

Relatório Especializado: Cronobiologia e Crononutrição Aplicadas à Perda de Peso e Ganho de Massa Magra

1. Introdução: Os Ritmos da Vida – Cronobiologia e Crononutrição

1.1. Definindo a Cronobiologia e seus Princípios Fundamentais

A cronobiologia é o campo da ciência dedicado ao estudo dos ritmos biológicos, dos seus mecanismos subjacentes e da sua influência nos organismos vivos.¹ Esta disciplina não se limita apenas aos ciclos diários, mas abrange um espectro de periodicidades, incluindo ciclos de alta frequência, como a secreção pulsátil de hormonas ao longo do dia, os proeminentes ciclos diários, conhecidos como ritmos circadianos (com um período de aproximadamente 24 horas), e ciclos de baixa frequência, como os ritmos mensais ou anuais, a exemplo dos ciclos reprodutivos em algumas espécies.¹ A capacidade de um organismo antecipar e preparar-se para as alterações ambientais associadas ao dia e à noite, garantindo que as funções fisiológicas ocorram no momento ótimo, é uma adaptação fundamental governada por este sistema de temporização interna.¹

No cerne deste sistema temporal em mamíferos encontra-se o **Relógio Mestre**, localizado nos núcleos supraquiasmáticos (NSQ) do hipotálamo.¹ O NSQ funciona como o principal marca-passo circadiano, orquestrando uma vasta gama de ritmos fisiológicos e comportamentais, incluindo o ciclo sono-vigília, a temperatura corporal central, o humor, o desempenho psicomotor e a secreção hormonal.¹ A maquinaria molecular deste relógio central é composta por um complexo conjunto de genes, denominados genes clock, e os seus respetivos produtos proteicos, que interagem em ciclos de retroalimentação para gerar oscilações de aproximadamente 24 horas.¹ A compreensão do funcionamento do NSQ é crucial, pois ele estabelece a cadência temporal para todo o organismo.

Para além do NSQ, existem **Relógios Periféricos** em praticamente todas as células e órgãos do corpo, incluindo o fígado, pâncreas, tecido adiposo e músculo esquelético.³ Estes relógios periféricos são, em grande medida, sincronizados pelo NSQ, mas possuem também a capacidade de serem influenciados diretamente por outros fatores ambientais e comportamentais.³ A existência destes relógios periféricos, sensíveis a sinais como a alimentação e o exercício, constitui a base fisiológica sobre a qual assenta a crononutrição e o cronoexercício.

A sincronização destes relógios biológicos com o ciclo ambiental de 24 horas é mediada por sinais externos denominados **Zeitgebers** (do alemão, "doadores de

tempo"). O principal e mais potente zeitgeber para o NSQ é a **luz**, cuja informação é transmitida desde a retina até ao hipotálamo através da via retino-hipotalâmica.¹ Contudo, outros sinais, conhecidos como **Zeitgebers Não-Fóticos**, desempenham um papel igualmente importante, especialmente na sincronização dos relógios periféricos. Estes incluem interações sociais, rotinas diárias estabelecidas, o horário das refeições e a prática de exercício físico.² O horário das refeições e do exercício, que são os focos centrais deste relatório, atuam como poderosos zeitgebers não-fóticos, capazes de modular a fase e a amplitude dos ritmos nos tecidos periféricos.

A **Importância da Sincronia Circadiana** para a saúde é inegável. A manutenção de uma sincronia robusta entre o relógio central (NSQ) e os múltiplos relógios periféricos, bem como a sincronia de todo este sistema com os ciclos ambientais, é fundamental para a homeostase fisiológica. A perturbação desta harmonia temporal, seja por exposição inadequada à luz, horários de sono irregulares, alimentação em horários atípicos (como durante a noite biológica) ou trabalho por turnos, pode levar a um estado de desalinhamento circadiano.¹ Tal desalinhamento tem sido consistentemente associado a um risco aumentado de diversas patologias, incluindo distúrbios metabólicos (obesidade, diabetes tipo 2, síndrome metabólica), doenças cardiovasculares, certos tipos de cancro e transtornos do humor.² Como referido em ², "Qualquer perturbação que ocorra nos ritmos circadianos pode afetar os processos biológicos e mentais. Como resultado, tais perturbações podem levar ao desenvolvimento de distúrbios físicos ou mentais." Este facto sublinha a relevância clínica da cronobiologia e a necessidade de estratégias que promovam o alinhamento circadiano.

A estrutura hierárquica do sistema circadiano, com o NSQ atuando como um maestro e os relógios periféricos como os músicos de uma orquestra, implica que a dessincronização pode ocorrer em múltiplos níveis. Enquanto a luz é o principal sincronizador do maestro (NSQ), os "músicos" (órgãos periféricos como o fígado e os músculos) podem ser dessincronizados por sinais temporais conflitantes, como a ingestão de alimentos em horários desalinhados com o ciclo claro-escuro que rege o NSQ.¹ Esta dessincronização interna, onde os relógios periféricos operam fora de fase com o relógio central, representa uma forma significativa de perturbação circadiana, mesmo que o NSQ esteja corretamente alinhado com o ambiente externo. Consequentemente, intervenções baseadas na crononutrição e no cronoexercício são essenciais não apenas para adaptar o organismo ao ciclo dia-noite, mas, crucialmente, para manter a harmonia temporal interna entre os diversos componentes do sistema circadiano.

1.2. Introduzindo a Crononutrição: A Ciência de *Quando Comer*

A crononutrição emerge como um campo de investigação científica dinâmico e em rápida evolução, situado na interseção da nutrição e da cronobiologia.⁴ O seu objeto de estudo é a complexa relação entre os padrões temporais de alimentação, os ritmos circadianos endógenos e a saúde metabólica.⁶ De forma mais específica, a crononutrição investiga como o *timing* (horário da ingestão), a regularidade (consistência dos horários das refeições dia após dia), a frequência (número de refeições) e a distribuição da ingestão energética e de macronutrientes ao longo do ciclo de 24 horas afetam os processos fisiológicos e o risco de doença.⁶ Este campo científico vem desafiar a noção tradicional de que apenas "o quê" e "quanto" se come são determinantes para a saúde, introduzindo a dimensão temporal como um fator crítico.

O **princípio central** da crononutrição postula que o momento da ingestão alimentar pode ser tão, ou em certas circunstâncias até mais, importante do que a qualidade nutricional e a quantidade calórica dos alimentos para a manutenção da saúde ótima e para a prevenção de doenças crônicas.⁶ Este princípio é particularmente relevante para as doenças cardiometabólicas, como obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemia, cuja prevalência tem aumentado globalmente.

A **interação com o sistema circadiano** é a chave para compreender os mecanismos da crononutrição. Enquanto a luz é o principal sincronizador do NSQ, a ingestão alimentar atua como um potente zeitgeber para os relógios periféricos localizados em órgãos metabolicamente ativos, como o fígado, pâncreas, intestino e tecido adiposo.⁴ Estes relógios periféricos regulam localmente a expressão de genes envolvidos no metabolismo de nutrientes, na sensibilidade hormonal e em outras funções celulares críticas. Quando os horários das refeições estão alinhados com os ritmos circadianos endógenos – tipicamente durante a fase ativa do organismo (o dia, para humanos) – os processos de digestão, absorção, metabolismo e armazenamento de nutrientes são otimizados. Por outro lado, a ingestão alimentar em horários desalinhados, como tarde da noite ou de forma errática, pode levar a uma dessincronização entre os relógios periféricos e o relógio central, bem como entre os próprios relógios periféricos, resultando em disfunção metabólica.⁴

É importante notar que a crononutrição não se limita a restringir horários de alimentação de forma arbitrária. Pelo contrário, procura alinhar a ingestão de nutrientes com os períodos de maior eficiência metabólica do organismo, os quais são intrinsecamente controlados pelos ritmos circadianos.⁶ Por exemplo, processos metabólicos como a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina exibem flutuações

diárias significativas, sendo geralmente mais eficientes durante as horas de luz e atividade.⁴ Alimentar-se em sincronia com estes ritmos otimiza a função metabólica e a capacidade do corpo de utilizar os nutrientes de forma eficaz.⁴ Desta forma, a crononutrição adiciona uma dimensão temporal crucial à otimização nutricional, sugerindo que dietas que não consideram o *timing* da ingestão podem ser subótimas em termos de resultados de saúde, mesmo que sejam adequadas em termos de composição de macronutrientes e aporte calórico.

2. A Sinfonia Fisiológica: Como o Horário das Refeições e dos Exercícios Influencia o Metabolismo, o Peso e a Massa Muscular

2.1. Impacto na Regulação Hormonal

A regulação hormonal é profundamente influenciada pelos ritmos circadianos e, por sua vez, pelo *timing* da ingestão alimentar e do exercício físico. A dessincronização destes ritmos pode levar a um desequilíbrio hormonal com consequências significativas para o metabolismo, controlo de peso e saúde muscular.

Insulina, Glicose e Sensibilidade à Insulina: A homeostase da glicose é um dos sistemas mais sensíveis ao *timing* circadiano. A tolerância à glicose, que reflete a capacidade do corpo de processar uma carga de glicose, e a sensibilidade à insulina, que indica a eficácia com que a insulina promove a captação de glicose pelas células, são tipicamente mais elevadas durante o período diurno e diminuem progressivamente ao longo da tarde e noite.⁴ Este padrão circadiano significa que o organismo está metabolicamente mais preparado para lidar com nutrientes, especialmente carboidratos, durante o dia. A ingestão de refeições, particularmente as ricas em carboidratos, tarde da noite ou em horários irregulares e inconsistentes, ocorre num momento em que a sensibilidade à insulina está reduzida. Esta prática pode levar a uma resposta glicémica e insulinémica exagerada e prolongada, contribuindo para o desenvolvimento de intolerância à glicose, hiperinsulinemia compensatória e, a longo prazo, resistência à insulina – um fator central na patogénese da diabetes tipo 2 e da síndrome metabólica.³ Como detalhado em ⁴, "a tolerância à glicose é tipicamente mais elevada durante o dia e mais baixa à noite. Comer tarde da noite pode levar a um metabolismo da glicose deficiente porque o corpo não está fisiologicamente preparado para lidar com um grande influxo de nutrientes durante este período."

Hormônios do Apetite (Grelina e Leptina): Os hormônios que regulam o apetite e a saciedade, como a grelina (o "hormônio da fome") e a leptina (o "hormônio da saciedade"), também exibem ritmos circadianos e são afetados pelo *timing* alimentar.

O desalinhamento circadiano, frequentemente induzido por padrões de sono-vigília irregulares ou por refeições tardias, tem sido associado a uma diminuição nos níveis de leptina e a um aumento nos níveis de grelina.⁴ Esta alteração no equilíbrio entre grelina e leptina favorece um aumento do apetite, uma redução da sensação de saciedade e, potencialmente, uma maior ingestão calórica, especialmente de alimentos altamente palatáveis e densos em energia.

