleos vagal dorso-motor (DMV) e cordão espinhal da região intermediolateral (IML) (BUIJS *et al.*, 2003).

Informações hormonais oriundas da periferia ou extra NSQ chegam diretamente às regiões hipotalâmicas ou a partir de vias neurais que partem do NTS e dos núcleos parabraquiais. Essa via de mão dupla, conectada ao hipotálamo, é responsável pela regulação da homeostase energética e a região mediobasal do hipotálamo compreende o dorso-medial (DHM), o ventromedial (VMH) e o núcleo arqueado, constituindo importantes estruturas regulatórias da alimentação e do metabolismo energético. Pode-se dizer que os relógios cerebrais não localizados no NSQ estão em sintonia com o

NSQ, mas que fatores como a restrição de alimento podem desacoplá-lo (OOSTERMAN *et al.*, 2015). A figura 11 mostra o controle bilateral do NSQ sobre os relógios periféricos e como a alimentação pode influenciar os relógios secundários ou osciladores periféricos.

FIGURA 11. | Vias neurais da conexão da luz com o núcleo supraquiasmático e da influência da alimentação na modulação de genes oscilatórios nos órgãos periféricos via trato retino-hipotalâmico (TRH) no núcleo supraquiasmático (NSQ)



FONTE: as autoras, adaptado de Oosterman *et al.* (2015).

A influência dos “genes relógio ou osciladores” no controle da homeostase energética já foi confirmada em um extenso número de estudos. O NSQ influencia na captação da glicose e liberação da insulina, mas estes também são influenciados pelos osciladores periféricos (OOSTERMAN *et al.*, 2015). O receptor nuclear (rev-erb- α) é um inibidor da expressão de *brain and muscle ARNT-like protein 1* (BMAL1) e é regulado pela adipogênese; enquanto que o ROR- α ativa o BMAL1 e está envolvido na homeostase lipídica e processos inflamatórios do tecido adiposo branco (HAMS *et al.*, 2020). Genes osciladores, como o criptocromo (Cry), são regulados pelo sensor metabólico da proteína quinase, ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) e principalmente pela relação AMP/ATP. A deleção de BMAL1 no pâncreas tem como consequência a elevação da

glicemia, prejudicada tolerância à glicose e diminuição da secreção de insulina. Em meio de cultura, a presença de glicose causa expressão de Per1 e Per2, proteína ligada ao sítio da albumina, e de BMAL1 (HIROTA *et al.*, 2002). Estudos em camundongos alimentados com dieta elevada em gordura mostraram que esses animais aumentavam a ingestão na fase diurna comparados aos camundongos do grupo de controle, resultando em um maior tempo de alimentação e menor tempo de jejum (KOHSAKA *et al.*, 2007; MENDOZA; PÉVET; CHALLET, 2008; PENDERGAST *et al.*, 2013). As informações humorais e de metabólitos periféricos chegam até o NSQ via projeções emitidas do núcleo arqueado hipotalâmico (ARC) e através do folheto intergeniculado (IFL) (SADERI *et al.*, 2013).

Um outro estudo mostrou que camundongos alimentados com dieta hiperlipídica mostraram redução da expressão de peptídeo intestinal vasoativo (PIV) na região ventral do NSQ, além de uma alteração no estado redox nessa região, alteração esta que interferiu na dimerização de CLOCK-BMAL1 (MENDOZA; PÉVET; CHALLET, 2008). Além disso, é importante ressaltar que a atividade do NSQ é dependente do PIV liberado no núcleo (core) da região do NSQ em função da interação com receptores VIPR2 ou VPAC2 na região da casca ou na parte mais externa (*shell*) (HASTINGS; MAYWOOD; BRANCACCIO, 2018), pois a informação ou estímulo luminoso trazido pelo TRH primeiro chega à região do core para depois realizar a sinapse na região da *shell*.

Em suma, esses exemplos ilustram como a alimentação pode influenciar os relógios circadianos. No entanto, é importante salientar que, até o momento, não foi possível identificar que o horário da alimentação influencie o funcionamento do NSQ. Tratam-se apenas de teorias de estimulação indireta cogitadas, ou seja, ainda não confirmadas pela ciência.

Outros estudos reforçam a evidência do controle do sistema circadiano, a exemplo da deleção de *rev-erb-a* no cérebro de camundongos e da perda da circadianicidade do ritmo jejum-alimentação (SEN *et al.*, 2018). Uma lesão no NSQ causa arritmicidade comportamental, com perda do controle do ciclo fome-alimentação, porém sem mudança da ingestão ou do número de refeições/dia. Ciclos de

luz constante ou ciclos de luz durante a fase escura em estudos com roedores também mostram ruptura do controle da ingestão alimentar. Como o NSQ é arrastado pela luz, tem-se mais uma evidência do controle da ingestão por genes-relógio ou osciladores (CHALLET *et al.*, 2009).

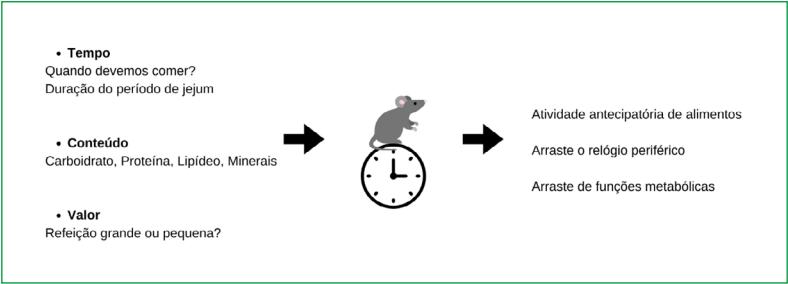
Horários de refeições e nutrientes como sincronizadores/arrastadores de relógios-secundários e atividade antecipatória ao alimento (AAA)

Um fato bem estabelecido na literatura é uma maior atividade locomotora no animal quando este é submetido a períodos curtos de acesso ao alimento ou de restrição temporal do alimento, ou, ainda, quando o acesso ao alimento se limita à fase de repouso do animal. Essas mudanças comportamentais são causadas por alterações nos relógios periféricos em função da presença ou ausência do alimento. Esse evento, denominado de *atividade antecipatória ao alimento* (AAA), se expressa ativamente no animal antes do momento em que o alimento volta a ser disponível, sendo essa alteração causada pelo relógio alimentar (*food clock*) localizado em regiões externas ao NSQ. Portanto, quando algum gene oscilador que se relaciona com um comportamento ou qualquer outra função fisiológica ou metabólica é arrastado ou sincronizado pelo alimento, diz-se que ocorre o arrastamento do oscilador pelo alimento – ou o oscilador arrastado pelo alimento, também conhecido como *food entrainable oscillator* (FEO) ou *food entrained clocks* (FEC).

A explicação sobre a AAA ainda não é totalmente compreendida e algumas teorias e hipóteses têm surgido, a exemplo da hipótese de que possa ocorrer um defeito em gene-relógio do NSQ e este se tornar responsivo ao horário da refeição, ou ainda que os *clock-genes* podem ter participação nesse evento (HASTINGS; MAYWOOD; BRANCACCIO, 2018). Geralmente a AAA acontece no animal algumas horas antes (2 horas ou 3 horas) da disponibilidade de acesso à alimentação. Apesar dos avanços dos estudos, questionamentos acerca de qual deveria ser o período de alimentação diário, a distribuição percentual de macronutrientes ao longo das refeições, o

tamanho ou valor energético das refeições ao longo do dia, entre outros pontos, precisam de maiores investigações, dada a complexa relação existente entre alimentação, peso corporal e desenvolvimento de doenças metabólicas. A figura 12 é um exemplo de como esses fatores podem interferir no controle circadiano e quais são as suas consequências ao organismo.

FIGURA 12. | Relação entre horários de alimentação e composição nutricional sobre os ritmos circadianos da atividade locomotora



FONTE: as autoras, adaptado de Tahara e Shibata (2014).

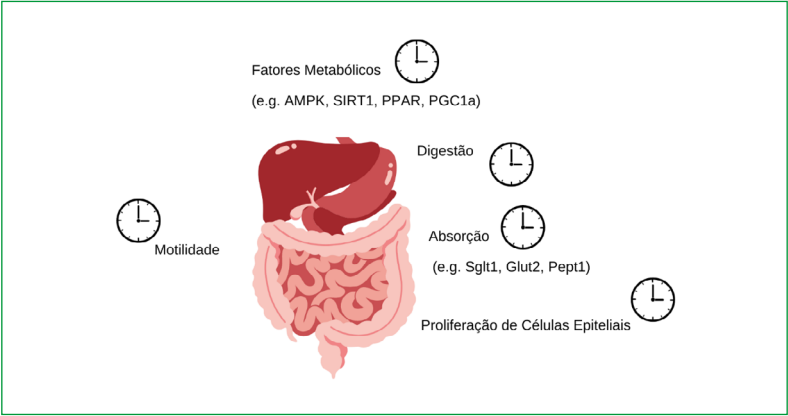
Contudo, a evidência mais contundente é que diversos relógios circadianos extra-NSQ são sensíveis aos horários de disponibilidade de alimento e exercem participação nas mudanças do padrão de atividade antecipada, em função da disponibilidade de alimento observada em roedores. Como mencionado, a sincronização ou o arrastamento dos relógios ou osciladores circadianos em função do alimento corresponde ao FEO. Essa condição leva a um desacoplamento de diversos “relógios periféricos ou secundários” (com destaque para aqueles relacionados com a digestão, absorção ou metabolismo, a exemplo do estômago, intestino, fígado, pâncreas e tecido adiposo) com o “relógio master ou central”, causando uma dessincronização ou ruptura nos relógios (LOPEZ-MINGUEZ; GÓMEZ-ABELLÁN; GARAULET, 2019).

Em mamíferos, os ritmos de digestão e absorção de alimentos e nutrientes, respectivamente, são regulados pela expressão rítmica de genes-relógio ou osciladores na região do trato digestório, bem

como da ingestão diária de alimento. A motilidade intestinal também já foi demonstrada em roedores que estão sob controle circadiano, e, para além disso, já foi constatada que a deleção dos genes *Per1* e *Per2* causa a ruptura desse ritmo. Igualmente, a secreção de enzimas digestivas está sob controle circadiano em roedores e humanos, assim como os receptores de transporte de nutrientes, a exemplo do *glucose transporter* (GLUT) e do *sodium glucose transporter* (SGLT) – ambos transportadores de glicose (TAHARA; SHIBATA, 2014) –, que estão sob a influência de *clock-genes* e da presença de alimento.

Ainda em relação ao trato gastro-intestinal (TGI), já foi demonstrado, em roedores e humanos, que a proliferação de células intestinais está sob controle circadiano, reduzindo esse ciclo no jejum e aumentando no estado alimentado.

FIGURA 13. | Ilustração do trato gastrointestinal e a influência do sistema circadiano no funcionamento dos processos de digestão, absorção e metabolismo



AMPK = proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina; Sirt1 = sirtuínas que agem como sensores energéticos celulares; PPAR = fator de transcrição; SGLT1= transportador de glicose e sódio; GLUT= transportador de glicose.

FONTE: as autoras, adaptado de Tahara e Shibata (2014).

A alteração da atividade locomotora pelo alimento, a AAA, mostra-se relacionada à modulação da expressão rítmica de vários *clock-genes* em diversas regiões do cérebro e em quase todos

os tecidos periféricos, mas não no NSQ. Mudanças da expressão de Per1 e Per2 e ritmos de expressão de mRNA de colesterol 7 alfa-hidroxilase no fígado, por exemplo, foram encontradas na mudança de fase e arrastamento pela alimentação diurna em camundongos, porém sem a alteração da expressão de período no NSQ (HARA *et al.*, 2001).

Na tentativa de descobrir um local específico do cérebro como uma região-alvo da alimentação, pesquisadores elegeram como um dos alvos pesquisados o hipotálamo, dada sua estreita relação com o controle da ingestão alimentar. A indução de lesão na região dorso-medial do hipotálamo causa diminuição da AAA, mas não a abole. Diversos neuropeptídeos relacionados ao controle da ingestão alimentar têm-se mostrado envolvidos na AAA, a exemplo da grelina, orexina e da melanocortina, assim como tem apresentado alguns fatores de transcrição, a exemplo das sirtuínas, que agem como sensores energéticos celulares (Sirt1) (TAHARA; SHIBATA, 2014). Essas evidências reforçam a hipótese de que, ao contrário do NSQ, que é arrastado pela luz a partir do LEO, não existe, até o presente momento, um local específico de localização do FEO (CARNEIRO; ARAUJO, 2009).

Controle metabólico circadiano e associação com doenças crônicas

A longo prazo, existe a especulação entre horários de refeições mais avançados durante o turno da noite e alteração de peso corporal. Contudo, essa ainda é uma hipótese que gera controvérsias na literatura, visto que diversos fatores podem estar subjacentes a essa associação, a exemplo da privação do sono ou até mesmo do elevado valor energético ou de gorduras da refeição tardia (jantar) comparados à refeição do desjejum (JAKUBOWICZ *et al.*, 2013), além da presença de luz no período de descanso (PLANO *et al.*, 2017). Um estudo demonstrou que camundongos alimentados apenas com uma refeição similar ao café da manhã, comparados aos que ingeriam café da manhã maior e jantar menor, apresentavam maior ganho de peso corporal, hiperinsulinemia, hiperleptinemia e diminuição

da expressão de genes relacionados à b-oxidação no tecido adiposo e hepático (FUSE *et al.*, 2012).

