

## **Alimentação com restrição de tempo alinhada ao ciclo circadiano: uma revisão sistemática com meta-análise**

### **Time-restricted feeding in line with the circadian cycle: a systematic review with meta-analysis**

DOI:10.34119/bjhrv5n1-061

Recebimento dos originais: 08/12/2021

Aceitação para publicação: 13/01/2022

#### **Pabline Augusta Marcolino Jorge**

Aluna do Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Paulista – UNIP  
Endereço do autor para correspondência: Avenida Roma, nº 50 Torre 3, Apto 803 Cond.  
Esmeralda, Setor Eldorado, Cep. 74.367-630  
E-mail:pablineaugustamj@gmail.com

#### **Janine Santos Albuquerque Martins**

Aluna do Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Paulista – UNIP  
E-mail:janinegynnutry@gmail.com

#### **Julielly Gonçalves de Almeida**

Aluna do Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Paulista – UNIP  
E-mail:jugalmeida.nutri@gmail.com

#### **Natália Bispo Camilo**

Aluna do Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Paulista – UNIP  
E-mail:natalia.bispo.camilo@hotmail.com

#### **Gilberlândio Roseno Oliveira**

Graduado em Fisioterapia pela Faculdade de Medicina do Juazeiro do Norte. Discente na Universidade de Fortaleza. Especialista em Terapia Intensiva – Adulto. Pós-graduado em Políticas Públicas em Saúde Coletiva pela Universidade Regional do Cariri - Urca  
Docente e coordenador de pós-graduação da Faculdade Inspirar – CE  
E-mail:coordenadordocente@outlook.com

#### **Lucas Cândido Gonçalves**

Graduado em Biomedicina pela Universidade Paulista – UNIP. Mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás. Especializando em Microbiologia e Hematologia pelas Faculdades Favoni e Prominas  
E-mail: lucascandidogoncalves46@gmail.com

#### **Natália Menezes Silva**

Mestra em Nutrição e Saúde pela Universidade Federal de Goiás. Professora Titular do Curso de Nutrição da Universidade Paulista – UNIP  
E-mail:nataliamemezes.nut@gmail.com

**Paulo Alex Neves da Silva**

Mestre em Biologia da Relação Parasito Hospedeiro com ênfase em Imunologia pela IPTSP/UFG

E-mail: disponnivel@hotmail.com

**Xisto Sena Passos**

Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás. Professor Titular do Curso de Fisioterapia da Universidade Paulista – UNIP

E-mail: xisto.sena@gmail.com

**Cláudia Cantelli Daud Bordin**

Mestra em Nutrição e Saúde pela Universidade Federal de Goiás. Professora Adjunta do Curso de Nutrição da Universidade Paulista – UNIP

E-mail: claudiadaud1@gmail.com

**RESUMO**

**Objetivo-** Este estudo teve por objetivo apresentar, por meio de uma revisão sistemática com meta-análise, como a alimentação com restrição ao tempo (TRF, sigla na língua inglesa), pode influenciar o sistema circadiano. **Métodos-** Foram analisados sete artigos para o escopo do trabalho e coleta da tabulação de dados. A seleção dos artigos foi através das bases de dados PubMed Central e banco de dados da Literatura Latino-Americana e Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). **Resultados-** Nesse estudo utilizou-se dados contínuos com o efeito randomizado, o que considera a heterogeneidade metodológica e populacional das pesquisas. Foi obtido significância estatística da TRF juntamente com o ciclo circadiano, os seguintes parâmetros bioquímicos: glicose, grelina e leptina. Não houve resultado significativo para insulina e perfil lipídico - colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos. **Conclusão-** Por meio dessa revisão sistemática com meta-análise, foi possível fornecer evidências a respeito da eficiência da TRF em consonância com a crononutrição, o que pode ser o uma nova intervenção nutricional.

**Palavras-Chave:** alimentação com restrição de tempo, dieta com restrição de tempo ou alimentação com restrição de tempo e peso, obesidade, insulina, glicose, diabetes, colesterol, triglicerídeos.