Cortisol: O cortisol, um hormônio glucocorticoide com um papel crucial no metabolismo e na resposta ao stress, apresenta um ritmo circadiano bem definido, com um pico acentuado nas primeiras horas da manhã (o chamado "cortisol awakening response"), que ajuda a preparar o organismo para o período de atividade. Os níveis de cortisol diminuem progressivamente ao longo do dia, atingindo o seu nadir durante a noite.⁴ Alterações neste ritmo, como um achatamento da curva diária ou níveis elevados de cortisol à noite, podem ser induzidas por stress crónico, privação de sono ou desalinhamento circadiano, e estão associadas a disfunção metabólica, incluindo resistência à insulina, acumulação de gordura visceral e degradação proteica muscular.

Melatonina: A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal principalmente durante a noite, em resposta à escuridão. O seu papel principal é regular o ciclo sono-vigília, mas também possui efeitos metabólicos, incluindo a modulação da sensibilidade à insulina e da pressão arterial.⁶ A ingestão alimentar tardia, especialmente se acompanhada de exposição à luz artificial intensa, pode suprimir ou atrasar a secreção de melatonina. Esta supressão pode não só dificultar o início do sono, mas também impactar negativamente o metabolismo da glicose e a regulação da pressão arterial durante a noite.⁶

A desregulação hormonal induzida por hábitos crononutricionais inadequados pode, assim, iniciar e perpetuar um ciclo vicioso. Horários de alimentação desalinhados com os ritmos circadianos levam a um desequilíbrio nos principais hormônios metabólicos e do apetite (insulina, leptina, grelina, cortisol). Este desequilíbrio, por sua vez, pode aumentar a sensação de fome, diminuir a saciedade e alterar as preferências alimentares, favorecendo o consumo de alimentos mais calóricos e menos nutritivos, muitas vezes em horários ainda mais inadequados. Esta ingestão calórica excessiva e mal programada contribui para o ganho de peso e para a exacerbação do desalinhamento circadiano, reforçando o ciclo deletério. Intervenções crononutricionais que visam realinhar os horários das refeições com os ritmos biológicos podem, portanto, ter o potencial de quebrar este ciclo, não apenas ao melhorar o metabolismo diretamente, mas também ao influenciar positivamente o comportamento alimentar através da restauração de perfis hormonais mais

favoráveis.

2.2. Efeitos no Metabolismo Energético e Regulação da Gordura Corporal

O *timing* da ingestão alimentar e do exercício físico exerce uma influência notável sobre o balanço energético e a forma como o corpo armazena ou utiliza a gordura corporal.

Gasto Energético: A sincronização da alimentação com os ritmos circadianos parece otimizar o gasto energético durante a fase ativa do organismo. Por outro lado, a ingestão de alimentos em horários anormais, particularmente durante a noite biológica (o período em que o corpo está programado para o repouso e reparação), pode levar a uma redução no gasto energético diário total e a um aumento no armazenamento de energia sob a forma de gordura.⁴ Estudos demonstraram que o consumo alimentar durante a noite biológica, uma situação comum em trabalhadores por turnos, está associado a uma diminuição do gasto energético diário total, o que pode predispor ao ganho de peso.⁹

Termogênese Induzida pela Dieta (TID): A TID, também conhecida como efeito térmico dos alimentos, refere-se ao aumento do gasto energético que ocorre após a ingestão de uma refeição, devido aos processos de digestão, absorção e metabolismo dos nutrientes. Algumas evidências sugerem que a TID pode apresentar variações circadianas, sendo potencialmente maior no período da manhã em comparação com a noite.¹⁰ Se esta hipótese se confirmar de forma robusta, significaria que o organismo despenderia mais calorias para processar os alimentos consumidos mais cedo no dia. No entanto, é importante notar que o estudo referenciado¹⁰ também levanta questões metodológicas sobre a medição da TID, sugerindo que algumas das variações observadas podem ser artefactos que não consideram adequadamente a variação circadiana subjacente na taxa metabólica de repouso.

Metabolismo Lipídico: O desalinhamento circadiano, provocado por horários de refeição e sono irregulares, pode induzir distúrbios significativos no metabolismo lipídico. Estes distúrbios podem manifestar-se como um aumento na síntese de triglicerídeos, uma redução na oxidação de ácidos gordos e uma maior propensão para o armazenamento de gordura, particularmente no tecido adiposo visceral e no fígado (esteatose hepática).³ A prática de comer tarde da noite, por exemplo, tem sido consistentemente associada a perfis lipídicos desfavoráveis (dislipidemia), caracterizados por níveis elevados de triglicerídeos e colesterol LDL, e baixos níveis

de colesterol HDL.⁹

A noção de que "uma caloria é apenas uma caloria", independentemente de quando é consumida, é fundamentalmente desafiada pelos princípios da crononutrição. O *timing* da ingestão calórica influencia de forma significativa como essas calorias são particionadas pelo organismo – se são direcionadas para o gasto energético imediato ou para o armazenamento a longo prazo. Esta influência decorre das flutuações circadianas na eficiência de múltiplos processos metabólicos.⁴ A capacidade do corpo para metabolizar glicose, a sensibilidade à insulina, a atividade de enzimas lipogénicas e lipolíticas, e até mesmo a T1D, não são constantes ao longo das 24 horas.⁴ Portanto, a mesma quantidade de calorias, proveniente dos mesmos alimentos, pode ter destinos metabólicos distintos e impactar a composição corporal de forma diferente dependendo do momento do dia em que é ingerida. Para estratégias de perda de peso, isto implica que focar exclusivamente no estabelecimento de um déficit calórico pode não ser suficiente para otimizar os resultados. A consideração e otimização do *timing* da ingestão calórica, alinhando-a com os períodos de maior eficiência metabólica, pode potencializar a perda de gordura e a preservação da massa magra.

2.3. Mecanismos da Síntese e Degradação de Proteínas Musculares em Relação ao *Timing* Nutricional

O músculo esquelético, um tecido metabolicamente ativo e crucial para a saúde geral, locomoção e desempenho, também possui o seu próprio relógio circadiano, que influencia a sua fisiologia e capacidade de resposta a estímulos nutricionais e de exercício.

Sincronização dos Relógios Musculares: O horário da ingestão de alimentos e bebidas, particularmente de nutrientes como proteínas e carboidratos, atua como um zeitgeber para os relógios moleculares presentes nas células musculares esqueléticas. Este *timing* nutricional pode modular a expressão de genes clock e de genes controlados pelo relógio (CCGs) no músculo, os quais desempenham um papel fundamental na regulação circadiana da fisiologia muscular, incluindo processos como a síntese e degradação de proteínas, a captação de glicose, a biogénese mitocondrial e a capacidade contrátil.³ Uma citação relevante de ³ indica: "O *timing* do consumo de alimentos e bebidas é também um sinal externo (Poggiogalle et al., 2018) que pode modular a expressão de genes clock localizados no músculo esquelético, os quais desempenham um papel crucial na regulação circadiana da fisiologia do músculo esquelético e na manutenção da estrutura e função muscular ótimas." Este elo direto entre o horário da alimentação e a regulação genética no músculo sublinha

a importância da crononutrição para a saúde muscular.

Resposta Anabólica à Proteína: A síntese proteica muscular (SPM) é um processo chave para a manutenção e o aumento da massa muscular. A ingestão de proteínas, especialmente aquelas ricas em aminoácidos essenciais como a leucina, estimula a SPM. O *timing* desta ingestão proteica em relação a determinados períodos do dia ou a eventos como o exercício físico pode otimizar esta resposta anabólica. Por exemplo, o consumo de proteínas em momentos específicos, como imediatamente após uma sessão de treino de resistência (a chamada "janela anabólica") ou antes de dormir, tem demonstrado ativar vias de sinalização intracelulares (como a via mTOR) que estão diretamente envolvidas na promoção da SPM e na inibição da degradação proteica muscular.³

Distribuição de Proteínas ao Longo do Dia: Para além do *timing* em relação a eventos específicos, a forma como a ingestão total de proteínas é distribuída ao longo das refeições do dia também parece ser importante, especialmente em populações como os idosos, que podem apresentar "resistência anabólica" (uma resposta atenuada da SPM à ingestão de proteínas). Estudos demonstraram que uma distribuição mais uniforme da ingestão proteica, com quantidades adequadas de proteína consumidas em cada uma das principais refeições (café da manhã, almoço e jantar), está associada a uma maior massa muscular e melhor função física em adultos mais velhos, em comparação com um padrão de consumo em que a maior parte da proteína é ingerida numa única refeição (geralmente o jantar).³ A referência ³ destaca que "o nosso grupo demonstrou anteriormente que um padrão de distribuição uniforme da ingestão de proteínas ao longo do dia, com quantidades iguais no café da manhã, almoço e jantar, estava significativamente associado a maior massa muscular... em idosos..." Este achado fornece uma base para recomendações práticas sobre a ingestão de proteínas.

A otimização da massa magra através da crononutrição parece envolver uma estratégia de dupla sincronização. Primeiro, é necessário alinhar a ingestão de nutrientes, especialmente proteínas, com os ritmos circadianos intrínsecos do próprio tecido muscular, que ditam períodos de maior ou menor sensibilidade anabólica basal.³ Segundo, é crucial alinhar a ingestão de nutrientes com os períodos de maior sensibilidade anabólica que são agudamente induzidos pelo exercício físico, particularmente o treino de resistência, explorando a já mencionada janela anabólica.¹¹ Portanto, o *timing* ideal da ingestão proteica não consideraria apenas o ritmo circadiano basal do músculo, mas também o momento do estímulo contrátil proporcionado pelo exercício, com o objetivo de maximizar a taxa de SPM e minimizar a degradação proteica. Esta abordagem sugere que as recomendações para o ganho

ou manutenção da massa magra devem integrar o *timing* da proteína tanto em relação ao ciclo diário (distribuição ao longo do dia) quanto em relação às sessões de treino, implicando uma estratégia potencialmente mais complexa e dinâmica do que simplesmente focar na quantidade total de proteína diária ou apenas na ingestão pós-treino.

2.4. O Papel do Microbioma Intestinal e da Epigenética na Crononutrição

A crononutrição não influencia apenas a regulação hormonal e o metabolismo energético de forma direta; ela também interage de maneira complexa com outros sistemas regulatórios fundamentais, como o microbioma intestinal e os mecanismos epigenéticos, criando uma rede de influências que afetam a saúde metabólica a curto e longo prazo.