A base que sustenta essa associação está na ruptura ou na dessincronização causada pelo horário das refeições em relação ao funcionamento do ritmo endógeno gerado no NSQ, que, por sua vez, tem sido relacionado à ocorrência de diversas patologias relacionadas ao metabolismo, tais como diabetes, doenças cardiovasculares, obesidade e outras (HERNÁNDEZ-GARCÍA; NAVAS-CARRILLO; ORENES-PIÑERO, 2020; MCHILL *et al.*, 2017).

Alguns estudos conduzidos em trabalhadores de turnos noturnos rotativos, a exemplo da equipe de enfermagem, mostram um risco mais elevado para o desenvolvimento de doenças metabólicas quando os turnos são mais longos, sendo esses profissionais comparados aos trabalhadores de turnos mais curtos (PAN *et al.*, 2011). Além disso, estudos experimentais em roedores demonstram que os horários programados de alimentação, em comparação à alimentação *ad libitum*, podem prevenir a obesidade induzida por dieta (TAHARA; SHIBATA, 2014). Em outras palavras, o conjunto desses fatores podem resultar no aumento do risco de obesidade e fortalecer a hipótese da influência do horário de refeição no ganho de peso, além de outras repercussões no metabolismo.

Um dos órgãos mais estudados e mais sensíveis às mudanças na expressão de *clock-genes* é o fígado. Alguns estudos já demonstraram o aumento da expressão de *Per2* no fígado em função da elevação de insulina, indicando que a secreção de insulina induzida pela glicemia é um sinal relevante para o arrastamento de genes osciladores no fígado. Outro sensor celular energético que mostra envolvimento no FEO é a taxa de cinase ativada por AMP (AMPK) na célula, a qual aumenta durante o estado de privação alimentar ou redução da glicemia e desestabilização da proteína CRY1. Além disso, há outros estudos que mostram que a composição da dieta também é capaz de causar a dessincronização dos genes osciladores em tecidos periféricos e a ocorrência de uma AAA (TAHARA; SHIBATA, 2014).

A partir dos eventos comentados neste capítulo, observa-se que um novo ramo da ciência da Nutrição desponta para entendermos

melhor a relação entre horários de alimentação, períodos de jejum e distribuição energética ao longo do dia nos estudos das doenças relacionadas à ingestão de alimentos e das doenças crônicas não transmissíveis, com ênfase particular ao estudo da obesidade e suas comorbidades. O estudo da relação entre dieta (horários e distribuição de nutrientes ao longo do dia) e ritmicidade circadiana é o que se conhece por crononutrição e o entendimento desse campo sobre o comportamento alimentar vai além do controle energético ou homeostático, perpassando pelo controle hedônico da ingestão e tornando o estudo do comportamento alimentar mais complexo em função dos diversos sistemas neurais e periféricos envolvidos. No entanto, esse é um assunto que será abordado em um outro capítulo, tendo em vista a relação da cronobiologia com os transtornos alimentares.

Referências

BUIJS, R. M. *et al.* The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *The Journal of Comparative Neurology*, [S. l.], v. 464, n. 1, p. 36-48, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1002/cne.10765>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cne.10765>. Acesso em: 11 jan. 2023.

BUIJS, R. M.; KALSBECK, A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nature Reviews Neuroscience*, Londres, v. 2, n. 7, p. 521-526, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1038/35081582>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/35081582#citeas>. Acesso em: 11 jan. 2023.

CARNEIRO, B. T. S.; ARAUJO, J. F. The food entrainable oscillator: a network of interconnected brain structures entrained by humoral signals? *Chronobiology International*, [S. l.], v. 26, n. 7, p. 1273-1289, 2009. DOI: <https://doi.org/10.3109/07420520903404480>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07420520903404480>. Acesso em: 11 jan. 2023.

CHALLET, E. *et al.* Neurogenetics of food anticipation. *European Journal of Neuroscience*, [S. l.], v. 30, n. 9, p. 1676-1687, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06962.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1460-9568.2009.06962.x>. Acesso em: 11 jan. 2023.

CHALLET, E. The circadian regulation of food intake. *Nature Reviews Endocrinology*, [S. l.], v. 15, n. 7, p. 393-405, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0210-x>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41574-019-0210-x>. Acesso em: 11 jan. 2023.

FUSE, Y. *et al.* Differential roles of breakfast only (one meal per day) and a bigger breakfast with a small dinner (two meals per day) in mice fed a high-fat diet with

regard to induced obesity and lipid metabolism. *Journal of Circadian Rhythms*, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 1-12, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1186/1740-3391-10-4>. Disponível em: <https://jcircadianrhythms.biomedcentral.com/articles/10.1186/1740-3391-10-4>. Acesso em: 11 jan. 2023.

HAMS, E. *et al.* Role for retinoic acid-related orphan receptor alpha (ROR α) expressing macrophages in diet-induced obesity. *Frontiers in Immunology*, [S. l.], v. 11, p. 1-13, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01966>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01966/full>. Acesso em: 11 jan. 2023.

HARA, R. *et al.* Restricted feeding entrains liver clock without participation of the suprachiasmatic nucleus. *Genes to Cells*, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 269-278, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.2001.00419.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2443.2001.00419.x>. Acesso em: 11 jan. 2023.

HASTINGS, M. H.; MAYWOOD, E. S.; BRANCACCIO, M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nature Reviews Neuroscience*, [S. l.], v. 19, n. 8, p. 453-469, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0026-z>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41583-018-0026-z?app=true>. Acesso em: 11 jan. 2023.

HERNÁNDEZ-GARCÍA, J.; NAVAS-CARRILLO, D.; ORENES-PIÑERO, E. Alterations of circadian rhythms and their impact on obesity, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, [S. l.], v. 60, n. 6, p. 1038-1047, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1556579>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2018.1556579>. Acesso em: 11 jan. 2023.

HIROTA, T. *et al.* Glucose down-regulates Per1 and Per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*, [S. l.], v. 277, n. 46, p. 44244-44251, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M20623200>. Disponível em: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)71777-3/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)71777-3/fulltext). Acesso em: 11 jan. 2023.

JAKUBOWICZ, D. *et al.* High Caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity*, [S. l.], v. 21, n. 12, p. 2504-2512, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20460>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.20460>. Acesso em: 11 jan. 2023.

KOHSAKA, A. *et al.* High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metabolism*, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 414-421, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.09.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413107002665>. Acesso em: 11 jan. 2023.

LOPEZ-MINGUEZ, J.; GÓMEZ-ABELLÁN, P.; GARAULET, M. Timing of breakfast, lunch, and dinner: effects on obesity and metabolic risk. *Nutrients*, [S. l.], v. 11, n. 11, p. 2624, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11112624>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/11/2624>. Acesso em: 11 jan. 2023.

MCHILL, A. W. *et al.* Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Oxford, v. 106, n. 5, p. 1213-1219, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.161588>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/106/5/1213/4822338?login=false>. Acesso em: 11 jan. 2023.

MENDOZA, J.; PÉVET, P.; CHALLET, E. High-fat feeding alters the clock synchronization to light. *The Journal of Physiology*, [S. l.], v. 586, n. 24, p. 5901-5910, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.159566>. Disponível em: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/jphysiol.2008.159566>. Acesso em: 11 jan. 2023.

MURPHY, K. G.; BLOOM, S. R. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*, Londres, v. 444, n. 7121, p. 854-859, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05484>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature05484>. Acesso em: 11 jan. 2023.

NASCIMENTO, E. et al. Long-lasting effect of perinatal exposure to L-tryptophan on circadian clock of primary cell lines established from male offspring born from mothers fed on dietary protein restriction. *PLOS ONE*, San Francisco, v. 8, n. 2, p. e56231, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056231>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056231>. Acesso em: 11 jan. 2023.

OOSTERMAN, J. E. et al. Impact of nutrients on circadian rhythmicity. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, [S. l.], v. 308, n. 5, p. R337-R350, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00322.2014>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpregu.00322.2014>. Acesso em: 11 jan. 2023.

PAN, A. et al. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLOS Medicine*, San Francisco, v. 8, n. 12, p. e1001141, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001141>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001141>. Acesso em: 11 jan. 2023.

PENDERGAST, J. S. et al. High-fat diet acutely affects circadian organisation and eating behavior. *European Journal of Neuroscience*, [S. l.], v. 37, n. 8, p. 1350-1356, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.12133>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejn.12133>. Acesso em: 11 jan. 2023.

PLANO, S. A. et al. Circadian and metabolic effects of light: implications in weight homeostasis and health. *Frontiers in Neurology*, [S. l.], v. 8, p. 1-21, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00558>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00558/full>. Acesso em: 11 jan. 2023.

ROSENWASSER, A.; BOULOS, Z.; TERMAN, M. Circadian organization of food intake and meal patterns in the rat. *Physiology & Behavior*, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 33-39, 1981. DOI: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(81\)90296-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(81)90296-1). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0031938481902961>. Acesso em: 11 jan. 2023.

SADERI, N. et al. The NPY intergeniculate leaflet projections to the suprachiasmatic nucleus transmit metabolic conditions. *Neuroscience*, [S. l.], v. 246, p. 291-300, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.05.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452213004156>. Acesso em: 11 jan. 2023.

SCHEER, F. A. J. L.; 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*, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 421-423, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20351>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.20351>. Acesso em: 11 jan. 2023.

SEN, S. *et al.* Expression of the clock gene *Rev-erb α* in the brain controls the circadian organisation of food intake and locomotor activity, but not daily variations of energy metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*, [S. l.], v. 30, n. 1, p. e12557, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/jne.12557>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jne.12557>. Acesso em: 11 jan. 2023.

TAHARA, Y.; SHIBATA, S. Chrono-biology, chrono-pharmacology, and chrono-nutrition. *Journal of Pharmacological Sciences*, [S. l.], v. 124, n. 3, p. 320-335, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1254/jphs.13R06CR>. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/124/3/124_13R06CR/_article/-char/ja/. Acesso em: 11 jan. 2023.

YANG, S. *et al.* The role of *mPer2* clock gene in glucocorticoid and feeding rhythms. *Endocrinology*, [S. l.], v. 150, n. 5, p. 2153-2160, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2008-0705>. Disponível em: <https://academic.oup.com/endo/article/150/5/2153/2455856?login=false>. Acesso em: 11 jan. 2023.

3. Ritmo circadiano e obesidade

Vitória Felício Souto

Estilo de vida e ambiente obesogênico na perspectiva cronobiológica

Com a evolução das espécies e a chegada da Revolução Industrial, os seres humanos que antigamente saíam cedo de suas cavernas para caçar e plantar os seus alimentos começaram a ter livre acesso a eles. Nos dias atuais, é possível fazer as compras através do *smartphone*, por exemplo, sem sair de casa: basta alguns cliques na tela, e, a qualquer momento e com uma maior praticidade, o indivíduo recebe o alimento.

A necessidade do mundo moderno de impor o indivíduo à posição de estar em constante produção foi benéfica por gerar modernização, além do fato de que a tecnologia contribuiu para a evolução da sociedade. Porém, junto a isso, as epidemias das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) também se estabeleceram nos mais variados âmbitos sociais, e, com o passar dos anos, esse quadro tem se agravado consideravelmente, dadas as mudanças nos hábitos alimentares, o sedentarismo, o estresse e a desregulação no horário do sono. Uma das DCNTs que mais assolam o mundo hoje é a obesidade, e um dos fatores considerados como ponto de encontro entre o estabelecimento dessa patologia com o cenário atual é a

desregulação dos ritmos circadianos, sobretudo em função da exposição à luz e da alimentação.

A obesidade é considerada, hoje, como uma epidemia global. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que, até o ano de 2025, haverá 700 milhões de obesos no mundo e que, no Brasil, a frequência – já semelhante entre os sexos – com que esse número cresce aumentou de 11,8% para 20,3% em 2019 (ABESO, 2023). Sendo a obesidade uma doença crônica de caráter multifatorial, a qual se associa ao desenvolvimento e ao estabelecimento de outras doenças crônicas subsequentes, é necessário haver o entendimento dessa patologia multifacetada, bem como dos fatores desencadeadores. Quanto mais se conhecer sobre esses fatores, melhor pode ser o direcionamento de ações de prevenção e controle e de estratégias no manejo nutricional, já que, por muito tempo, a base do tratamento dietético era a restrição calórica.

Neste contexto, a literatura vem investigando o período da ingestão alimentar dentro de 24 horas e como essa ocorrência nesse espaço de tempo repercute no metabolismo. Estudos mostram que o consumo de alimentos na fase inativa da espécie, ou seja, alterando apenas o horário da alimentação, é suficiente para predispor um indivíduo ao sobrepeso e obesidade, resultando em uma redistribuição da composição corporal em que prevalece a obesidade central, porém com certa redução da quantidade de massa magra e certo aumento de massa gorda, reverberando no gasto energético do indivíduo devido à redução na taxa metabólica basal. Isso se dá devido ao fato de os horários das refeições serem considerados “marcadores de tempo” ou “doadores de tempo” (ou, do alemão, *zeitgeber*).

Um exemplo é o estudo de Arble *et al.* (2009), que analisou dois grupos de camundongos machos expostos à dieta hiperlipídica pós-desmame por 12 horas no ciclo claro e 12 horas no ciclo escuro, por um período de 6 semanas. O objetivo foi avaliar a resposta do papel do ciclo circadiano na atividade locomotora, na ingestão alimentar e, conseqüentemente, no ganho de peso. Como resultado, os autores obtiveram que, ainda que ambos os grupos tenham consumido quantidades energéticas equivalentes, animais alimentados na presença da luz (fase inativa) ganharam, de forma

significativa, mais peso quando comparados àqueles que foram alimentados na ausência da luz (fase ativa), bem como apresentaram um maior percentual de gordura. A atividade locomotora não diferiu significativamente, mas os animais alimentados no ciclo claro tiveram uma tendência a serem menos ativos, sugerindo a redução do gasto energético.