**ABSTRACT**

**Objective-** This study aimed to present, through a systematic review with meta-analysis, how time-restricted feeding (TRF) can influence the circadian system. **Methods-** Seven articles were analyzed for the scope of work and data tabulation collection. The selection of articles was through the PubMed Central databases and the Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) database. **Results-** In this study, continuous data was used with the randomized effect, which considers the methodological and population heterogeneity of the researches. Statistical significance of TRF was obtained along with the circadian cycle, the following biochemical parameters: glucose, ghrelin and leptin. There was no significant result for insulin and lipid profile - total cholesterol, LDL, HDL and triglycerides. **Conclusion-** Through this systematic review with meta-analysis, it was possible to provide evidence regarding the efficiency of TRF in line with chrononutrition, which may be a new nutritional intervention.

**Keywords :** time restricted feeding, time restricted diet, or time restricted eating, and weight, obesity, insulin, glucose, diabetes, cholesterol, triglycerides.

## 1 INTRODUÇÃO

A Crononutrição é uma ciência multidisciplinar oriunda da Cronobiologia e da Nutrição, em que se estuda a organização temporal dos ritmos biológicos associados à nutrição e ao metabolismo<sup>1</sup>. A ingestão de alimentos e o ciclo de sono-vigília seguem padrões circadianos, que regulam e sincronizam estímulos externos com funções internas através dos relógios biológicos, o que possibilita a interação de ambos<sup>2</sup>.

A alimentação com restrição de tempo (TRF) surge como uma abordagem do Jejum Intermitente; que tem o intuito de melhorar os marcadores de saúde metabólica e associar a ingestão alimentar com o ciclo circadiano<sup>3</sup>. Diante disso, no aspecto saúde e doença, a rotina do sono, o que comemos e quando comemos têm extrema importância para um bom funcionamento do organismo<sup>4</sup>.

Os comportamentos alimentares e o estilo de vida em geral adotados atualmente, se diferenciam da Cronobiologia do metabolismo humano ao longo da evolução<sup>5</sup>. Logo, a combinação entre a Crononutrição e a TRF se faz essencial para a promoção da saúde e conseqüentemente para a prevenção de doenças futuras<sup>6</sup>. Dessa forma, como é citado no Provérbio Inglês "Tome café da manhã como um rei, almoce como um príncipe e jante como um indigente", a formação de uma rotina alimentar, que vai de encontro às funções exercidas pelos relógios biológicos do organismo, é primordial para a homeostase corporal<sup>7</sup>.

Este estudo teve por objetivo apresentar, por meio de uma revisão sistemática com meta-análise, como a alimentação restrita ao tempo, pode influenciar o sistema circadiano.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