Interação Circadiana com o Microbioma Intestinal: O microbioma intestinal, a vasta comunidade de microrganismos que reside no trato gastrointestinal, não é uma entidade estática. Tanto o sistema circadiano do hospedeiro quanto o próprio microbioma intestinal exibem ritmos diurnos pronunciados.⁴ A composição taxonômica (tipos de bactérias presentes) e a atividade funcional (metabólitos produzidos) do microbioma flutuam de forma previsível ao longo do ciclo de 24 horas. Estas flutuações são influenciadas pelo relógio circadiano central do hospedeiro (NSQ) e, de forma muito significativa, pelos padrões alimentares, incluindo o *timing* das refeições. Reciprocamente, o microbioma intestinal e os seus metabólitos (como os ácidos gordos de cadeia curta - SCFAs) podem, por sua vez, regular a homeostase circadiana e metabólica do hospedeiro, influenciando a expressão de genes clock em tecidos periféricos como o fígado e o intestino.⁴

Dieta, *Timing* Alimentar e Microbioma: A dieta, em termos de composição de macronutrientes e micronutrientes, impacta profundamente a estrutura e função do microbioma intestinal.⁴ A crononutrição adiciona outra camada a esta interação: o *timing* da ingestão alimentar. Horários de alimentação irregulares, como comer tarde da noite ou pular refeições consistentemente, podem perturbar os ritmos diurnos normais do microbioma. Esta disbiose rítmica pode levar a alterações na diversidade microbiana, na função da barreira intestinal (aumentando a permeabilidade intestinal ou "leaky gut") e na produção de metabólitos microbianos, potencialmente promovendo um estado de inflamação crônica de baixo grau e disfunção metabólica.⁴

Epigenética e Crononutrição: A epigenética refere-se a modificações hereditárias na expressão génica que não envolvem alterações na sequência do DNA em si. Mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA e as modificações de histonas,

desempenham um papel crucial na regulação da expressão dos genes do relógio molecular e, conseqüentemente, na manutenção dos ritmos circadianos.⁴ O próprio ritmo circadiano pode influenciar o panorama epigenético das células, e, inversamente, alterações epigenéticas podem perturbar a função do relógio. A dieta, através dos seus componentes bioativos, também pode modular marcadores epigenéticos. O desalinhamento circadiano crônico induzido por padrões alimentares anormais pode, potencialmente, levar a modificações epigenéticas em genes envolvidos no metabolismo e no próprio sistema de relógio, contribuindo para distúrbios metabólicos de longo prazo.⁴ A conexão entre o *timing* alimentar, o microbioma e a epigenética é particularmente interessante, pois metabólitos produzidos pelo microbioma (influenciado pelo *timing* alimentar) podem atuar como substratos ou cofatores para enzimas que modificam a cromatina, ligando assim diretamente a crononutrição à regulação epigenética.

A interação entre o *timing* alimentar, o microbioma e a epigenética sugere que a crononutrição pode ser uma ferramenta valiosa para modular positivamente o eixo intestino-cérebro e influenciar a programação epigenética a longo prazo. O *timing* das refeições molda o microbioma; os metabólitos derivados do microbioma, como os SCFAs, podem exercer efeitos sistêmicos, incluindo a influência na função cerebral (através do eixo intestino-cérebro) e na regulação epigenética de genes chave para o metabolismo e para a função circadiana.⁴ Assim, ao otimizar o *timing* alimentar, não se está apenas a influenciar o processamento imediato de nutrientes, mas potencialmente a promover um ambiente intestinal mais saudável, uma melhor comunicação intestino-cérebro e um perfil epigenético mais favorável à saúde metabólica e à resiliência circadiana. As implicações disto são vastas, sugerindo que os benefícios da crononutrição podem estender-se para além do controlo de peso e da otimização da massa muscular, influenciando a saúde intestinal, a função neurológica e o risco de desenvolvimento de doenças crónicas através destes mecanismos epigenéticos e mediados pelo microbioma.

3. Estratégias de Crononutrição para Otimizar a Composição Corporal

A aplicação dos princípios da crononutrição envolve a manipulação de diversos parâmetros temporais da alimentação. A compreensão de como a duração da janela de alimentação, o horário da primeira e última refeição, a frequência e a distribuição das refeições impactam a composição corporal é fundamental para desenvolver estratégias eficazes.

3.1. Impacto das Janelas de Alimentação (Duração, Horário da Primeira e Última

Refeição)

A "janela de alimentação" refere-se ao intervalo de tempo durante o qual ocorre toda a ingestão calórica ao longo de um dia.³

Duração da Janela de Alimentação:

A duração ótima da janela de alimentação parece variar dependendo do objetivo principal (saúde muscular em idosos vs. perda de peso/saúde metabólica geral) e da população em estudo.

Para a saúde muscular em idosos, um estudo observacional indicou que uma janela de alimentação mais longa, com uma média de 11 ± 2 horas por dia, estava associada a uma maior massa muscular.³ Este achado, específico para esta população, pode refletir a necessidade de um fornecimento de nutrientes mais prolongado para combater a resistência anabólica relacionada com a idade.

Por outro lado, para perda de peso e melhoria da saúde metabólica na população em geral, a estratégia predominante envolve encurtar a janela de alimentação, uma abordagem conhecida como Alimentação com Restrição de Tempo (TRE, do inglês Time-Restricted Eating). Janelas de alimentação tipicamente entre 8 a 10 horas, ou por vezes menos, são comuns nesta abordagem.¹² Janelas de alimentação muito longas, como 14, 15 ou 16 horas, têm sido identificadas como problemáticas e associadas a um maior risco de obesidade e diabetes tipo 2.¹²

Horário da Primeira Refeição (Café da Manhã):

O horário da primeira ingestão calórica do dia tem implicações significativas. De forma geral, a literatura sugere que pular o café da manhã ou iniciar a alimentação muito tarde no dia está associado a desfechos cardiometabólicos adversos, como maior risco de doença coronária e obesidade.⁶ Em adultos jovens, pular o café da manhã também foi associado a menor massa muscular.³

Em contraste, um horário de primeira refeição mais cedo foi associado a benefícios, como maior força de preensão em idosos.³ Adicionalmente, consumir uma maior proporção das calorias diárias no período da manhã foi associado a um menor Índice de Massa Corporal (IMC), particularmente em indivíduos com cronotipo matutino.¹⁵

Horário da Última Refeição (Jantar):

O horário da última refeição é um ponto de debate com nuances. No estudo com idosos focado na saúde muscular, um horário de última refeição mais tardio (no contexto de uma janela alimentar globalmente mais longa) foi associado a maior massa muscular.³

No entanto, quando o foco é a saúde cardiometabólica e a perda de peso, a evidência aponta predominantemente para os benefícios de restringir a ingestão calórica à noite e realizar a última refeição mais cedo no dia.⁶ Comer tarde da noite está consistentemente ligado a uma pior regulação do metabolismo da glicose, aumento da pressão arterial e dislipidemia.⁴ Uma citação de 7 reforça esta ideia: "De um modo geral, as intervenções que deslocam os padrões de horário de alimentação para mais cedo no dia e que restringem a ingestão calórica noturna tendem a ter efeitos protetores na saúde cardiometabólica."

A aparente contradição entre as recomendações de janela alimentar para a

otimização da massa muscular em idosos (janela mais longa, última refeição potencialmente mais tarde) e as recomendações para perda de peso e saúde metabólica em geral (janela mais curta, refeições concentradas mais cedo) é um ponto crucial. Esta divergência sugere que a estratégia ideal de crononutrição não é universal, mas sim altamente dependente do objetivo primário do indivíduo e das características específicas da população. Idosos, por exemplo, enfrentam o desafio da sarcopenia e da resistência anabólica, e podem beneficiar-se de um suprimento de aminoácidos mais sustentado ao longo de um período maior para estimular a síntese proteica muscular. Por outro lado, para indivíduos com excesso de peso ou disfunção metabólica, um período de jejum noturno mais prolongado, alcançado através de uma janela de alimentação mais curta e antecipada, pode ser mais vantajoso para melhorar a sensibilidade à insulina, promover a oxidação de gorduras e facilitar o déficit calórico. Isto implica que não existe uma "janela de alimentação universalmente ótima". A personalização baseada em metas específicas (perda de peso, ganho de massa magra, manutenção da saúde em idosos), cronotipo individual e estado de saúde geral é, portanto, fundamental. Pode até haver a necessidade de periodizar diferentes estratégias de crononutrição dependendo da fase de um programa de saúde ou de treino.

3.2. Frequência e Distribuição das Refeições: Efeitos no Controle de Peso e Saúde Muscular

A frequência com que se come e como as calorias e macronutrientes são distribuídos ao longo do dia são outros aspectos da crononutrição que têm sido investigados.

Frequência de Refeições:

A investigação sobre o número ideal de refeições diárias apresenta resultados inconsistentes e, por vezes, contraditórios.¹⁶ Alguns estudos, particularmente aqueles que utilizam dados de questionários de frequência alimentar, encontraram associações positivas entre uma maior frequência de refeições ou snacks e uma maior prevalência de obesidade ou excesso de peso.¹⁶ No entanto, outros estudos, especialmente os que utilizam diários alimentares mais detalhados, não encontraram associações significativas entre a frequência de refeições e a obesidade, após ajuste para a ingestão energética total.¹⁶

Estas inconsistências podem ser, em parte, devidas a fatores de confusão, como a qualidade global da dieta (indivíduos que comem com mais frequência podem ter dietas de pior ou melhor qualidade, dependendo do contexto) e o erro de relato da ingestão energética, que é comum em estudos nutricionais.¹⁶

No contexto da crononutrição, particularmente da TRE, o foco tende a ser mais na manutenção de uma janela de alimentação definida e no timing das refeições dentro dessa janela, do que no número absoluto de refeições. Desde que a janela de alimentação seja respeitada, a TRE visa manter um perfil circadiano normal das refeições, ao contrário de

algumas formas de jejum intermitente que podem envolver a omissão completa de refeições em certos dias.¹²

Distribuição Calórica e de Macronutrientes:

A forma como a ingestão total de calorias e macronutrientes é distribuída ao longo do dia parece ter um impacto mais consistente nos desfechos de saúde. Estudos indicam que consumir a maior parte das calorias diárias mais cedo no dia – por exemplo, ter um café da manhã mais calórico e um jantar mais leve – está associado a uma maior perda de peso e a uma melhor regulação do apetite, em comparação com um padrão de ingestão em que a maioria das calorias é consumida à noite.⁸ Uma citação de 8 é particularmente elucidativa: "...aqueles sujeitos designados para um pequeno café da manhã e um grande jantar perderam significativamente menos peso do que aqueles designados para um grande café da manhã e um pequeno jantar."

No que diz respeito à saúde muscular, a distribuição uniforme da ingestão de proteínas ao longo das principais refeições do dia (café da manhã, almoço e jantar) demonstrou estar associada a uma maior massa muscular e melhor função física em adultos mais velhos.³ Este padrão contrasta com uma ingestão de proteína enviesada, onde a maior parte da proteína diária é consumida numa única refeição.