Fatores como o tipo de nutriente, a presença ou ausência de luz e as mudanças na temperatura também têm o poder de interferir nas respostas fisiológicas do organismo. Entretanto, as repercussões não param por aí, já que certas alterações metabólicas são desencadeadas – a exemplo da alteração nos processos digestivos e absorptivos e da desregulação no metabolismo dos carboidratos e lipídios –, favorecendo o surgimento da resistência à insulina e de dislipidemias. Em humanos submetidos ao experimento, por exemplo, já foi observada a desregulação do ciclo circadiano (diferença de aproximadamente 12 horas das atividades habituais) e uma redução da temperatura corporal, da leptina e da qualidade do sono, bem como o aumento da glicose, da insulina, do cortisol e da pressão arterial. Esse desfecho pode mimetizar o que ocorre metabolicamente em situações de *jet lag* (distúrbio temporário do sono quando o relógio biológico está dessincronizado com o fuso horário) e com trabalhadores noturnos ou de turnos, sendo esse um fator de risco para o surgimento da obesidade e da síndrome metabólica (SCHEER *et al.*, 2009).

O padrão alimentar ocidentalizado também exerce influência direta nesse cenário e é considerado mais um agravante para a obesidade, visto que esse padrão é caracterizado pelo consumo de alimentos dotados de uma alta densidade calórica e elevada concentração de gordura trans, gordura saturada, carboidratos simples e sódio, além de esses alimentos terem uma baixa quantidade de fibras, vitaminas e minerais. Essa influência, inclusive, foi observada por Kohsaka *et al.* (2007) em camundongos que consumiam dieta hipercalórica e hiperlipídica. Esses animais apresentaram alteração da expressão de receptores hormonais nucleares (rev-erb) que exercem influência nos genes do “relógio central”, mudanças na expressão diurna de genes lipogênicos no fígado, redução do RNA que

codifica AGRP (*agouti related neuropeptide*) e NPY (*neuropeptide Y*) e aumento do RNA que codifica POMC (*proopiomelanocortin*) e CART (*cocaine and amphetamine-regulated transcript*) no ciclo escuro. Além disso, esses animais também apresentaram maiores níveis de leptina, glicose, insulina e ácido graxo livre, predispondo o período de ingestão alimentar ao ciclo claro e desregulando o ciclo circadiano.

De uma forma geral, um estilo de vida com horários desregulados, hábitos alimentares inadequados, sedentarismo e má qualidade do sono constitui um conjunto de fatores que maximiza os efeitos nocivos da obesidade decorrentes da disrupção dos ritmos circadianos. Esses e outros pontos, tais como a alteração hormonal, o ciclo sono-vigília, as doenças crônicas e os transtornos alimentares, por exemplo, serão abordados ao longo deste capítulo. A figura 14 ilustra os diversos fatores relacionados ao aumento da gordura corporal.

FIGURA 14. | Fatores relacionados ao excessivo ganho de gordura corporal



FONTE: as autoras.

Hormônios, ciclo sono-vigília e suas relações com a obesidade

Para uma melhor compreensão dos diversos fatores influentes no estabelecimento da obesidade, três pontos se sobressaem. O primeiro ponto importante e que deve ser compreendido é um dos principais hormônios considerado como gatilho não só da obesidade, mas das suas repercussões: o *cortisol*. Popularmente conhecido como “hormônio do estresse”, a via metabólica que “explica” como esse mecanismo ocorre é o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA).

Com o estímulo do estresse (restrição de sono, padrão alimentar ocidentalizado, bebidas alcóolicas etc.), o hipotálamo, através do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), sinaliza a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) através da pituitária, o que, conseqüentemente, faz a adrenal liberar o cortisol. Desde o início do século, estudos já relatam a interação entre a quantidade de gordura visceral com a hiperatividade desse eixo e o tamanho da adrenal (MATOS *et al.*, 2000). Ademais, o cortisol é influenciado por estímulos externos (ciclo circadiano) e estímulos internos (status glicêmico). Em outras palavras, o referido hormônio tem uma fina relação com o processo de adipogênese por conter uma importante função endócrina, a exemplo da diferenciação dos adipócitos e do controle da sensibilidade à insulina. Com a propensão ao maior acúmulo de gordura central e, conseqüentemente, da obesidade, há a instalação da inflamação subclínica e o aumento do estresse oxidativo, repercutindo, assim, na elevação das citocinas pró-inflamatórias – como TNF-alfa e IL-6 – e no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, na alteração da microbiota, na resistência à insulina, na diabetes mellitus tipo 2, na síndrome metabólica e nos distúrbios do sono.

O segundo ponto é compreender a regulação da ingestão alimentar com base nos hormônios que controlam a fome e a saciedade, a exemplo da grelina e da leptina, respectivamente. No estado fisiológico normal, ao ingerir alimentos, as concentrações plasmáticas de glicose ficarão elevadas, estimulando a secreção de insulina e a liberação da leptina (produzida no tecido adiposo). A leptina

circulante, então, irá interagir com receptores hipotalâmicos no sistema nervoso central (SNC), influenciando sinais de saciedade a partir da inibição de neuropeptídeos orexígenos, como o NPY, e da estimulação da expressão de neuropeptídeos anorexígenos, como o POMC, o CART, o PYY, o GLP-1 e o OXM. Outros sinais de saciedade chegam ao SNC via nervo vago e o conjunto de informações faz com que o indivíduo se sinta satisfeito e pare de comer. O contrário também ocorre, já que, em situações de jejum, quando os níveis glicêmicos estão reduzidos, a grelina (produzida no estômago), por meio do estímulo à liberação do GH e dos neuropeptídeos NPY e AGRP, envia o sinal de fome para que o indivíduo sinta vontade de comer.

A produção da leptina segue o ciclo circadiano de 24 horas, com pico de liberação durante a noite e nas primeiras horas da manhã em indivíduos eutróficos; porém, em indivíduos obesos, essa produção apresenta-se desregulada (ROMERO; ZANESCO, 2006). Uma condição que deve ser salientada é a hiperleptinemia, identificada em indivíduos com excesso de gordura corporal. A hiperleptinemia, encontrada em pessoas obesas, é atribuída ou a alterações no receptor de leptina, ou a uma deficiência em seu sistema de transporte na barreira hemato-cefálica, fenômeno este denominado de *resistência à leptina*. A resistência à leptina dificulta a chegada da mensagem da saciedade ao hipotálamo, hipocampo e ao tronco cerebral; assim, o indivíduo não tem o *feedback* da saciedade e continua a ingerir os alimentos, agravando o quadro da obesidade e das doenças crônicas (OBRADOVIC *et al.*, 2021) e desregulando o controle homeostático da ingestão alimentar. Alterações no horário da alimentação também agravam esse quadro, implicando na piora do estado nutricional.

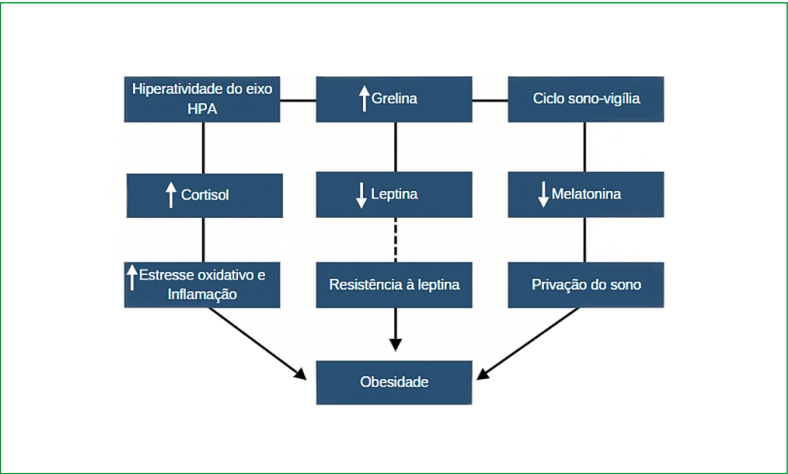
No caso da grelina, este é o único peptídeo periférico que estimula a ingestão alimentar. Esse peptídeo – ou hormônio gastrointestinal – tem diversas funções no organismo, sendo um deles o de estimular a secreção de hormônio do crescimento (GH) nas células somatotróficas da hipófise e do hipotálamo. Além disso, no controle da ingestão alimentar, a grelina desempenha um importante papel na sinalização dos centros hipotalâmicos, que regulam a ingestão alimentar e o balanço energético (NAKAZATO *et al.*, 2001).

Em estudos com roedores, sugere-se que a grelina, administrada periféricamente ou centralmente, diminui a oxidação das gorduras e aumenta a ingestão alimentar e a adiposidade (UKKOLA; PÖYKKÖ, 2002), além de estar diretamente envolvida na regulação a curto prazo do balanço energético. Níveis circulantes de grelina são aumentados durante o jejum prolongado e em estados de hipoglicemia e têm sua concentração diminuída após a refeição ou a administração intravenosa de glicose. Dessa forma, fica evidente a importância do papel desses hormônios na homeostase energética a curto e longo prazo.

O terceiro ponto é a relação da melatonina e do ciclo sono-vigília com o estabelecimento da obesidade. Modelos animais submetidos à dieta hiperlipídica, quando administrada a melatonina exógena, tiveram efeito protetor no metabolismo lipídico, redução no acúmulo do tecido adiposo subcutâneo e reprogramação da microbiota intestinal, além de a dieta em si ter auxiliado na indução do escurecimento do tecido adiposo branco inguinal para o marrom (YIN *et al.*, 2020). O estudo de Owino *et al.* (2019), por exemplo, mostrou que a remoção do receptor de melatonina MT1 no rato resultou em resistência à insulina pela modulação da transcrição e atividade de PI3K (fosfatidilinositol-3-cinase), mostrando uma tendência ao acúmulo de mais massa gorda e ao ganho de peso, além da indução da resistência à leptina.

A secreção de melatonina inicia na ausência da luz (ao anoitecer), e, quando ocorre a desregulação nos horários de dormir ou a privação do sono, há o aumento das concentrações de glicose, a redução da insulina, menores níveis de leptina e, consequentemente, o aumento da grelina e do cortisol. Todo esse quadro favorece o indivíduo no que se refere à vontade de comer mais no período noturno, predispondo o indivíduo à obesidade e à desregulação metabólica. De forma geral, a disrupção dos ritmos circadianos irá alterar o metabolismo hormonal, que, por sua vez, está intimamente relacionado à ingestão alimentar e à regulação do ciclo sono-vigília, estabelecendo a obesidade e demais comorbidades. A figura 15 ilustra a relação entre esses peptídios/hormônios e a ocorrência de obesidade.

FIGURA 15. | Relação entre hormônios/peptídios, ciclo vigília-sono e a ocorrência de obesidade



HPA = eixo hipotálamo pituitária adrenal

FONTE: as autoras.

Disrupção dos ritmos circadianos e suas repercussões

Conforme foi apresentado, toda a disrupção dos ritmos circadianos irá gerar alterações metabólicas, hormonais e do ciclo sono-vigília, que, por sua vez, poderá exercer influência na predisposição não só da obesidade, mas também do desenvolvimento de outras doenças crônicas. As consequências perpassam as alterações no metabolismo glicídico e lipídico, podendo ocasionar a diabetes e dislipidemias. Um exemplo disso são os transtornos alimentares.

Há evidências correlacionando os transtornos alimentares – como a síndrome do comer noturno (SCN) e o transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP) – à obesidade devido às alterações na regulação da ingestão alimentar decorrentes da disrupção do ciclo sono-vigília. Na *síndrome do comer noturno*, há um atraso do ritmo circadiano, ocorrendo, portanto, um arrastamento de fase. Assim, o indivíduo come por mais tempo no período que seria o inativo (noite), além de apresentar humor deprimido devido à menor quantidade de melatonina noturna, gerando as alterações de

humor e insônia. Toda essa situação se torna um ciclo vicioso, já que, devido ao arrastamento, as concentrações de leptina ficam em menores e a de grelina aumenta, o que, conseqüentemente, deixa o indivíduo com mais fome no período noturno.

Entretanto, não é apenas as concentrações de leptina e grelina que ficam alteradas devido à inversão dos horários de ingestão alimentar. Ocorre, também, a desregulação no metabolismo da glicose e insulina, predispondo o indivíduo a uma futura resistência à insulina, diabetes mellitus e a uma maior obesidade central. Já o processo que ocorre com o TCAp ainda não se encontra esclarecido pela literatura, mas sabe-se que os níveis de cortisol se elevam e se tornam um gatilho da compulsão. Os níveis de grelina e leptina variam de acordo com o horário que a compulsão aconteceu. Porém, estudos identificaram que há uma correlação proporcional entre os níveis de cortisol e grelina e que essa compulsão alimentar, gerada por alterações hormonais que ocorrem nesses indivíduos, contribui para a manutenção e até mesmo para o agravamento da obesidade (BERNARDI *et al.*, 2009).

Há também indícios da relação entre a apneia obstrutiva do sono (AOS) e o ritmo circadiano. O estudo de Butler *et al.* (2020), por exemplo, observou alterações nos ritmos circadianos da pressão arterial em indivíduos com AOS, bem como os padrões da frequência cardíaca, níveis de cortisol e de melatonina. Por ser uma patologia significativamente presente na população obesa, sua própria fisiologia já predispõe o indivíduo às alterações hormonais e isso se correlaciona ao agravamento da hipertensão e de doenças cardiovasculares.