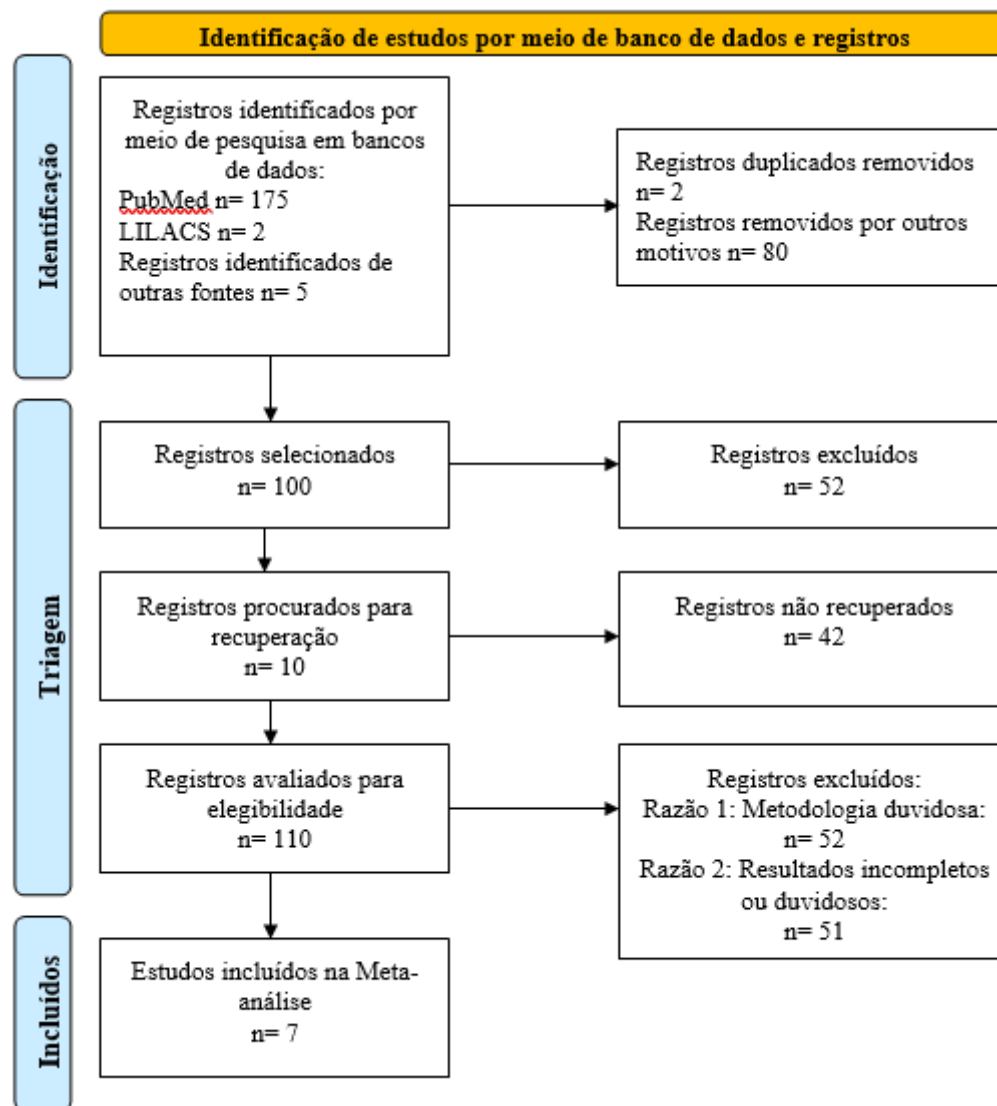
### Estratégias e critérios de seleção dos artigos

Para o alcance dos objetivos propostos, a seleção dos artigos foi nas bases de dados *PubMed Central*, como principal prestador de artigos para o trabalho e o banco de dados da *Literatura Latino-Americana e Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*. Os descritores usados para a busca e seleção dos artigos foram: *time restricted feeding, time restricted diet, or time restricted eating, and weight, obesity, insulin, glucose, diabetes, cholesterol, triglycerides*. E foram utilizados os seguintes operadores booleanos: 'AND' e 'OR'.

Para suporte metodológico empregou-se na figura 1 o fluxograma PRISMA 2009, que fornece as etapas de exclusão e inclusão dos artigos.

Para a seleção de exclusão e inclusão dos artigos foram definidos critérios específicos que pudessem atender ao escopo do trabalho. Como demonstrado na figura 1, no processo inicial foram obtidos 182 registros através dos unitermos e operadores booleanos anteriormente citados. Nos processos de triagem e elegibilidade foram excluídos registros por títulos e resumo, respectivamente. Ao final do processo, foram incluídos sete artigos de grande relevância para o escopo do trabalho e posteriormente a coleta e tabulação dos dados.

**Figura 1.** Fluxograma modelo PRISMA19 de Elegibilidade das pesquisas incluídas nas revisões bibliográfica, sistemática com meta análise.



### Extração dos dados e análise estatística

Depois da leitura na íntegra dos artigos selecionados, foram extraídas informações relevantes para o trabalho, que incluíram dados como autor, ano da publicação, número de participantes, média, erro padrão, número de refeições, subgrupos

(glicose, insulina, grelina, leptina, colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos), desvio padrão, randomização, idade média, sexo, duração do estudo.

Foram realizados os testes para determinação de diferença entre médias. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software STATA 16.0, considerando um limite de significância de 5%.