A análise da literatura sugere que a "frequência de refeições" por si só é um parâmetro menos robusto e menos determinante no âmbito da crononutrição do que a "duração da janela de alimentação" e a "distribuição de energia e nutrientes específicos (como proteína) dentro dessa janela". O contexto temporal global da alimentação, definido pela janela e pelo *timing* das principais cargas calóricas e proteicas, parece ter uma influência mais direta e consistente nos ritmos circadianos e nos desfechos metabólicos e de composição corporal.³ Por exemplo, três refeições pequenas consumidas dentro de uma janela de alimentação restrita de 8 horas provavelmente terão um efeito fisiológico diferente de três refeições grandes distribuídas ao longo de uma janela de 14 horas, mesmo que a frequência de refeições seja a mesma. Consequentemente, as recomendações práticas deveriam focar-se mais em estabelecer uma janela de alimentação apropriada para os objetivos do indivíduo e em orientar sobre como distribuir a ingestão calórica e de macronutrientes chave dentro dessa janela, em vez de prescrever rigidamente um número fixo de refeições diárias.

3.3. Ingestão de Proteínas: *Timing* e Distribuição para Anabolismo Muscular

A proteína é um macronutriente crucial para a síntese proteica muscular (SPM) e, consequentemente, para a manutenção e o ganho de massa magra. A crononutrição oferece perspectivas sobre como otimizar o *timing* e a distribuição da ingestão proteica para maximizar os seus efeitos anabólicos.

Reafirma-se a importância de uma **distribuição relativamente uniforme de**

proteínas ao longo das principais refeições do dia, especialmente para populações como os idosos, que podem beneficiar de estímulos anabólicos repetidos para contrariar a sarcopenia.³

Proteína Pós-Exercício: O período que se segue ao treino de resistência é caracterizado por uma sensibilização do músculo à captação de aminoácidos e a um aumento na taxa de SPM. O consumo de uma dose adequada de proteína de alta qualidade (rica em aminoácidos essenciais, especialmente leucina) logo após o exercício pode potenciar esta resposta anabólica, ativando vias de sinalização intracelulares chave, como a via mTOR, que é fundamental para o crescimento muscular.¹¹

Proteína Pré-Sono: O período de sono noturno é tipicamente um período de jejum prolongado, que pode ser catabólico para o músculo. A ingestão de uma dose de proteína, particularmente de digestão lenta (como a caseína), antes de dormir tem demonstrado aumentar as taxas de SPM durante a noite e inibir a degradação proteica muscular, resultando num balanço proteico muscular noturno mais positivo.³ Esta estratégia pode ser particularmente relevante para indivíduos que procuram maximizar o ganho de massa muscular ou para idosos que tentam preservar a massa muscular existente.

Quantidade de Proteína: A quantidade total de proteína diária é, naturalmente, um fator determinante. Em estudos que investigam os efeitos da TRE na composição corporal, foi frequentemente recomendada uma ingestão proteica mínima de cerca de 1.2 g/kg de peso corporal por dia para os participantes, a fim de minimizar os efeitos confundidores da ingestão proteica inadequada na adaptação muscular.¹⁴ Para indivíduos idosos com risco de sarcopenia, as recomendações podem ser ainda mais elevadas, situando-se frequentemente na faixa de 1.0 a 1.5 g/kg de peso corporal por dia, ou até mais em certas condições.¹⁸

Uma análise mais aprofundada sugere que a estratégia ótima de *timing* de proteína para a promoção da massa muscular pode envolver uma abordagem multifacetada. Esta abordagem combinaria "pulsos" estratégicos de proteína em momentos chave de sensibilidade anabólica aumentada – como imediatamente após o exercício e antes de dormir – sobrepostos a uma distribuição diurna equilibrada de proteína nas principais refeições. É importante notar que estes momentos chave para a ingestão de proteína (pós-exercício e pré-sono) podem, por vezes, cair fora de uma janela de alimentação estritamente restrita, como a preconizada em alguns protocolos de eTRE para perda de peso (por exemplo, uma janela que termina às 14h). Para indivíduos cujo objetivo primário é o ganho ou a manutenção robusta da massa muscular, pode

ser necessário adotar uma abordagem de crononutrição mais flexível em relação à duração total da janela de alimentação, priorizando o *timing* estratégico da proteína. Isto pode significar permitir a ingestão de proteína nestes momentos anabólicos críticos, mesmo que isso implique uma janela de alimentação ligeiramente mais longa ou uma ingestão específica de proteína fora da janela alimentar principal. Esta consideração destaca, mais uma vez, a necessidade de personalizar as estratégias de crononutrição de acordo com os objetivos individuais.

A tabela seguinte resume os parâmetros chave da crononutrição e o seu impacto na composição corporal:

Tabela 1: Parâmetros Chave da Crononutrição e Seu Impacto na Composição Corporal

Parâmetro de Crononutrição	Efeito na Perda de Peso/Massa Gorda	Efeito na Massa Magra/Função Muscular	População Alvo Principal	Evidência de Suporte Chave
Duração da Janela de Alimentação	Janela mais curta (TRE, ex: 8-10h) associada a perda de peso e melhoria metabólica. ¹²	Janela mais longa (~11h) associada a maior massa muscular em idosos. ³ TRE com TR pode preservar músculo durante perda de peso. ¹⁴	Geral (TRE); Idosos (janela mais longa para músculo)	³
Horário da Primeira Refeição	Consumir mais cedo e evitar pular o café da manhã associado a melhores desfechos metabólicos e menor IMC. ⁶	Início mais cedo associado a maior força em idosos. ³ Pular café da manhã associado a menor massa muscular em jovens. ³	Geral; Idosos	³

Horário da Última Refeição	Consumir mais cedo e restringir ingestão noturna associado a efeitos protetores cardiometabólicos e perda de peso. ⁶	Mais tardio (em janela longa) associado a maior massa muscular em idosos. ³ Proteína pré-sono pode aumentar SPM. ³	Geral (cedo para metab.); Idosos (tarde para músculo)	³
Frequência de Refeições	Inconsistente; alguns estudos associam alta frequência a obesidade, outros não. ¹⁶ Menos foco que a janela.	Menos claro; distribuição de proteína mais importante que frequência absoluta. ³	Geral	³
Distribuição de Proteínas	Não diretamente focado na perda de peso, mas crucial para saciedade e preservação de massa magra.	Distribuição uniforme ao longo do dia associada a maior massa muscular em idosos. ³ <i>Timing</i> pós-exercício e pré-sono são importantes. ³	Idosos; Indivíduos ativos/atletas	³
Distribuição Calórica ao Longo do Dia	Consumir mais calorias pela manhã/início do dia associado a maior perda de peso. ⁸	Indireto; pode influenciar a energia para treino e recuperação.	Indivíduos com objetivo de perda de peso	⁸

4. Cronoexercício: Sincronizando a Atividade Física com os Relógios Biológicos

O cronoexercício é um campo emergente que investiga como o *timing* da atividade física, em relação aos ritmos circadianos do corpo, pode influenciar os resultados do treino, incluindo a perda de gordura, o ganho de massa muscular, a força e o

desempenho desportivo.

4.1. Horário Ótimo para Diferentes Tipos de Exercício (Resistência, Aeróbico, HIIT) para Perda de Gordura

O horário ideal para o exercício com o objetivo de maximizar a perda de gordura pode variar dependendo do tipo de exercício e, interessantemente, do sexo do indivíduo.

Exercício Matinal (AM): Para as **mulheres**, a prática de exercício físico no período da manhã (AM) foi associada a uma maior redução da gordura abdominal e da pressão arterial.²⁰ Uma possível explicação para a maior oxidação de gordura pela manhã é o estado de jejum noturno prolongado, que pode levar a uma maior dependência das reservas de gordura como fonte de energia durante o exercício. A combinação de treino de resistência, que pode aumentar a taxa metabólica de repouso a longo prazo através do aumento da massa muscular, com treino de endurance e intervalado de alta intensidade (HIIT) para um maior dispêndio calórico agudo, provavelmente contribui para estes efeitos.

Exercício Vespertino/Noturno (PM): Para os **homens**, o exercício realizado no período da tarde ou início da noite (PM) foi associado a uma maior oxidação de gordura.²⁰ Este achado sugere que os homens podem ter uma resposta metabólica diferente ao exercício em função do horário, possivelmente devido a interações distintas com os seus próprios ritmos hormonais circadianos.

Exercício Aeróbico: O exercício aeróbico contínuo (como corrida, ciclismo, natação) é classicamente reconhecido pela sua eficácia na gestão do peso e na melhoria da saúde cardiovascular.²¹ No que diz respeito ao *timing*, alguns estudos sugerem que a capacidade de endurance pode ser influenciada pelo horário do dia, com alguns indicando melhor desempenho pela manhã e outros apontando para picos de desempenho à tarde ou noite.²¹ A resposta individual pode variar.

HIIT (Treinamento Intervalado de Alta Intensidade): O HIIT, caracterizado por curtos períodos de exercício de alta intensidade alternados com períodos de recuperação, tem demonstrado oferecer benefícios significativos tanto para a capacidade aeróbica quanto anaeróbica, muitas vezes em menos tempo do que o exercício contínuo tradicional.²² Quando o HIIT é integrado com o treino de resistência, como no caso do Treino de Resistência Metabólica (MRT), pode criar um ambiente fisiológico particularmente conducente à perda de gordura. Isto deve-se, em parte, a um aumento significativo no Consumo Excessivo de Oxigénio Pós-Exercício (EPOC), o que significa que o corpo continua a queimar calorias a uma

taxa elevada por várias horas após o término do exercício.²³

As diferenças de gênero observadas nos efeitos do *timing* do exercício na perda de gordura são um aspeto intrigante e importante. Estas diferenças sugerem que podem existir interações hormonais circadianas específicas de cada sexo com o estímulo do exercício. Hormonas sexuais como o estrogénio e a testosterona, bem como outros hormônios metabólicos chave como o cortisol, a insulina e a hormona do crescimento (GH), todos exibem ritmos circadianos e desempenham papéis distintos no metabolismo das gorduras e na resposta ao exercício. É plausível que o exercício realizado em diferentes momentos do dia interaja de forma diferente com estes perfis hormonais circadianos específicos de cada sexo, resultando em desfechos distintos na utilização de substratos energéticos e, consequentemente, na perda de gordura. Isto implica que as recomendações de cronoexercício para a otimização da perda de gordura necessitam de ser personalizadas, não apenas considerando o tipo de exercício, mas também levando em conta o sexo do indivíduo.

4.2. Melhores Horários para Exercício para Promover Hipertrofia e Força Muscular

Para objetivos de hipertrofia (aumento da massa muscular) e ganho de força, o *timing* do exercício também parece ser um fator relevante, principalmente devido às flutuações circadianas no desempenho físico e na resposta hormonal.

Exercício Vespertino/Noturno (PM): Diversos estudos indicam que o desempenho muscular, incluindo força máxima, potência e endurance muscular, tende a atingir o seu pico no final da tarde ou início da noite.²⁰ Em mulheres, o exercício PM foi especificamente associado a maiores ganhos em força muscular na parte superior do corpo, potência e endurance.²⁰ Este pico de desempenho vespertino pode ser atribuído a uma combinação de fatores fisiológicos, como uma temperatura corporal central mais elevada (que pode melhorar a viscosidade muscular e a velocidade de condução nervosa), níveis hormonais potencialmente mais favoráveis (ex: rácio testosterona/cortisol) e maior ativação neuromuscular.