Outra relação é a incidência de alterações na microbiota intestinal, dado o eixo intestino-cérebro, já que a referida microbiota é arrastada pelos ritmos circadianos e isso acaba repercutindo na ocorrência de doenças neurodegenerativas e de distúrbios psiquiátricos, como a depressão. Neste caso, ocorre a redução da secreção de melatonina e a hiperatividade do eixo HPA, alterando as concentrações de cortisol (WITTMANN *et al.*, 2018), a ocorrência de aterosclerose, por aumentar o perfil inflamatório do indivíduo, e as doenças metabólicas já citadas (diabetes e obesidade) (TEICHMAN

et al., 2020). Logo, torna-se visível a importância de seguir uma rotina alimentar saudável com horários regulares de sono, tendo em vista a influência dos ritmos circadianos no estado fisiológico do indivíduo.

FIGURA 16. | Patologias ligadas à disruptura do ciclo circadiano



FONTE: as autoras.

Referências

ARBLE, D. M. et al. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity*, [S. l.], v. 17, n. 11, p. 2100-2102, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.264>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/oby.2009.264>. Acesso em: 11 jan. 2023.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). Mapa da obesidade. São Paulo, 2023. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 11 jan. 2023.

BERNARDI, F. et al. Transtornos alimentares e padrão circadiano alimentar: uma revisão. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, Porto Alegre, v. 31, n. 3, p. 170-176, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-81082009000300006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tprs/a/5BHqdcNj7VybXgJlMWWhTkmQ/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 11 jan. 2023.

BUTLER, M. P. et al. Effects of obstructive sleep apnea on endogenous circadian rhythms assessed during relaxed wakefulness; an exploratory analysis. *Chronobiology*

International, [S. l.], v. 37, n. 6, p. 856-866, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1740723>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07420528.2020.1740723>. Acesso em: 11 jan. 2023.

KOHSAKA, A. et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metabolism*, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 414-421, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.09.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413107002665>. Acesso em: 11 jan. 2023.

MATOS, A. F. G. et al. A obesidade estaria relacionada ao aumento do volume das adrenais? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 21-30, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302000000100005>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/TJ6b8VynRpJVsvGHVvP4pPJ/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 11 jan. 2023.

NAKAZATO, M. et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, Londres, v. 409, n. 6817, p. 194-198, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1038/35051587>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/35051587>. Acesso em: 11 jan. 2023.

OBRADOVIC, M. et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Frontiers in Endocrinology*, [S. l.], v. 12, p. 1-14, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.585887/full>. Acesso em: 11 jan. 2023.

OWINO, S. et al. Melatonin signaling a key regulator of glucose homeostasis and energy metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, [S. l.], v. 10, p. 1-7, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00488>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00488/full>. Acesso em: 11 jan. 2023.

ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 19, n. 1, p. 85-91, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000100009>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/gW5Wght6RbsjFCyZQbmWCSj/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 11 jan. 2023.

SCHEER, F. A. J. L. et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, [S. l.], v. 106, n. 11, p. 4453-4458, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0808180106>. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0808180106>. Acesso em: 11 jan. 2023.

TEICHMAN, E. M. et al. When rhythms meet the blues: circadian interactions with the microbiota-gut-brain axis. *Cell Metabolism*, [S. l.], v. 31, n. 3, p. 448-471, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.02.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155041312030067X>. Acesso em: 11 jan. 2023.

UKKOLA, O.; PÖYKKÖ, S. Ghrelin, growth and obesity. *Annals of Medicine*, [S. l.], v. 34, n. 2, p. 102-108, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890252953491>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07853890252953491>. Acesso em: 11 jan. 2023.

WITTMANN, M. et al. Disruption of circadian rhythms in the context of depressive illness. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, [S. l.], v. 86, n. 5, p. 308-

318, 2018. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-123069>. Acesso em: 17 jun. 2023.

YIN, J. *et al.* Administration of exogenous melatonin improves the diurnal rhythms of the gut microbiota in mice fed a high-fat diet. *mSystems*, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 1-16, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00002-20>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/mSystems.00002-20>. Acesso em: 11 jan. 2023.

4.

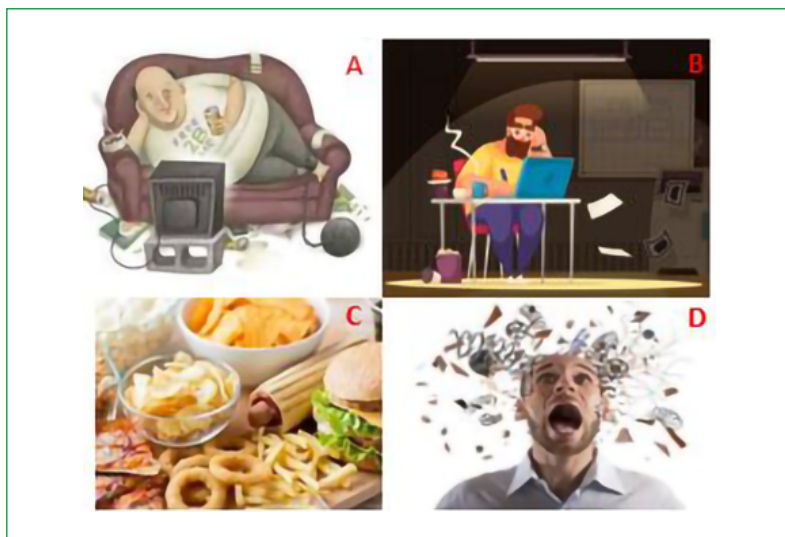
Ritmo circadiano e microbiota intestinal

Nathalia Caroline de Oliveira Melo

Já é sabido que as mudanças de rotina da vida cotidiana (figura 17) podem repercutir em alterações nos ritmos circadianos do ciclo sono-vigília e do ciclo circadiano alimentar (SONG; CHAN, 2019). No entanto, os possíveis mecanismos relacionados a essas alterações – que acabam por comprometer nossa nutrição e, consequentemente, afetam a saúde humana de forma sistêmica – continuam sendo objeto de estudo.

A nutrição caracteriza-se por ser um processo biológico por meio do qual os organismos (sejam eles animais, micro-organismos ou vegetais) utilizam e assimilam nutrientes com a finalidade de suprir suas funções vitais (STEPHENSON *et al.*, 2018). Nos animais, a exemplo do que ocorre com os seres humanos, é necessário que o trato gastrointestinal (TGI) esteja saudável e em pleno funcionamento para que a nutrição ocorra de maneira eficiente; afinal de contas, no que se refere à saúde do organismo, não é “normal” que façam parte do dia a dia sintomas como diarreia/constipação, má digestão, aftas, flatulências, dificuldade de concentração, depressão, obesidade e até mesmo distúrbios do sono, além de outros desequilíbrios orgânicos.

FIGURA 17. | Mudanças dos hábitos de vida da sociedade ocidental



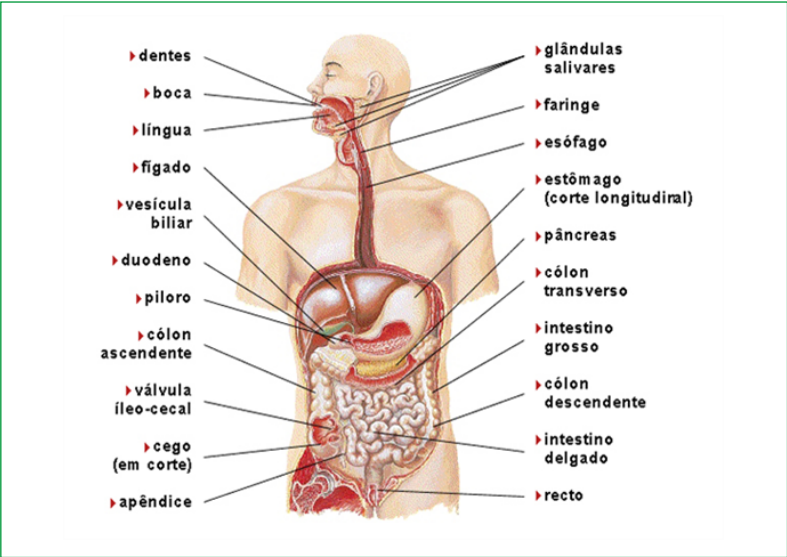
A) sedentarismo; b) mudanças no horário de trabalho/estudo e exposição prolongada à luz artificial; c) dieta baseada em ultraprocessados; e d) estresse crônico

FONTE: as autoras.

O trato gastrointestinal compreende um tubo oco formado pela boca, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso, reto e ânus, além de conter órgãos e glândulas acessórias, como os dentes, língua, glândula salivar/gástrica/intestinal, pâncreas, fígado e vesícula biliar (figura 18), órgãos responsáveis pela fragmentação física e química do alimento, atuando com o objetivo de transformá-lo em moléculas pequenas que possam ser absorvidas e utilizadas no desenvolvimento e manutenção do organismo (SAWAYA; LEANDRO; WAITZBERG, 2018).

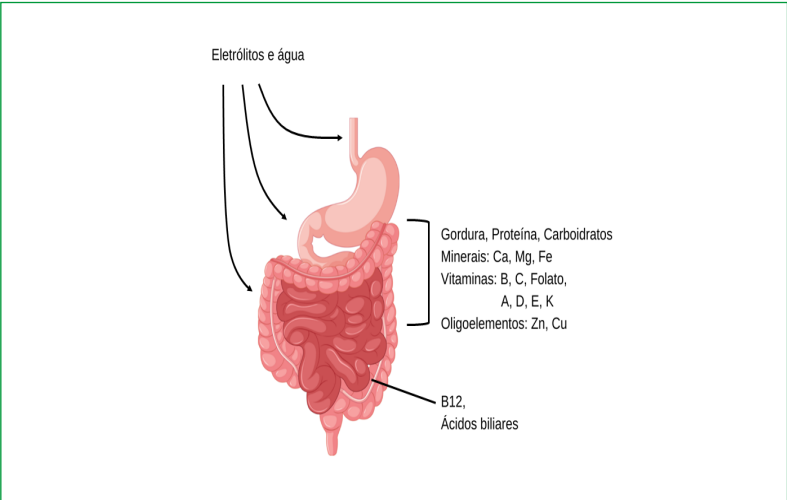
Após a degradação dos alimentos e a finalização do processo digestivo, os nutrientes e a água ficam disponíveis no lúmen do intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) e no intestino grosso (figura 19), e passam a entrar em contato com os micro-organismos simbiotes que ali habitam, como fungos, vírus, protozoários, arqueas e, em maior quantidade, as bactérias, que, em conjunto, compõem o que se conhece por microbiota intestinal (MI) (figura 20) (BULL; PLUMMER, 2014).

FIGURA 18. | Trato gastrointestinal humano



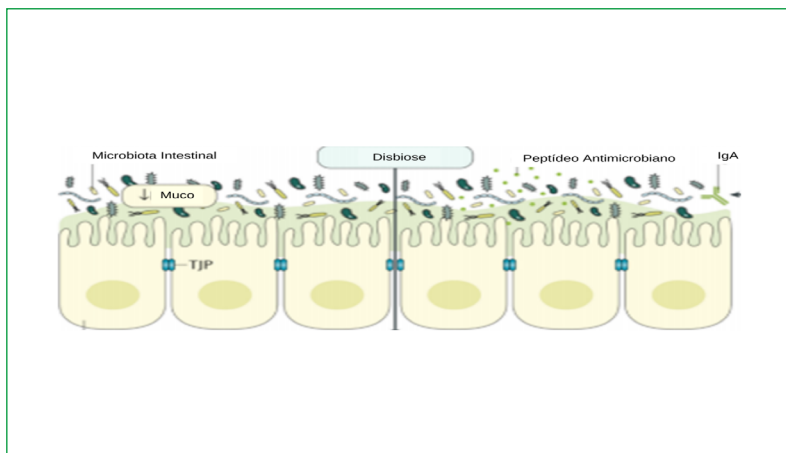
FONTE: as autoras.

FIGURA 19. | Fisiologia do intestino: representação do intestino delgado e respectivos nutrientes absorvidos em sua mucosa



FONTE: as autoras.

FIGURA 20. | Fisiologia do intestino



Proximidade física e anatômica entre nutrientes, microbiota intestinal e área absorptiva (vilosidades intestinais dos enterócitos)

FONTE: Cani e Jordan (2023), tradução nossa.

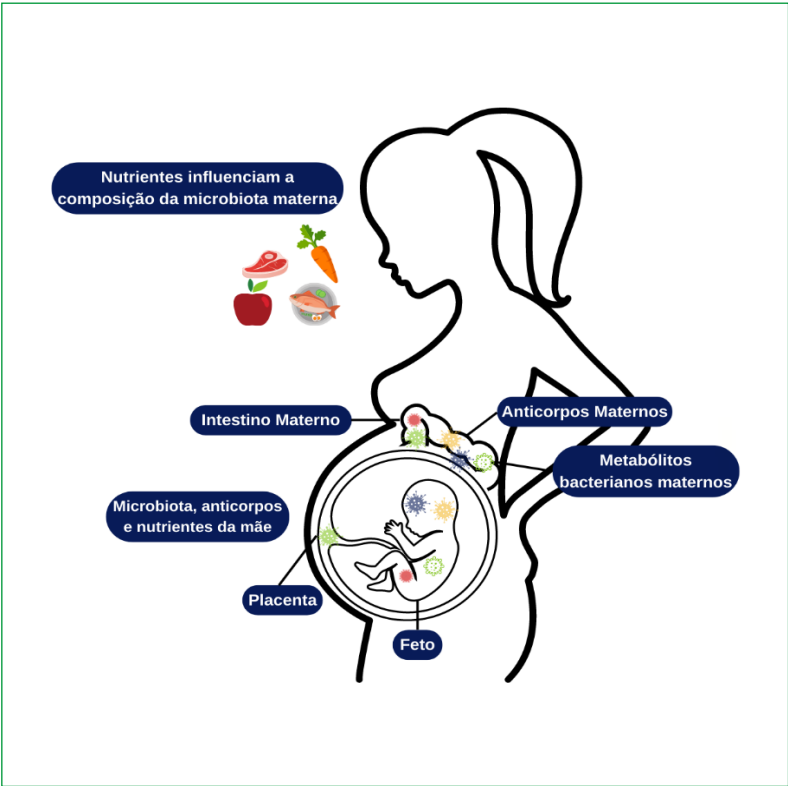
A comunidade microbiana encontrada no intestino humano desempenha um importante papel no equilíbrio entre o estado de saúde e doença, em que a microbiota vem emergindo como fator importante na fisiologia tanto em condições homeostáticas como nas patológicas (BLASER, 2014). Isso porque os humanos carregam cerca de $3,9 \times 10^{13}$ células de bactérias com atividade metabólica superior à das células humanas (KACZMAREK; MUSAAD; HOLSCHER, 2017).