### 3 RESULTADOS

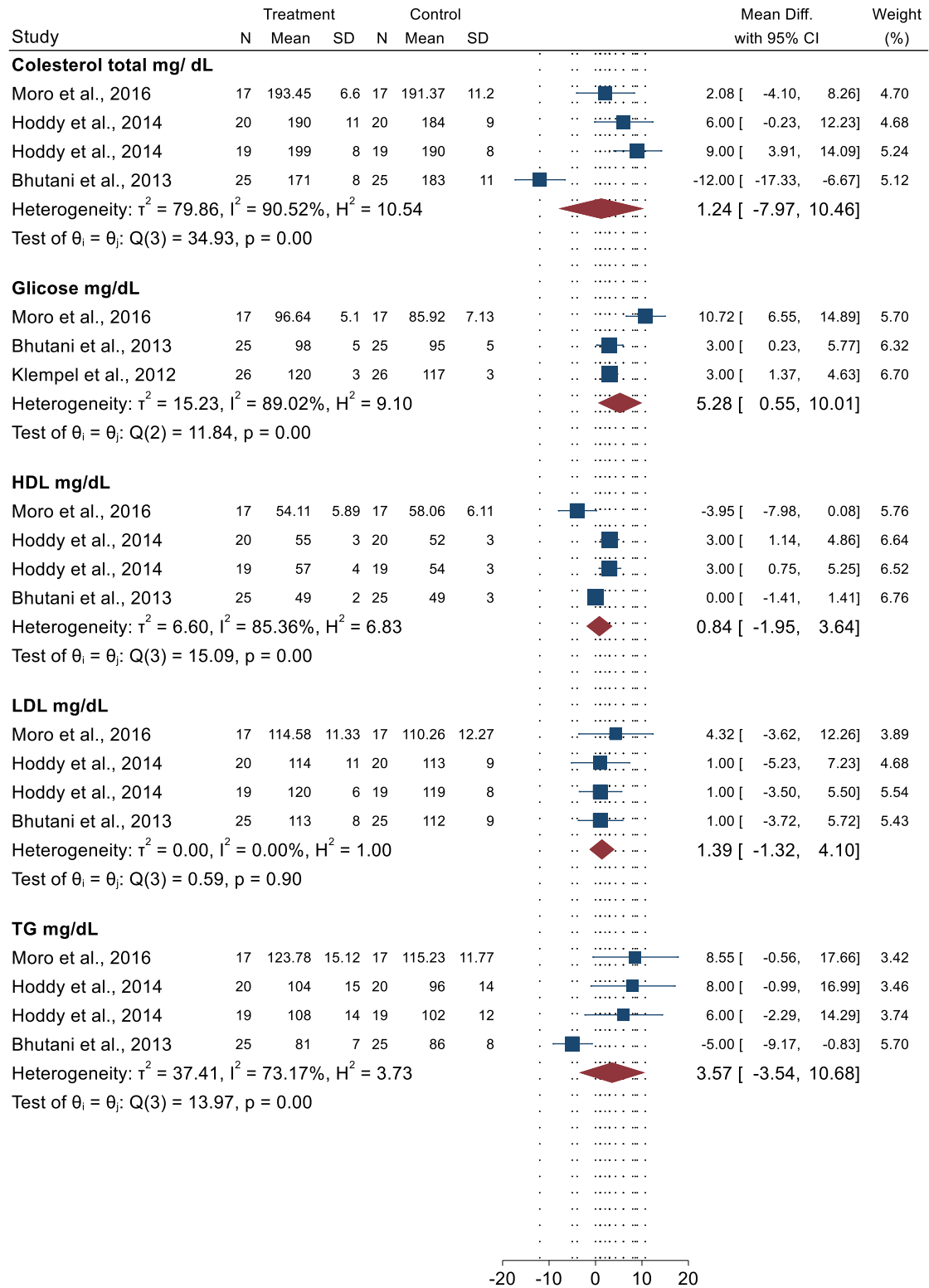
Para a meta-análise, os dados de sete ensaios clínicos foram coletados, com a inclusão de 895 participantes nos grupos de intervenção; desse total, 292 participantes randomizados, apenas 171 completaram os estudos. Diferentes parâmetros foram analisados sobre intervenções da alimentação com restrição de tempo (TRF) no ciclo circadiano, como: níveis de glicose, insulina, colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos, grelina e leptina. A efetividade dos ensaios foi avaliada de acordo com os resultados da glicemia, do perfil lipídico e dos hormônios reguladores do apetite.