Treino de Resistência (TR): Independentemente do horário, o treino de resistência é o principal estímulo para a hipertrofia e o ganho de força. O TR induz um stresse mecânico e metabólico local nos músculos, o que desencadeia uma cascata de adaptações que levam ao aumento da síntese proteica e ao crescimento muscular.²² Como discutido anteriormente, o *timing* da ingestão de proteínas em relação à sessão de TR é crucial para otimizar estas adaptações anabólicas.¹¹

MRT (Metabolic Resistance Training): O MRT, ao combinar exercícios de resistência (frequentemente compostos e multiarticulares) com períodos de descanso curtos, não só promove o stresse metabólico conducente à perda de gordura, mas também pode ser eficaz para estimular a hipertrofia muscular, especialmente se o volume e a intensidade forem adequados.²³

A potencial superioridade do exercício vespertino para ganhos de força e hipertrofia pode ser explicada pela oportunidade de realizar treinos de maior volume e/ou intensidade, aproveitando o pico circadiano na capacidade de desempenho físico. Um treino mais intenso ou volumoso constitui, por si só, um estímulo hipertrófico mais potente. Se este período de maior capacidade de treino for combinado com um *timing* nutricional adequado – particularmente a ingestão de proteína de alta qualidade e, possivelmente, carboidratos, no período peri-exercício (antes, durante ou após o treino) – pode criar-se um efeito sinérgico ótimo para o anabolismo muscular. Desta forma, alinhar o momento em que o corpo está fisiologicamente "mais forte" ou "mais capaz" com o momento em que os nutrientes essenciais para a reparação e crescimento muscular estão disponíveis maximizaria os ganhos de massa magra. Indivíduos cujo foco principal é a hipertrofia muscular podem, assim, beneficiar do agendamento das suas sessões de treino de resistência mais exigentes para o final da tarde ou início da noite, assegurando simultaneamente um suporte nutricional adequado para potenciar a resposta adaptativa.

4.3. Considerações Específicas de Gênero no Cronoexercício

As investigações sobre cronoexercício têm revelado que os efeitos do *timing* da atividade física podem não ser uniformes entre homens e mulheres, sugerindo a necessidade de considerações específicas de género ao formular recomendações.

Conforme destacado anteriormente e com base nos achados de estudos como o de Arciero et al.²⁰, observam-se respostas diferenciais:

- **Mulheres:** O exercício realizado no **período da manhã (AM)** parece ser mais eficaz para a redução da gordura abdominal e para a diminuição da pressão arterial. Por outro lado, o exercício realizado no **período da tarde/noite (PM)** demonstrou potenciar de forma mais significativa o desempenho muscular, incluindo ganhos em força e endurance muscular na parte superior do corpo.
- **Homens:** O exercício realizado no **período da tarde/noite (PM)** foi associado a uma maior oxidação de gordura durante o exercício, bem como a uma redução da pressão arterial sistólica e da sensação de fadiga. Para os homens, neste estudo específico, as melhorias no desempenho físico geral ocorreram

independentemente do horário do treino.

Estas diferenças são clinicamente relevantes e sublinham a importância da personalização das prescrições de exercício, levando em conta não apenas os objetivos individuais e o tipo de exercício, mas também o sexo do praticante.

A pesquisa sobre as diferenças sexuais no campo do cronoexercício, embora crescente, ainda pode ser considerada incipiente. Os mecanismos exatos que subjazem a estas respostas diferenciais entre homens e mulheres não são totalmente compreendidos, embora se especule que interações complexas entre os ritmos circadianos dos hormônios sexuais (estrogênio, progesterona, testosterona), hormônios metabólicos (cortisol, insulina, hormona do crescimento), ritmos da temperatura corporal e fatores neuromusculares possam desempenhar um papel crucial.²⁰ A literatura geral sobre cronoexercício frequentemente não estratifica os resultados por sexo ou, quando o faz, pode ter amostras desiguais que limitam a robustez das conclusões. As razões fisiológicas precisas para estas respostas distintas necessitam de investigação mais aprofundada. Consequentemente, são necessários mais estudos bem desenhados, com amostras representativas de ambos os sexos e com controlo rigoroso de variáveis de confusão, para confirmar estes achados iniciais, elucidar os mecanismos subjacentes e, finalmente, permitir o desenvolvimento de recomendações de cronoexercício mais robustas, precisas e personalizadas para homens e mulheres.

5. Modelos Dietéticos sob uma Lente Cronobiológica

A eficácia de diferentes modelos dietéticos pode ser potenciada quando os seus princípios são alinhados com os conhecimentos da crononutrição. Analisaremos a Dieta Mediterrânea e o Jejum Intermitente/Alimentação com Restrição de Tempo sob esta perspetiva.

5.1. A Dieta Mediterrânea: Alinhando seus Princípios com a Crononutrição para Benefícios Ampliados

A Dieta Mediterrânea (DM) é um padrão alimentar tradicionalmente seguido nos países banhados pelo Mar Mediterrâneo. Caracteriza-se por um elevado consumo de alimentos de origem vegetal, como grãos integrais, frutas, vegetais, leguminosas e frutos secos; o azeite extra virgem como principal fonte de gordura; um consumo moderado de peixe, aves, laticínios (principalmente queijo e iogurte) e ovos; e um baixo consumo de carnes vermelhas e processadas, e doces.²⁴ Este padrão alimentar é reconhecido pelos seus inúmeros **benefícios para a saúde**, incluindo a melhoria da

sensibilidade à insulina, a redução da esteatose hepática (acumulação de gordura no fígado), a diminuição da inflamação sistêmica e a redução do risco de desenvolvimento de diversas doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e alguns tipos de cancro.³ Uma citação de ²⁴ afirma: "A dieta mediterrânea, rica em grãos integrais, frutas, vegetais, leguminosas e gorduras saudáveis, tem demonstrado resultados promissores na melhoria da sensibilidade à insulina."

Embora a DM seja intrinsecamente benéfica devido à sua composição nutricional, a aplicação dos **princípios da crononutrição** – como o *timing* das refeições e a definição de uma janela de alimentação – pode potencialmente ampliar os seus efeitos positivos. No entanto, a literatura científica ainda não detalhou extensivamente esta combinação específica para otimizar a perda de peso e o ganho de massa muscular em conjunto.²⁴

Um estudo relevante, o projeto CHRONO-NAFLD, investigou os efeitos da combinação de uma **DM hipocalórica com Alimentação com Restrição de Tempo (TRE)** em pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) e excesso de peso/obesidade.²⁶ Os participantes foram divididos em três grupos: um grupo de controlo seguindo a DM hipocalórica sem restrição de horário, e dois grupos TRE seguindo a DM hipocalórica dentro de uma janela de alimentação de 10 horas – um com TRE precoce (eTRE: refeições entre as 8h e as 18h) e outro com TRE tardio (ITRE: refeições entre as 12h e as 22h). Todos os grupos demonstraram reduções significativas no peso corporal. Notavelmente, o grupo que combinou a DM com **eTRE (TRE precoce)** apresentou melhorias adicionais no controlo glicémico, incluindo reduções na hemoglobina glicada (HbA1c) e na resistência à insulina.²⁶ Este achado, "A combinação de uma DM hipocalórica com um protocolo de alimentação com restrição de tempo precoce de 14:10 melhorou o controlo glicémico...", sugere um benefício sinérgico ao alinhar uma dieta de alta qualidade com um *timing* alimentar favorável.

No que diz respeito à **massa muscular**, o estudo CHRONO-NAFLD focou-se primariamente em desfechos cardiometabólicos e hepáticos, e não foram reportados achados específicos sobre alterações detalhadas na massa muscular ou na composição corporal para além da redução do peso e do IMC.²⁶ Outro estudo, embora não utilizando uma DM estrita, demonstrou que a eTRE (com uma janela de alimentação das 8h às 14h) combinada com treino de resistência resultou numa melhoria da perda de peso ao mesmo tempo que preservava a massa muscular em mulheres jovens (com uma ingestão proteica mínima de 1.2g/kg de peso corporal).¹⁴

A combinação de uma dieta de alta qualidade nutricional, como a Dieta Mediterrânea, com os princípios da eTRE (Alimentação com Restrição de Tempo precoce) pode oferecer uma estratégia particularmente potente. Esta abordagem otimiza tanto a **composição da dieta** (rica em fibras, antioxidantes, gorduras monoinsaturadas e polinsaturadas, e com propriedades anti-inflamatórias) quanto o **timing metabólico** (alinhando a ingestão de nutrientes com os períodos de maior sensibilidade à insulina e eficiência do gasto energético do organismo).²⁴ A DM, com o seu elevado teor de fibras, pode também promover uma maior saciedade, o que pode facilitar a adesão a uma janela de alimentação restrita. Os efeitos anti-inflamatórios intrínsecos da DM podem complementar os benefícios da TRE na redução da inflamação de baixo grau frequentemente associada à obesidade e a distúrbios metabólicos. Juntas, estas duas abordagens (DM + eTRE) abordam de forma sinérgica tanto o "o quê" quanto o "quando" da alimentação. Isto sugere que os profissionais de saúde poderiam recomendar a DM como uma base dietética sólida e, subsequentemente, introduzir os princípios da eTRE para otimizar os resultados metabólicos e de perda de peso, especialmente em populações com resistência à insulina, síndrome metabólica ou DHGNA. A questão específica da otimização da massa muscular neste contexto combinado (DM + eTRE) ainda carece de mais investigações diretas e detalhadas.