Após investigação da composição genética das bactérias (microbioma), graças ao Projeto Microbioma Humano, iniciado em 2007 após o aprimoramento da técnica do 16S rRNA polimerase, foi sugerido que o número de genes está, possivelmente, relacionado à saúde metabólica do indivíduo (CANI *et al.*, 2019). Essa sugestão foi feita em virtude do fato de que as bactérias estão relacionadas às funções metabólicas e imunológicas do seu hospedeiro (KACZMAREK; THOMPSON; HOLSCHER, 2017).

Diante desses achados, a busca por respostas sobre como a MI se formou começou a surgir. Há alguns anos, acreditava-se na

hipótese de que o ambiente intrauterino era estéril e que a colonização da MI se daria após o nascimento. No entanto, nos dias atuais, já é sabido que a formação da MI começa desde o período fetal, por haver translocação de metabólitos e fragmentos microbianos da mãe via passagem útero placentária para o feto (figura 21) (SPROCKETT; FUKAMI; RELMAN, 2018), sendo já observada a presença de populações e fragmentos bacterianos benéficos no cordão umbilical, no líquido amniótico e no mecônio (MIKO *et al.*, 2022):

FIGURA 21. | Colonização da microbiota intestinal fetal via passagem útero placentária de metabólitos e fragmentos microbianos maternos



FONTE: as autoras.

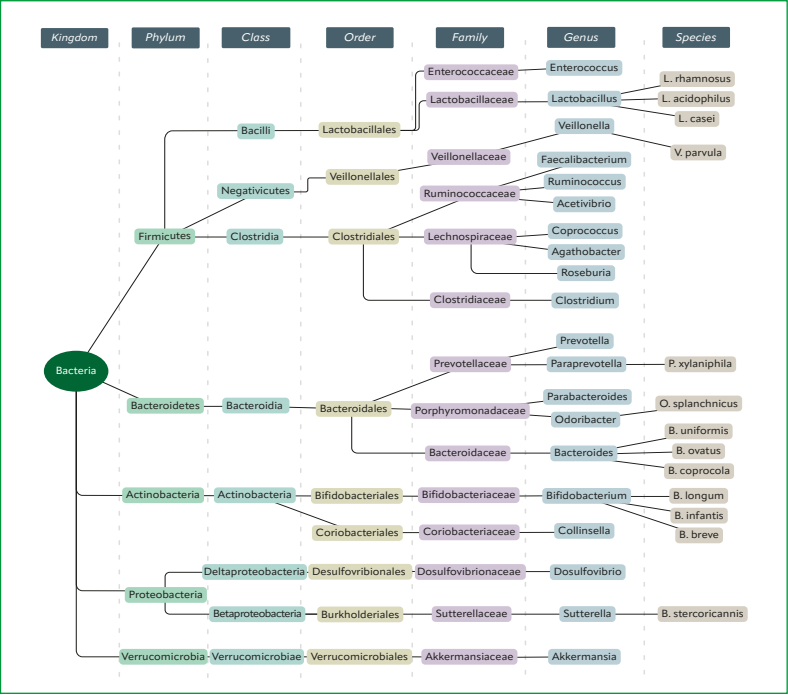
Após o nascimento, a colonização e formação consolidada dos micro-organismos intestinais pode ocorrer até o 3º ano de vida da criança, sendo diretamente influenciada:

- a) pela composição microbiana materna (contato da criança com a pele, a cavidade oral, trato urogenital e resíduos fecais maternos);
- b) pelo tipo de alimentação da criança (leite materno *versus* fórmula láctea, assim como alimentos ofertados durante introdução alimentar e consumidos pela família);
- c) pelo contato com outros seres vivos durante a interação social; e
- d) pela exposição ao solo, água, plantas, ar, aos processos patológicos e aos ambientes contaminados (como hospitais e consultórios, por exemplo), os quais, em conjunto, conferem uma maior riqueza e diversidade bacteriana intestinal (SPROCKETT; FUKAMI; RELMAN, 2018).

A partir disso, é importante refletir sobre a ideia de que a nossa microbiota intestinal pode ser usada como método de identificação pessoal em um futuro não tão distante. Apesar de existir a possibilidade de variação da composição da MI entre a população, a própria MI pode ser considerada como mais uma forma de identificação/reconhecimento do indivíduo, já que sua composição e carga genética são únicas em cada ser humano. Além disso, após consolidada sua formação na infância, ela permanece com as mesmas características por toda a vida adulta, caso seja exposta às mesmas condições de estilo de vida (SALAZAR *et al.*, 2017).

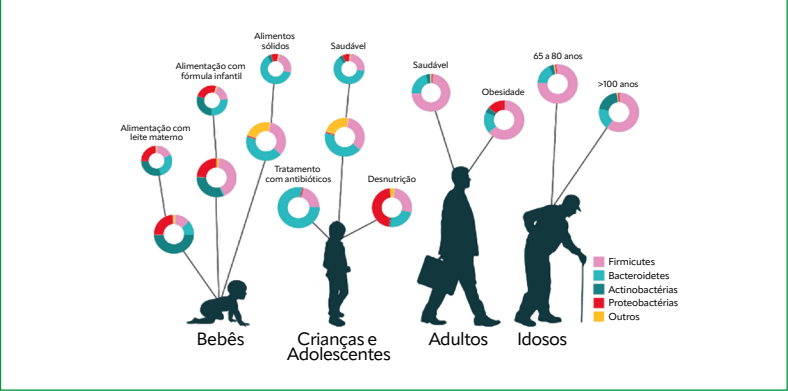
As populações bacterianas que habitam o TGI são classificadas em categorias hierárquicas conhecidas como níveis taxonômicos (filo > família > classe > ordem > gênero > espécie), dos quais, de forma simplista, 5 filos principais colonizam a MI (figura 22) e representam 98% de sua composição (CHECA-ROS *et al.*, 2021). Essa composição, por sua vez, pode sofrer variações ao longo do desenvolvimento principalmente com relação ao avançar da idade e ao estilo de vida adotado (figura 23) (SALAZAR *et al.*, 2017).

FIGURA 22. | Níveis taxonômicos de classificação das bactérias da microbiota intestinal humana



FONTE: Schoch (2023).

FIGURA 23. | Variabilidade da composição da microbiota intestinal do nascimento à senescência



FONTE: Ottman, Smidt, De Vos e Belzer (2023), tradução nossa.

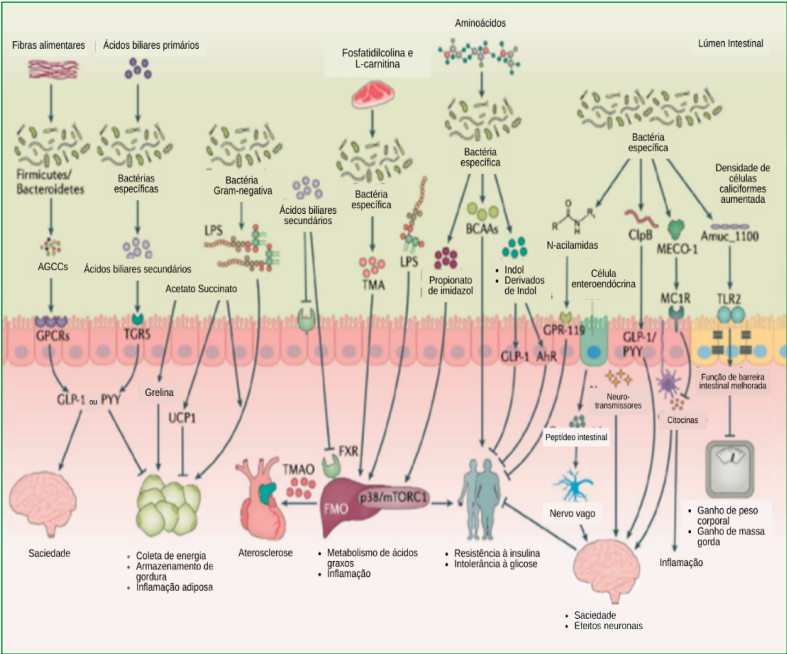
A atividade bacteriana exerce efeitos tróficos tanto a nível local, no intestino, quanto a nível sistêmico, repercutindo de forma global na saúde do hospedeiro (FAN; PEDERSEN, 2021), conforme listado abaixo e demonstrado na figura 24:

- a) composição da barreira intestinal, onde a microbiota compreende a primeira camada de proteção epitelial;
- b) digestão e captação de energia de componentes alimentares não digeridos por modulação da capacidade de absorção do epitélio intestinal e produção de enzimas ausentes nos seres humanos;
- c) preparo do sistema imunológico inato;
- d) fornecimento de nutrientes ao epitélio intestinal (como ácidos graxos de cadeia curta), exercendo uma função trófica e influenciando a diferenciação de células epiteliais;
- e) resistência à colonização por agentes patogênicos através da competição pelo espaço físico e nutrientes, maximizando a capacidade funcional de todo o ecossistema;
- f) promoção da saciedade através da produção de ácidos graxos de cadeia curta via fermentação de fibras, fator que pode afetar a liberação de hormônios gastrointestinais (como o peptídio YY e peptídio semelhante ao glucagon) relacionados à saciedade;
- g) produção de metabólitos microbianos com efeitos neuroativos, a exemplo da serotonina intestinal (STRANDWITZ, 2018); e
- h) modulação microbiana dos ritmos circadianos (PEARSON; WONG; WEN, 2020).

Curiosamente, com base em estudo multiômico, foi possível demonstrar que a MI apresenta localização biogeográfica oscilante e padrões de ação que determinam a exposição rítmica do epitélio intestinal a diferentes espécies bacterianas e seus metabólitos ao longo das 24 horas do dia. Durante o dia, tal comportamento impulsiona e regula a organização temporal e a funcionalidade metabólica dos programas de transcrição e epigenética do hospedeiro

especialmente no intestino e fígado, repercutindo, também, na homeostase metabólica do indivíduo (figura 25) (THAISS *et al.*, 2016).

FIGURA 24. | Ação trófica local e sistêmica de fragmentos e produtos microbianos de bactérias intestinais



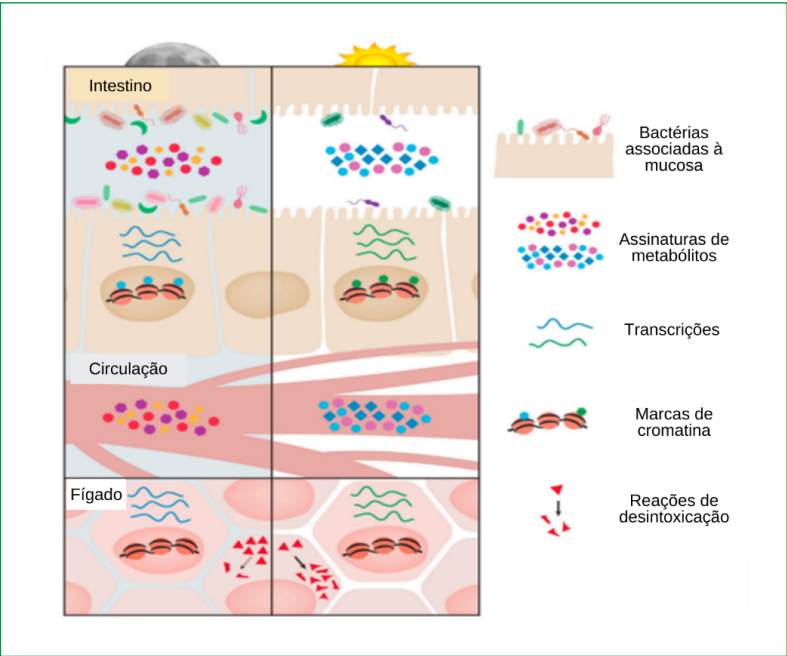
FONTE: Fan e Pedersen (2023), tradução nossa.

Como já citado, a ação da MI está relacionada a inúmeros benefícios ao seu hospedeiro. No entanto, ela pode ser facilmente influenciada pelos hábitos de vida diários – considerando não só o que se come, mas também quando se come (ou os horários das refeições) –, o que vem sendo associado às mudanças da função e composição dos micro-organismos intestinais (KACZMAREK; MUSAAD; HOLSCHER, 2017; VOIGT *et al.*, 2016).

Ademais, já foi demonstrado que as bactérias do trato gastrointestinal variam ao longo do dia com abundância relativa de diferentes espécies bacterianas, proximidade ao epitélio intestinal e

metabolismo microbiano, exibindo padrões de ação diurnos (THAISS *et al.*, 2016) que respondem, predominantemente, ao ciclo de alimentação/jejum (MATENCHUK; MANDHANE; KOZYRSKYJ, 2020).