Nesse estudo foi realizado o teste estatístico de  $I^2$  proposto por *Higgins & Thompson* para dados contínuos com a utilização do efeito randomizado, o que considera a heterogeneidade metodológica e populacional das pesquisas. Conforme o  $I^2$  apresentou resultados menores que 50% não foi considerado a heterogeneidade entre os estudos, entretanto, ao indicar resultados superiores ou iguais a 50%, a heterogeneidade foi significativa.

Foi possível notar que após os pacientes seguirem o período de alimentação controlada proposto em cada estudo, houve uma diminuição nos níveis médios de glicose 5,28mg/dL (0,55 a 10,01)<sup>8-10</sup>, grelina -25,13pg/mL (-40,76 a -9,50)<sup>11,12</sup> e leptina geral -4,64ng/mL (-8,07 a -1,22)<sup>11-13</sup>, que obtiveram uma significância estatística (Figura 2 e figura 4).

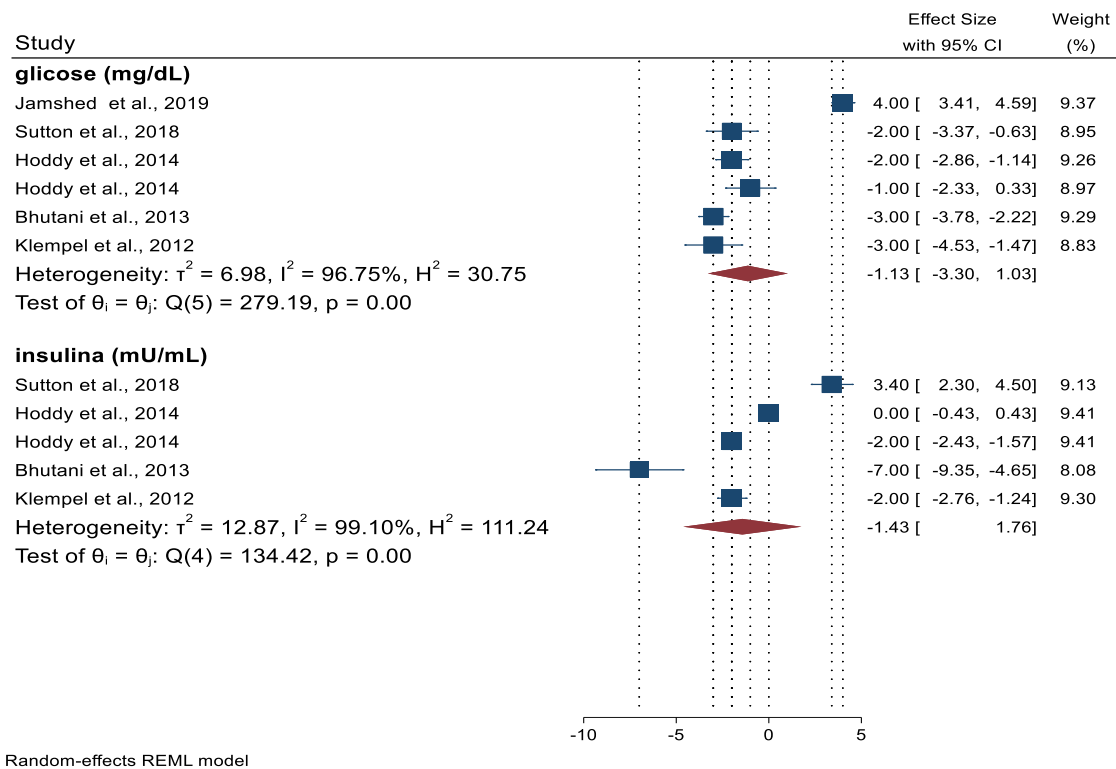
Por outro lado, quando combinados os resultados finais dos grupos caso e controle relacionados à insulina, glicose (Figura 3) e ao perfil lipídico - colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos (Figura 2), não foram encontrados desfechos de significância estatística presentes nos estudos dos seis autores: Jamshed et al.<sup>14</sup>, Sutton et al.<sup>12</sup>, Klempel et al.<sup>13</sup>, Moro et al.<sup>8</sup>, Hoddy et al.<sup>9</sup> e Bhutani et al.<sup>10</sup>.