5.2. Jejum Intermitente (JI) e Alimentação com Restrição de Tempo (TRE)

O Jejum Intermitente (JI) é um termo abrangente que descreve padrões alimentares que alternam períodos de ingestão alimentar com períodos de jejum voluntário.¹⁹ A Alimentação com Restrição de Tempo (TRE) é uma forma popular de JI que se foca em consolidar toda a ingestão calórica diária dentro de uma janela de tempo específica e consistente, geralmente variando de 4 a 12 horas, seguida por um período de jejum nas horas restantes do dia (por exemplo, um protocolo 16:8 envolve 16 horas de jejum e uma janela de alimentação de 8 horas).¹³

Mecanismos Fisiológicos do JI/TRE:

Os benefícios metabólicos do JI/TRE são mediados por vários mecanismos fisiológicos:

- **Troca Metabólica (Metabolic Switching):** Após um período de jejum (tipicamente 10-14 horas, dependendo do indivíduo e das reservas de glicogénio hepático), o corpo esgota as suas reservas de glicogénio e começa a depender mais da oxidação de ácidos gordos e da produção de corpos cetónicos como fonte de energia. Esta "troca metabólica" da utilização predominante de glicose para a utilização de gorduras e cetonas é um dos mecanismos centrais propostos para os efeitos do JI.¹⁹
- **Sensibilidade à Insulina:** O JI/TRE tem demonstrado consistentemente melhorar a sensibilidade à insulina e a regulação da glicose sanguínea. Períodos regulares

de jejum podem reduzir os níveis basais de insulina e melhorar a resposta das células à insulina quando os alimentos são consumidos.¹³

- **Autofagia e Reparo Celular:** O jejum pode induzir a autofagia, um processo celular de "limpeza" e reciclagem de componentes celulares danificados ou disfuncionais. A autofagia é importante para a manutenção da saúde celular e tem sido implicada na longevidade e na prevenção de doenças.¹⁹
- **Expressão Gênica:** O JI/TRE pode modular a expressão de genes envolvidos nos ritmos circadianos, no metabolismo energético, na resposta ao stresse oxidativo e na inflamação, contribuindo para os seus efeitos benéficos.¹⁴

Benefícios para Perda de Peso e Saúde Metabólica:

Numerosos estudos e revisões sistemáticas indicam que o JI/TRE pode ser uma estratégia eficaz para a perda de peso e para a redução da gordura visceral.⁶ Para além da perda de peso, o JI/TRE tem sido associado a melhorias no perfil lipídico (redução de triglicérides e colesterol LDL, aumento do colesterol HDL), na pressão arterial e noutros marcadores de saúde cardiometabólica.¹⁹ Como resume 19: "O jejum intermitente representa uma intervenção dietética promissora com benefícios de saúde de amplo alcance, desde a gestão do peso até à melhoria da saúde metabólica e cognitiva."

TRE Precoce (eTRE) vs. TRE Tardio (ITRE):

Dentro dos protocolos de TRE, o timing da janela de alimentação parece ser crucial. A TRE precoce (eTRE), que envolve iniciar e terminar a janela de alimentação mais cedo no dia (por exemplo, das 8h às 14h, ou das 8h às 18h), tem demonstrado ser metabolicamente mais vantajosa em comparação com a TRE tardia (ITRE), onde a janela de alimentação é deslocada para mais tarde (por exemplo, das 12h às 18h, ou das 12h às 20h). Estudos comparativos indicam que a eTRE pode levar a uma maior perda de peso, melhor controlo da glicose, maior sensibilidade à insulina e outros benefícios metabólicos superiores aos da ITRE.¹¹ Por exemplo, 14 conclui: "A TRE precoce (8:00 AM–2:00 PM) parece ser mais benéfica do que a TRE tardia (12:00 PM–6:00 PM) para a gestão do peso quando combinada com TR [treino de resistência]..." Acredita-se que a superioridade da eTRE se deva a um melhor alinhamento da ingestão alimentar com os ritmos circadianos endógenos de eficiência metabólica, que são tipicamente mais elevados durante o período diurno.¹⁴

Considerações sobre Massa Muscular com JI/TRE:

Uma preocupação comum com dietas restritivas é a potencial perda de massa muscular. No entanto, a evidência sugere que a TRE, particularmente quando combinada com treino de resistência adequado e uma ingestão proteica suficiente dentro da janela de alimentação, pode ajudar a preservar ou mesmo aumentar ligeiramente a massa magra durante o processo de perda de peso.¹⁴ Contudo, é importante notar que alguns estudos em adultos jovens indicaram que práticas como pular o café da manhã (que pode ser visto como uma forma não estruturada de TRE) ou certos protocolos de TRE foram associados a menor massa muscular.³ Isto realça a importância não apenas da restrição da janela, mas também do timing específico dessa janela e da qualidade e quantidade da nutrição consumida dentro dela.

Riscos e Desvantagens do JI/TRE:

Apesar dos benefícios potenciais, o JI/TRE não está isento de riscos e desvantagens. Efeitos secundários comuns, especialmente no início, podem incluir fome, irritabilidade, fadiga e dores de cabeça. Existe um potencial para deficiências nutricionais se a dieta dentro da janela de alimentação não for bem planejada e equilibrada. Em indivíduos suscetíveis (por exemplo, diabéticos a tomar medicação hipoglicemiante), existe um risco de hipoglicemia. O JI/TRE não é recomendado para certas populações, incluindo mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e adolescentes em crescimento, idosos frágeis ou subnutridos, e indivíduos com historial de transtornos alimentares.¹⁹ Além disso, a maioria dos estudos sobre JI/TRE tem uma duração relativamente curta, e são necessários mais dados sobre a adesão e os efeitos na saúde a longo prazo.¹⁹

O sucesso da TRE na preservação da massa muscular durante a perda de peso parece depender criticamente da integração sinérgica de três fatores chave: (1) a própria TRE, que pode criar um ambiente metabólico favorável; (2) uma ingestão proteica adequada, tanto em quantidade total diária quanto na sua distribuição estratégica *dentro* da janela de alimentação, para fornecer os blocos de construção para a SPM; e (3) o estímulo anabólico proporcionado pelo treino de resistência regular, que sinaliza ao corpo para manter ou aumentar a massa muscular.¹⁴ A TRE por si só, sem atenção a estes outros dois componentes, não garante a preservação muscular. Portanto, ao recomendar TRE para perda de peso com o objetivo concomitante de manter ou melhorar a composição corporal (ou seja, preservar a massa magra), é imperativo que os profissionais de saúde enfatizem a importância da ingestão proteica otimizada e da inclusão de um programa de treino de resistência.

Adicionalmente, a maior eficácia da eTRE sobre a ITRE para diversos desfechos metabólicos reforça a importância fundamental do alinhamento da ingestão alimentar com o relógio biológico central (o NSQ), que, sincronizado principalmente pela luz, programa o corpo para um estado de maior atividade e eficiência no processamento de nutrientes durante as horas de luz do dia.¹ A eTRE capitaliza este período de maior prontidão metabólica, enquanto a ITRE estende a alimentação para um período em que o corpo está a transitar para um estado de menor eficiência metabólica e preparação para o repouso. Isto implica que a escolha do *timing* da janela de TRE não deve ser arbitrária; deve-se, sempre que possível, priorizar janelas que comecem e terminem mais cedo no dia para otimizar a sincronia circadiana e os benefícios metabólicos.

A tabela seguinte oferece uma comparação dos modelos dietéticos da Dieta Mediterrânea e do Jejum Intermitente/TRE sob uma perspetiva cronobiológica:

Tabela 2: Comparação de Modelos Dietéticos sob uma Perspetiva

Cronobiológica

Característica	Dieta Mediterrânea (DM)	Jejum Intermitente (JI) / Alimentação com Restrição de Tempo (TRE)
Princípios Fundamentais	Alta ingestão de vegetais, frutas, grãos integrais, leguminosas, frutos secos, azeite; moderada de peixe, aves; baixa de carnes vermelhas, doces. ²⁴	Alternância de períodos de alimentação e jejum. TRE: janela de alimentação diária consistente (ex: 8-12h). ¹³
Alinhamento com Crononutrição	Foco na qualidade dos alimentos. Pode ser combinada com <i>timing</i> de refeições (ex: DM + eTRE melhora controlo glicémico ²⁶).	Foco primário no <i>timing</i> (quando comer). eTRE alinha-se melhor com ritmos circadianos de eficiência metabólica. ¹⁴
Impacto Primário na Perda de Peso	Pode promover perda de peso devido à saciedade e densidade nutricional, especialmente se hipocalórica. ²⁴	Frequentemente eficaz para perda de peso, possivelmente por redução da ingestão calórica e melhorias metabólicas (ex: sensibilidade à insulina, troca metabólica). ¹⁹
Impacto Primário na Massa Muscular	Qualidade nutricional (proteínas de peixe, leguminosas) pode suportar músculo. Efeito direto da DM no músculo menos estudado que JI/TRE.	TRE com TR e proteína adequada pode preservar/aumentar massa magra durante perda de peso. ¹⁴ Alguns estudos indicam que pular o pequeno-almoço/TRE pode reduzir músculo em jovens se não bem planeado. ³
Vantagens	Bem estudada, benefícios comprovados para saúde cardiovascular e metabólica, palatável, sustentável a longo	Simplicidade (foco no <i>timing</i>), flexibilidade (vários protocolos), potenciais benefícios para longevidade

	prazo. ²⁴	(autofagia). ¹⁹
Desvantagens/Considerações	Pode ser mais cara ou requerer mais preparação. Benefícios podem ser atenuados se não houver controlo calórico para perda de peso.	Fome inicial, irritabilidade. Risco de deficiências se a dieta na janela for pobre. Não para todos (grávidas, transtornos alimentares, etc.). Dados de longo prazo limitados. ¹⁹
Evidência de Suporte Chave	24	14

6. Diretrizes Práticas e Recomendações

A tradução da ciência da cronobiologia e crononutrição em aconselhamento prático e acionável é essencial para que os indivíduos possam colher os benefícios desta abordagem. As recomendações devem ser personalizadas, mas alguns princípios gerais podem ser delineados.

6.1. Traduzindo a Ciência em Aconselhamento Acionável

Horário Ideal para Café da Manhã, Almoço e Jantar:

- **Café da Manhã:** É aconselhável consumir o café da manhã relativamente cedo após acordar, idealmente dentro de 1 a 2 horas. Por exemplo, para um indivíduo que dorme das 23h às 7h, um café da manhã entre as 8h e as 9h seria apropriado.¹² Dar prioridade a um café da manhã substancial, que contribua com uma porção significativa das calorias diárias, pode ser benéfico para a perda de peso e para um melhor controlo do apetite ao longo do dia.⁸ A prática de pular o café da manhã deve ser, em geral, evitada, pois tem sido associada a desfechos metabólicos menos favoráveis e, em alguns casos, a menor massa muscular.³
- **Almoço:** Alguns estudos sugerem que consumir o almoço mais cedo, preferencialmente antes das 15h, pode estar associado a uma maior eficácia na perda de peso.⁸
- **Jantar:** Recomenda-se consumir a última refeição do dia mais cedo, por exemplo, entre as 17h e as 19h.¹⁵ É particularmente importante evitar refeições volumosas, ou ricas em carboidratos e gorduras, tarde da noite, pois o metabolismo da glicose e dos lípidos é menos eficiente nesse período.⁴ Se, por contingência, for necessário comer mais tarde, deve-se optar por refeições mais leves e ricas em proteínas em vez de carboidratos ou gorduras pesadas.¹²

Estruturando Planos Alimentares Diários e Janelas de Alimentação:

- Para a maioria dos adultos, especialmente aqueles com objetivos de perda de peso ou melhoria da saúde metabólica, visar uma **janela de alimentação diária de 8 a 10 horas** é uma estratégia comum e eficaz (TRE).¹² Uma janela de 12 horas pode ser um ponto de partida mais fácil para alguns.
- Para **idosos com foco na preservação ou ganho de massa muscular**, uma janela de alimentação ligeiramente mais longa, em torno de 11 horas, com a última refeição potencialmente um pouco mais tardia, pode ser considerada, desde que outros parâmetros metabólicos sejam monitorizados e a qualidade da dieta seja mantida.³
- Independentemente da duração da janela, é aconselhável **concentrar a maior parte da ingestão calórica na primeira metade ou nos primeiros dois terços da janela de alimentação**, alinhando-se com os períodos de maior eficiência metabólica do corpo.

Integrando o Horário do Exercício com Estratégias Nutricionais:

- **Para Perda de Gordura:** Conforme discutido, as **mulheres** podem beneficiar mais de exercícios (especialmente aeróbicos ou HIIT) realizados no período da manhã. Os **homens**, por outro lado, podem apresentar maior oxidação de gordura com exercícios realizados à tarde ou início da noite.²⁰
- **Para Ganho de Massa Muscular:** O treino de resistência realizado à **tarde ou início da noite** pode coincidir com um pico no desempenho físico, permitindo treinos mais intensos ou volumosos.²⁰ É crucial consumir uma dose adequada de proteína (aproximadamente 20-40 gramas, dependendo do peso corporal, idade e intensidade do treino) logo após o treino de resistência para otimizar a SPM. Adicionalmente, uma dose de proteína antes de dormir pode ser benéfica para promover um balanço proteico muscular positivo durante a noite.³ A ingestão proteica total diária deve ser distribuída de forma relativamente uniforme ao longo da janela de alimentação.

Considerações para Cronotipos Individuais:

O cronotipo, ou a predisposição individual para ser mais ativo e alerta pela manhã ("cotovia") ou à noite ("coruja"), é um fator importante.

- Indivíduos com **cronotipo matutino** tendem a alinhar-se mais naturalmente com as recomendações de comer e exercitar-se mais cedo.
- Indivíduos com **cronotipo vespertino** podem enfrentar maiores desafios para adotar estes horários e têm um risco potencialmente maior de desalinhamento circadiano devido a pressões sociais e de trabalho que exigem horários mais matutinos.⁹ Para estes indivíduos, estratégias graduais para adiantar os horários

de sono e, conseqüentemente, os horários das refeições, podem ser necessárias.

- A avaliação do cronotipo pode ser feita através de questionários validados, como o **Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)** ²⁹, ou de forma mais simples, observando os horários preferidos de sono e vigília quando não há restrições externas.²⁹ Como salienta ²⁹, "Os horários ótimos de alimentação são provavelmente definidos, no entanto, pelos relógios biológicos e pelo cronotipo de um indivíduo."

Cálculos e Quantificações:

- **Janela de Alimentação:** É calculada como o tempo decorrido entre a primeira e a última ingestão calórica do dia.³ Para TRE, uma meta comum é de 8 a 10 horas. Exemplo: se a primeira refeição ocorre às 8h00, a última refeição para uma janela de 10 horas seria às 18h00.
- **Distribuição de Proteínas:** Para um adulto de 70 kg que visa uma ingestão de 1.5 g de proteína por kg de peso corporal (total de 105 g de proteína), esta quantidade pode ser distribuída, por exemplo, em três refeições principais de aproximadamente 35 g de proteína cada, ou em quatro refeições/snacks proteicos de cerca de 26 g cada, dentro da janela de alimentação.
- **Ponto Médio da Alimentação (Eating Midpoint):** Pode ser calculado como:
$$(([\text{Horário da última refeição}] - [\text{Horário da primeira refeição}]) / 2) + [\text{Horário da primeira refeição}]$$
³² Deslocar este ponto médio para mais cedo no dia é geralmente considerado benéfico para a saúde metabólica.
- **Nota sobre Cálculos:** É importante frisar que a literatura científica atual fornece mais princípios orientadores e faixas de referência do que fórmulas matemáticas precisas para calcular os *timings* ideais para cada indivíduo. Isto deve-se, em parte, à complexidade de medir com precisão o relógio biológico individual em larga escala (por exemplo, a avaliação do início da secreção de melatonina em luz fraca, DLMO, é laboriosa e dispendiosa ²⁹). As recomendações são, portanto, mais heurísticas, baseadas nos resultados de estudos populacionais e de intervenção, e devem ser adaptadas individualmente.

A aplicação prática bem-sucedida da crononutrição e do cronoexercício transcende a simples prescrição de horários. Requer uma abordagem que integre também aspectos comportamentais e de coaching. A adesão a longo prazo a novos horários de refeições e de exercício representa, frequentemente, o maior desafio, especialmente para indivíduos com cronotipos vespertinos ou aqueles cujos contextos sociais, familiares ou laborais favorecem ou impõem horários de alimentação e atividade mais tardios.⁷ As recomendações de crononutrição, como adiantar significativamente o horário do jantar ou restringir a janela de alimentação, podem colidir com rotinas

estabelecidas e preferências pessoais. Portanto, o sucesso destas intervenções depende não apenas do conhecimento dos princípios científicos, mas também da capacidade do indivíduo de implementar e sustentar estas mudanças no seu quotidiano. Os profissionais de saúde devem, por isso, empregar técnicas de modificação comportamental, auxiliar no estabelecimento de metas realistas e graduais, e ajudar os indivíduos a encontrar estratégias personalizadas que se encaixem nos seus estilos de vida e respeitem, na medida do possível, os seus cronotipos, em vez de impor um regime rígido e único. O uso de ferramentas como diários alimentares (para registo do *timing* das refeições), lembretes e aplicações móveis pode ser útil para aumentar a consciencialização, monitorizar o progresso e facilitar a adesão.²⁹

A tabela seguinte resume as principais recomendações baseadas em evidências para horários de refeições e exercícios:

Tabela 3: Recomendações Baseadas em Evidências para Horários de Refeições e Exercícios

Atividade	Horário/Janela Recomendada	Racional & Benefícios Chave (Peso/Músculo)	População/Contexto Específico	Evidência de Suporte Chave
Café da Manhã	Cedo após acordar (ex: 8-9h); substancial. Evitar pular.	Melhor controlo do apetite, menor IMC, pode apoiar massa muscular. ³	Geral	³
Almoço	Antes das 15h.	Associado a maior perda de peso em alguns estudos. ⁸	Indivíduos com objetivo de perda de peso	⁸
Jantar	Cedo (ex: 17-19h); evitar refeições tardias e pesadas.	Melhoria metabólica, perda de peso. ⁷	Geral	⁷

Janela de Alimentação (TRE)	8-10h (ou até 12h), preferencialmente eTRE (ex: 8h-18h ou mais cedo).	Perda de peso, melhoria da sensibilidade à insulina, controle glicêmico. ¹²	Geral; indivíduos com excesso de peso/obesidade, risco metabólico	12
Refeição Rica em Proteína (distribuição)	Distribuída uniformemente ao longo da janela de alimentação (ex: 20-40g por refeição).	Otimização da SPM, manutenção/ganho de massa muscular. ³	Idosos, indivíduos ativos/atletas	3
Proteína Pós-Exercício (Resistência)	Logo após o treino (ex: nos primeiros 30-60 min).	Potencia a SPM e recuperação muscular. ¹¹	Indivíduos que realizam treino de resistência	11
Proteína Pré-Sono	~30 min antes de dormir.	Aumenta SPM noturna, melhora balanço proteico. ³	Indivíduos com foco em maximizar massa muscular, idosos	3
Treino de Resistência	Tarde/início da noite (PM).	Pode coincidir com pico de desempenho, otimizando ganhos de força/hipertrofia. ²⁰	Indivíduos com foco em força/hipertrofia	20
Exercício Cardiovascular /HIIT (para perda de gordura)	Manhã (AM) para mulheres; Tarde/noite (PM) para homens.	Maior redução de gordura abdominal (mulheres AM); maior oxidação de gordura (homens PM). ²⁰	Específico por gênero	20

7. Análise Sistemática: Evidências Atuais, Lacunas e Perspectivas Futuras na

Crononutrição para Controle de Peso e Ganho Muscular

7.1. Sumário dos Principais Achados da Literatura Científica Atual

A investigação científica das últimas décadas solidificou a compreensão de que o timing da ingestão alimentar e da prática de exercício físico são moduladores significativos da saúde metabólica, da composição corporal e da função muscular. Os ritmos circadianos endógenos preparam o organismo para processar nutrientes e realizar atividade física de forma otimizada em diferentes momentos do ciclo de 24 horas.

Existe uma consistência considerável na literatura que recomenda concentrar a maior parte da ingestão calórica mais cedo no dia e evitar a alimentação noturna tardia para obter benefícios cardiometabólicos e facilitar a perda de peso.⁶ Esta abordagem alinha-se com os picos circadianos de sensibilidade à insulina e eficiência metabólica.

A Alimentação com Restrição de Tempo precoce (eTRE), onde a janela de alimentação é iniciada e terminada mais cedo, mostra-se particularmente promissora e, em alguns estudos, superior à TRE tardia (ITRE) para a melhoria de parâmetros metabólicos como o controle glicêmico e a sensibilidade à insulina, bem como para a gestão do peso.¹⁴

Para a saúde muscular, a evidência aponta para a importância de uma distribuição uniforme da ingestão proteica ao longo do dia, bem como para o timing estratégico da proteína em momentos chave, como o período pós-exercício e antes de dormir, para otimizar a síntese proteica muscular.³

O timing do exercício também demonstrou ter potencial para otimizar desfechos específicos, com respostas que podem diferir entre homens e mulheres. Por exemplo, o exercício matinal pode ser mais benéfico para a perda de gordura abdominal em mulheres, enquanto o exercício vespertino pode otimizar o desempenho muscular e a oxidação de gordura em homens.²⁰

Finalmente, a combinação de uma dieta de alta qualidade nutricional, como a Dieta Mediterrânea, com os princípios da crononutrição, como a eTRE, parece oferecer uma abordagem sinérgica para melhorar a saúde metabólica.²⁶

7.2. Forças e Limitações da Pesquisa Existente

O campo da crononutrição e do cronoexercício beneficia de um corpo crescente de evidências, que inclui estudos mecanicistas em modelos animais, estudos observacionais em humanos e, cada vez mais, ensaios clínicos de intervenção. A elucidação dos mecanismos moleculares subjacentes, envolvendo genes clock, hormônios e vias de sinalização celular, tem sido uma força motriz significativa.

No entanto, a pesquisa existente também apresenta várias limitações:

- **Duração e Tamanho da Amostra:** Muitos estudos de intervenção em humanos, especialmente os que testam protocolos de JI/TRE, tendem a ter amostras relativamente pequenas e uma duração curta (frequentemente algumas semanas a poucos meses).⁶ Isto limita a capacidade de tirar conclusões sobre os efeitos a

longo prazo e a sustentabilidade das intervenções.

- **Heterogeneidade Metodológica:** Existe uma considerável heterogeneidade nos desenhos dos estudos, nas definições operacionais dos parâmetros crononutricionais (por exemplo, o que constitui uma refeição "precoc" vs. "tardia", ou como se define a janela de alimentação) e nas metodologias de avaliação da ingestão alimentar e da atividade física.¹⁶ Esta variabilidade dificulta a comparação direta entre estudos e a realização de meta-análises robustas.
- **Controlo de Fatores de Confusão:** É intrinsecamente difícil controlar todos os potenciais fatores de confusão em estudos de estilo de vida, como a qualidade global da dieta (para além do *timing*), o gasto energético total, a qualidade e duração do sono, e os níveis de stress.
- **Erro de Relato:** Estudos que dependem de autorrelato para a ingestão alimentar (questionários, diários) estão sujeitos a erro de relato (sub-relato ou sobre-relato), o que pode enviesar os resultados, especialmente em relação à ingestão calórica total e à frequência de snacks.¹⁶
- **Falta de Estudos de Longo Prazo:** Particularmente para o JI/TRE, faltam estudos de longa duração que avaliem a adesão a longo prazo, a segurança e os efeitos na saúde cardiovascular e noutros desfechos crónicos ao longo de vários anos.¹⁹
- **Investigação Específica:** Existem relativamente poucos estudos que investigam diretamente a combinação de dietas específicas de alta qualidade (como a Dieta Mediterrânea) com princípios de crononutrição para desfechos específicos de massa e função muscular, especialmente em diferentes populações.²⁴

7.3. Áreas que Requerem Investigação Adicional

Para avançar o campo e traduzir as descobertas em diretrizes de saúde pública mais robustas e personalizadas, várias áreas requerem investigação adicional:

- **Estudos de Intervenção de Longo Prazo:** São necessários mais ensaios clínicos randomizados, bem controlados, com durações mais longas (idealmente 1 ano ou mais) e amostras maiores e mais diversificadas (incluindo diferentes faixas etárias, etnias, estados de saúde e cronotipos).
- **Padronização de Métricas:** É crucial desenvolver e adotar definições e métricas padronizadas para os comportamentos de crononutrição (janela de alimentação, *timing* da primeira/última refeição, frequência, etc.) para facilitar a comparabilidade entre estudos.²⁹
- **Interação Cronotipo-Genética-Dieta:** É necessária uma investigação mais aprofundada sobre a interação entre o cronotipo individual, polimorfismos genéticos em genes clock⁸ e a resposta metabólica e comportamental a

diferentes intervenções crononutricionais.

- **Populações Específicas:** São necessários estudos focados em populações específicas com necessidades particulares, como atletas (para otimização do desempenho e recuperação), idosos com sarcopenia (para preservação da massa e função muscular), trabalhadores por turnos (para mitigar os efeitos negativos do desalinhamento circadiano) e indivíduos com diferentes condições médicas.
- **Manutenção da Perda de Peso:** O impacto das estratégias de crononutrição na manutenção da perda de peso a longo prazo é uma área crítica que permanece subestudada.
- **Crononutrição e Massa Muscular:** São precisas mais pesquisas sobre a combinação de crononutrição com diferentes tipos de dietas (incluindo dietas hiperproteicas ou a Dieta Mediterrânea) para o ganho ou preservação da massa muscular, especialmente em contextos de restrição calórica, manutenção de peso ou em populações com risco de perda muscular.
- **Ferramentas de Avaliação Práticas:** O desenvolvimento e validação de ferramentas práticas, acessíveis e fiáveis para a avaliação do cronotipo individual e do *timing* alimentar em larga escala (possivelmente utilizando tecnologia wearable e aplicações móveis) são essenciais para a implementação da crononutrição na prática clínica e na saúde pública.²⁹

7.4. Observações Finais sobre o Potencial das Abordagens Cronobiológicas

A crononutrição e o cronoexercício representam uma fronteira científica excitante e promissora no âmbito da nutrição personalizada, da medicina do estilo de vida e da otimização da saúde humana. A crescente compreensão de como os nossos relógios biológicos internos interagem com os nossos comportamentos diários, como comer e exercitar-se, está a abrir novas avenidas para a prevenção e gestão de doenças crónicas e para a melhoria do bem-estar geral.

Considerar o "quando", para além do tradicional foco no "o quê" e "quanto", pode, de facto, otimizar as estratégias para a perda de peso sustentável, para o ganho e manutenção da massa magra e para a promoção da saúde metabólica ao longo da vida. No entanto, a implementação bem-sucedida destas abordagens requer uma perspetiva individualizada, que leve em consideração os objetivos específicos de cada pessoa, o seu cronotipo, sexo, idade, estado de saúde e o seu contexto de vida.

O campo da crononutrição está atualmente numa fase de transição dinâmica, evoluindo de descobertas mecanicistas fundamentais e estudos observacionais para o desenvolvimento e teste de intervenções clínicas mais robustas e aplicáveis. O

principal desafio futuro reside em traduzir a complexidade inerente à biologia circadiana em diretrizes que sejam não apenas cientificamente válidas, mas também práticas, personalizadas e sustentáveis para a população em geral e para os diversos grupos específicos que podem beneficiar destas abordagens. A próxima onda de investigação provavelmente focar-se-á em ensaios clínicos randomizados de maior dimensão e duração, no desenvolvimento de biomarcadores fiáveis de alinhamento ou desalinhamento circadiano, e na criação de ferramentas e algoritmos que possam fornecer recomendações de *timing* cada vez mais personalizadas, possivelmente integrando dados de dispositivos wearable, genética e outros parâmetros individuais. A integração da crononutrição com a saúde digital e a inteligência artificial afigura-se como uma perspectiva particularmente forte para o futuro.

Apesar das lacunas de conhecimento que ainda persistem e da necessidade de mais investigação, as evidências atuais já fornecem uma base sólida e convincente para começar a incorporar os princípios cronobiológicos nas recomendações de saúde e nutrição, com o potencial de melhorar significativamente os resultados de saúde a nível individual e populacional.

Referências citadas

1. Overview of Circadian Rhythms - PMC, acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6707128/>
2. Role of Chronobiology as a Transdisciplinary Field of Research: Its ..., acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5785655/>
3. The association between chrononutrition behaviors and muscle health among older adults, acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11166361/>
4. Chrono-Nutrition: Circadian Rhythm and Personalized Nutrition - PMC, acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9916946/>
5. Meal timing and its role in obesity and associated diseases - Frontiers, acessado em maio 18, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1359772/full>
6. Chrononutrition and Cardiometabolic Health: An Overview of Epidemiological Evidence and Key Future Research Directions - PubMed Central, acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11280377/>
7. Chrononutrition and Cardiometabolic Health: An Overview of Epidemiological Evidence and Key Future Research Directions - PubMed, acessado em maio 18, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39064774/>
8. Timing of Breakfast, Lunch, and Dinner. Effects on Obesity and ..., acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6893547/>
9. Chrononutrition—When We Eat Is of the Essence in Tackling Obesity - PMC, acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9739590/>

10. Is the timing of eating relevant for weight loss? - PubMed, acessado em maio 18, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39789963/>
11. Effects of Chrono-Exercise and Chrono-Nutrition on Muscle Health: Understanding the Molecular Mechanisms Activated by Timed Exercise and Consumption of Proteins and Carbohydrates - Oxford Academic, acessado em maio 18, 2025, <https://academic.oup.com/nutritionreviews/advance-article/doi/10.1093/nutrit/nua f007/8058742>
12. Chrononutrition: Does the Timing of Your Meals Matter? - Verywell Health, acessado em maio 18, 2025, <https://www.verywellhealth.com/timing-of-meals-chrononutrition-7098622>
13. Chrononutrition: Food Timing, Circadian Fasting, and the Body's Internal Clock, acessado em maio 18, 2025, <https://www.ifm.org/articles/chrononutrition-food-timing-circadian-fasting>
14. Early Time-Restricted Eating Improves Weight Loss While Preserving Muscle: An 8-Week Trial in Young Women - PubMed Central, acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11945196/>
15. WP Calorie Calculator Pro for Chronotype-Based Meal Timing, acessado em maio 18, 2025, <https://wpcaloriecalculator.com/blog/wp-calorie-calculator-pro-for-chronotype-based-meal-timing/>
16. Chrononutrition behaviors in relation to diet quality and obesity: do dietary assessment methods and energy intake misreporting matter? - PMC - PubMed Central, acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12036224/>
17. (PDF) Chrononutrition behaviors in relation to diet quality and obesity: do dietary assessment methods and energy intake misreporting matter? - ResearchGate, acessado em maio 18, 2025, https://www.researchgate.net/publication/391245929_Chrononutrition_behaviors_in_relation_to_diet_quality_and_obesity_do_dietary_assessment_methods_and_e_nergy_intake_misreporting_matter
18. Nutritional strategies for improving sarcopenia outcomes in older adults: A narrative review, acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11472304/>
19. (PDF) Intermittent Fasting: Weighing the Benefits and Drawbacks for ..., acessado em maio 18, 2025, https://www.researchgate.net/publication/387942218_Intermittent_Fasting_Weighing_the_Benefits_and_Drawbacks_for_Health_and_Longevity_-_A_Comprehensive_Literature_Review
20. Morning Exercise Reduces Abdominal Fat and Blood Pressure in ..., acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9194552/>
21. Morning and evening exercise - PMC, acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5481716/>
22. The role of resistance exercise-induced local metabolic stress in mediating systemic health and functional adaptations: could condensed training volume

unlock greater benefits beyond time efficiency? - Frontiers, acessado em maio 18, 2025,

<https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2025.1549609/full>

23. The effectiveness of metabolic resistance training versus traditional cardio on athletic performance: a systematic review and meta-analysis - Frontiers, acessado em maio 18, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2025.1551645/full>
24. Diet and physical exercise as key players to tackle ... - Frontiers, acessado em maio 18, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2024.1426551/full>
25. The effect of mediterranean diet and chrononutrition on sleep quality: a scoping review, acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11863802/>
26. Effects of a 12-Week Mediterranean-Type Time-Restricted Feeding ..., acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11950810/>
27. Intermittent Fasting: Weighing the Benefits and Drawbacks for Health and Longevity – A Comprehensive Literature Review | Quality in Sport, acessado em maio 18, 2025, <https://apcz.umk.pl/QS/article/view/57195>
28. Chrononutrition in the Prevention and Management of Metabolic Disorders: A Literature Review - PMC - PubMed Central, acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10935435/>
29. Advancing Chrononutrition for Cardiometabolic Health: A 2023 ..., acessado em maio 18, 2025, <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.124.039373>
30. The Role of the Chronotype in Developing an Excessive Body Weight and Its Complications—A Narrative Review - PMC - PubMed Central, acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11723089/>
31. Early Chronotype Favors Appetite and Reduced Later Day Caloric Intake Among Adults with Obesity - PubMed Central, acessado em maio 18, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11019895/>
32. Chronobiological perspectives: Association between meal timing and sleep quality - PLOS, acessado em maio 18, 2025, <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0308172>