FIGURA 25. | Ritmicidade circadiana da microbiota intestinal e interação epigenética e metabólica com o hospedeiro



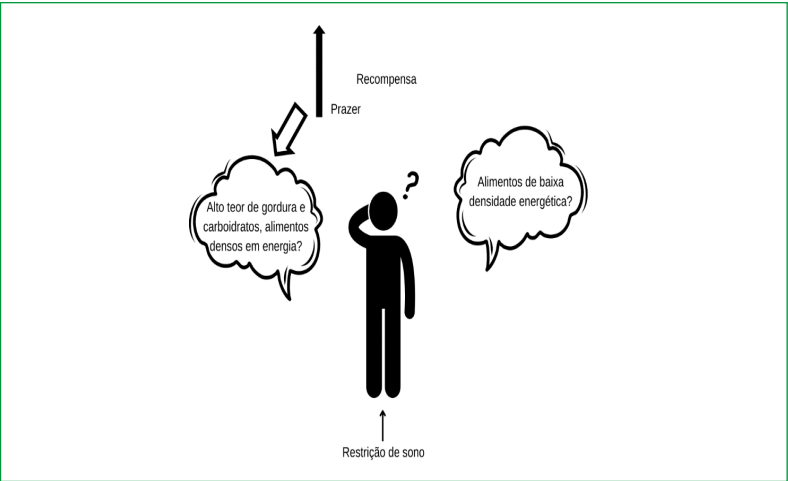
FONTE: Thaiss (2023), tradução nossa.

É sugerido que 60% da composição microbiana total oscile ritmicamente e que, em humanos, cerca de 10% das espécies bacterianas comensais flutuam no organismo ao longo do dia. No ano de 2014, Thaiss *et al.* (2014) observaram, em camundongos, que a microbiota intestinal favoreceu o metabolismo energético, o reparo do DNA e um maior crescimento quando os animais se alimentavam durante o seu ciclo ativo, ou seja, durante a noite, já que os camundongos são animais de hábito noturno que permanecem em jejum ou dormem no seu ciclo inativo (período no qual são expostos à luz).

Em contrapartida, a rotina de nossa sociedade atual está atrelada ao aumento da exposição a luz artificial, o que pode ocorrer desde o nascimento, devido à rotina hospitalar cheia de luzes e sons, ou na vida adulta, com tantos trabalhos e estudos sendo desenvolvidos no período noturno. Isso interrompe a regulação dos ritmos circadianos – especialmente do ciclo sono-vigília –, com implicações não totalmente conhecidas sobre a microbiota intestinal e nossa saúde fisiológica.

É sabido que a restrição de sono está relacionada à preferência pelo consumo de alimentos palatáveis que conferem uma “falsa” sensação de prazer, recompensa e conforto (figura 26), e que esses alimentos são densamente energéticos, ricos em carboidratos refinados e gorduras saturada/trans. Esses alimentos consumidos são pobres em fibras, vitaminas e minerais, porém essenciais para saúde e diversidade dos micro-organismos intestinais (ST-ONGE, 2017).

FIGURA 26. | A privação de sono favorece o consumo de alimentos palatáveis, densamente energéticos, ricos em carboidratos simples e gorduras



FONTE: as autoras.

Outro fator a ser considerado é que o tipo de alimento consumido afeta a duração do tempo de alimentação, assim como a

frequência da realização de refeições. Os macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios) exercem estímulos distintos na regulação da fome/saciedade e no esvaziamento gástrico, resultando em um efeito interativo na natureza oscilatória da composição microbiana, uma vez que grupos bacterianos diferentes metabolizam diferentes nutrientes, corroborando com a ideia de que a composição e funcionalidade da microbiota intestinal é responsiva ao ciclo circadiano alimentar (ZARRINPAR; CHAIX; PANDA, 2016).

Em um estudo experimental com camundongos adolescentes submetidos a uma interrupção circadiana (*jet lag*) a cada 3 dias por um período de 5 semanas, com redução da fase escura (ativa) e clara (inativa) para 8 horas cada, foi possível observar uma modificação no ritmo da ingestão alimentar e o comprometimento da ritmicidade e composição da microbiota intestinal (THAISS *et al.*, 2014). Isso repercutiu em: (i) desequilíbrio qualitativo e/ou quantitativo de espécies bacterianas, conhecido por disbiose intestinal; e (ii) comprometimento da integridade da barreira epitelial intestinal, o que está relacionado ao processo inflamatório crônico, à alteração da homeostase da glicose e a outras desordens metabólicas locais e sistêmicas (THAISS *et al.*, 2014).

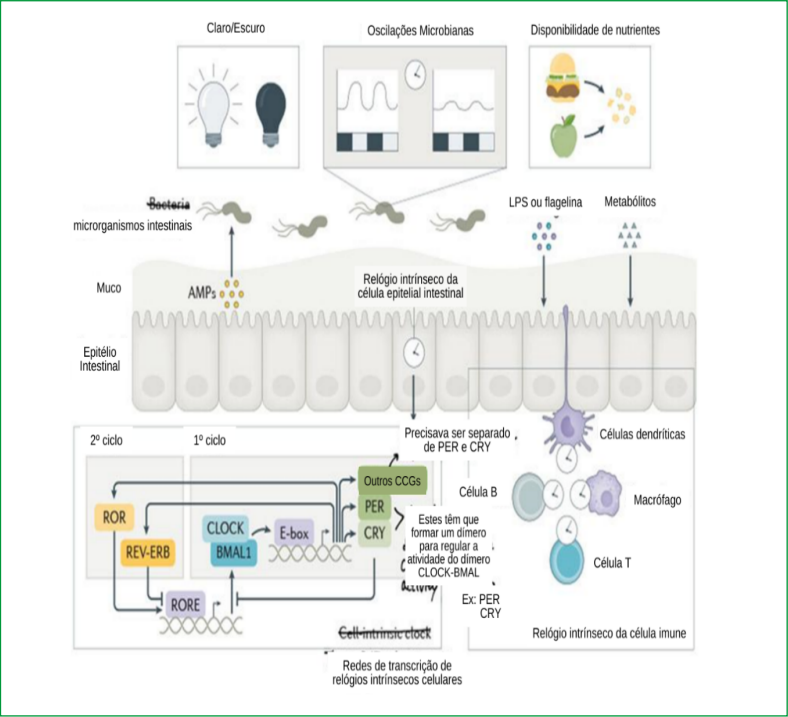
Diante do exposto, é sugerida uma importante conexão entre regulação circadiana, microbiota intestinal e saúde metabólica do hospedeiro. Além disso, essa conexão é uma via bidirecional, já que a metabolização dos nutrientes por populações bacterianas leva à produção de compostos que interagem e influenciam na regulação circadiana de maneira sistêmica.

As bactérias têm como substrato energético preferencial os carboidratos não digeríveis (fibras alimentares), mas também metabolizam compostos bioativos, a exemplo dos polifenóis, sendo produtoras dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (propionato, acetato e butirato, principalmente) que, por sua vez, têm sua concentração flutuante ao longo do dia com concentrações fecais mais altas no início da manhã e reduzidas ao anoitecer (KACZMAREK; MUSAAD; HOLSCHER, 2017).

A presença e concentração adequada dos AGCC se faz essencial para regulação circadiana, visto que o déficit de metabólitos

microbianos (especialmente o butirato) resulta na expressão prejudicada dos genes *BMAL1* e *PER* relacionados à regulação do relógio circadiano central e hepático (LEONE *et al.*, 2015). Essa evidência vai ao encontro da ideia de que a microbiota intestinal desempenha um importante papel na propagação e regulação do ritmo circadiano em nível molecular por uma via bidirecional.

FIGURA 27. | Relação entre o relógio circadiano do hospedeiro e a microbiota intestinal



FONTE: Choi, Rao e Chang (2021), tradução nossa.

A regulação circadiana do hospedeiro é influenciada por diversos fatores, a exemplo da exposição ao ciclo claro-escuro, do tempo e da via de alimentação e composição da dieta, os quais impactam na produção de muco e peptídios antimicrobianos (AMPs) que regulam as oscilações diurnas da microbiota intestinal. Embora nem

todas as bactérias intestinais exibam oscilações diurnas em relativa abundância, algumas exibem oscilações fortes ou fracas, que, por sua vez, são alteradas principalmente pelo comportamento alimentar do hospedeiro. No 1º *loop*, o *BMAL1* atua nos elementos *e-box* para regular a expressão de outros reguladores circadianos (*PER*, *CRY*, *rev-erb*, *ROR* e outros genes controlados pelo relógio central *CCGs*). *RORs* e *rev-erbs* compreendem a segunda alça circadiana, ligando-se competitivamente ao elemento *RORE*, regulando a expressão de *BMAL1*. Adicionalmente, componentes microbianos, como lipopolissacarídeo (*LPS*), flagelina e metabólitos microbianos (ácidos graxos de cadeia curta- acetato, propionato e butirato), também regulam os relógios moleculares e os *CCGs*, afetando, assim, uma variedade de processos fisiológicos nas células hospedeiras e impactando na saúde metabólica do indivíduo.

Referências

BLASER, M. J. The microbiome revolution. *Journal of Clinical Investigation*, [S. l.], v. 124, n. 10, p. 4162-4165, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI78366>. Disponível em: https://www.jci.org/articles/view/78366?refcode=healthhero&inf_contact_key=0d79cbfad920fcd5a3260f52e08d2d247e470d92b8b75168d98a0b8cac0e9c09. Acesso em: 11 jan. 2023.

BULL, M. J.; PLUMMER, N. T. Part 1: the human gut microbiome in health and disease. *Integrative Medicine*, [S. l.], v. 13, n. 6, p. 17-22, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566439/>. Acesso em: 11 jan. 2023.

CANI, P. D. *et al.* Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nature Metabolism*, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 34-46, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0017-4>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s42255-018-0017-4>. Acesso em: 11 jan. 2023.

CANI, P. D.; JORDAN, B.F. Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: a link with gastrointestinal cancer. *Nature Review. Gastroenterology & Hepatology*, [S. l.], v.15, p. 671-682, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0025-6>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41575-018-0025-6>. Acesso em: 13 de jan. 2023.

CHECA-ROS, A. *et al.* Current evidence on the role of the gut microbiome in ADHD pathophysiology and therapeutic implications. *Nutrients*, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1-32, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010249>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/249>. Acesso em: 11 jan. 2023.

CHOI, H.; RAO, M. C.; CHANG, E. B. Gut microbiota as a transducer of dietary cues to regulate host circadian rhythms and metabolism. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, [S. l.], v. 18, n. 10, p. 679-689, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575->

021-00452-2. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41575-021-00452-2#citeas>. Acesso em: 11 jan. 2023.

FAN, Y.; PEDERSEN, O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 55-71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-0433-9>. Acesso em: 11 jan. 2023.

KACZMAREK, J. L.; MUSAAD, S. M.; HOLSCHEER, H. D. Time of day and eating behaviors are associated with the composition and function of the human gastrointestinal microbiota. *The American Journal of Clinical Nutrition*, [S. l.], v. 106, n. 5, p. 1220-1231, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156380>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/106/5/1220/4822324?login=false>. Acesso em: 11 jan. 2023.

KACZMAREK, J. L.; THOMPSON, S. V.; HOLSCHEER, H. D. Complex interactions of circadian rhythms, eating behaviors, and the gastrointestinal microbiota and their potential impact on health. *Nutrition Reviews*, [S. l.], v. 75, n. 9, p. 673-682, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux036>. Disponível em: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/75/9/673/4077011?login=false>. Acesso em: 11 jan. 2023.

LEONE, V. et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host & Microbe*, [S. l.], v. 17, n. 5, p. 681-689, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312815001237>. Acesso em: 11 jan. 2023.

MATENCHUK, B. A.; MANDHANE, P. J.; KOZYRSKYJ, A. L. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep Medicine Reviews*, [S. l.], v. 53, p. 101340, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101340>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1087079220300836>. Acesso em: 11 jan. 2023.

MIKO, E. et al. The maternal-fetal gut microbiota axis: physiological changes, dietary influence, and modulation possibilities. *Life*, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 1-20, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12030424>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/3/424>. Acesso em: 11 jan. 2023.

OTTOMAN, N.; SMIDT, H.; DE VOS, W.M.; BELZER, C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Frontiers in cellular and infection microbiology*, [S. l.], v. 9, n. 2, p.104, 2012. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00104. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22919693/>. Acesso em: 17 de jan. 2023.

PEARSON, J. A.; WONG, F. S.; WEN, L. Crosstalk between circadian rhythms and the microbiota. *Immunology*, [S. l.], v. 161, n. 4, p. 278-290, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13278>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imm.13278>. Acesso em: 11 jan. 2023.

SALAZAR, N. et al. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes*, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 82-97, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1256525>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19490976.2016.1256525>. Acesso em: 11 jan. 2023.

SAWAYA, A. L.; LEANDRO, C. G.; WAITZBERG, D. L. *Fisiologia da nutrição na saúde e na doença: da biologia molecular ao tratamento*. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.

SCHOCH, C.L.; et al. NCBI Taxonomy: A comprehensive update on curation, resources and tools. Database [Oxford], [S. l.], 2020. DOI: 10.1093/database/baaa062. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761142/>. Acesso em: 17 de jan. 2023.

SONG, M.; CHAN, A. T. Environmental factors, gut microbiota, and colorectal cancer prevention. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 275-289, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.012>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356518307122>. Acesso em: 11 jan. 2023.