**Figura 2.** Subgrupo colesterol total, glicose, HDL, LDL e TG

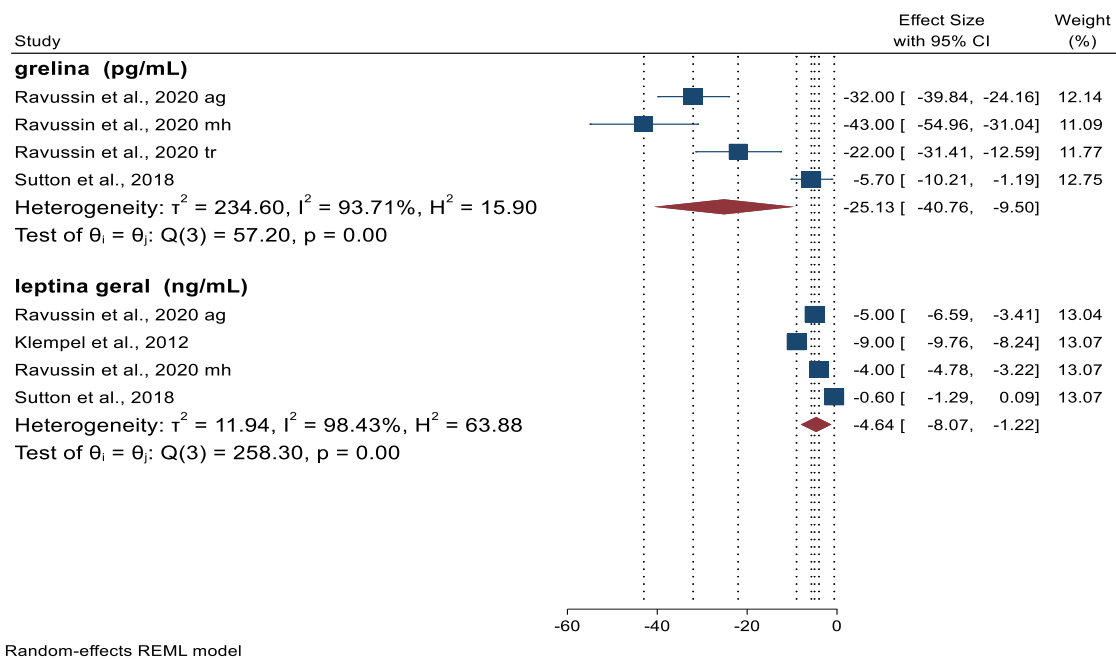


Random-effects REML model

**Figura 3. Subgrupo glicose e insulina**



**Figura 4. Subgrupo grelina e leptina geral**



#### 4 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo mostraram que a alimentação com restrição de tempo em determinados horários do dia é eficiente para diminuir alguns parâmetros bioquímicos, o que pode influenciar na incidência de doenças crônicas não transmissíveis. Os ensaios clínicos incluídos nesta meta-análise demonstraram uma boa adesão da TRF em sincronia com os ritmos biológicos<sup>15</sup>.

Essas intervenções se caracterizam em compactar o tempo de refeição que seria feito ao longo do dia, para somente o período diurno; já no período noturno, quando o corpo entra em estado de sonolência, a prática do jejum seria realizada. A abordagem da TRF e a crononutrição não exige refeições com restrições calóricas e mudanças na dieta habitual, pois o fato de reorganizar o período de alimentação conforme é proposto, a resposta metabólica do organismo já é de melhora. Podemos dizer que essa prática regressa aos costumes antigos de acordar e fazer uma refeição completa em nutrientes no desjejum, almoçar e lanchar mais cedo e jantar antes do anoitecer, o que contribui para a homeostase do metabolismo noturno<sup>16</sup>.

A alimentação com restrição de tempo, como também a prática de outros tipos de jejum intermitente não é uma conduta que pode ser seguida por todos os públicos, uma vez que mesmo sem restrições calóricas exigem um esforço para a mudança no estilo de vida; diante disso, não é indicada para pacientes com transtornos alimentares, gestantes e lactantes.

Alguns desses ensaios, como o de Klempel et al. e Bhutani et al.<sup>10,13</sup> mostraram resultados significativos ao completarem a restrição alimentar periódica. Após 8 e 12 semanas, respectivamente, a glicose diminuiu com a finalização dos estudos em análise. Isso se dá pelo fato de as refeições serem realizadas em um curto intervalo de tempo antes de completarem a digestão, por consequência, a insulina circulante ainda se encontra em grande quantidade, o que permite a absorção mais eficiente da glicose plasmática.

Os hormônios reguladores da fome, grelina e leptina, também foram tabulados e obtiveram significância estatística. As concentrações desses hormônios são inversamente proporcionais e indicam fome e saciedade, respectivamente. Um mecanismo da alimentação com restrição de tempo pela manhã é a redução da grelina e o aumento da leptina, com melhoria na percepção de fome fisiológica e apetite subjetivo, ou seja, desejo de comer<sup>14</sup>.

O estado nutricional influencia na secreção de grelina, que é produzida pelas células do trato gastrointestinal (TGI) e a sua diminuição na TRF ocorre devido a presença constante de alimentos no estômago, sem que ainda tenha completado a digestão da refeição anterior. A leptina, por sua vez, é secretada pelas células adiposas e regula o apetite, seus valores podem variar de acordo com comorbidades, desalinhamento circadiano e/ou alterações hormonais, como por exemplo os níveis de insulina<sup>17</sup>.

Com relação à dosagem de colesterol total, HDL, LDL e TG avaliada após a combinação dos estudos de Moro, Hoddy e Bhutani<sup>8-10</sup>, não apresentaram significância estatística. Uma



possibilidade de não serem significativos, pode estar relacionada à curta duração dos estudos, que subestima as mudanças nos parâmetros lipídicos. Já a glicose e insulina que não alcançaram essa significância (Figura 3), se justifica pela análise somente dos resultados finais dos autores, provavelmente também pelo número de estudos apurados.

O conjunto de achados indicam que, nas circunstâncias e limitações definidas nos estudos, a TRF como uma abordagem alternativa do Jejum intermitente tem potencial de beneficiar os pacientes através de refeições sem restrições calóricas; e sua combinação com a crononutrição tem como objetivo a homeostase corporal em sincronia aos ritmos biológicos. Essa intervenção é um tratamento recente não convencional, onde se investiga de forma profunda um esquema nutricional individualizado para estimular a adequação do tempo de alimentação e jejum, sem alterar a composição da dieta habitual, para maior adesão e mudança no estilo de vida.

Algumas limitações foram notáveis ao longo da pesquisa, como por exemplo, a escassez de artigos sobre a alimentação restrita ao tempo e a crononutrição, além de dados contínuos relacionados aos parâmetros bioquímicos para quantificar e avaliar a funcionalidade no metabolismo. As aplicações em seres humanos são pequenas e pouco claras, o que necessita controles adequados, com maior tamanho amostral e um relato de dados que evidencie os efeitos no organismo.

É perceptível alterações nos padrões alimentares da contemporaneidade, onde se predomina excessos de alimentos e refeições durante todo o dia, a noite e até mesmo de madrugada<sup>18</sup>. Dessa forma, essa nova temática tem grande potencial para o desenvolvimento de pesquisas futuras, para terapias nutricionais na atuação clínica, investigações sobre controle de doenças metabólicas, a fim de elucidar os mecanismos por trás dos ritmos biológicos relacionados à nutrição e à homeostase corporal.

Os estudos anteriores usados na tabulação de dados sobre os efeitos da TRF e o sistema circadiano são heterogêneos, alguns relatam diminuição, outros aumento ou nenhuma mudança nos parâmetros avaliados. Essas discrepâncias podem ser decorrentes de diferenças na duração do estudo, características dos participantes observados (eutrófico, pré-obeso, obeso, pré-diabético, saudável, etc.), tipo e duração do jejum, desenho do estudo, intervenção dietética, coleta e medição de analitos séricos, entre outros fatores.

Em resumo, os resultados obtidos demonstram que a TRF juntamente com a crononutrição impactam no funcionamento do organismo, o que indica ser esta abordagem, uma boa alternativa de Jejum Intermitente para o manejo dos pacientes na prática clínica. Esta pesquisa abre novas perspectivas para o controle de doenças metabólicas, contudo, a carência de informações para a busca em questão, sugere que estudos adicionais sejam realizados para ampliar a base de dados sobre marcadores séricos, além de incluírem novas análises referentes à exames físicos para obter um diagnóstico global sistêmico.

## **5 CONCLUSÃO**

De acordo com essa pesquisa, podemos constatar que a alimentação restrita ao tempo foi eficaz na redução da glicemia de jejum e no equilíbrio dos hormônios reguladores da fome. Contudo, é preciso cuidado ao analisar os dados pelo fato da heterogeneidade entre as pesquisas. Em conclusão, por meio dessa revisão sistemática com meta-análise, foi possível fornecer evidências a respeito da eficiência da TRF em consonância com a crononutrição, que pode ser bem-sucedida como uma nova intervenção nutricional.

**REFERÊNCIAS**

1. Souza CAP de, Camargo LS de, Souza N dos S. Crononutrição e Saúde. *Rev. Bras. Nutr. Func.* 2020;46(81):7–11.
2. Marie-Pierre St-Onge, Pizinger T, Kovtun K, RoyChoudhury A. Sleep and meal timing influence food intake and its hormonal regulation in healthy adults with overweight/obesity. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2019;72(Suppl 1):76–82.
3. Adafer R, Messaadi W, Meddahi M, Patey A, Haderbache A, Bayen S, et al. Food Timing , Circadian Rhythm and Chrononutrition : A Systematic Review of Time-Restricted Eating ' s Effects on Human Health. *Nutrients.* 2020;12(s/n):3770–85.
4. Froy O. Circadian Rhythms and Obesity in Mammals. *ISRN Obes.* 2012;2012.
5. Longo VD, Panda S. Fasting, circadian rhythms, and time restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metab.* 2016;23(6):1048–59.
6. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res. Rev.* 2017;39:46–58.
7. Kessler K, Pivovarovva-ramich O. Meal Timing , Aging , and Metabolic Health. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(8):1911–27.
8. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J. Transl. Med.* 2016;14(s/n):290.
9. Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky A, Bhutani S, Varady KA. Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults. *Obesity.* 2014;22(12):2524–31.
10. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity.* 2013;21(7):1370–79.
11. Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, Hsia DS, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Reduces Appetite and Increases Fat Oxidation but Does Not Affect Energy Expenditure in Humans. *Obesity.* 2020;27(8):1244–54.
12. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even Without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab.* 2018;27(6):1212–21.
13. Klempel MC, Kroeger CM, Bhutani S, Trepanowski JF, Varady KA. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutr. J.* 2012;11(98):1–9.

14. Jamshed H, Beyl RA, Manna DL Della, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients*. 2019;11(6):1234.
15. Hanna MD, Silveira FS, Oliveira T da MV, Vieira V, Alves AR, Schuster AGS, et al. Efeitos Metabólicos Do Jejum Intermitente: Uma Revisão De Literatura. *Brazilian J. Dev.* 2021;7(3):32624–34.
16. Benoliel IF, Araújo GM, Freitas FMN de O, Ferreira JC de S. Cronobiologia: uma análise sobre como o relógio biológico pode ser um aliado na perda de peso e ganho de saúde. *Brazilian J. Dev.* 2021;7(9):90646–90665.
17. Oike H, Oishi K, Kobori M. Nutrients, Clock Genes and Chrononutrition. *Curr. Nutr. Rep.* 2014;3(3):204–12.
18. Zarrinpar A, Chaix A, Panda S. Daily Eating Patterns and Their Impact on Health and Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(2):69–83.