SPROCKETT, D.; FUKAMI, T.; RELMAN, D. A. Role of priority effects in the early-life assembly of the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 197-205, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.173>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.173>. Acesso em: 11 jan. 2023.

STEPHENSON, J. et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *The Lancet*, [S. l.], v. 391, n. 10132, p. 1830-1841, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30311-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30311-8). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673618303118>. Acesso em: 11 jan. 2023.

ST-ONGE, M. P. Sleep-obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment. *Obesity Reviews*, [S. l.], v. 18, p. 34-39, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12499>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.12499>. Acesso em: 11 jan. 2023.

STRANDWITZ, P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*, [S. l.], v. 1693, p. 128-133, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899318301501>. Acesso em: 11 jan. 2023.

THAISS, C. A. et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*, [S. l.], v. 159, n. 3, p. 514-529, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.048>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867414012367>. Acesso em: 11 jan. 2023.

THAISS, C. A. et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations. *Cell*, [S. l.], v. 167, n. 6, p. 1495-1510, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867416315240>. Acesso em: 11 jan. 2023.

VOIGT, R. M. et al. Circadian rhythm and the gut microbiome. *International Review of Neurobiology*, [S. l.], v. 31, p. 193-205, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2016.07.002>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27793218/>. Acesso em: 11 jan. 2023.

ZARRINPAR, A.; CHAIX, A.; PANDA, S. Daily eating patterns and their impact on health and disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 69-83, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.11.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043276015002325>. Acesso em: 11 jan. 2023.

5. Ritmo circadiano e jejum intermitente

Nathalia Caroline de Oliveira Melo

A ingestão alimentar, quando insuficiente ou excessiva, pode causar danos à saúde do indivíduo (TARDIDO; FALCÃO, 2006). Os casos atinentes à escassez de alimentos, desnutrição e doenças infecto-parasitárias reduziram graças à evolução da Medicina e do controle das condições higiênico-sanitárias, entre outros fatores. Por outro lado, pode-se observar o aumento da disponibilidade de alimentos processados e ultraprocessados (BEZERRA *et al.*, 2014), a exposição prolongada às telas (*smartphones* e computador, por exemplo) e o sedentarismo (SISSON *et al.*, 2010), cenário que, consequentemente, provoca o aumento dos casos de obesidade e doenças correlatas (FÁVARO *et al.*, 2015).

De acordo com o Observatório Global de Obesidade (WORLD OBESITY, 2023), desde 2019 o Brasil ocupa, no *ranking* mundial de excesso de peso, o 94º lugar, com 19,24% da população masculina acima de 18 anos, e o 86º lugar, com 26,44% da população feminina acima de 18 anos. Esse *ranking* tem como base o índice de massa corporal (IMC): um indivíduo é considerado com sobrepeso ao apresentar IMC entre 25 e 29,9 kg/m², atingindo a obesidade caso o índice seja igual ou superior a 30kg/m². Além disso, dados da Vigilância

de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (BRASIL, 2020) apontam que 61,7% da população brasileira é portadora de excesso de peso, sendo 26,8% composto por pessoas obesas.

A obesidade é uma patologia progressiva e multifatorial caracterizada pela expansão excessiva de tecido adiposo branco (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014), o que reflete um desequilíbrio entre a necessidade de ingestão energética e o que de fato o indivíduo ingere (ESTADELLA *et al.*, 2004). O excesso de tecido adiposo e sua associação com o processo saúde-doença, bem como o custo econômico de suas repercussões, levaram a obesidade ao grupo das doenças crônicas não transmissíveis (POLLACK, 2013).

O excesso ponderal pode ser tratado de forma clínica e a modificação do estilo de vida, especialmente a mudança do hábito alimentar, entra como um dos pilares para o sucesso terapêutico. De acordo com a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso), o padrão ouro para redução da adiposidade é a restrição calórica diária, em que é sugerida a subtração de 500 a 1000 quilocalorias do valor energético total diário estimado para o indivíduo (ABESO, 2016). No entanto, há muita divergência sobre qual a melhor estratégia nutricional para induzir, de forma sustentada, esse déficit calórico.

Dentre as estratégias nutricionais para a perda ponderal e para o consequente controle metabólico, tem-se o jejum intermitente (JI), o qual já é conhecido em algumas práticas religiosas – como o islamismo, cristianismo, judaísmo e hinduísmo – mas que vem emergindo entre a população como estratégia para o controle calórico diário. A palavra *jejum* significa abstinência de alimentos, líquidos e/ou sólidos, voluntária ou forçada, por um determinado tempo; e a palavra *intermitente*, por sua vez, significa o ato de não realizar algo durante intervalos de tempo (PATTERSON *et al.*, 2015). Dessa forma, a prática do JI é caracterizada como uma estratégia clínica/dietoterápica que tem como objetivo intercalar momentos de ingestão alimentar com momentos de jejum/privação alimentar, repercutindo, de forma programada, no déficit calórico diário.

Na prática, o JI tem três protocolos mais comuns (DE CABO; MATTSON, 2019):

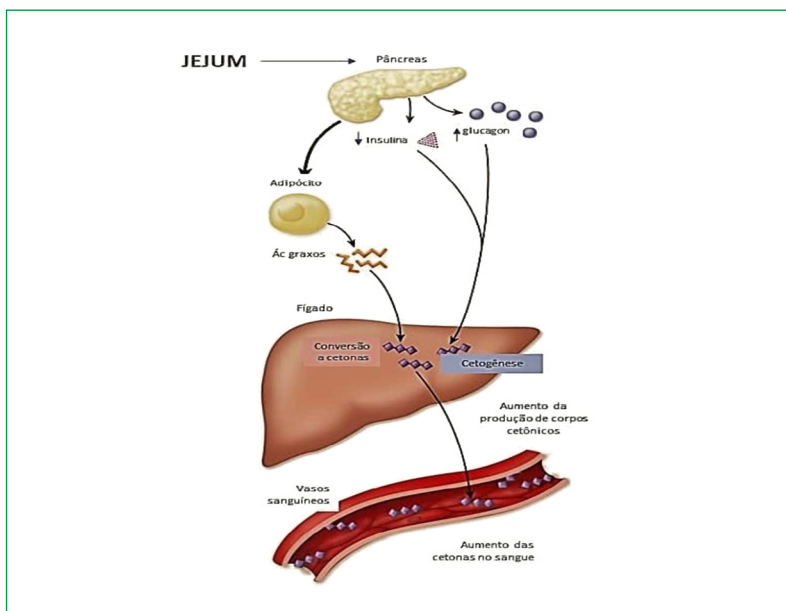
- a) **dias alternados:** alimentação disponível dia sim e outro não (24 horas de alimentação disponível para 24 horas de jejum). Nos dias de alimentação, a oferta energética corresponde a 65-80% das necessidades nutricionais estimadas para o indivíduo;
- b) **protocolo 5:2:** alimentação usual por cinco dias da semana. Nos outros dois dias (que podem ser consecutivos ou não), o indivíduo não se alimenta ou pode ingerir até no máximo 500 calorias; e
- c) **restrição temporal do alimento (time restrict feeding):** alimentação disponível em janelas de tempo específicas, programadas ao longo das 24 horas diárias. Pode variar entre 8, 10, 12, 16, 18 e até 20 horas de jejum diários sem a avaliação ou o controle do tipo de alimento ingerido no período de alimentação disponível.

Você sabia?

A *restrição temporal do alimento* é o protocolo de JI mais realizado entre a população. Em especial, é utilizada a estratégia 16:8, que consiste em 16 horas de jejum para 8 horas de alimentação disponível. Exemplo: tomar café da manhã às 8h, almoçar às 12h e fazer a última refeição do dia às 16h, voltando a se alimentar apenas às 8h da manhã seguinte.

O objetivo central do JI é favorecer a troca do uso de glicose como fonte de combustível energético preferencial em detrimento do uso de ácidos graxos e corpos cetônicos (figura 28), levando ao que se conhece como *flexibilidade metabólica* (DE CABO; MATTSON, 2019).

FIGURA 28. | Neoglicogênese

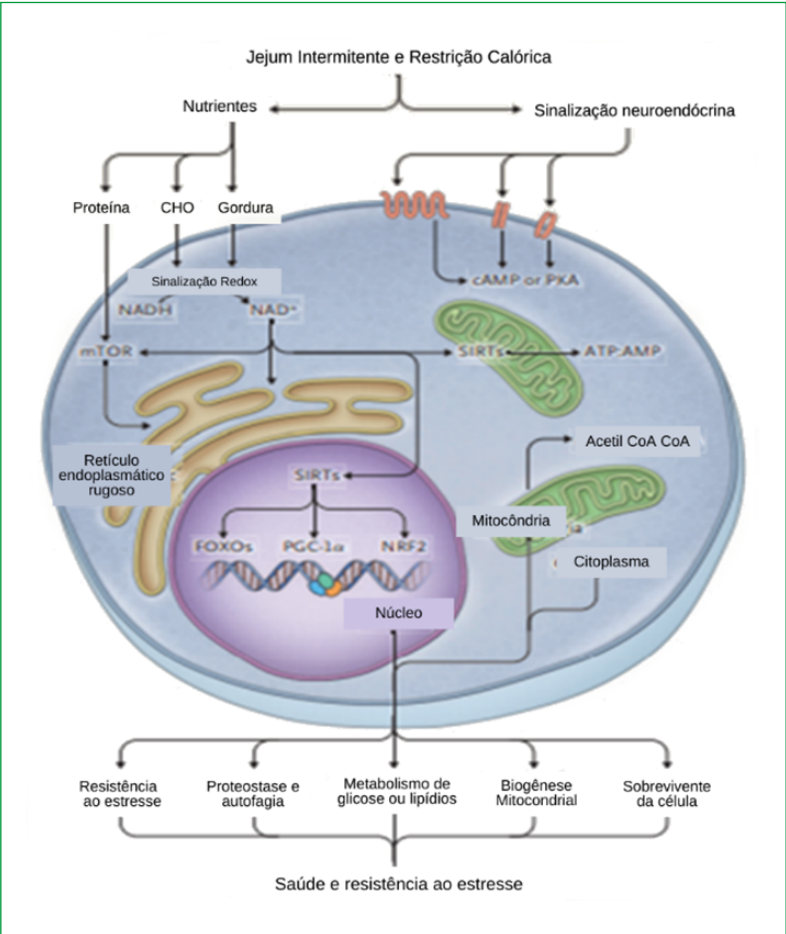


Durante os períodos de jejum acima de 10 horas, há a redução dos níveis séricos de glicose e insulina, ao mesmo tempo que o aumento dos níveis de glucagon estimula a ruptura dos adipócitos para a liberação de ácidos graxos na corrente sanguínea. Os ácidos graxos seguem para o fígado, onde são convertidos em corpos cetônicos, lançados na corrente sanguínea e utilizados como substrato energético alternativo por vários tecidos

FONTE: Lieberman e Marks (2009).

Além do benefício central do JI, já são observados outros resultados positivos a nível molecular – a exemplo dos seguintes: (i) minimização de processos anabólicos (síntese, crescimento e reprodução); (ii) ativação de sistemas de manutenção e reparo celular (as células respondem ao JI de forma adaptativa e coordenada, o que leva ao aumento da expressão das defesas antioxidantes, reparo de DNA, controle de qualidade de proteínas sintetizadas e à regulação negativa da inflamação); (iii) reciclagem de moléculas danificadas (autofagia); (iv) estímulo à biogênese mitocondrial; (v) promoção da sobrevivência celular e longevidade; (vi) melhora da função física e cognitiva; e (vii) regulação da expressão e atividade de moléculas, proteínas e vias celulares (figura 29) (MATTSON *et al.*, 2018) – e a nível metabólico e sistêmico (figura 30) (DE CABO; MATTSON, 2019).

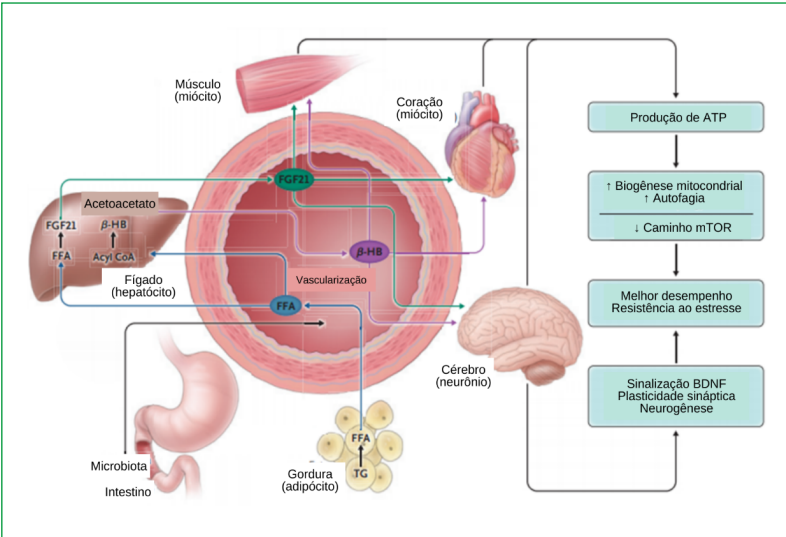
FIGURA 29. | Repercussões moleculares do Jejum Intermitente



As respostas orgânicas adaptativas decorrentes do jejum são iniciadas por baixos níveis de aminoácidos, glicose e insulina, levando à regulação negativa do fator de crescimento semelhante à insulina-insulina 1 (IGF-1) e repressão da atividade da mTOR, resultando na inibição da síntese proteica e estimulação da autofagia. Durante o jejum, a proporção de AMP para ATP é aumentada e o AMPK é ativado, desencadeando o reparo e a inibição de processos anabolizantes. Acetil coenzima A (CoA) e NAD⁺ servem como cofatores para modificadores epigenéticos, como SIRT6. SIRT6 desacetila FOXOs e PGC-1α, resultando na expressão de genes envolvidos na resistência ao estresse e biogênese mitocondrial. cAMP: AMP cíclico. CHO: carboidrato. PKA: proteína quinase A. Redox: redução-oxidação. SIRT: sirtuína. mTOR: alvo da rapamicina em mamíferos. AMPK: proteína quinase ativada por adenosina monofosfato. NAD: dinucleotídeo de nicotinamida e adenina. ATP: adenosina trifosfato. FOXOs: fator de transcrição forkhead-box. PGC-1α: coativador Cgama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma

FONTE: Mattson *et al.* (2018).

FIGURA 30. | Repercussões metabólicas do jejum intermitente.



A restrição de energia por 10 a 14 horas resulta na depleção dos estoques de glicogênio hepático e lipólise. Os ácidos graxos liberados na circulação são transportados para os hepatócitos, onde produzem corpos cetônicos (acetoacetato e β -hidroxibutirato (β -HB)) e ativam os fatores de transcrição do receptor α ativado pelo proliferador do peroxissomo (PPAR- α) e o fator de transcrição ativador 4 (ATF4), resultando na produção e liberação do fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF21), uma proteína com efeitos generalizados nas células em todo o corpo e no cérebro. O β -HB e o acetoacetato são transportados ativamente para as células, onde eles podem ser metabolizados em acetil CoA, que, por sua vez, entra no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) e gera ATP. O β -HB também tem funções de sinalização, incluindo a ativação de fatores de transcrição, como proteína de ligação ao elemento de resposta de AMP cíclico (CREB) e fator nuclear κ B (NF- κ B) e a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em neurônios.

FONTE: de Cabo e Mattson (2019).

Apesar de existir, de forma clara na literatura, os protocolos do JI e a descrição de seus benefícios, ainda não há um consenso sobre qual seria o melhor horário do dia para realizar a restrição alimentar. O que se sabe é que a flexibilidade metabólica e suas repercussões não são obtidas de uma hora para outra. Em outras palavras, o corpo humano, para se adaptar ao JI e obter seus benefícios, necessita de um período gradual e progressivo de adaptação, período este que pode perdurar até 4 meses após seu início (DE CABO; MATTSON, 2019).

TABELA 1 | Exemplo de prescrição e evolução gradual da prática do jejum intermitente nos protocolos da restrição temporal do alimento e 5:2

Prescrições		
Mês	Alimentação com restrição de tempo	Jejum Intermitente 5:2
Mês 1	Período de alimentação de 10 horas, 5 dias/semana	1000 calorias 1 dia/semana
Mês 2	Período de alimentação de 8 horas, 5 dias/semana	1000 calorias 2 dias/semana
Mês 3	Período de alimentação de 6 horas, 5 dias/semana	750 calorias 2 dias/semana

FONTE: de Cabo e Mattson (2019).

Importante!

O JI deve ser prescrito e acompanhado por um profissional habilitado. Apesar de seus inúmeros benefícios, fazê-lo de maneira aleatória e sem acompanhamento pode levar a tonturas, desmaios, desequilíbrio da homeostase da glicose, deficiências nutricionais, comprometimento da performance esportiva e alteração da regulação do comportamento alimentar.

A ausência de um consenso acerca do melhor horário para se fazer a restrição alimentar faz com que os protocolos do JI sejam aplicados e adaptados à rotina e bem-estar de cada indivíduo – variando entre jejum diurno ou noturno –, o que pode acabar por desequilibrar os ritmos circadianos endógenos que caracterizam os efeitos negativos do JI (LESSAN; ALI, 2019) e que estão relacionados a alterações nos padrões de sono e função cognitiva (BAHAMMAM *et al.*, 2010) e no controle ponderal, assim como ao surgimento de enfermidades crônicas não transmissíveis (HAOUARI *et al.*, 2008).

A rotina diária vem sendo cada vez mais preenchida por atividades laborais e exposição à luz artificial, repercutindo em um grande número de indivíduos que pulam a primeira refeição do dia e se alimentam cada vez mais tarde, próximo ao horário de dormir. No

entanto, ao anoitecer, nosso corpo se prepara para dormir, a temperatura corporal cai, aumenta a produção de melatonina e diminui a produção de cortisol, secreção de insulina e grelina. A partir das 2h da manhã, nosso corpo começa a se preparar para acordar, aumenta a temperatura corporal, estimula o batimento cardíaco, diminui os níveis de melatonina e aumenta os níveis de cortisol e de todos os hormônios que fazem parte do processo orexígeno e digestivo (KIM *et al.*, 2021).

Dessa forma, a ingestão alimentar noturna, quando realizada frequentemente e caracterizada pela ingestão de mais de 25% da necessidade energética diária, leva a um atraso no padrão biológico da ingestão alimentar tanto em indivíduos obesos quanto eutróficos (HARB *et al.*, 2010). Tal fato pode ser observado durante o jejum do Ramadã, que é realizado com finalidade religiosa durante 30 dias consecutivos por indivíduos que jejuam do amanhecer ao pôr do sol, realizando suas refeições durante o período noturno. Após esse período, esses indivíduos já apresentam alterações de secreção e função de hormônios como leptina e insulina (KASSAB *et al.*, 2003), sendo essa mais uma via para o crescimento do excesso ponderal e suas comorbidades.

Em contrapartida, a realização do jejum noturno e a redução do tempo de alimentação ao longo das 24 horas vem sendo relacionada ao alinhamento entre o ciclo circadiano alimentar e o ciclo sono-vigília, repercutindo em benefícios sistêmicos para a saúde e a qualidade de vida, a exemplo da redução de doenças inflamatórias e do risco de câncer de mama (MARINAC *et al.*, 2015).

Por requerer igualmente uma alimentação diária, a restrição temporal do alimento (RTA) vem sendo sugerida como melhor protocolo do JI tanto em humanos quanto em estudos com roedores. Isso quando a privação alimentar é realizada no período inativo, ou seja, a partir do anoitecer para os humanos e do amanhecer para os roedores (ADAFER *et al.*, 2020).

Em modelos animais, já foi demonstrado que a RTA protege camundongos alimentados com uma dieta rica em gordura contra obesidade, hiperinsulinemia, esteatose hepática e inflamação (HATORI *et al.*, 2012). Em humanos, uma revisão sistemática e meta-análise

de 19 estudos mostraram que a RTA leva à perda de peso e redução da massa gorda com preservação da massa livre de gordura, além de ter efeitos benéficos em parâmetros cardiometabólicos, como a pressão arterial, a glicemia de jejum e a concentração de frações lipídicas (MOON *et al.*, 2020).

Assim, pode-se concluir que a RTA é uma abordagem dietética bem tolerada para restrição calórica que deve, por sua vez, estar alinhada ao ciclo sono-vigília, por meio do qual o jejum se realiza no período noturno. Curiosamente, a RTA difere de outras intervenções dietéticas, produzindo efeitos benéficos em muitos marcadores de saúde independentemente do balanço energético, sugerindo que a nutrição afeta a saúde não apenas pela quantidade ou qualidade do que se come, mas também através do tempo de consumo de alimentos de acordo com o relógio circadiano.

Referências

ADAFAER, R. *et al.* Food timing, circadian rhythm and chrononutrition: a systematic review of time-restricted eating's effects on human health. *Nutrients*, [S. l.], v. 12, n. 12, p. 1-15, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12123770>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3770>. Acesso em: 11 jan. 2023.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). *Diretrizes brasileiras de obesidade 2016*. 4. ed. São Paulo: Abeso, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 11 jan. 2023.

BAHAMMAM, A. *et al.* Circadian pattern of sleep, energy expenditure, and body temperature of young healthy men during the intermittent fasting of Ramadan. *Appetite*, [S. l.], v. 54, n. 2, p. 426-429, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2010.01.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195666310000346>. Acesso em: 11 jan. 2023.

BEZERRA, I. N. *et al.* Difference in adult food group intake by sex and age groups comparing Brazil and United States nationwide surveys. *Nutrition Journal*, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1-10, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-74>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/1475-2891-13-74>. Acesso em: 11 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf. Acesso em: 11 jan. 2023.

DE CABO, R.; MATTSON, M. P. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 381, n. 26, p. 2541-2551, 2019. DOI: 10.1056/NEJMr1905136. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmr1905136>. Acesso em: 11 jan. 2023.

ESTADELLA, D. et al. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. *Nutrition*, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 218-224, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2003.10.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900703002569>. Acesso em: 11 jan. 2023.

FÁVARO, T. R. et al. Obesidade e excesso de peso em adultos indígenas Xukuru do Ororubá, Pernambuco, Brasil: magnitude, fatores socioeconômicos e demográficos associados. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 8, p. 1685-1697, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00086014>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/VDjfrchsw7x3JvdLYhJCF8g/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 11 jan. 2023.

HAOUARI, M. et al. How Ramadan fasting affects caloric consumption, body weight, and circadian evolution of cortisol serum levels in young, healthy male volunteers. *Hormone and Metabolic Research*, [S. l.], v. 40, n. 8, p. 575-577, 2008. DOI: 10.1055/s-2008-1065321. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2008-1065321>. Acesso em: 11 jan. 2023.

HARB, A. B. C. et al. Síndrome do comer noturno: aspectos conceituais, epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 23, n. 1, p. 127-136, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000100014>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/dSqWfKJGbKXtXk4ZrMCSdDM/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 11 jan. 2023.

HATORI, M. et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metabolism*, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 848-860, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.019>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413112001891>. Acesso em: 11 jan. 2023.

KASSAB, S. E. et al. Serum leptin and insulin levels during chronic diurnal fasting. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 483-487, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14672875/>. Acesso em: 11 jan. 2023.

KIM, B. H. et al. Effects of intermittent fasting on the circulating levels and circadian rhythms of hormones. *Endocrinology and Metabolism*, [S. l.], v. 36, n. 4, p. 745-756, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3803%2FEnM.2021.405>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8419605/>. Acesso em: 11 jan. 2023.

LESSAN, N.; ALI, T. Energy metabolism and intermittent fasting: the Ramadan perspective. *Nutrients*, [S. l.], v. 11, n. 5, p. 1-16, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11051192>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/5/1192>. Acesso em: 11 jan. 2023.

LIEBERMAN, M.; MARKS, A. D. *Marks' basic medical biochemistry: a clinical approach*. 3. ed. [S. l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

MARINAC, C. R. *et al.* Frequency and circadian timing of eating may influence bio-markers of inflammation and insulin resistance associated with breast cancer risk. *PLOS One*, San Francisco, v. 10, n. 8, p. 1-11, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136240>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0136240>. Acesso em: 11 jan. 2023.

MATTSON, M. P. *et al.* Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 81-94, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.156>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn.2017.156#citeas>. Acesso em: 11 jan. 2023.

MOON, S. *et al.* Beneficial effects of time-restricted eating on metabolic diseases: a systemic review and meta-analysis. *Nutrients*, [S. l.], v. 12, n. 5, p. 1-15, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051267>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1267>. Acesso em: 11 jan. 2023.

PATTERSON, R. E. *et al.* Intermittent fasting and human metabolic health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, [S. l.], v. 115, n. 8, p. 1203-1212, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jand.2015.02.018>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516560/>. Acesso em: 11 jan. 2023.

POLLACK, A. A.M.A. recognizes obesity as a disease. *The New York Times*, Nova Iorque, 19 jun. 2013. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2013/06/19/business/ama-recognizes-obesity-as-a-disease.html>. Acesso em: 11 jan. 2023.

ROSEN, E. D.; SPIEGELMAN, B. M. What we talk about when we talk about fat. *Cell*, [S. l.], v. 156, n. 1-2, p. 20-44, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867413015468#fig2>. Acesso em: 11 jan. 2023.

SISSON, S. B. *et al.* Screen time, physical activity, and overweight in U.S. youth: national survey of children's health 2003. *Journal of Adolescent Health*, [S. l.], v. 47, n. 3, p. 309-311, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2010.02.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1054139X10001436>. Acesso em: 11 jan. 2023.

TARDIDO, A. P.; FALCÃO, M. O impacto da modernização na transição nutricional e obesidade. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, [S. l.], v. 21, n. 2, p. 117-124, 2006. Disponível em: <https://silo.tips/download/abstract-resumo-resumen-ana-paula-tardido-mario-cicero-falcao>. Acesso em: 11 jan. 2023.

WORLD OBESITY. Global obesity observatory. *World Obesity*, [S. l.], 2023. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/rankings/>. Acesso em: 11 jan. 2023.

Sobre as autoras

Elizabeth do Nascimento

Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

 Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3512671027137454>

 Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3618-2673>

Morgana Almeida Cavalcante Amorim

Mestranda em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

 Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4735499146409155>

 Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8684-2334>

Nathalia Caroline de Oliveira Melo

Doutoranda em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

 Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8311341402976845>

 Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8255-8670>

Vitória Felício Souto

Mestranda em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

 Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0073856201672500>

 Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4634-1305>

Título	CRONONUTRIÇÃO E MICROBIOTA INTESTINAL: conexões com a saúde humana
Organização	Elizabeth do Nascimento Morgana Almeida Cavalcante Amorim Nathalia Caroline de Oliveira Melo Vitória Felício Souto
Formato	E-book (PDF)
Tipografia	Tisa Pro (texto), Apparat (títulos)
Desenvolvimento	Editora UFPE



Rua Acadêmico Hélio Ramos, 20 | Várzea, Recife-PE
 CEP: 50740-530 | Fone: (81) 2126.8397
editora@ufpe.br | www.editora.ufpe.br



PROGRAD
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO