



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

NATHÁLIA CAVALCANTI DE MORAIS ARAÚJO

**RESTRIÇÃO ENERGÉTICA E/OU RESTRIÇÃO TEMPORAL DO ALIMENTO
SOBRE AS CONDIÇÕES FISIO-METABÓLICAS E QUALIDADE DE VIDA EM
MULHERES CLIMATÉRICAS COM EXCESSO DE PESO: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

**RECIFE
2023**

NATHÁLIA CAVALCANTI DE MORAIS ARAÚJO

**RESTRIÇÃO ENERGÉTICA E/OU RESTRIÇÃO TEMPORAL DO ALIMENTO
SOBRE AS CONDIÇÕES FISIO-METABÓLICAS E QUALIDADE DE VIDA EM
MULHERES CLIMATÉRICAS COM EXCESSO DE PESO: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Nutrição.

Área de concentração: Bases experimentais da Nutrição

Orientadora: Prof. Dra. Elizabeth do Nascimento

Co-Orientadora: Prof. Dra. Silvia Alves da Silva

RECIFE
2023

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

M175p

Araújo, Nathália Cavalcanti de Morais.

Restrição energética e/ou restrição temporal do alimento sobre as condições fisiometabólicas e qualidade de vida em mulheres climatéricas com excesso de peso : um ensaio clínico randomizado / Nathália Cavalcanti de Morais Araújo. – 2023.

110 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientadora : Elizabeth do Nascimento.

Coorientadora : Silvia Alves da Silva.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Recife, 2023.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Climatério. 2. Obesidade. 3. Crononutrição. 4. Restrição Energética. 5. Qualidade de Vida. I. Nascimento, Elizabeth do (Orientadora). II. Silva, Silvia Alves da (Coorientadora). III. Título.

613

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2023-127)

NATHÁLIA CAVALCANTI DE MORAIS ARAÚJO

**RESTRIÇÃO ENERGÉTICA E/OU RESTRIÇÃO TEMPORAL DO ALIMENTO
SOBRE AS CONDIÇÕES FISIO-METABÓLICAS E QUALIDADE DE VIDA EM
MULHERES CLIMATÉRICAS COM EXCESSO DE PESO: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, na área de concentração de Bases Experimentais da Nutrição para obtenção do título de Doutora em Nutrição.
Aprovada em: 15/02/2023

Banca examinadora:

Dra. Poliana Coelho Cabral
Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Dra. Raquel Canuto
Doutora em Ciências Médicas: Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Dra. Eduíla Maria Couto Santos
Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Dra. Elizabeth do Nascimento
Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Dra. Isabele Rejane de Oliveira Maranhão Pureza
Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

RECIFE
2023

Dedico este trabalho a minha mãe, Lucinha, com todo o meu amor e gratidão, por tudo que fez por mim ao longo da vida. Desejo ter sido merecedora do esforço dedicado por minha mãe em todos os aspectos, especialmente quanto à minha formação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a condição privilegiada que tive de nascer em uma família com as condições e o discernimento de me dar a melhor formação possível.

Agradeço em especial ao amor da minha vida, minha mãe, que com sua força e firmeza, me ensinou a nunca desistir e que foi a única pessoa que me apoiou incondicionalmente desde o início da minha jornada na pós-graduação *strictu sensu*.

Agradeço aos meus pais Lúcia e Manoel por toda dedicação, amor, carinho, compreensão e confiança. Por terem feito de seus objetivos de vida formar duas mulheres (minha irmã Lorena e eu), independentes, emponderadas e estudadas. Por terem me ensinado que a minha principal meta na vida deve ser a excelência no que escolhi fazer como profissional e como pessoa. E, principalmente, por terem me ensinado que a educação era o bem mais precioso que eles podiam me prover. Pois o conhecimento é algo que é só meu, que ninguém pode tirar de mim.

Agradeço à minha irmã Lorena por todo amor e paciência.

Agradeço ao meu marido, Victor, meu companheiro de vida, pela paciência, amor, compreensão, amizade e parceria durante toda a minha jornada. Eu tenho muita sorte de ter encontrado alguém com tantos predicados para estar comigo apesar de tudo e acima de tudo, e, entender o quanto essa conquista é importante em minha vida e que toda a abdicção de muitos momentos ao longo desse período de seis anos (mestrado e doutorado) foi, e é essencial para eu “ser quem eu sou e estar onde estou”, parafraseando a grande Rita Lee e para a nossa família (eu, você e nosso filho canino Sansão).

Agradeço aos meus colegas de academia que enfrentaram junto comigo todas as dificuldades para alcançar nossos objetivos, em especial a minha parceira desde a graduação, Nathalia Melo que sempre esteve ao meu lado desde o início, passando por todas as dificuldades junto comigo e a Profa. Dr^a Eryka Alves, confidente e amiga de tantos pepinos ao longo dos nossos doutoramentos. Além dos amigos Dr Humberto Barbosa e a Vitória Felício com sua doçura e leveza.

Agradeço em especial a minha orientadora, Prof^a Dr^a Elizabeth do Nascimento, vulgo Prof^a Beth, por desde o início da minha jornada na pós-graduação ter me guiado como nenhuma outra pessoa nesse mundo poderia fazer. Por ter me ensinado a fazer

ciência; por toda a paciência; compreensão e acolhimento nos momentos difíceis; pela calma nos momentos necessários, como quando tive que modificar meu projeto três vezes em consequência do *lockdown* e dos atrasos nas pesquisas em virtude da pandemia de COVID-19; por ter puxado minhas orelhas quando necessário e por toda confiança depositada em mim. Serei eternamente grata por tudo, em especial por sempre ter me mostrado o quanto eu sou capaz. Se existe uma pessoa que tem vocação de ensinar, guiar e orientar, essa pessoa é Prof^a Beth.

Agradeço a minha coorientadora, Prof^a Dr^a Silvia Alves da Silva por ter aceitado entrar nesse desafio conosco. A senhora foi essencial, dada sua vasta experiência em pesquisas com humanos para que conseguíssemos fazer essa pesquisa acontecer. Muito obrigada por toda ajuda, paciência, segurança e calma que a Sr^a sempre me passou.

Agradeço a Andrea, Fernando e todos os colaboradores da PPGN e do departamento de Nutrição da UFPE pela disponibilidade de ajudar.

Agradeço a Júlia Acioli, Fabiane Oliveira e Raldney Miller, meus estagiários padrão ouro, que foram imprescindíveis para que a pesquisa desse certo, que viveram 3 meses intensos na preparação e no acompanhamento das voluntárias da pesquisa, que durante 10 semanas, diariamente computavam todas as refeições e horários de mais de 60 mulheres, que mesmo com toda a inexperiência da juventude conseguiram manejar as mais diversas situações e me deram todo o suporte para que eu conseguisse fazer a pesquisa acontecer.

Agradeço as participantes da pesquisa, mulheres maravilhosas e únicas. Com certeza, para sempre, lembrarei de todas com muito carinho e gratidão. O que essas mulheres fizeram foi único. Eu nunca pensei, nem em meus maiores devaneios que iria conseguir voluntárias tão comprometidas, que entenderam a importância de seguir o protocolo que lhes foi proposto, pois elas estavam “fazendo ciência”, que cientistas do mundo todo iriam se basear nos resultados do que elas fizessem para ajudar outras pessoas, que diziam de forma reiterada que tinham que fazer tudo certo para “não estragar e prejudicar a pesquisa de Nath”. Mulheres, por exemplo, que levavam suas marmitas e comiam no ônibus voltando para casa do trabalho para conseguir seguir o horário de alimentação imposto pelo protocolo experimental. Em um país onde a

ciência é tão preterida, ter pessoas com esse nível de consciência e comprometimento é uma dívida.

Agradeço a todos os membros do Grupo de Pesquisa Nutrição Experimental e Metabolismo por todo apoio, reuniões científicas, apresentação de artigos e seminários que me acrescentaram tanto como pesquisadora e professora.

Agradeço ao Prof. Dr. Pierre Castro, responsável pelo laboratório de Doenças Nutricionais e Metabólicas da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) por ter cedido toda a sua estrutura para a realização das análises laboratoriais desta pesquisa. Agradeço em especial ao pós-doutorando Dr. Daniel Gonçalves por ter executado todas as análises e por toda a ajuda prestada no decorrer da pesquisa.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por prover minha bolsa de estudos e taxa de bancada durante 3 anos do período da pós-graduação (processo nº 140180/2020-6).

RESUMO

As alterações fisiológicas inerentes ao climatério podem desencadear ou agravar quadros de sobrepeso/obesidade, dentre diversas outras disfunções na saúde. A restrição energética (RE) é, inequivocadamente, o pilar do emagrecimento. Porém, além da quantidade, o ajuste do ritmo biológico (circadiano) aos horários de alimentação tem se destacado nos desfechos de saúde, e despontado como estratégia no controle de alterações fisiológicas, metabólicas e comportamentais dos sistemas orgânicos. Dentre as estratégias, destaca-se a Restrição Temporal do Alimento (RTA) que consiste em determinar janelas temporais de jejum/alimentação. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar as repercussões da RTA (12h de jejum noturno) e/ou restrição energética na saúde de mulheres climatéricas com obesidade. A partir de um ensaio clínico randomizado cego, 57 mulheres adultas climatéricas com obesidade foram divididas em 2 grupos: Grupo Restrição Energética (RE)(n=30) e Grupo com RE e RTA (RERTA)(n=27) (alimentação de 7 às 19h), diariamente, durante 10 semanas. A mudança de peso e composição corporal basal foi utilizada na avaliação do desfecho primário entre os grupos; como desfechos secundários, parâmetros bioquímicos, sintomatologia do climatério e qualidade de vida (QV) foram avaliados intra e intergrupo. A análise dos dados intragrupo foi realizada através do teste “t” de Student pareado ou Wilcoxon com análise de homogeneidade de Levene e teste não pareado para avaliações intergrupo. As comparações das variáveis categóricas foram analisadas através do teste Qui-Quadrado de Pearson. Considerou-se nível de significância o $p < 0,05$ para todos os casos. Como desfechos primários, houve perda de peso do grupo RE – 5,56% ($p < 0,001$) e de RERTA – 6,13% ($p < 0,001$), mudanças na composição corporal (diminuição percentual (%) de gordura corporal: RE – 10,29% vs RERTA – 11,93% ($p < 0,001$), redução da gordura abdominal (perda % de circunferência de cintura (CC) (cm): RE - 12,13% vs RERTA – 12,18% ($p < 0,001$), porém sem diferença entre os grupos (RE x RERTA) (peso: $p = 0,22$; % de gordura: $p = 0,28$; CC: $p = 0,83$). A consistência de resultados se refletiu nos desfechos secundários: no grupo RERTA houve diminuição % da hemoglobina glicada de 5,16% ($p < 0,001$), glicemia média estimada (mg/dL) de 7,29% ($p < 0,001$) e do índice de aterogenicidade plasmática 21,62% ($p = 0,02$), porém não houve mudança significativa nesses parâmetros na análise intragrupo do RE. Destaca-se também a normalização do colesterol total (segundo recomendação da literatura) do RERTA. Houve mudança nos escores de QV em ambos os grupos (melhora % da QV: RE – 20,4% ($p < 0,001$) e

RERTA – 23,52% ($p < 0,001$)), porém sem diferença no resultado entre os grupos (RE x RERTA) ($p = 0,98$). Desta forma, conclui-se que a RTA (alimentação das 7 às 19h) associada a RE não teve efeitos superiores na melhora dos desfechos primários. Porém, a RTA + RE impactou positivamente no metabolismo glicídico e lipídico, repercutindo em menor risco cardiovascular.

Palavras-chave: climatério; obesidade; crononutrição; restrição energética; qualidade de vida

ABSTRACT

The physiological changes inherent to the climacteric can trigger or aggravate overweight/obesity, among several other health disorders. Energy restriction (ER) is unequivocally the pillar of weight loss. However, in addition to quantity, the adjustment of the biological rhythm (circadian) to feeding times has been highlighted in health outcomes, and emerged as a strategy for controlling physiological, metabolic and behavioral changes in organic systems. Among the strategies, Time-Restricted Eating (TRE) stands out, which consists of determining fasting/feeding time windows. Thus, the objective of this study was to evaluate the repercussions of TRE (12 hours of overnight fasting) and/or ER on the health of climacteric women with obesity. From a blinded randomized clinical trial, 57 adult climacteric women with obesity were divided into 2 groups: Energy Restriction Group (ER)(n=30) and Group with ER and TRE (ERTRE)(n=27) (eating window from 7am to 7pm), daily, for 10 weeks. Change in weight and body composition from baseline was used to assess the primary outcome between groups; as secondary outcomes, biochemical parameters, climacteric symptoms and quality of life (QoL) were evaluated within and between groups. Intragroup data analysis was performed using paired Student's t-test or Wilcoxon with Levene's homogeneity analysis and non-paired test for intergroup evaluations. Comparisons of categorical variables were analyzed using Pearson's chi-square test. A significance level of $p < 0.05$ was considered for all cases. As primary outcomes, there was weight loss in the ER group – 5.56% ($p < 0.001$) vs ERTRE – 6.13% ($p < 0.001$), changes in body composition (percentage decrease (%)) of body fat: ER – 10.29% vs ERTRE – 11.93% ($p < 0.001$), reduction in abdominal fat (loss % of waist circumference (WC) (cm): ER - 12.13% vs ERTRE – 12.18% ($p < 0.001$), but without difference between groups (ER x ERTRE) (weight: $p = 0.22$; % fat: $p = 0.28$; WC: $p = 0.83$). The consistency of results was reflected in the secondary outcomes: in the ERTRE group there was a decrease of 5.16% of glycated hemoglobin ($p < 0.001$), estimated mean glycemia (mg/dL) of 7.29% ($p < 0.001$) and of the plasma atherogenicity index 21.62 % ($p = 0.02$), but there was no significant change in these parameters in the intra-group analysis of the ER. Also noteworthy is the normalization of total cholesterol (according to the literature) of the ERTRE. There was a change in the QoL scores in both groups (% improvement in QoL: ER – 20.4% ($p < 0.001$) and ERTRE – 23.52% ($p < 0.001$)), but with no difference in the result between the groups (ER x ERTRE) ($p = 0.98$). Thus, it is concluded that the TRE (food from 7 am to 7 pm) associated with ER did not have

superior effects in improving the primary outcomes. However, TRE + ER had a positive impact on glucose and lipid metabolism, resulting in lower cardiovascular risk, and dinner time with a longer fasting interval had a positive impact on climacteric symptoms, proving to be a relevant strategy in clinical application.

Keywords: climacteric; obesity; chrononutrition; energy restriction; quality of life.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CC	Circunferência de cintura
COL	Colesterol total
CQ	Circunferência de quadril
DCNT	Doença crônica não-transmissível
DCV	Doença cardiovascular
DM2	Diabetes <i>melittus</i> tipo 2
FSH	Hormônio folículo-estimulante
RE	Restrição energética
RERTA	Restrição energética e restrição temporal do alimento
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDLc	<i>High-density lipoprotein cholesterol</i>
AIP	Índice de aterogenicidade plasmática
VAI	Índice de adiposidade visceral
IMC	Índice de massa corporal
FMI	Índice de massa gorda
JI	Jejum intermitente
LDLc	<i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
MEQ	Questionário De Matutividade-Vespertividade
MM/IMC	Massa magra relacionada ao IMC
MME	Massa muscular esquelética
NSQ	Núcleo Supraquiasmático
OMS	Organização mundial de saúde
ON	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
WHQ	Questionário de saúde da mulher de meia-idade
QV	Qualidade de vida
RCQ	Razão cintura-quadril
RCV	Risco cardiovascular
RI	Resistência à insulina
RTA	Restrição temporal do alimento

SM	Síndrome metabólica
TG	Triglicerídeos
VLDL	<i>Very low-density lipoprotein</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	Climatério e manifestações sistêmicas	20
2.2	Obesidade e composição corporal no climatério	21
2.3	Intervenção nutricional no climatério	26
2.4	Sistema circadiano	29
2.4.1	Ritmos Circadianos no climatério.....	30
2.4.2	Ritmos Circadianos e repercussões dos horários de alimentação.....	32
2.4.3	Ritmos Circadianos, jejum e Restrição Temporal do Alimento	36
3	HIPÓTESE.....	40
4	OBJETIVOS	41
4.1	Geral.....	41
4.2	Específicos.....	41
5	MÉTODOS.....	42
5.1	CrITÉrios de inclusão e exclusão	42
5.2	Recrutamento.....	43
5.3	Desenho experimental.....	43
5.4	Perfil glicídico, Lipídico e Enzimas Hepáticas	45
5.5	Cálculo do Índice de Aterogenicidade Plasmática (AIP).....	46
5.6	Questionário de saúde da mulher - <i>Women’s Health Questionnaire</i> (WHQ)	46
5.7	Questionário De Matutividade-Vespertividade De Horne & Ostberg (Morningness-Eveningness Questionnaire – MEQ).....	47
5.8	Avaliação de medidas corporais	47
5.9	Avaliação corporal por ultrassom	48
5.10	Índice de Adiposidade Visceral (VAI).....	49

5.11	Índice de Massa Gorda (FMI)	49
5.12	Cálculo da massa muscular esquelética	49
5.13	Cálculo da necessidade energética	50
5.14	Orientação nutricional e lista de porções e substituições	48
5.15	Taxa de adesão ao protocolo de pesquisa	52
5.16	Horário médio das refeições e período de jejum	52
5.17	Final do período experimental	52
5.18	Análise estatística e interpretação de dados	52
6	RESULTADOS	54
6.1	Caracterização da amostra	54
6.2	Antropometria e exames bioquímicos antes (basal)	54
	DESFECHOS.....	56
6.3	Taxa de adesão ao plano alimentar.....	56
6.4	Horário médio das refeições e período de jejum	56
6.5	Comparação antropométrica antes (basal) e depois (final)	56
6.6	Comparação das variáveis bioquímicas antes (basal) e depois (final)....	56
6.7	Qualidade de vida e sintomatologia climatérica	61
7	DISCUSSÃO.....	63
7.1	Composição corporal	63
7.2	Variáveis metabólicas	67
7.3	Qualidade de vida e sintomatologia climatérica	70
8	CONCLUSÕES.....	73
	REFERÊNCIAS	74
	APÊNDICE A – Panfleto virtual de recrutamento de voluntárias.....	86
	APÊNDICE B – Questionário on-line para recrutamento de voluntárias .	87
	APÊNDICE C – Livreto de orientações e plano alimentar para as voluntárias.....	89

APÊNDICE D – Lista de grupos e substitutos alimentares	94
APÊNDICE E – Pasta personalizada.....	95
APÊNDICE F – E-books com receitas	96
ANEXO A – Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa – centro de ciências da saúde - UFPE	102
ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido	103
ANEXO C – Questionário da saúde da mulher (WHQ)	105
ANEXO D - Questionário de matutividade-vespertinidade (MEQ)	107

1 INTRODUÇÃO

O climatério é a fase da vida da mulher que marca a transição entre a vida adulta e a senescência, abrangendo o período dos 40 aos 65 anos de idade, durante o qual, acontece a menopausa; caracterizada pela cessação da atividade ovariana (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). A falência ovariana se dá primordialmente pela queda do estrogênio. Essas e outras alterações fisiológicas inerentes a esta fase da vida levam a mudanças em diversos sistemas orgânicos. Dentre as mudanças destacam-se as dislipidemias, os distúrbios no metabolismo da glicose, os distúrbios do sono, alterações circadianas, a piora na qualidade de vida (QV) e o aumento de massa gorda com redistribuição de gordura corporal do padrão ginóide para o andróide e aumento de peso corporal em geral com risco de instalação da obesidade. Esse aumento de peso acontece em 60% das mulheres nesta fase. (PINES, 2016; KHANDELWAL, 2019; (CHEDRAUI e PÉREZ-LÓPEZ, 2019).

A obesidade vem crescendo com força ao longo do século XXI. Estima-se que em 2025, 21% das mulheres do mundo serão obesas (DI CESARE *et al*, 2016). No Brasil, o último inquérito de saúde populacional estimou que 55% das mulheres adultas estão acima do peso e, destas, 22,6% têm obesidade (BRASIL, 2021). O tratamento da obesidade é multidisciplinar e inclui mudanças no estilo de vida, a exemplo das mudanças dietéticas, como primeira opção (KHANDELWAL, 2019). Um balanço energético negativo é a estratégia mais apropriada para a perda de peso corporal, e, um dos grandes limitadores do sucesso de qualquer intervenção dietética é a adesão do paciente ao tratamento (PAGOTO e APPELHANS, 2013). Sendo assim, investigações com diferentes abordagens dietéticas que podem facilitar a adesão do paciente à dieta, é um campo de estudo fértil.

Uma recente revisão de literatura reportou que, tanto em ensaios pré-clínicos quanto em ensaios clínicos, o jejum intermitente (JI) é capaz de prover muitos benefícios em diversas situações, quais sejam: obesidade, *diabetes mellitus* (DM), doenças cardiovasculares (DCVs), cânceres e desordens neurológicas. Diante dos diversos protocolos de JI, a restrição temporal do alimento (RTA), nos últimos anos, ganhou interesse científico. Esta abordagem propõe instituir períodos de jejum a partir de 12h diárias, seguidos de um período de alimentação que pode ser *ad libitum* ou associado à restrição energética (RE) (CABO e MATSON, 2019).

Estudos conduzidos em humanos utilizando RTA observaram uma diminuição de peso corporal e melhora de parâmetros cardiometabólicos, como redução de

ácidos graxos livres (AGLs), triglicerídeos (TG) e colesterol (COL), além de menor leptinemia e glicemia (GIL e PANDA, 2015; SUTTON *et al*, 2015; GABEL *et al*, 2018; JAMSHED *et al*, 2019; WILKINSON *et al*, 2020). Esses desfechos mostram-se mais pronunciados quando o jejum é predominante no período noturno. Já é bem documentado que comer tarde da noite está associado a características de risco cardiometabólico, comportamentos obesogênicos e perda de peso prejudicada (MCHILL *et al*, 2017; GU *et al*, 2020; DASHTI *et al*, 2021). O mecanismo molecular que liga a alimentação tardia a resultados adversos à saúde é provavelmente multifatorial e pode ser parcialmente atribuído à sua contribuição para o desalinhamento circadiano, um estado em que os ciclos ambientais e comportamentais estão fora de sincronia com o sistema circadiano endógeno (WEHRENS *et al*, 2017).

Porém, apesar dos benefícios relatados na literatura acerca dos horários de alimentação e jejum, estudos envolvendo RTA utilizam populações muito heterogêneas e normalmente não apresentam um grupo controle com RE semelhante entre os grupos. Este fato torna difícil determinar se os efeitos benéficos são devido a perda de peso ou ao jejum instituído (SUTTON *et al*, 2015; JAMSHED *et al*, 2019).

Em adição, durante o climatério acontece uma perda de coordenação circadiana na mulher, e esse desajuste se agrava na presença de obesidade. A alimentação funciona como regulador do sistema circadiano. Então, o ajuste dos horários de alimentação, respeitando os ciclos circadianos, pode trazer benefícios importantes para esse grupo (HERNANDEZ-MORANTE *et al*, 2011; PINES, 2016).

Para mais, carece na literatura estudos anteriores em humanos mostrando os efeitos da RTA em mulheres com excesso de peso na fase do climatério. Porém, um estudo experimental em ratas *Wistar* obesas menopausadas submetidas a jejum de 12h na fase inativa, mostrou importante melhora de diversos parâmetros fisiometabólicos após a intervenção (CHUNG *et al*, 2016).

Portanto, as lacunas e incertezas supracitadas suportam a realização do presente estudo no contexto de sua originalidade e de sua contribuição científica. Desta forma, o estudo pretendeu elucidar a seguinte questão: A RTA de 12h aplicada a mulheres em idade de climatério, com excesso de peso e alimentação com restrição energética propicia benefícios adicionais sobre a composição corporal, parâmetros metabólicos e qualidade de vida?

Diante do exposto, a pesquisa teve como objetivo primário avaliar os efeitos da RTA de 12h (jejum noturno) diárias durante 10 semanas sobre a composição corporal e os parâmetros glicêmicos e lipêmicos em mulheres em idade de climatério com obesidade submetidas a dietas com os mesmos déficits energéticos. A qualidade de vida e a sintomatologia climatérica também foram medidos como desfechos secundários. Os resultados do estudo fornecem uma contribuição para o conhecimento em nutrição a partir de uma intervenção não invasiva, com plausíveis contribuições para o controle do sobrepeso/obesidade e suas comorbidades.

Este estudo também contribui para o crescimento de uma emergente área de pesquisa que une a cronobiologia e a nutrição, a crononutrição. Esta área segue despontando atenção em nível nacional e mundial em função da sua relevância no entendimento e modulação do funcionamento celular e suas repercussões na saúde metabólica e qualidade de vida dos indivíduos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Climatério e manifestações sistêmicas

O climatério é a fase da vida da mulher em que ocorre a transição do período reprodutivo para o período não reprodutivo. O período climatérico é caracterizado por uma diminuição da atividade ovariana, que se dá primordialmente pela queda de estrogênio; resultando em declínio na provável fertilidade e a ocorrência de vários sintomas, juntamente com intervalos irregulares da menstruação. Neste período ocorre a menopausa, definida como a interrupção permanente da menstruação e reconhecida após 12 meses de amenorreia, que ocorre como resultado da cessação da atividade ovariana (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Este período abrange parte da pré-menopausa e os períodos de perimenopausa e pós-menopausa, até a senescência.

A transição para a menopausa está associada a diversas alterações sistêmicas, quais sejam: alterações hormonais (diminuição dos níveis de estrogênio, progesterona e aumento das gonadotrofinas hipofisárias); modificações funcionais (disfunções menstruais, manifestações neurogênicas e psicogênicas); modificações morfológicas (manifestações sexuais, mamária e urogenitais; visão; dentes) e outras alterações em sistemas hormônio-dependentes, como o cardiovascular e os ossos. Essas mudanças repercutem na saúde geral da mulher, podendo alterar sua autoestima e QV, e na longevidade (BRASIL, 2016).

Todas essas alterações fisiológicas inerentes ao climatério, podem levar a piora da qualidade de vida (QV) da mulher (LEMOS et al, 2022). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a QV constitui indicador importante no prognóstico e curso de doenças crônicas, em diferentes dimensões. A QV é definida como a percepção subjetiva do indivíduo em relação a sua posição na vida, em relação aos seus objetivos, padrões, preocupações e expectativas, no contexto da cultura e sistema de valores na qual está inserido (OMS, 2011). A mensuração da QV faz-se cada vez mais importante, auxiliando na prática clínica, principalmente quando se considera o contexto dos impactos do climatério na redução da QV em mulheres (LEMOS *et al*, 2022). O impacto das mudanças do período do climatério na QV das mulheres está ligado à sintomatologia climatérica. Muitos dos sintomas apresentados são influenciados por fatores modificáveis, e, o controle dos sintomas por mudanças de estilo de vida, o que pode incluir qualidade da alimentação e redução de peso ou

gordura corporal, faz-se necessário para a manutenção da QV (ASSUNÇÃO *et al*, 2017).

Além destas, outras mudanças fisiológicas hormonais associadas às mudanças no gasto energético e na ingestão alimentar promovem balanço energético positivo, levando ao ganho de peso e à obesidade. Esse ganho de peso acontece concomitante ao aumento da massa gorda e, em especial, da deposição de gordura abdominal, o que contribui para o risco cardiometabólico.

2.2 Obesidade e Composição corporal no climatério

A obesidade global (“Globesidade”, termo cunhado pela OMS) (2021) figura como um problema de saúde pública tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos e tem aumentado substancialmente nas últimas 4 décadas. O crescimento econômico, a modernização, a urbanização e a globalização do mercado alimentício são as principais forças motrizes desta pandemia (SWINBURN *et al*, 2017).

No entanto, a obesidade tem aumentado bastante nos países em desenvolvimento que adotaram um padrão de dieta ocidentalizada (com aumento do consumo de alimentos de baixo custo, de alta densidade energética, pobre em nutrientes, ricos em açúcares e gorduras saturadas) acrescido de diminuição da atividade física. Por esses e outros fatores é que 62% da população com obesidade no mundo, está nos países em desenvolvimento, acarretando inadequado estado nutricional, risco de doenças metabólicas e demanda de altos custos nos serviços de saúde do país (GLOBAL OBESITY OBSERVATORY, 2016). As últimas estimativas mostram que 2/3 das mulheres na faixa etária de 40 a 60 anos de idade, estão com excesso de peso ou obesidade (CHELMOW *et al*, 2022).

Um dos índices mais utilizados para diagnóstico do estado nutricional é o Índice de Massa Corpórea (IMC). O IMC é calculado em função da razão entre o peso em quilogramas (Kg) e a estatura em metros² (m²), classificando o estado nutricional por faixas desde o baixo peso até a obesidade. O sobrepeso é caracterizado pelo IMC entre 25 e 29,9 Kg/m² e a obesidade ocorre quando o IMC é igual ou superior a 30 Kg/m² (BRASIL, 2017), ou ainda, no caso das mulheres, quando seu percentual de gordura está acima de 35% (ROMERO-CORRAL *et al*, 2008) e circunferência de

cintura está acima dos 88 centímetros de largura (característica da obesidade central) (WHI, 2012).

A obesidade é uma doença crônica condicionada por fatores como os genéticos, endócrinos e ambientais. De forma clássica, a obesidade se origina do distúrbio entre a ingestão e o gasto de energia. A energia em excesso se acumula nos adipócitos causando o seu aumento de tamanho e/ou de número, o que resulta em aumento das concentrações de triglicerídeos (BRAY, 2004; GRUNDY, 2004; STEIN; COLDITZ, 2004). Algumas alterações coexistem comumente em indivíduos obesos, tais como, por exemplo: hiperglicemia, hiperlipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS). A adiposidade leva ao desenvolvimento simultâneo dessas alterações funcionais.

O tecido adiposo é um órgão dinâmico, que secreta vários fatores proteicos com ação hormonal denominados adipocinas. Estas adipocinas, em sua grande maioria, estão relacionadas, direta ou indiretamente, a processos que contribuem na instalação de doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs). As doenças associadas à obesidade são responsáveis pelas principais causas de morte no Brasil e no mundo (IBGE, 2019; OMS, 2019). A obesidade e suas comorbidades atingem todas as faixas etárias, porém mulheres climatéricas apresentam alta prevalência de sobrepeso e obesidade, pois mais de 60% desse grupo apresenta ganho de peso nesta fase da vida, além disso, pode haver um aumento de 20% na gordura corporal (DUBNOV; BRZEZINSKI; BERRY, 2003), com constante aumento da razão cintura-quadril (RCQ) (MATTHEWS *et al*, 2001).

O depósito de gordura visceral em mulheres pré-menopausa é menor do que o dos homens. Com a progressão do climatério, o tecido adiposo se redistribui de áreas tipicamente de obesidade ginoide (coxas, quadris e nádegas) para a região abdominal (PEPPA *et al*, 2013). Esta remodelação anatômica aumenta o risco de desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares em mulheres na idade do climatério em conjunto com as mudanças fisiológicas, quais sejam: mudanças no peso e na composição corporal; e mudanças na saúde cardiometabólica (CHEDRAUY, 2018).

Em média, as mulheres ganham de 2 a 3 Kg durante o climatério (SOULES *et al*, 2001; SHIFREN *et al*, 2014), porém há uma individualidade substancial neste dado. O ganho de peso e, em especial, o aumento de gordura abdominal é associado ao

aumento nos sintomas vasomotores (fogachos e suor noturno) (THURSTON *et al*, 2009), assim como, ocorrência de insônia, aumento da fadiga e diminuição da QV (JONES e SUTTON, 2008). Algumas mulheres podem não apresentar ganho de peso, porém as mudanças na composição corporal ocorrem (aumento de massa gorda, diminuição de massa muscular e diminuição da densidade mineral óssea) (GUTHRIE *et al*, 2004).

Estudos em roedoras que foram submetidas a retirada dos ovários (ooforectomia) para mimetizar a menopausa, apresentaram aumento de 20% na ingestão energética, diminuição dos níveis de atividade locomotora espontânea, diminuição da taxa metabólica basal e do gasto energético (COOKE e NAAZ, 2004; WOHLERS e SPANGENBURG, 2010; STTUBINS *et al*, 2012). Estas mudanças ocorrem pela queda dos níveis de estrogênios, que são produzidos principalmente nos ovários e, mais recentemente, do FSH (que estimula a secreção do estrogênio). Em camundongas, mimetizando estado de perimenopausa (caracterizado por estrogênio estável e FSH aumentado), foi observado que o bloqueio de FSH apresentou efeito antiobesidade, especificamente na região central, mas sem alterações nas taxas de glicose e lipídios plasmáticos, o que denota a necessidade de mais estudos que esclareçam não somente o papel do estrogênio sobre a gordura visceral, como também o do FSH (LIU *et al*, 2016).

Em estudos observacionais em humanos foi evidenciado o ganho de peso e diminuição de massa magra durante o climatério. O *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN) (2019), trouxe evidências robustas que o ganho de peso, aumento de gordura e diminuição de massa magra acontecem durante o climatério e vão se acentuando à medida que a menopausa se aproxima e se estabiliza nos anos subsequentes (período pós-menopausa). O estudo longitudinal *Healthy Transitions* (2008) mostrou que durante o climatério pode haver uma diminuição no gasto energético do ciclo 24h e/ou no gasto energético durante o sono. Além disso, o SWAN (2019) mostrou uma queda da densidade mineral óssea neste período. O conjunto de alterações mencionadas favorece o aumento do risco cardiometabólico.

A *Women's Health Initiative* (WHI) (2019) demonstrou que a obesidade central é prejudicial à saúde metabólica independente do ganho de peso, pois mulheres eutróficas (IMC entre 18,5 e 24,9 Kg/m²) com CC > 88 cm tem risco de mortalidade similar a mulheres com IMC elevado e obesidade central. Desta forma, a distribuição

de gordura parece se sobrepor a classificação do IMC, como determinante independente do risco cardiometabólico durante o climatério.

Mudanças nos hormônios reprodutivos e na composição corporal ao longo do climatério estão associados ao aumento do risco para doenças cardiovasculares (DCVs) e outras relacionadas ao metabolismo. Em decorrência das mudanças no risco cardiometabólico (desenvolvimento de doenças tais quais obesidade, HAS e DM2), alguns pesquisadores têm sugerido que a obesidade em mulheres pode ser mais apropriadamente diagnosticada quando o IMC for $> 25 \text{ Kg/m}^2$ (ao invés de 30 Kg/m^2) nesta fase da vida (BLEW *et al*, 2002; BANACK *et al*, 2018).

Evidências científicas apontam para um progressivo aumento do risco de desenvolvimento de Síndrome Metabólica (SM) ao longo do climatério. Esse risco aumentado se dá mais pela piora do perfil lipídico do que pelas mudanças deletérias no metabolismo de glicose (JANSSEN *et al*, 2008). Porém, o aumento do IMC e da gordura central está fortemente associado a resistência à insulina (RI) e, conseqüentemente, há aumento do risco de DM2 e DCVs (SITES *et al*, 2000). Portanto, o aumento da gordura abdominal observada ao longo do climatério pode culminar com a piora do metabolismo glicídico (MARLATT *et al*, 2020).

Não obstante, a gordura abdominal também está associada a piora do perfil lipídico. O tecido adiposo visceral é mais lipolítico, e a liberação de ácidos graxos livres (AGLs) em sua maioria é drenado para o tecido hepático, favorecendo a síntese de triacilglicerol e secreção de lipoproteínas de muito baixa densidade, a *very low-density lipoprotein* (VLDLc) (SHEPPERD, 2017).

De acordo com a literatura, as dislipidemias se desenvolvem de 10 a 15 anos mais tarde em mulheres do que em homens. Isto se dá pelo efeito protetor dos hormônios ovarianos. No estudo SWAN (2019), as mulheres climatéricas tiveram um aumento de colesterol total (COL) e de *low-density lipoprotein cholesterol* (LDLc). O aumento de LDLc foi associado a maior risco de agregação plaquetária em análises de acompanhamento *a posteriori*. Igualmente encontrado neste grupo são as concentrações elevadas de triglicerídeos (TG), o que contribui para o processo aterosclerótico. Porém, em contraste com estudos epidemiológicos que mostram o efeito cardioprotetor do *high-density lipoprotein cholesterol* (HDLc), um número crescente de estudos tem reportado que o HDLc alto durante esta fase, é um fator de RCV (EL KHOUDARY *et al*, 2017).

E este fator se torna mais relevante na presença de dieta aterogênica. As partículas de HDLc são heterogêneas e têm funcionalidades distintas. Dependendo do seu tamanho, a partícula de HDLc pode ter características cardioprotetoras ou aterogênicas. A aterogenicidade do HDLc é determinada pela composição genética e por fatores ambientais. Em roedores, uma dieta aterogênica pode mudar o tamanho do HDLc ou tornar essa partícula disfuncional (NAVAB *et al*, 2009). Um estado inflamatório constante (como a obesidade) pode converter também o tamanho da partícula. Além disso, há uma relação proporcional entre o HDLc e o aumento do espessamento de vasos em mulheres climatéricas (FAN *et al*, 2017).

Esta relação pode ser explicada pela queda de estrogênio que deixa a vasculatura vulnerável a fatores de RCV, como os lipídios circulantes (KEIDAR *et al*, 2009). Assim, não só as mulheres estão em maior RCV à medida que o estrogênio diminui, elas estão expostas a perfis lipídicos circulantes mais pobres, o que pode elevar o RCV (WOODARD *et al*, 2011). E este fator se torna mais relevante na presença de dieta aterogênica (EL KHOUDARY *et al*, 2017). Contudo, há inconsistências e controvérsias de achados entre a relação HDLc e RCV em mulheres nesta fase da vida, de modo que futuros estudos adicionais e longitudinais são necessários para investigar os efeitos do HDLc nas DCVs durante o climatério.

O envelhecimento está associado a disfunções vasculares com enrijecimento arterial e dificuldade de relaxamento. O endotélio vascular é uma camada unicelular que reveste a parede das artérias e vai se tornando disfuncional com o envelhecimento, devido, em parte a redução da disponibilidade de óxido nítrico (ON), que pode ser secundária ao aumento do estresse oxidativo e/ou da inflamação. Estresse oxidativo é caracterizado pela produção de espécies reativas de oxigênio que "expulsam" o ON e conseqüentemente, prejudicam a função endotelial com aumento do enrijecimento arterial elástico. Ambos, a inflamação vascular e o aumento das espécies reativas de oxigênio também diminuem a síntese de ON, dificultando a biodisponibilidade de ON, levando a declínio na função endotelial e piora do enrijecimento arterial (MOREAU, 2018).

Em mulheres, a função endotelial parece estar preservada até o início do climatério. A partir deste período, a função vascular deteriora progressivamente, possivelmente devido a mudança no balanço redox e no *status* inflamatório. Em mulheres pós-menopausa, a perda dos efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios do estrogênio, são ligados a condição pró-oxidante e de inflamação sistêmica de baixo

grau (WEINER *et al*, 1994). A função endotelial é preservada em mulheres ≤ 40 anos e diminui 0,21% por ano a partir dos 40 anos de idade. E, a partir dos 50 anos de idade, a função endotelial piora 0,49% por ano (CELERMAJER *et al*, 1994).

A disfunção endotelial e o enrijecimento arterial também são prognósticos para HAS em mulheres pós-menopausa (ROSSI *et al*, 2008). A idade é um fator de risco para a hipertensão, uma vez que mulheres têm aumento de pressão arterial (PA) com o aumento da idade ao longo da vida. Portanto, assim como a disfunção endotelial, o aumento da PA é maior ao longo do climatério (YANES e RECKELHOFF, 2008). Os mecanismos que permeiam o aumento da PA são multifatoriais, porém o aumento de peso e de síndrome metabólica (SM) influenciam no surgimento de HAS e na resposta a tratamentos anti-hipertensivos tradicionais.

Concomitante a mudança na composição corporal, a disfunção vascular pode contribuir para alterações fisiopatológicas cardíacas, aumentando o RCV. O enrijecimento endotelial de grandes artérias pode levar a aumento da pressão sistólica e da impedância aórtica, resultando em sobrecarga ventricular esquerda (ventrículo responsável por ejetar sangue arterial do coração para o corpo) (LAKATTA e LEVY, 2003).

Estas mudanças podem levar a hipertrofia ventricular, preenchimento diastólico alterado e diminuição da reserva diastólica ventricular (LAKATTA e LEVY, 2003). Estudos em animais suportam que o estrogênio tem papel na hipertrofia ventricular induzida pela sobrecarga pressórica (VAN EICKELS *et al*, 2001; PATTEN *et al*, 2008). Além disso, quando comparadas com homens, as mulheres têm aumento da massa ventricular esquerda à medida que envelhecem, e desta forma, tem aumento de disfunção diastólica (LIEB *et al*, 2009). Por conseguinte, mulheres apresentam aumento do risco de DCVs durante o período climatérico e devem ser monitoradas e orientadas para dirimir estes riscos. Collins *et al* (2016), sugerem que o climatério representa um ponto ideal da vida para avaliar a saúde e os riscos cardiometabólicos e considerar o início de intervenções no estilo de vida que levem a diminuição destes riscos e melhora na QV deste grupo.

2.3 Intervenção nutricional no climatério

Intervenções de mudança de estilo de vida em grupos de alto risco são o primeiro passo para a prevenção da obesidade e comorbidades associadas. Mulheres

em fases biológicas de transição precisam ser educadas sobre a prevenção dos riscos da obesidade. Um estudo observacional de longo-prazo com 5145 pacientes com sobrepeso ou obesidade, acompanhado por 9,6 anos mostrou que mesmo uma perda modesta $\geq 5\%$ do peso inicial pode reduzir a incidência de doenças e/ou melhorar os fatores de risco metabólico através de mudanças intensivas do estilo de vida. No estudo multiétnico de aterosclerose (LOOK AHEAD RESEARCH GROUP, 2013), quase metade dos participantes obesos metabolicamente saudáveis desenvolveram SM ao longo de 12,2 anos de acompanhamento. Sendo assim, obesos metabolicamente saudáveis ou não devem priorizar o tratamento da obesidade através de mudanças no estilo de vida.

As mudanças no estilo de vida são um tratamento não-farmacológico e não-cirúrgico para o manejo de DCNTs no qual o indivíduo opta por engajar e persistir em atividades regulares para prevenir, melhorar e controlar uma condição de saúde. Estas mudanças envolvem a adoção de padrão alimentar saudável, prática de exercícios físicos, melhora da higiene do sono, cessação do tabagismo e ingestão alcoólica com moderação (MECHANICK *et al*, 2016). Portanto, a influência da alimentação adequada em quantidade e qualidade prescrita às mulheres, pode ser particularmente relevante durante o climatério.

Então, a introdução de mudanças comportamentais que incluem dietas de RE pode ajudar mulheres no climatério a limitarem o ganho de peso e reduzirem os riscos cardiometabólicos inerentes a esta fase (MAGKOS *et al*, 2016). A importância fundamental da restrição energética para a perda de peso está inequivocamente comprovada.

Dietas com diferentes proporções de macronutrientes, como a dieta hipoglicídica (*low-carb*), hiperproteica (dieta da proteína) ou hipolipídica (*low-fat*), não têm desfechos superiores entre elas no alcance de perda de peso sustentado. A adesão à dieta de RE é fundamental, independentemente do tipo de estratégia nutricional (BARNARD *et al*, 2005). O Ministério da Saúde preconiza uma restrição calórica de 20 a 25 kcal/Kg de peso ideal (déficit calórico de 500 a 750 Kcal/dia) para emagrecimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Um padrão alimentar saudável, a exemplo da dieta mediterrânea, é eficaz para a prevenção primária e secundária de DCNTs, principalmente DCVs, cânceres, obesidade, DM2 (PREDIMED, 2014). Este padrão alimentar pode não ser considerado uma dieta específica, mas um conjunto de hábitos alimentares ou estilo de vida,

caracterizado por ter como base o consumo de alimentos de origem vegetal, um alto consumo de frutas e verduras, grãos e cereais integrais e gorduras mono e poli-insaturadas; consumo moderado de peixes e aves, baixo consumo de laticínios, carne vermelha e doces; e consumo moderado de vinho tinto para bebedores usuais (MASSARO *et al*, 2010). Este padrão alimentar se mostra efetivo na diminuição da PAS, disfunção endotelial, glicemia, IMC e CC; além de aumentar a biodisponibilidade de óxido nítrico, de propriedades antioxidantes e efeitos anti-inflamatórios (PREDIMED, 2014).

Desta forma, as recomendações nutricionais para mulheres no climatério, correspondem a uma dieta que se assemelhe ao padrão supracitado, ou seja: Rica em frutas e vegetais; rica em fibras (> 30g/dia); reduzida em colesterol (ingestão < 200 mg/dia); moderada ingestão alcoólica (máximo 1 dose/dia); reduzido consumo de sódio (< 2,3g/dia); Baixo consumo de gorduras trans (< 1% da energia diária); preferência de proteínas oriundas de alimentos com baixo teor de gorduras; consumo de carboidratos menor que 60% da energia diária; e consumo de gordura saturada <10% da energia diária (WHI, 2012).

A *American Heart Association* (AHA) (2017) preconiza que uma abordagem nutricional que foque no tempo e na frequência das refeições é a base de um estilo de vida saudável e melhora o manejo dos fatores de risco. A prescrição nutricional realizada por nutricionista pode oferecer um plano alimentar individualizado que caiba nas necessidades, preferências e estilo de vida do paciente (KAUR e KOCHAR, 2015). Neste contexto, o Guia Alimentar para a População Brasileira (2017) recomenda que a alimentação seja baseada nas preferências e hábitos alimentares brasileiros, priorizando alimentos importantes para a melhora e manutenção da saúde, valorizando os alimentos regionais e *in natura* (BRASIL, 2017).

O WHI (2012) mostrou que a perda de peso, como parte da adesão a um protocolo de modificações dietéticas saudáveis, ajuda a eliminar os sintomas vasomotores em mulheres menopausadas. Em mais recente estudo, o WHI (2018) mostrou que mulheres pós-menopausadas têm maior consumo de alimentos de alta densidade energética, culminando com maior IMC e aumento de CC, o que levou ao aumento de 10% no risco de desenvolvimento de qualquer tipo de câncer relacionado a obesidade e, para dirimir este risco, preconizam-se intervenções comportamentais dietéticas.

No entanto, é importante ressaltar que por compreender um período longo da vida, o climatério deve merecer a devida atenção visto que hoje a expectativa de vida após a menopausa é praticamente equivalente ao período da vida reprodutiva (FUNDAÇÃO SEADE, 2013). Assim, esta fase da vida deve ser encarada como um período de transição entre o reprodutivo e o não reprodutivo e não um processo patológico (HALBE e FONSECA, 2000).

Ademais, nesta fase da vida ocorrem alterações à nível molecular e hormonal que levam a mudanças nos padrões de funcionamento diário do organismo feminino, ou seja, alterações no ritmo endógeno do ciclo de 24 horas (ciclo circadiano), o que repercute, por exemplo no ciclo sono-vigília. Desta forma, há uma desorganização do sistema circadiano, o relógio biológico, que pode levar a diversos problemas de saúde.

2.4 Sistema Circadiano

Um ritmo circadiano é qualquer processo biológico que mostre uma oscilação endógena de aproximadamente 24h. Esses ritmos de 24h são comandados por relógios circadianos, espécies de marca-passos internos, amplamente observados em plantas, animais e até mesmo em fungos e cianobactérias. Muitos órgãos e sistemas corporais operam com ritmos fixos e relacionados ao tempo e que possuem uma grande variedade de ritmos. No coração, os sinais quimioelétricos se traduzem em contrações miocárdicas a cada segundo; outros sistemas fisiológicos têm ritmos mais longos – diurnos (corticosteróides) ou circadianos (sono-vigília). No outro extremo do espectro está o ciclo menstrual com um ritmo mensal. A hibernação no inverno ou a queda das folhas no outono, e o novo crescimento e florescimento das árvores na primavera são exemplos de um ciclo anual (FROY, 2011).

De forma geral, todos os processos biológicos no corpo são modulados por um relógio circadiano interno que otimiza o desempenho fisiológico e comportamental de acordo com as demandas variáveis do mundo externo de 24h. Nos mamíferos, o relógio circadiano está intimamente envolvido no controle dos processos metabólicos e fisiológicos e sua interrupção pode ser a causa ou o efeito de vários distúrbios, incluindo a SM ou a predisposição ao câncer (GERY e KOEFFLER, 2010).

Os ritmos circadianos estão normalmente sincronizados ao processo de rotação da terra, que nos expõe diariamente à alternância dos ciclos claro/escuro (dia e noite) e às mudanças de temperatura. Porém, o organismo tem a capacidade de sustentar ritmos de 24h na ausência desses sinais ambientais, o que mostra que a maioria das

oscilações diárias é gerada por um relógio interno (CIPPOLA-NETO *et al*, 1999; YAMAZAKI *et al*, 2000).

Este, é um sistema hierárquico muito complexo que é regulado por um conjunto de genes 'relógio' centrais (como PER1 e BMAL1) por meio de um marcapasso circadiano mestre localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ) no hipotálamo. Então, as vias neurais e endócrinas entregam os sinais aos seus alvos. No caso de um ciclo de 24h, a ligação entre o marca-passo interno e o ambiente externo envolve o ciclo claro-escuro diário (CIPPOLA-NETO *et al*, 1999; YAMAZAKI *et al*, 2000).

2.4.1 Ritmos circadianos no climatério

As células ganglionares retiniais fotossensíveis recebem a informação fótica (luz) e as despacham para a região central do NSQ através do trato retino-hipotalâmico. As diferenças sexuais nos mecanismos circadianos ocorrem em vários níveis. No NSQ, essas diferenças incluem variações na morfologia, atividade elétrica e receptores de esteroides gonadais. Fora do NSQ, existem dissimilaridades em outras áreas do cérebro, como o corpo pineal (responsável pela excreção de melatonina) e os eixos hipotálamo-hipófise-periférico. Além das questões de gênero acima descritas, outro fator importante parece ser a idade, já que o relógio circadiano sofre mudanças significativas tanto em níveis fisiológicos quanto em níveis moleculares ao longo da vida (CHEN *et al*, 2016).

Krujiver *et al* (2002) encontraram receptores de hormônios sexuais no NSQ, e adicionalmente fatores sociais e ambientais também constituem um importante papel. Sendo assim, mulheres durante o climatério, por exemplo, que sofrem uma queda de hormônios sexuais nesta fase da vida, experimentam uma tendência a matutividade. À medida que o climatério evolui, a matutividade se torna mais forte. A matutividade é um cronotipo. O cronotipo classifica as pessoas em grupos segundo seus períodos de sono e atividade. Os indivíduos de cronotipo matutino preferem acordar e dormir cedo e apresentam bom nível de alerta e desempenho nas atividades durante a manhã e comem mais cedo; os de cronotipo vespertino preferem acordar e dormir tarde, tem hábito alimentar mais noturno, apresentando melhor desempenho nas atividades durante a tarde ou à noite; e os de cronotipo intermediário correspondem àqueles que se adaptam melhor a horários no meio do dia (HORNE e OSTBERG, 1976).

Além da mudança de hormônios sexuais, a secreção endógena de melatonina também diminui com o envelhecimento entre os sexos e, entre as mulheres, a menopausa está associada a uma redução significativa dos níveis de melatonina, afetando o sono. Essas alterações podem reverberar em perturbações no sono, fatores de risco conhecidos para a piora da saúde metabólica. À medida que a idade vai avançando ao longo do climatério, os problemas no sono se tornam mais prevalentes (KRAVITZ e JOFFE, 2011). Outrossim, os sintomas vasomotores estão associados à redução da qualidade do sono e aumento de episódios de despertar noturno (EL KHOUDARY *et al*, 2019).

Perturbações no sono promovem aumento do consumo energético, devido a combinação de alteração de hormônios do apetite (grelina e leptina) (SPIEGEL *et al*, 2004) e de alteração na sensibilidade da recompensa alimentar e do “comer desinibido” (CHAPUT, 2014). Sendo assim, mulheres que apresentam distúrbios no sono durante o climatério, podem apresentar maior ganho de peso e de gordura abdominal.

Um grande estudo multinacional de uma coorte da América Latina (6.000 mulheres, idade média de 50 anos) revelou que mais da metade das participantes sofria de problemas de sono, associados à idade avançada, estado pós-menopausa, intensidade dos sintomas vasomotores e certas doenças somáticas (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica, obesidade, HAS, DM) (FREEDMAN, 2014).

Outro fator que permeia este intrincado sistema nesta fase da vida, é o perfil de expressão dos genes do tecido adiposo e, mais especificamente, o perfil de expressão dos genes-relógio muda significativamente. As mulheres na pós-menopausa exibem uma perda de coordenação circadiana, um processo que ocorre paralelamente à redistribuição da adiposidade. O acúmulo de gordura abdominal foi previamente relacionado à desalinhamento do relógio circadiano (HERNANDEZ-MORANTE *et al*, 2011).

Dado o papel singular de diferentes depósitos de gordura (subcutânea e visceral) nas alterações da obesidade, o metabolismo específico de ambos os locais de gordura corporal pode ser conduzido por diferentes ritmos cronobiológicos. Além disso, pessoas com obesidade visceral mostram perturbações sutis nos ritmos do cortisol, com uma diminuição significativa na variabilidade diária do cortisol, sugerindo que uma resposta perturbada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pode levar a um

padrão androide de gordura corporal, alteração comum a mulheres nesta fase da vida (GOMEZ-SANTOS *et al*, 2016).

2.4.2 Ritmos circadianos e repercussões dos horários de alimentação

Como exposto, o sistema circadiano é controlado à nível central pelo NSQ, o relógio ou oscilador que exerce esse controle mediado por pistas ambientais (claro/escuro), também denominado LEO (*light-entrainable oscillator*); por conexões neurais e humorais; e por osciladores ou relógios periféricos localizados em órgãos e tecidos (CIPPOLA-NETO *et al*, 1999; YAMAZAKI *et al*, 2000).

Isto posto, existem também padrões rítmicos de sinalização endogenamente gerados e que fazem parte da constituição do organismo vivo, como a adequada temporização de órgãos, como o fígado, e a liberação de hormônios e secreções orgânicas, que participam dos processos de digestão e absorção de nutrientes. A ingestão alimentar, como um marcador de tempo, pode interferir com a sincronização desses padrões rítmicos (WEHRENS *et al*, 2017).

Assim, é importante que os processos relacionados à alimentação, digestão e absorção dos nutrientes, que são essenciais para a homeostase orgânica, sejam conduzidos em sincronia com o relógio central (NSQ), o qual é sincronizado pela luminosidade; e os relógios periféricos, que além de sincronizados pelo NSQ, são sincronizados pela alimentação. Desta forma, a alimentação exerce um papel de oscilador periférico, chamado de FEO (*food-entrainable oscillator*) (WEHRENS *et al*, 2017).

A relação entre ritmos biológicos e metabolismo, é estudada pela crononutrição. A crononutrição descrita na literatura, pauta a relação entre disponibilidade dos alimentos como transmissor de informação de tempo para o relógio biológico, sincronizando os relógios periféricos e interferindo na expressão de genes do metabolismo energético. (JOHNSTON *et al*, 2016).

Vale ressaltar que os seres humanos são parte de uma espécie diurna que se alimenta durante o período de claro (dia) e repousa/jejua durante o escuro (noite). A ingestão e o comportamento alimentar são influenciados pelo ritmo biológico do indivíduo. O conflito entre o padrão de alimentação e a alternância de luminosidade do ciclo claro/escuro ocorre em decorrência do mundo moderno, que possibilitou e estendeu o período de disponibilidade de alimentos também para o período da noite,

ponto em que o organismo humano apresenta menor capacidade de resposta à ingestão alimentar. Este panorama não fez parte da evolução da espécie ao longo de milênios, mas, aparece a partir do surgimento da energia elétrica e do processo avançado de urbanização, que trouxeram como desfechos, por exemplo, a obtenção de alimentos, seu preparo, armazenamento e conservação sem a limitação do tempo (OKAMURA; YAMAGUCHI; YAGITA, 2002).

Há consenso que a qualidade e a quantidade do que se come são fatores determinantes para a saúde. Porém, o recente progresso científico vem mostrando que os horários do dia em que as refeições são realizadas, ou ainda, o período ou o intervalo de tempo entre os estados de jejum e alimentado afetam: o peso corporal, a composição corporal, a regulação de glicose, a homeostase lipídica, a microbiota intestinal, a função cardíaca, a inflamação, o sono e a saúde no geral (PANDA, 2016). As flutuações hormonais associadas às variações na absorção e assimilação de nutrientes ao longo do período de 24h culminando com a conversão e a utilização de substratos energéticos, estão suportando cada vez mais essa teoria (JACKWBOWICZ *et al*, 2013; MCHILL *et al*, 2017; GU *et al*, 2020).

Os genes “relógio” orquestram a ativação ou o silenciamento de diversos outros genes. Sendo assim, quando os relógios biológicos estão sincronizados, há maior ativação de genes associados à expressão de enzimas relacionadas à oxidação de gordura. Quando estes relógios biológicos estão dessincronizados, há “cronodisrupção” e por consequência, aumento de expressão de enzimas lipogênicas, e genes ligados a marcadores da inflamação, ao estresse oxidativo, a diminuição do potencial detoxificante, aumento do processo inflamatório, diminuição do anabolismo muscular e da oxidação lipídica (POGGIOPALLE, JAMSHED e PETERSON, 2018).

A literatura mostra que essa cronodisrupção traz diversas consequências deletérias à saúde. Comer tarde da noite, por exemplo, pode levar a aumento de gordura abdominal, intolerância à glicose, redução da oxidação e da mobilização de ácidos graxos. Estes desfechos se tornam mais pronunciados quando ocorrem em indivíduos de cronotipo vespertino quando comparados a indivíduos de cronotipo matutino (YU *et al*, 2015; MCHILL *et al*, 2017; GU *et al*, 2020).

Estudos indicam ou sugerem que parece existir uma diferente resposta metabólica do organismo aos horários das refeições ao longo do dia. Jakubowicz *et al* (2013) mostraram que uma distribuição de refeições que priorize o decréscimo da ingestão calórica ao longo do dia tem efeitos mais potentes na perda de peso,

diminuição da CC, grelina e lipídios séricos, escores de apetite e RI em mulheres obesas.

A composição das refeições também tem forte influência sobre este desfecho, pois a tolerância a carboidratos decresce progressivamente ao longo do dia, atingindo seu ponto mais baixo à noite. Além disso, a oxidação de substratos ingeridos também varia de acordo com o horário do dia, com uma maior oxidação de carboidratos e uma menor oxidação de gorduras pela manhã (ALMOOSAWI *et al*, 2013).

Interessante observar os mecanismos circadianos que permeiam esses achados, visto que pessoas que jantam mais tarde tendem a ter colesterol mais elevado e redução da oxidação de ácidos graxos (GU *et al*, 2020). O índice de aterogenicidade plasmática tem correlação direta com hábitos mais noturnos. O que sugere que indivíduos com preferência noturna apresentam maior risco para doenças metabólicas (ADAMOVITCH *et al*, 2014). No fígado, um dos mecanismos de conversão de colesterol em ácidos biliares é um fator de transcrição circadiano. Dessa forma, o relógio circadiano atua como força reguladora adicional na degradação de colesterol, trabalhando ao lado da cascata molecular (ADAMOVICH *et al*, 2014; REINKE e ASHER, 2016).

Uma análise lipidômica demonstrou que camundongos com ritmo circadiano desregulado tinham composição lipídica no sangue e mudança de fase circadiana significativamente diferentes (ADAMOVICH *et al*, 2014). Embora uma preferência circadiana de metabolismo seja menos conhecida em humanos do que em roedores, múltiplos aspectos do metabolismo, incluindo gasto energético, glicose, insulina e níveis lipídicos, são influenciados por variações diurnas. A homeostase lipídica, a absorção, o armazenamento e o transporte são especialmente coordenados com os ritmos circadianos e os genes envolvidos na síntese e oxidação de ácidos graxos são ativadas ritmicamente e reprimidos por proteínas do relógio central em um tecido específico (REINKE e ASHER, 2016).

O oscilador hepático periférico é conhecido por ser mais sensível à ingestão de alimentos e ao horário das refeições do que às mudanças no ciclo claro-escuro. Vários estudos mostraram que a expressão de genes que regulam o metabolismo do colesterol e lipídios no fígado resulta da estreita interação entre o relógio circadiano e o tempo de alimentação. Adamovich *et al* (2014) demonstraram que a expressão de vários genes no metabolismo de triglicerídeos foi alterada na alimentação noturna (fase inativa) em camundongos.

A omissão do café da manhã, por exemplo, afeta a expressão de genes-relógio, aumenta a resposta glicêmica pós-prandial e leva a maior expressão de genes lipogênicos ao longo do dia em estudo com mulheres (JAKUBOWICZ *et al*, 2017). O consumo de carboidratos e proteínas pela manhã ativa o gene relógio *PER2* (importante marca-passo da maquinaria circadiana) no fígado. A desregulação da expressão desse gene é altamente associada ao desenvolvimento de cânceres (OIKE *et al*, 2014). O consumo de proteínas pela manhã, aumenta o pico de serotonina (necessária para a formação de melatonina) à noite, o que impacta na melhor qualidade do sono e menor consumo de carboidratos refinados e doces (BRAVO *et al*, 2018).

De forma oposta, à noite há esvaziamento gástrico 50% menor quando comparado ao dia, menor metabolismo de glicose e da gordura, menor secreção de leptina, menor biogênese mitocondrial. Por consequência, uma maior ingestão alimentar noturna é associada a maior IMC, risco aumentado para excesso de peso e maior dificuldade de perda de peso (GALLANT, LUNDGREN e DRAPEAU, 2014). Ademais, a taxa metabólica pós-prandial é menor à noite (BO *et al*, 2015) e a termogênese induzida pelo alimento é 44% menor no período noturno, quando comparada ao diurno (MORRIS *et al*, 2015).

Estudos associam o consumo de jantar cedo com risco diminuído de certos tipos de cânceres tanto em homens, quanto em mulheres (KOGEVINAS *et al*, 2018; SROUR *et al*, 2018). Jantar cedo pode inadvertidamente impor um maior jejum noturno e uma menor janela alimentar ao longo do dia. Neste contexto, análises retrospectivas evidenciam que o jejum noturno melhora o prognóstico de câncer de mama e sua reincidência (MARINAC *et al*, 2010; MARINAC *et al*, 2016).

O crescente número de casos de obesidade e doenças cardiometabólicas fez com que a alimentação adequada se tornasse o foco de diversas pesquisas. É sabido que um balanço energético negativo é a estratégia mais apropriada para a perda de peso. Contudo, um dos grandes limitadores do sucesso de qualquer intervenção dietética é a adesão do paciente ao tratamento. Porém, como já evidenciado, a busca por uma alimentação e estilo de vida saudáveis deve levar em conta o horário em que as refeições são ou não realizadas. Sendo assim, é salutar investir em estudos que tragam abordagens dietéticas diferenciadas com vistas a facilitar a adesão do paciente ou cliente aos protocolos dietéticos, principalmente os voltados para a redução de peso ou gordura corporal (ALMOOSAWI *et al*, 2019).

2.4.3 Ritmos Circadianos, jejum e Restrição Temporal do Alimento

Além da distribuição de nutrientes ao longo do dia e dos horários das refeições, outra variável importante no mecanismo do controle circadiano mediado pela alimentação são os intervalos de alimentação e jejum. Restringir em algumas horas o período de alimentação dispara a fisiologia de jejum (LONGO e PANDA, 2016), um mecanismo adaptativo desenvolvido pelo corpo humano em virtude dos períodos de escassez alimentar e jejum prolongado, e considerado determinante para a evolução da espécie (MATSON *et al*, 2014).

Esse mecanismo é guiado pelas mudanças metabólicas necessárias para atender as demandas energéticas nas quais as reservas de glicogênio hepático são depletadas após 10h de jejum, que promove a beta-oxidação dos ácidos graxos nos adipócitos; e a produção de acetil-coenzima A e cetonas nos hepatócitos para a produção de adenosina trifosfato (ATP) (MATSON *et al*, 2014). Os níveis de adiponectina e de proteína quinase ativada por 5-AMP, que é inibida por retroalimentação, regula esse processo (ANTON *et al*, 2018). Em humanos, os efeitos desse mecanismo resultam em resistência ao estresse, lipólise e estímulo à autofagia. Se praticado diariamente ou o jejum periódico alternado pode exercer efeitos pleiotrópicos e, assim, ser utilizado como estratégia efetiva de tratamento de DCNTs (MATSON *et al*, 2014).

Diante dos diversos protocolos de jejum intermitente (JI), a restrição temporal do alimento (RTA), nos últimos anos, ganhou interesse científico. Esta abordagem propõe instituir períodos de jejum a partir de 12h diárias, seguidos de um período de alimentação que pode ser *ad libitum* ou associado à RE. A literatura associa a RTA a: Redução da RI, aumento da tolerância à glicose, redução de marcadores da inflamação, redução de colesterol, melhor desempenho físico, perda de peso, manutenção da massa magra, melhora da qualidade do sono (CRISPIM e MOTA, 2018). Ademais, os benefícios metabólicos da RTA são mais pungentes quando o jejum coincide com maior abrangência no período noturno (CABO e MATSON, 2019).

Várias abordagens de RTA em ratos e moscas usaram uma janela alimentar de 8 a 12 horas e acharam benefícios similares, com maiores benefícios em uma janela alimentar de 8 a 9 horas ao dia. Modelos animais de RTA não usam intervalos menores do que 8 horas de alimentação diária para garantir que os grupos de RTA e *ad libitum* consumam a mesma quantidade de calorias. Quando o alimento é restrito

em intervalos maiores, há um déficit calórico que pode confundir os resultados (ZANRIPAR *et al*, 2014; HATORI *et al*, 2016; CHAIX *et al*, 2019).

Em humanos, ensaios clínicos utilizam tipicamente de 8 a 10 horas de RTA (WILKISON *et al*, 2019; LIU *et al*, 2020; JAMSHED *et al*, 2022), com alguns estudos usam intervalos de 4 a 6 horas (JAMSHED *et al*, 2019; RAVUSSIN *et al*, 2019; CIENFUEGOS *et al*, 2020) e outros que utilizam intervalos de até 12 horas (PUREZA *et al*, 2020; PHILLIPS *et al*, 2021; PUREZA *et al*, 2022). Desta forma, ainda não há consenso sobre a duração de uma janela alimentar diária necessária para alcançar os benefícios da RTA.

Em roedores, os benefícios cardiometabólicos ainda foram observados para janelas de alimentação de 9 e 12 horas (CHAIX *et al*, 2014). Um estudo com ratas obesas menopausadas, mostrou que as ratas submetidas a RTA (jejum de 12 horas no período inativo) tiveram maior redução de peso, maior atividade física, diminuição da RI e melhora da esteatose hepática (CHUNG *et al*, 2016).

Como orientação geral, sugere-se evitar comer quando os níveis de melatonina estiverem altos, escolher uma janela de alimentação que não comece por pelo menos uma hora após acordar e pelo menos 3 horas antes do início do sono. Supondo que haja uma janela de 8 horas para dormir, isso deixa apenas uma janela de 12 horas para possíveis horários de alimentação (HUTCHISON *et al*, 2019). Ademais, como já descrito, comer na primeira fase do dia é melhor do que comer tarde. Assim, pode ser benéfico selecionar uma janela de alimentação mais cedo quando possível (MANOOGIAN *et al*, 2022).

No entanto, há poucos estudos envolvendo RTA com grupo experimental submetido à mesma RE de um grupo par controle, o que dificulta afirmar se os efeitos observados são devido ao consumo energético *per se* ou pelo jejum imposto. Ensaios clínicos recentes trazem resultados que variam de acordo com o intervalo jejum/alimentado, o tempo de acompanhamento (dias, semanas, meses, anos), o grupo estudado (homens, mulheres, adultos, idosos) e a restrição energética, caso essa seja imposta.

Adultos com SM submetidos à RTA de 10 horas diárias durante 12 semanas apresentaram perda de peso, diminuição do percentual gordura visceral e corporal total, diminuição da PA, de lipídios aterogênicos e da hemoglobina glicada (WILKINSON *et al*, 2019). De forma oposta, Lowe *et al* (2020) em avaliação de 116 participantes submetidos a jejum entre às 20 horas e o meio-dia do dia seguinte

durante 12 semanas, mostraram que a RTA da forma como foi imposta, na ausência de outras intervenções, não é mais efetiva para a perda de peso, do que se alimentar em RE em horários livres ao longo do dia.

Estudo de 3 meses de intervenção com mulheres de meia-idade com obesidade, que objetivou determinar os efeitos da RTA sem intervenção dietética associada, na composição corporal e a associação da perda de peso com o risco cardiovascular e metabólico, concluiu que o protocolo de RTA imposto reduziu o peso corporal sem mudanças nos biomarcadores relacionados à SM (SCHRODER *et al*, 2021).

No entanto, estudos que utilizaram RTA associada a RE também trazem resultados distintos. À exemplo do trabalho de Liu *et al* (2022), que acompanharam 139 adultos (homens e mulheres) com obesidade durante 1 ano submetidos a 16 horas de jejum diário (consumo alimentar das 8 horas da manhã às 16 horas) e RE ou apenas a RE e horários livres de alimentação. Os resultados não mostraram diferença entre os grupos. Desta forma, os autores concluíram que entre indivíduos adultos obesos, o protocolo de RTA não tem maior impacto benéfico quanto a perda de peso, perda de gordura e diminuição de fatores metabólicos de risco, quando comparado a RE.

Dois estudos do mesmo grupo de pesquisadores brasileiros avaliaram os efeitos da RTA de 12 horas diárias (sem definição de horários de jejum) em mulheres em vulnerabilidade social adultas obesas submetidas a RE. O primeiro estudo, avaliou os efeitos de curto prazo (após 21 e 81 dias). Aos 21 dias de acompanhamento, o grupo RTA teve diminuição no percentual de gordura corporal, e aos 81 dias, houve diminuição acentuada da CC do grupo RTA. Desta forma, os pesquisadores concluíram que a RTA pode ser uma estratégia para o tratamento da obesidade neste grupo (PUREZA *et al*, 2020).

O segundo estudo, avaliou os efeitos da RTA neste grupo após 1 ano de intervenção e concluiu que apesar de não ter efeitos na perda de peso, houve diminuição da CC e de gordura corporal e que apesar dos resultados não terem tido significância clínica, a RTA pode ser utilizada como estratégia de longo-prazo para a obesidade nesta população, visto que é uma intervenção de fácil aplicabilidade (PUREZA *et al*, 2022).

A partir dos estudos expostos é possível inferir que os horários e os intervalos das refeições podem influenciar sobremaneira na saúde humana e que estratégias de

RTA podem ser utilizadas como adjuvantes no tratamento de desordens metabólicas. Porém, essa melhora na saúde metabólica associada aos horários e intervalos das refeições depende do grupo em que o protocolo é aplicado, a duração da intervenção e o período no qual a restrição temporal do alimento é imposta.

Mulheres no climatério são mais propensas a SM e outras DCNT's do que a população em geral de acordo com variáveis previamente citadas. Porém, apesar de alguns dados promissores, a literatura carece de estudos que avaliem os efeitos da RTA associada a uma dieta hipocalórica em mulheres com obesidade durante o climatério. Cienfuegos *et al* (2022), avaliaram as mudanças no peso corporal e nos fatores de risco metabólicos de mulheres com obesidade pré e pós-menopausa submetidas a diferentes protocolos de RTA durante 8 semanas. Os autores concluíram que os benefícios da RTA na perda peso e parâmetros metabólicos não diferem entre mulheres com obesidade pré e pós-menopausa.

Pelo exposto, as evidências encontradas suportaram a realização de estudo experimental clínico utilizando a RTA em humanos, uma vez que parte dos estudos concatenados mostram o jejum como estratégia clinicamente viável para melhorar a saúde física, metabólica e a qualidade de vida prejudicada pela obesidade e suas comorbidades.

3 HIPÓTESE

Mulheres climatéricas com excesso de peso, quando submetidas a uma dieta com restrição energética obtêm maiores benefícios se o período de alimentação delimitar-se com maior abrangência ao período diurno (7-19h).

4 OBJETIVOS

4.1 Geral: Avaliar a influência do período da restrição temporal do alimento associado a uma dieta com restrição energética sobre o perfil nutricional, resposta metabólica e percepção da qualidade de vida e sintomatologia climatérica de mulheres com excesso de peso durante o climatério.

4.2 Específicos:

Verificar antes e depois do período de intervenção os seguintes parâmetros:

- O peso e a composição corporal;
- Marcadores bioquímicos do metabolismo glicídico e lipídico, bem como, os hormônios insulina e cortisol sérico e enzimas marcadoras de injúria hepática;
- A percepção da qualidade de vida e da intensidade da sintomatologia climatérica.

5 MÉTODOS

Todos os procedimentos descritos foram submetidos e aprovados (CAAE: 39826320.3.0000.5208) (ANEXO A) pela Comissão de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Pernambuco campus Recife (UFPE - Recife) em acordo com as recomendações e respeitando os princípios éticos de pesquisas com humanos referente à coleta de dados preconizados pelo CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) e regulamentado pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

O protocolo desse estudo foi previamente publicado nos Registros Brasileiros de Ensaio Clínicos (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9n4sn5m>). Este trabalho é relatado seguindo os Padrões Consolidados de Relatórios de Ensaio (CONSORT) (MOHER *et al*, 2012). Os dados foram coletados mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B) e foram mantidos sob a responsabilidade dos pesquisadores, não sendo violada em hipótese alguma as recomendações de sigilo das informações fornecidas pelos entrevistados e dados coletados.

O estudo foi um ensaio clínico randomizado de 10 semanas controlado paralelo simples cego (participantes e estatístico) e foi desenvolvido na cidade do Recife, em uma amostra não-probabilística por conveniência. A distribuição das participantes nos grupos foi estratificada por paridade de idade e estado nutricional.

Todos os procedimentos e acompanhamentos referentes aos dados antropométricos, bem como, a avaliação, prescrição e acompanhamento nutricional, foram realizados em consultório de nutrição dotado de equipamentos adequados para a avaliação das participantes. As análises bioquímicas foram realizadas no laboratório de Doenças Metabólicas e Nutricionais da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

5.1 Critérios de inclusão e exclusão

Para compor dois grupos, reuniu-se de forma aleatória pessoas considerando os seguintes critérios de inclusão:

- Indivíduos do sexo feminino, com idade entre 40 e 59 anos;
- Sedentárias (OMS, 2020)
- Obesas (foram consideradas obesas, mulheres que tinham 2 dos 3 critérios a seguir:
1 - IMC maior que 25 Kg/m²; 2 - circunferência da cintura acima de 88 cm característico

de adiposidade abdominal; e 3 - percentual de gordura corporal $\geq 35\%$ (PUREZA *et al*, 2020)).

Foram excluídas do estudo, mulheres com diagnóstico prévio de alterações na glândula tireoide; mulheres com função renal prejudicada, doenças cardiovasculares graves, câncer ou qualquer outra doença grave; bem como, mulheres diagnosticadas com doenças psiquiátricas. Além disso, foram também excluídas mulheres que tinham problemas gastrointestinais que implicam na absorção de nutrientes (como as doenças inflamatórias intestinais) ou em uso de fármacos que pudessem interferir na composição corporal ou nos parâmetros bioquímicos a serem avaliados. Ademais, trabalhadoras noturnas (plantões noturnos) e mulheres que já passaram por cirurgia bariátrica também foram excluídas da pesquisa.

5.2 Recrutamento

O recrutamento foi feito por demanda espontânea através de mídias digitais, redes sociais (*instagram*, *twitter* e *facebook*) e aplicativos de troca de mensagens instantâneas (*whatsapp* e *telegram*) (APÊNDICE A). A pesquisa também foi divulgada nas mídias sociais da UFPE. As voluntárias que se interessaram em participar do estudo entraram em contato com a equipe de pesquisa para participar da seleção que foi realizada na Clínica “Espaço de saúde e bem-estar” localizada na Avenida Montevideu, 172 – Empresarial Desembargador Pedro Martiniano Lins – Recife-PE, CEP: 50050-250. Neste local, foram realizados todos os encontros presenciais com as voluntárias até o fim do estudo.

5.3 Desenho experimental

Antes do início do período experimental, as interessadas em participar da pesquisa científica, preencheram questionários (APÊNDICE B) para pré-avaliar se estas contemplavam os critérios pré-estabelecidos para a pesquisa. Caso as respostas dos questionários indicassem que a candidata não preenchia os critérios do projeto, era informada via e-mail o motivo da exclusão. As candidatas que contemplavam os critérios requeridos pelo estudo, foram contactadas para o agendamento do 1º encontro presencial. Neste encontro, a documentação da candidata foi conferida, averiguada a idade e foi realizada uma avaliação antropométrica completa para verificar se a candidata estava dentro dos critérios antropométricos exigidos pelo protocolo de pesquisa. Caso todos os critérios

estivessem conforme o exigido pelo protocolo experimental, a candidata recebia informações detalhadas de como seria o período experimental e qual seria o seu papel ao longo deste tempo. Após essa explicação, as candidatas leram e assinaram o TCLE. Em seguida, foi agendado um segundo encontro para a realização dos exames laboratoriais.

Após o primeiro encontro, os grupos foram divididos por paridade de idade e estado nutricional. Assim, foram formados 2 grupos:

Grupo Restrição Energética e Restrição Temporal do Alimento (RERTA) - plano alimentar com distribuição de 3 refeições ao dia sendo a última refeição até 19 horas e a primeira do dia seguinte entre 7-8 horas da manhã. Durante o período de jejum, as voluntárias eram orientadas a beber apenas água.

Grupo Restrição Energética (controle) (RE) - plano alimentar com distribuição de 3 refeições ao dia com horários de alimentação de acordo com a preferência de cada participante e última refeição no máximo às 23 horas.

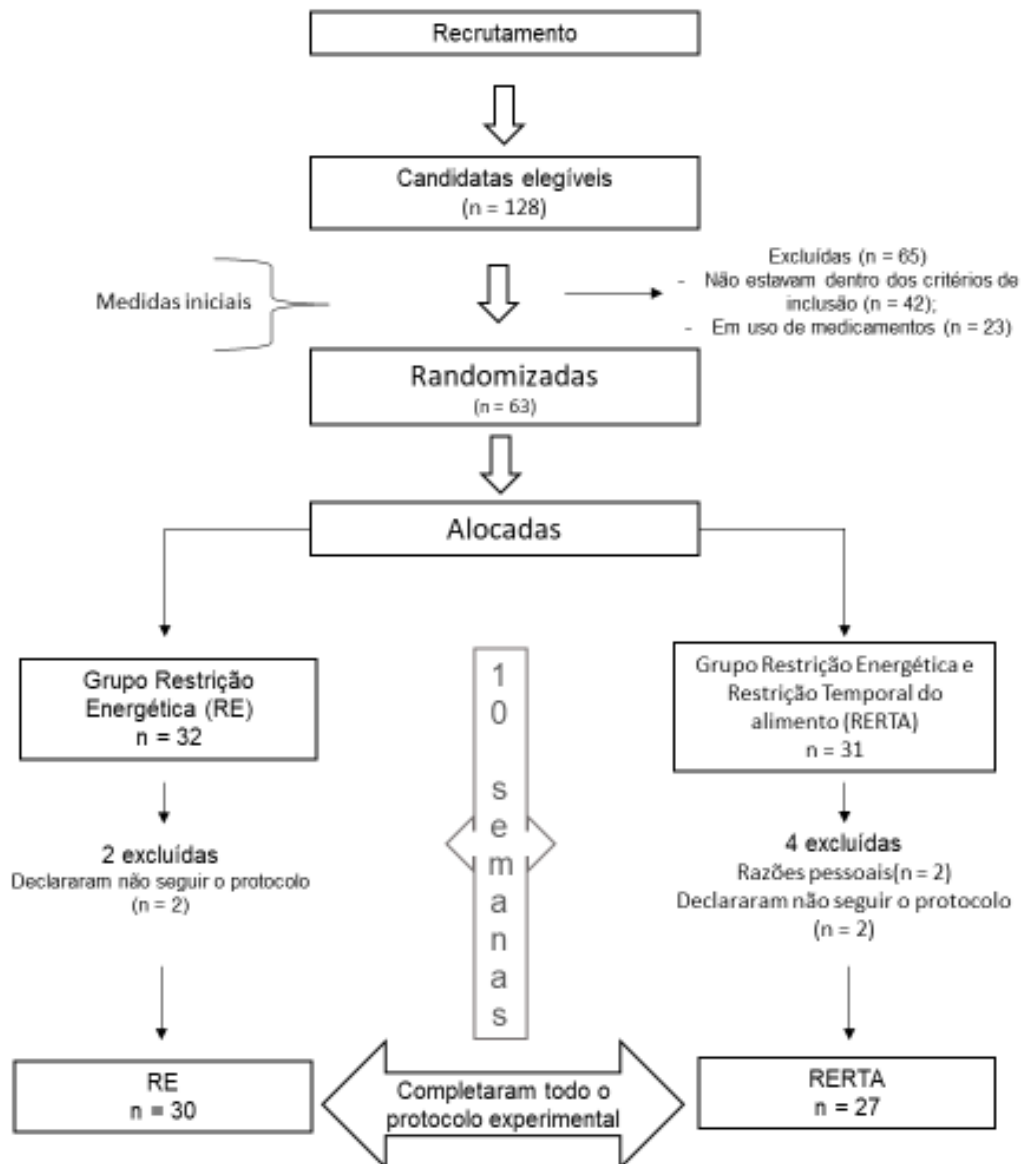
No segundo encontro, que aconteceu 1 ou 2 dias após o primeiro, as voluntárias compareceram ao consultório em jejum para a coleta inicial do sangue (por profissional flebotomista capacitado) para posteriores análises laboratoriais, e, após a coleta sanguínea, cada uma das voluntárias recebeu um livreto (APÊNDICE C) com todo o protocolo experimental organizado dentro de uma pasta personalizada (APÊNDICE D) que cada uma seguiria ao longo das próximas 10 semanas, e desta forma, teve início o período experimental.

As participantes foram acompanhadas de forma contígua pela equipe de pesquisa, através de:

- Encontros quinzenais de forma presencial ou remota (vídeo chamada) com a pesquisadora responsável para avaliar a adesão ao protocolo de pesquisa proposto;
- Comunicação diária através de aplicativos de mensagens instantâneas para atualização da adesão ao protocolo proposto, horários de alimentação, fotos das refeições, esclarecimento de dúvidas e orientação;
- Envio frequente de “*E-books*” (APÊNDICE F) com receitas de preparações diversas para manter a adesão ao plano alimentar proposto;
- Utilização do protocolo de acompanhamento proposto por Jakubowicz et al (2013), em que cada participante poderia ter 3 inadequações por semana (em relação ao conteúdo das refeições), e, participantes com mais de 3 inadequações semanais eram excluídas da pesquisa.

O fluxograma do delineamento da pesquisa está exposto na figura 1.

Figura 1. Fluxograma do design de estudo.



FONTE: a autora.

5.4 Perfil Glicídico, Lipídico e Enzimas Hepáticas

As análises laboratoriais foram realizadas no laboratório de Doenças Metabólicas e Nutricionais da Universidade Federal Rural de Pernambuco (URPE) respeitando as orientações prévias à realização dos exames. Foram analisados os seguintes parâmetros metabólicos: glicemia em jejum; insulinemia; hemoglobina glicada; triglicerídeos; colesterol total; HDLc; LDLc; VLDL; Glicemia Estimada Média; Cortisol basal; aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT).

As análises foram realizadas utilizando-se um analisador automático Labmax 400® e reagentes labtest® e foram seguidas as recomendações do fabricante para a quantificação dos níveis sanguíneos de cada marcador biológico.

5.5 Cálculo do Índice de Aterogenicidade Plasmática (AIP)

Através dos resultados das análises bioquímicas foi possível calcular o Índice de Aterogenicidade Plasmática (*atherogenic index of plasma* – AIP). Este cálculo se dá pela fração logarítmica da razão de triglicerídeos (TG) pelo HDLc sérico [$\log(TG/HDLc)$]. AIP é um marcador altamente sensível de diferença de lipoproteína em pacientes. Valores de AIP de -0,3 a 0,1 estão associados a baixo; 0,1 a 0,24 a médio; e acima de 0,24, a alto RCV. O uso desse índice pode ser útil para prever a aterogenicidade plasmática (NWAGHA *et al*, 2010).

5.6 Questionário da Saúde da Mulher - *Women's Health Questionnaire* (WHQ)

O questionário da saúde da mulher de meia-idade (WHQ) (HUNTER, 1992) (ANEXO C) foi desenvolvido como medida de avaliação de saúde, mudanças e bem-estar de mulheres durante o climatério. Este questionário é validado em diversas línguas. No Brasil, o questionário foi traduzido e adaptado por Dias *et al* (2002), e validado por Silva Filho *et al* (2005) e foi desenvolvido como medida de avaliação de saúde.

O WHQ conta com 36 questões, oferecendo 4 alternativas como possibilidade de resposta com escala *likert* de 1 a 4 para avaliar a intensidade ou frequência do sintoma climatérico (1 – de jeito nenhum; 2 - raramente; 3 – as vezes; 4 - sim, sem dúvida). Suas questões estão divididas em 9 domínios, distribuídos aleatoriamente, que avaliam: depressão (sete questões) – 3;5;7; 8; 10; 12; 25, sintomas somáticos (sete questões) - 14; 15; 16; 18; 23; 30; 35, memória/concentração (três questões) – 20;33;36, sintomas vasomotores (2 questões) – 19;27, ansiedade/temores (quatro questões) - 2; 4; 6; 9, comportamento sexual (três questões) - 24; 31; 34, problemas do sono (três questões) - 1; 11; 29, sintomas menstruais (quatro questões) - 17; 22; 26; 28, e atratividade (três questões) - 13; 21; 32.

A soma dos pontos dos domínios abordados no questionário, correspondem a medidas de QV e de sintomatologia climatérica, quanto mais alta a pontuação, maior

a intensidade e frequência dos sintomas e menor a QV. O WHQ foi aplicado antes e após o período de intervenção. Desta forma, foi possível avaliar a percepção que as voluntárias tinham acerca da sua qualidade de vida nestes momentos distintos.

5.7 Questionário De Matutividade-Vespertinidade De Horne & Ostberg (Morningness-Eveningness Questionnaire – MEQ)

O questionário proposto por Horne e Ostberg (1976) (ANEXO D) é composto de questões a respeito de situações habituais da vida diária, e o indivíduo deve registrar os seus horários preferenciais para estas situações, partindo-se de um pressuposto de total liberdade de tempo para a escolha. O resultado do questionário é um valor numérico, que varia entre 16 e 86 pontos, de acordo com o qual o indivíduo pode ser classificado em 1 dentre 5 cronotipos: “vespertino extremo” (de 16 a 30 pontos), “moderadamente vespertino” (de 31 a 41 pontos), “intermediário” (de 42 a 58 pontos), “moderadamente matutino” (de 59 a 69 pontos), e “matutino extremo” (de 70 a 86 pontos).

O MEQ foi aplicado antes do período de intervenção para identificar o cronotipo das voluntárias, desta forma, foi possível excluir voluntárias que tivessem hábitos vespertinos extremos, o que acarretaria dificuldade de adesão ao protocolo de pesquisa.

5.8 Avaliação de medidas corporais

No 1º encontro presencial e no final do período experimental, as voluntárias passaram por avaliação antropométrica completa. Foram mensurados os seguintes componentes:

- Peso em quilogramas - O peso é a soma de todos os componentes corpóreos e reflete o equilíbrio proteico-energético do indivíduo. O peso foi mensurado em quilogramas em uma balança Tanita BC601G®.
- Estatura em metros - Foi mensurada através de um estadiômetro Standard Sanny ES2030®.
- Circunferências de quadril e cintura. Todos os perímetros foram aferidos com uma trena antropométrica Sanny TR4013®.

As técnicas utilizadas para as mensurações, obedeceram aos protocolos propostos por Heyward & Stolarczyk (2000) para avaliações antropométricas.

Todas as medidas antropométricas foram aferidas em triplicata pelo mesmo avaliador. Se um erro maior que 1% era detectado, uma nova medida era realizada.

A partir das medidas de CC (cm) e CQ (cm) foi calculada a razão cintura-quadril (RCQ). Esta razão é uma medida preditora de RCV. $RCQ > 0,88$, configura critério para RCV muito alto; RCQ entre 0,82 e 0,88 identifica RCV alto; RCQ entre 0,74 e 0,81 é considerado moderado RCV e $RCQ < 0,74$ corresponde abaixo RCV em mulheres climatéricas (BRAY e GRAY, 1988).

A partir das medidas de CC (cm) e estatura (m) foi calculada a razão cintura-estatura (RCE). A $RCE > 0,5$ é um preditor de diabetes e DCVs independente do *status* de IMC. (BROWNING; HSIEH e ASHWELL, 2010).

5.9 Avaliação corporal por ultrassom

Medidas de Ultrassonografia foram conduzidas utilizando o aparelho de ultrassom Body-Matrix® 2000 modo A, com uma sonda padrão de 2,5 MHz para medir a espessura de gordura subcutânea. O princípio da ultrassonografia modo A utiliza uma técnica de eco de pulso na qual um pulso é aplicado a uma velocidade do som no tecido corporal. Os dispositivos de modo A determinam a reflexão acústica e a impedância de diferentes bordas de um tecido corporal.

Desta forma, maiores amplitudes de sinais/reflexos de som resultam nos limites do tecido: borda da pele-gordura subcutânea, limite do tecido adiposo-músculo, bem como limite do tecido muscular-ósseo. (SMITH-RYAN *et al.*, 2014).

A sonda do aparelho de ultrassom foi conectada a um laptop com o software para leitura dos dados BodyView Professional®. As medidas de ultrassonografia foram realizadas por pesquisador capacitado, aferidas do lado direito do corpo, enquanto a voluntária estava em pé, em sete localizações de dobras cutâneas de acordo com Jackson e Pollock (1978), e conforme as instruções da imagem na tela do computador. Os locais de medição incluíram: tríceps, subescapular, abdominal, suprailíaca, axilar média, tórax e coxa.

As medições foram feitas aplicando gel de transmissão à sonda e colocando levemente a sonda perpendicular ao local do corpo (PINEAU; GUIHARD-COSTA; BOCQUET, 2007). Os valores de espessura de gordura subcutânea específicos do

local foram usados para calcular o percentual de gordura usando a equação de dobras cutâneas de Jackson Pollock (1978) de 7 locais. Esse método de análise de composição corporal é de alta acurácia e suas estimativas de acerto são comparadas ao DEXA, técnica de referência para análise de gordura corporal (PINEAU; GUIHARD-COSTA; BOCQUET, 2007).

5.10 Índice de Adiposidade Visceral (VAI)

Foi calculado o Índice de Adiposidade Visceral (*visceral adiposity index* - VAI), índice desenvolvido a partir de parâmetros antropométricos (CC e IMC) e bioquímicos (TG e HDLc), com o intuito de estimar disfunções de adiposidade visceral relacionadas ao risco cardiometabólico (AMATO *et al*, 2010). Este índice tem sido utilizado em diversas pesquisas. Pekgor *et al* (2019) mostraram que valores de VAI > 2,205 e >2,31 são preditores de SM e RI, respectivamente, para mulheres com sobrepeso ou obesidade através do cálculo $(CC \text{ (cm)} / [36,58 + (1,89 \times IMC)]) \times [(TG \text{ (mmol/L)} / 0,81) \times (1,52 \times HDLc \text{ (mmol/L)})]$. Estudo brasileiro publicado em 2022 mostrou uma associação entre o VAI e fatores de risco cardiometabólico (SILVA *et al*, 2022).

5.11 Índice de Massa Gorda (FMI)

Foi calculado o Índice de Massa Gorda (*fat mass index* - FMI) antes e após o período de intervenção. Este índice, é considerado uma medida mais precisa de adiposidade em comparação com o IMC, uma vez que avaliam especificamente a gordura, além de servir como uma melhor representação da massa gordosa central (VANLALLIE *et al*, 1990).

O cálculo do FMI foi obtido pela razão entre a massa gordosa (Kg) e a altura² (m²). O FMI tem as seguintes faixas de classificação para mulheres adultas: Déficit de gordura severo – <3,5; Déficit de gordura moderado – de 3,5 a <4; Déficit de gordura leve - ≥4 a <5; Normal – de 5 a 9; Excesso de gordura – de 9 a 13; Obesidade Grau 1 – de 13 a 17; Obesidade Grau 2 – de 17 a 21 e Obesidade Grau 3 >21 (KELLY, WILSON e HEYMSFIELD, 2009).

5.12 Cálculo de massa muscular esquelética

Os valores de massa muscular esquelética (MME) foram divididos pelo peso corporal total e pelo IMC para obter o percentual de massa muscular esquelética

(%MM) e a massa muscular relacionada ao IMC (MM/IMC), respectivamente (HEYMSFIELD *et al*, 2020). A MME foi considerada baixa quando seus valores eram < 15 Kg de peso corporal (EWGSOP2, 2019).

5.13 Cálculo de necessidade energética

A recomendação energética total foi obtida a partir do cálculo de energia por quilograma de peso corporal ideal (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1989). Esta recomendação seguiu o objetivo de intervenção nutricional para indivíduos acima do peso de 20 Kcal/Kg/dia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Desta forma, foram elaborados planos alimentares com valores calóricos distribuídos em 3 refeições diárias composta de média de distribuição de calorias diárias prescritas da seguinte forma: Café da manhã – 40%, Almoço – 32% e Jantar – 28% para ambos os grupos. Os macronutrientes foram distribuídos com média de 50% de carboidratos, 25% de proteína e 25% de lipídios diários (TBCA).

5.14 Orientação nutricional e lista de porções e substituições

Foi elaborada uma lista de substituição com porções diversas de alimentos divididos em grupos alimentares distintos (nomeados para facilitar o entendimento das participantes), quais sejam: Carboidratos, Frutas, Hortaliças, Gorduras e oleaginosas, proteínas, laticínios (APÊNDICE E). As participantes foram orientadas quanto à distribuição das porções de cada grupo de alimentos a serem consumidas nas refeições ao longo do dia. As quantidades das porções alimentares, bem como sua lista de substituição foram calculadas e montadas de acordo com o Guia Prático de Porções Alimentares (AMBRÓSIO *et al*, 2020).

A lista de alimentos substitutos foi elaborada baseada nas preferências e hábitos alimentares brasileiros. Foram priorizados alimentos importantes para a melhora e manutenção da saúde, valorizando os alimentos regionais e *in natura*, como preconizado pelo Guia Alimentar para a População Brasileira (BRASIL, 2017).

O quadro 1 apresenta os valores energéticos dos planos alimentares de acordo com a distribuição de porções energéticas dos grupos de alimentos distribuídas por refeições ao longo do dia.

Quadro1. Valor energético das dietas, grupos e porções alimentares e distribuição alimentar ao longo do dia

Média Calórica da dieta**	Distribuição/refeição	GRUPOS ALIMENTARES E MÉDIA CALÓRICA/PORÇÃO***						
		Pães, massas, batatas, raízes 150 kcal	Hortaliças 15 kcal	Frutas 70 kcal	Carnes e ovos 190 Kcal	Laticínios 120 kcal	Óleos e gorduras* 73 Kcal	Leguminosas 55 Kcal
		PORÇÕES***						
1200 Kcal	Café da manhã	1	-	1	1/2	1	-	-
	Almoço	1	1	1	1	-	1	1
	Jantar	1	1	1	1/2	1	-	-
	Total diário	3	2	3	2	2	1	1
1400 Kcal	Café da manhã	1	-	2	1/2	1	-	-
	Almoço	1	2	1	1	-	1	2
	Jantar	1	1	1	1/2	1	-	-
	Total diário	3	3	4	2	2	1	2
1600 Kcal	Café da manhã	2	-	2	1/2	1	-	-
	Almoço	1	2	1	1	-	1	2
	Jantar	2	1	1	1/2	1	-	-
	Total diário	5	3	4	2	2	1	2
1800 Kcal	Café da manhã	2	-	2	1/2	2	-	-
	Almoço	1	2	1	1	-	1	3
	Jantar	2	1	1	1/2	1	-	-
	Total diário	5	3	4	2	3	1	3
2000 Kcal	Café da manhã	2	-	2	1	2	-	-
	Almoço	2	2	1	1	-	1	3
	Jantar	2	1	1	1	1	-	-
	Total diário	6	3	4	3	3	1	3

* Os óleos e Gorduras consumidos eram intrínsecos aos alimentos (como carnes, leite e derivados), bem como os óleos e gorduras utilizados para preparações de pratos; ** Adaptado de Cuppari, 2018; ***Ambrósio; Nascimento; Ribeiro; Santana, 2020

5.15 Taxa de adesão ao protocolo de pesquisa

Foi calculada a taxa de adesão das voluntárias ao protocolo de pesquisa proposto. Essa estimativa foi feita através do cálculo percentual do número de refeições totais realizadas em conformidade com o plano alimentar proposto ao longo das semanas de acompanhamento (3 refeições/dia: café da manhã, almoço e jantar). As refeições que não obedeciam ao plano alimentar orientado pela equipe de pesquisa, eram excluídas deste cálculo, diminuindo, desta forma a taxa de adesão (taxa de adesão = número total de refeição conforme x 100 / número total de refeições) (CIENFUEGOS *et al*, 2021).

5.16 Horário médio das refeições e período de jejum

Ao final do período experimental foram calculados os horários médios em que as refeições eram realizadas e o período diário de jejum das participantes do estudo. Para a realização deste cálculo, foi utilizada a média de horários das 10 semanas de acompanhamento relatada pelas voluntárias em seus diários alimentares.

5.17 Final do período experimental

Após 10 semanas de intervenção, as participantes realizaram novamente todas as medidas antropométricas previamente aferidas antes do início da intervenção e foram novamente submetidas à análise de ultrassom corporal e de exames sanguíneos a fim de verificar os desfechos da intervenção proposta.

5.18 Análise estatística e interpretação dos dados

- Foram utilizados os Softwares SPSS 13.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows e o Excel 2010;
- Todos os testes foram aplicados com intervalo de confiança de 95% (IC_{95%});
- Todos os resultados foram calculados levando em consideração respostas válidas, ou seja, não foram contabilizadas as respostas ignoradas;
- Os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa;
- As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão;
- Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov para variáveis quantitativas (n ≥ 30);

- Comparação com dois grupos: Teste t Student (Distribuição Normal) e Mann-Whitney (Não Normal);
- Teste entre grupos Pareados: Teste t Student pareado (Distribuição Normal) e Wilcoxon (Não Normal).

6 RESULTADOS

6.1 Caracterização da amostra

A pesquisa foi iniciada com 63 mulheres, porém, ao longo das semanas de acompanhamento, 5 mulheres foram excluídas do estudo, pois não estavam cumprindo o protocolo experimental de forma reiterada (3 voluntárias) ou por expressarem não estar mais interessadas em dar continuidade às suas participações na pesquisa (2 voluntárias).

Desta forma, o estudo teve participação de 57 voluntárias que completaram o protocolo experimental durante o período proposto, totalizando uma perda de apenas 9,5% das participantes. Durante as 10 semanas de intervenção (de 13/09/2021 até 23/11/2021).

A idade média das participantes era de 50,91 anos ($\pm 6,22$) e IMC médio de $31,78 \text{ Kg/m}^2$ ($\pm 4,22$) (Tabela 2). As voluntárias apresentavam em sua maioria 3º grau completo, 31 voluntárias (54,3%); seguido de 12 (21,05%) voluntárias com 2º grau completo; 5 voluntárias eram mestres (8,77%) e 3 voluntárias eram doutoras (5,26%). A maior parte das voluntárias (89,47%) tinham filhos (51 voluntárias). Apenas 2 voluntárias (3,5%) estavam aposentadas. Todas as voluntárias moravam na região metropolitana do Recife à época do período experimental.

Ainda na fase de seleção das voluntárias da pesquisa, as candidatas foram questionadas sobre a frequência e o volume da prática de exercícios físicos, e, respeitando os critérios da OMS (2020) para considerar o indivíduo ativo, todas as voluntárias selecionadas foram classificadas como sedentárias.

Na fase de seleção também foi aplicado o MEQ para avaliação do cronotipo das candidatas. As voluntárias selecionadas foram classificadas seguindo os critérios estabelecidos pelo resultado do MEQ. Obteve-se então a seguinte classificação: 14 voluntárias (24,56%) “definitivamente matutinas”; 22 voluntárias (38,59%) “matutinas moderadas” e 18 voluntárias (31,57%) “intermediárias”. Nenhuma voluntária foi classificada como “vespertina moderada” e “definitivamente vespertina”. Desta forma, o grupo foi composto por mulheres com hábitos gerais diurnos em detrimento dos hábitos noturnos.

6.2 Antropometria e exames bioquímicos antes (basal)

As características antropométricas e os marcadores bioquímicos das voluntárias antes do período de 10 semanas de acompanhamento estão descritas na Tabela 1.

Após a divisão dos grupos por paridade de idade e estado nutricional, o grupo RE foi composto de 30 voluntárias e o grupo RERTA foi composto de 27 voluntárias. Não houve diferença significativa entre os aspectos antropométricos e bioquímicos após a divisão dos grupos experimentais ($p>0,05$), mostrando a homogeneidade entre as participantes.

Tabela 1. Características da amostra no início do período experimental (basal), Recife, Brasil, 2021

Variáveis	Grupo RE (n=30)	Grupo RERTA (n=27)	p-valor
Idade (anos)	50,83 ±6,31	51 ±6,23	0,92
Altura (m)	1,59 ±0,07	1,63 ±0,06	0,06
Peso (Kg)	81 ±12,34	85,33 ±11,90	0,18
IMC (Kg/m ²)	31,67 ±4,37	31,91 ±4,13	0,83
% de Gordura	42,24 ±4,11	42,39 ±4,22	0,82
FMI	23,74 ±2,65	22,87 ±2,97	0,25
VAI	5,41 ±3,46	5,58 ±3,13	0,84
MME (Kg)	26,66 ±3,14	28,00 ±3,23	0,11
MME (%)	33,09 ±1,89	32,96 ±1,47	0,77
MM/IMC	0,84 ±0,10	0,88 ±0,09	0,19
Massa Gorda (Kg)	34,57 ±8,19	36,48 ±8,00	0,37
Circunferência de Cintura (cm)	102,46 ± 8,83	103,48 ±8,20	0,65
Circunferência de Quadril (cm)	113,4 ±8,99	117,07 ±7,97	0,10
RCQ	0,90 ±0,05	0,88 ±0,06	0,18
RCE	0,64 ±0,63	0,63 ±0,57	0,60
Glicemia (mg/dL)	83,36 ±7,47	84,90 ±9,77	0,48
Hemoglobina Glicada (%)	5,27 ±0,62	5,42 ±0,09	0,32
Insulina (µU/mL)	6,34 ±2,80	7,66 ±0,83	0,19
Glicemia média estimada (mg/dL)	104,52 ±17,89	108,78 ±2,72	0,32
Triglicerídeos (mg/dL)	123,16 ±54,77	127,13 ±57,52	0,79
Colesterol total(mg/dL)	208,75 ±38,13	212,82 ±40,71	0,70
HDLc (mg/dL)	50,56 ±11,36	51,43 ±15,91	0,82
LDLc (mg/dL)	124,63 ±29,24	126,36 ±32,31	0,83
VLDL (mg/dL)	24,63 ±10,95	25,43 ±11,50	0,79
Cortisol (µg/dL)	13,49 ±4,74	14,24 ±5,70	0,62
ALT (U/L)	17,40 ±12,51	16,41 ±15,67	0,79
AST (U/L)	23,59 ±7,27	21,67 ±7,50	0,34
AIP	0,35 ±0,25	0,37 ±0,25	0,77

Resultados expressos em média e ±DP. Teste t para duas amostras presumindo variâncias diferentes foi realizado para comparação entre os grupos. RE: Grupo Restrição Energética. RERTA: Grupo Restrição Energética e Restrição Temporal do Alimento. IMC: Índice de Massa Corporal. % de Gordura: Percentual corporal de gordura. FMI: Índice de Massa Gorda. VAI: índice de adiposidade visceral. MME: massa muscular esquelética. MM/IMC: Relação massa muscular esquelética pelo índice de massa corporal. CC: circunferência de cintura. CQ: circunferência de quadril. RCQ: razão cintura-quadril. RCE: razão cintura-estatura. TG: triglicerídeos. COL: colesterol total. HDL: high density lipoprotein. LDL: low density lipoprotein. VLDL: very low density lipoprotein. ALT: alanina aminotransferase. AST: aspartato aminotransferase. AIP: índice de aterogenicidade plasmática. HOMA-IR: homeostatic model assessment de resistência à insulina. AIP: índice de aterogenicidade plasmática.

DESFECHOS

6.3 Taxa de adesão ao plano alimentar

Após o período experimental foi calculada a taxa de adesão ao plano alimentar. O grupo RE apresentou adesão de 94,23% ($\pm 4,22\%$), enquanto o RERTA apresentou adesão de 95,71% ($\pm 3,36\%$). Não houve diferença significativa entre a adesão dos grupos avaliados ($p = 0,11$).

6.4 Horário médio das refeições e período de jejum

Ao final do período experimental foram calculados os horários médios do jantar, do café da manhã e do período médio de jejum das participantes de ambos os grupos. Foi observado que as participantes do grupo RE consumiam sua última refeição diária (jantar) cerca de 2:10h mais cedo que o grupo RERTA ($p < 0,001$). O horário médio da quebra do jejum matinal (café da manhã) variou pouco mais de 5 minutos entre os grupos ($p = 0,62$) e o período diário médio de jejum do grupo RERTA foi mais de 2 horas além do RE ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2. Horários do jantar, do café da manhã e período de jejum diário das participantes dos grupos RE e RERTA ao longo de 10 semanas de acompanhamento, Recife, Brasil

Tempo (h)	RE (n = 30)	RERTA (n=27)	p-valor RE x RERTA
Horário jantar	20:51 \pm 1:12	18:41 \pm 0:24	<0,001
Horário café da manhã	7:54 \pm 0:38	7:49 \pm 0:32	0,62
Período de jejum diário	11:03 \pm 1:22	13:07 \pm 0:42	<0,001

Resultados expressos em média e \pm DP. Teste t pareado para variáveis diferentes foi realizado entre os grupos. RE: Grupo Restrição Energética. RERTA: Grupo Restrição Energética e Restrição Temporal do Alimento

6.5 Comparação antropométrica antes (basal) e depois (final)

Houve mudança significativa de todos os parâmetros antropométricos avaliados antes e ao final do período de 10 semanas de acompanhamento em ambos os grupos. Porém, não houve mudança estatística significativa quando comparadas as diferenças entre os grupos antes e após o período de intervenção. Todas as análises estatísticas das variáveis antropométricas estão descritas na Tabela 3.

Houve similar perda de peso nos grupos RE e RERTA, com os respectivos grupos atingindo uma redução de peso de 5,59% e 6,1%. A classificação geral de

estado nutricional segundo o IMC saiu de obesidade grau 1 para sobrepeso, em ambos os grupos.

A melhora nos parâmetros de análise da gordura corporal foi significativa em todas as variáveis analisadas. Destaca-se o Índice de Massa Gorda (FMI), pois segundo os critérios de avaliação de obesidade do FMI, houve diminuição do grau de obesidade 3 para o grau de obesidade 2 em ambos os grupos.

Além da gordura total, observou-se a gordura central das voluntárias através do Índice de Adiposidade Visceral (VAI). Todas as voluntárias avaliadas tiveram melhora significativa de VAI, mas sem diferenças entre os grupos (RE x RERTA) ($p=0,54$). Igualmente relevante foi a redução das medidas da circunferência da cintura. As voluntárias do grupo RE apresentaram diminuição de 12,13%, enquanto o grupo RERTA apresentou 11,77% de diminuição da circunferência de cintura. Ademais, ao início do período experimental ambos os grupos apresentaram RCQ correspondente a RCV muito alto, e após 10 semanas de acompanhamento, houve diminuição do RCV para alto para ambos os grupos.

Ao analisar a massa muscular esquelética (MME), observamos que houve um aumento percentual de 1,46% e 1,47% no grupo RE e no grupo RERTA, respectivamente ($p < 0,001$). Além disso, houve aumento significativo da relação MM/IMC de 0,03 em ambos os grupos ($p < 0,001$). Nenhum dos grupos apresentou MME baixa.

Tabela 3. Análises antropométricas dos Grupos RE e RERTA antes (basal) e após (final) 10 semanas de intervenção, Recife, Brasil, 2021

Variáveis	GRUPO RE (n = 30)					GRUPO RERTA (n = 27)					p-valor Δ RE x RERTA
	Basal	Final	Δ RE	% da mudança	p- valor	Basal	Final	Δ RERTA	% da mudança	p-valor	
Peso (Kg)	81 ±12,34	76,47 ±11,74	- 4,5	-5,56	<0,001	85,33±11,90	80,12 ±11,47	- 5,2	-6,13	<0,001	0,22
IMC (Kg/m ²)	31,67 ±4,37	29,91 ±4,26	- 1,76	-5,55	<0,001	31,91 ±4,13	29,96 ± 3,99	-1,95	-6,11	<0,001	0,34
% de Gordura	42,24 ±4,11	37,89 ±3,80	- 4,35	-10,29	<0,001	42,39 ±4,22	37,33 ± 4,39	-5,06	-11,93	<0,001	0,28
FMI (Kg/m ²)	23,74 ±2,65	18,28 ±4,10	- 5,46	-22,99	<0,001	22,87 ±2,97	18,41 ±3,94	-4,46	-19,50	<0,001	0,21
VAI	5,41 ±3,46	4,23 ±1,29	- 1,18	-21,81	0,01	5,58 ±3,13	4,03 ±1,95	-1,55	-27,77	<0,001	0,54
MME (kg)	26,66 ±3,14	26,27±26,27	-0,38	-1,45	<0,001	28,00 ±3,23	27,43 ±3,08	-0,57	-2,04	<0,001	0,20
MME (%)	33,09 ±1,89	34,56 ±2,07	+1,46	+4,44	<0,001	32,96 ±1,47	34,43 ±1,64	+1,47	+4,46	<0,001	0,99
MM/IMC	0,84 ±0,10	0,88 ±0,10	+0,03	4,44	<0,001	0,88 ±0,09	0,92 ±0,10	+0,03	4,41	<0,001	0,73
Massa Gorda (Kg)	34,57 ±8,19	29,27 ± 6,87	- 5,3	15,33	<0,001	36,48 ±8,00	30,11 ± 6,61	-6,37	17,46	<0,001	0,15
CC (cm)	102,46 ±8,83	90,03 ±8,30	-12,43	12,13	<0,001	103,48±8,20	91,30 ± 8,41	-12,18	11,77	<0,001	0,83
CQ (cm)	113,4 ±8,99	108,53±8,46	- 4,87	4,29	<0,001	117,07±7,97	110,63 ±7,96	-6,44	5,50	<0,001	0,21
RCQ	0,90 ±0,05	0,83 ±0,06	- 0,07	7,77	<0,001	0,88 ±0,06	0,82 ± 0,04	-0,06	6,81	<0,001	0,25
RCE	0,64 ±0,63	0,56 ±0,56	- 0,08	12,50	<0,001	0,63 ±0,57	0,55 ±0,56	-0,08	12,69	<0,001	0,65

Resultados expressos em média e ±DP. Teste t pareado foi realizado antes e após a intervenção para cada grupo. RE: Grupo Restrição Energética. RERTA: Grupo Restrição Energética e Restrição Temporal do Alimento. IMC: Índice de Massa Corporal. % de Gordura: Percentual corporal de gordura. FMI: Índice de Massa Gorda. VAI: índice de adiposidade visceral. MME: massa muscular esquelética. MM/IMC: Relação massa muscular esquelética pelo índice de massa corporal. CC: circunferência de cintura. CQ: circunferência de quadril. RCQ: razão cintura-quadril. RCE: razão cintura-estatura

6.6 Comparação das variáveis bioquímicas antes (basal) e depois (final)

A análise estatística dos resultados (Tabela 4) das participantes do estudo antes e depois do protocolo de intervenção, revelou significativa diminuição nos seguintes parâmetros: Glicemia, Hemoglobina glicada, Glicemia estimada média, Triglicerídeos, Colesterol total, LDLc e VLDL.

Especificamente para as voluntárias do RE, obteve-se diminuição significativa ($p < 0,05$) nos seguintes parâmetros bioquímicos: Glicemia, Insulina, triglicerídeos e VLDL, Colesterol total, HDLc, LDLc. Apesar da diminuição significativa da taxa de colesterol total, a melhora não foi suficiente para a redução chegar aos parâmetros preconizados pelas Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias (PRÉCOMA *et al*, 2019). Similares resultados de redução dos parâmetros supracitados foram observados no grupo RERTA, no qual se encontrou redução na glicemia de jejum, na insulinemia, nos triglicerídeos, VLDL, colesterol total e na LDLc.

Não houve diferença significativa no grupo RE das seguintes variáveis antes e após o período de intervenção: Hemoglobina Glicada, Glicemia estimada média, Cortisol, ALT e AST. Todavia, estas variáveis estavam dentro da normalidade tanto ao início da intervenção experimental, quanto ao final deste período de acompanhamento.

A análise da comparação antes e após a intervenção das taxas de HDLc ($p = 0,09$), Cortisol e AST não mostraram diferenças estatísticas no grupo RERTA.

A hemoglobina glicada e a glicemia média estimada diminuiu de forma significativa ($p < 0,001$), enquanto o grupo RE não apresentou mudança ($p = 0,07$). A ALT teve diminuição significativa no grupo RERTA ($p = 0,02$), porém sem alteração no RE ($p = 0,35$).

Observou-se queda importante no colesterol total das participantes de ambos os grupos. No entanto, ao contrário do grupo RE, o grupo RERTA normalizou as taxas de colesterol total (PRÉCOMA *et al*, 2019). Ademais, houve diminuição de 14,59% no colesterol total do RERTA, ao passo que o grupo RE teve diminuição de 8,68%. Da mesma forma, o LDLc baixou 8,68% no grupo RE e 19,42% no grupo RERTA.

O AIP foi calculado através dos valores obtidos no lipidograma, em que todas as voluntárias tinham AIP que evidenciava alto risco aterogênico ao início do período experimental. Após as 10 semanas de intervenção, o AIP diminuiu de maneira geral, porém apenas o grupo RERTA apresentou melhora significativa ($p = 0,02$). Ademais, o grupo RERTA teve diminuição de 21,62% no AIP, enquanto o grupo RE teve 8,57%.

Tabela 4. Análises dos marcadores bioquímicos dos Grupos RE e RERTA na linha de base e após 10 semanas de intervenção, Recife, Brasil, 2021

Variáveis	GRUPO RE (n = 30)					GRUPO RERTA (n = 27)					p-valor Δ RE x RERTA
	Basal	Final	Δ RE	% da mudança	p- valor	Basal	Final	Δ RERTA	% da mudança	p- valor	
Glicemia (mg/dL)	83,36 ±7,47	73,72 ±6,62	-9,64	11,56	<0,001	84,90 ±9,77	75,07 ±10,99	-9,83	11,57	<0,001	0,89
HbG (%)	5,27 ±0,62	5,07 ±0,63	-0,2	3,79	0,07	5,42 ±0,09	5,14 ±0,09	-0,28	5,16	<0,001	0,23
Insulina (μU/mL)	6,34 ±2,80	4,16 ±1,36	-2,18	34,38	<0,001	7,66 ±0,83	4,26 ±0,42	-3,4	44,38	<0,001	0,21
GME (mg/dL)	104,52±17,89	100,26±17,02	-4,26	4,07	0,07	108,78 ±2,72	100,84 ±2,54	-7,94	7,29	<0,001	0,23
HOMA-IR	1,29 ±0,58	0,76 ±0,25	-0,56	41,12	<0,001	1,60 ±0,81	0,82 ±0,43	- 0,78	48,97	<0,001	0,23
TGD (mg/dL)	123,16±54,77	103,24±36,52	-19,92	16,17	0,01	127,13±57,52	102,08±47,42	-25,05	19,70	<0,001	0,64
COL (mg/dL)	208,75±38,13	190,74±39,64	-18,01	8,62	0,01	212,82±40,71	181,76±34,20	-31,06	14,59	<0,001	0,22
HDL (mg/dL)	50,56 ±11,36	47,19 ±10,44	-3,37	6,66	0,03	51,43 ±15,91	47,81 ±15,66	-3,62	7,03	0,09	0,92
LDL (mg/dL)	124,63±29,24	113,80±26,28	-10,83	8,68	<0,001	126,36±32,31	101,81±29,32	-24,55	19,42	<0,001	0,12
VLDL (mg/dL)	24,63 ±10,95	20,65 ±7,30	-3,98	16,15	0,005	25,43 ±11,50	20,42 ±9,48	-5,01	19,70	<0,001	0,64
Cortisol (μg/dL)	13,49 ±4,74	12,49 ±3,57	-1	7,41	0,33	14,24 ±5,70	11,32 ±5,36	-2,92	20,50	0,12	0,35
ALT (U/L)	17,40 ±12,51	15,72 ±5,59	-1,68	9,655	0,13	16,41 ±15,67	12,64 ±4,33	-3,77	22,97	0,02	0,96
AST (U/L)	23,59 ±7,27	22,46 ±7,11	-1,13	4,79	0,34	21,67 ±7,50	21,27 ±6,15	-0,4	1,845	0,72	0,65
AIP	0,35 ±0,25	0,32 ±0,20	-0,03	8,57	0,28	0,37 ±0,25	0,29 ±0,20	-0,08	21,62	0,02	0,60

Resultados expressos em média e ±DP. Teste t pareado foi realizado antes e após a intervenção para cada grupo. RE: Grupo Restrição Energética. RERTA: Grupo Restrição Energética e Restrição Temporal do Alimento. HbG: hemoglobina glicada. TG: triglicerídeos. COL: colesterol total. HDL: *high density lipoprotein*. LDL: *low density lipoprotein*. VLDL: *very low density lipoprotein*. ALT: alanina aminotransferase. AST: aspartato aminotransferase. AIP: índice de aterogenicidade plasmática. HOMA-IR: homeostatic model assessment de resistência à insulina. μg: micrograma. mg: miligrama. dL: decilitro. U: unidade. L: litro

6.7 Qualidade de vida e sintomatologia climatérica

As voluntárias participantes do estudo responderam ao WHQ antes e após o período de intervenção. Os escores de sintomatologia climatérica e de QV estão descritos na tabela 5. Ao se considerar a diferença por grupo de intervenção (RE ou RERTA), obteve-se o seguinte panorama geral: o RE teve melhora de 18 pontos no escore geral do WHQ, enquanto o RERTA melhorou 21 pontos no resultado do questionário ao final do período experimental. Contudo, não houve diferença significativa entre a melhora dos sintomas de climatério entre os grupos ($p=0,98$).

Quando avaliados os domínios de sintomas de climatério (tabela 5), observou-se que tanto as voluntárias do RE quanto do RERTA, tiveram melhora em 8 dos 9 domínios analisados, à exceção da percepção de atratividade.

O RE apresentou melhora nos sintomas depressivos ($p=0,02$), enquanto o RERTA não mostrou diferença. Porém, o escore de sintomas depressivos dos grupos se igualou ao final do período de intervenção, uma vez que o escore de RE era superior ao de RERTA ao início da pesquisa. De forma oposta, o comportamento sexual do RERTA teve melhora significativa ($p = 0,02$), enquanto o RE não apresentou mudança. Todavia, os escores de ambos os grupos se equipararam ao fim do período experimental. Apesar de ambos os grupos terem experimentado melhora nos sintomas somáticos e menstruais, o RERTA apresentou melhora superior ao RERTA nestes domínios (tabela 5).

Tabela 5. Distribuição dos escores de qualidade de vida dos Grupos RE e RERTA na linha de base e após 10 semanas de intervenção medido através do WHQ, Recife, Brasil, 2021

VARIÁVEIS	GRUPO RE (n = 30)			GRUPO RERTA (n = 27)			*p-valor Δ RE x RERTA
	Mediana (Q1-Q3)		*p-valor	Mediana (Q1-Q3)		*p-valor	
	Basal	Final		Basal	Final		
Domínios da qualidade de vida							
Depressão	17 (16-17)	16 (11-16)	0,02	16 (15-18)	16 (14-19)	0,89	0,004
Sintomas somáticos	15 (14-18)	13 (11-14)	0,002	16 (14-18)	12 (11-15)	0,02	<0,001
Memória/Concentração	9 (8-10)	5 (5-7)	<0,001	9 (8-10)	5 (4-8)	0,02	0,05
Sintomas vasomotores	5 (5-5)	3 (2-4)	<0,001	5 (4-5)	2 (2-3)	0,002	0,07
Ansiedade/Temores	8 (6-9)	5 (4-8)	0,003	8 (6-9)	5 (4-7)	0,002	0,46
Comportamento sexual	6 (3-8)	6 (3-8)	0,54	7 (4-9)	6 (4-8)	0,02	0,33
Problemas de sono	7 (6-9)	5 (4-6)	<0,001	8 (7-10)	5 (4-7)	0,001	0,11
Sintomas menstruais	9 (8-10)	6 (5-7)	<0,001	10 (9-11)	5 (5-8)	<0,001	<0,001
Atratividade	7 (5-9)	8 (7-9)	0,37	7 (7-9)	7 (6-9)	0,58	0,4
Escore total de qualidade de vida	85 (78-87)	67 (62-74)	<0,001	87 (82-91)	67 (58-75)	<0,001	0,98

Resultados expressos em mediana e intervalo de Confiança = 95%. Teste de Wilcoxon $p \leq 0,05$. RE: Grupo Restrição Energética. RERTA: Grupo Restrição Energética e Restrição Temporal do alimento.

7 DISCUSSÃO

Diversas estratégias de jejum, dentre as quais figura a restrição temporal do alimento (RTA), vêm sendo utilizadas como tratamento adjuvante para emagrecimento, desordens metabólicas e melhora da saúde no geral. A RTA é cada vez mais estudada como uma importante ferramenta no controle da obesidade e suas comorbidades, associada ou não a dietas para controle do peso corporal. Sabe-se que a perda de peso corporal depende da forma basal da restrição energética (RE) dietética que é imposta. Porém, diversos estudos mostram que a forma com que as refeições são distribuídas ao longo do dia, ou ainda, a relação entre janela temporal de alimentação e jejum, pode impactar sobremaneira o resultado.

Neste ensaio clínico, todas as participantes receberam uma intervenção de redução energética e foi hipotetizado que o grupo de voluntárias que teria uma limitação temporal (7-19:00h) ao longo de 10 semanas para realização de refeições teria efeito adicional na melhoria dos parâmetros avaliados.

Da intervenção realizada, encontrou-se melhora geral na maioria dos parâmetros analisados, a exemplo das medidas antropométricas em que ambas as intervenções resultaram em perda de peso e de gordura semelhante, culminando com redução de mais de 5% do peso corporal e mudança na classificação do IMC de obesidade para sobrepeso. Outros desfechos com similaridade dos resultados são o aumento percentual de MME, melhora nas variáveis bioquímicas, diminuição da aterogenicidade plasmática, com conseqüente diminuição do risco cardiometabólico, além da melhora na QV e sintomatologia climatérica. Esse conjunto de resultados não corrobora a hipótese do estudo de que a adoção de RTA a uma dieta com RE potencializaria os efeitos da dieta de RE.

No entanto, os achados de normalização de parâmetros do metabolismo lipídico e significativa melhora no metabolismo glicídico no grupo RERTA, bem como de alguns sintomas climatéricos, dão suporte a importância da RTA para ser aplicada na prática clínica quando os pacientes aderem a um regime de restrição energética.

7.1 Composição corporal

Os resultados antropométricos neste ensaio são consistentes com achados anteriores. Liu et al (2022), concluíram que um regime de RE e RERTA não foi mais benéfico no que concerne a perda de peso e a gordura corporal do que apenas a RE

(neste estudo foram acompanhados 139 adultos obesos durante 12 meses com jejum diário das 16 às 8h). De forma semelhante, Pureza et al (2021), não acharam diferença na maioria dos parâmetros avaliados pelo seu estudo em mulheres adultas obesas (submetidas a jejum de 12h diárias segundo sua preferência). Os dois estudos supracitados se referem a um longo período de acompanhamento (12 meses), e o deste estudo, apenas a 10 semanas de acompanhamento. Portanto, não se pode prever se o protocolo de RERTA utilizado no presente estudo poderia alcançar maiores êxitos ao longo de um período mais extenso.

Um estudo com menor duração (acompanhamento durante 3 meses de mulheres obesas de meia-idade submetidas apenas à RTA com 16 horas de jejum) e sem intervenção nutricional, encontrou diminuição de cerca 3 Kg de peso corporal e demais parâmetros antropométricos elegíveis, porém sem alterações nos marcadores bioquímicos entre os grupos (SCHRODER et al, 2021). Cienfuegos et al (2021) em acompanhamento de mulheres climatéricas (pré ou pós-menopausa) submetidas a 18 ou a 20 horas de jejum diários durante 8 semanas, não encontraram diferenças entre a perda de peso e os benefícios metabólicos entre os grupos (pré e pós-menopausa) ou entre as RTAs propostas.

Já em estudo em mulheres de meia-idade (média de $\pm 50,1$ anos) com leve sobrepeso (IMC: $\pm 25,9$ Kg/m² e CC: 87 cm) submetidas a 16h de jejum diários e RE durante 8 semanas, Yan-Ju et al, (2022) encontraram maior perda de peso no grupo RTA ao final do período experimental, porém sem diferença nas demais variáveis antropométricas. Outro protocolo realizado com mulheres obesas com RE e RTA de 12h, acompanhadas durante 21 dias, mas com horários livres para escolher a janela alimentar, não mostrou diferença entre os grupos quanto ao peso, o IMC e a CC (PUREZA et al, 2020). Rynders et al., (2019) em uma revisão narrativa, sugeriu que o JI, incluindo a RTA, produz perda de peso equivalente quando comparado a restrição calórica contínua. Porém, um recente estudo em roedores mostrou que pelo menos 40% dos efeitos de maior longevidade associados a RE, podem ser também atribuídos a RTA (MITCHELL et al, 2019).

Na literatura, parece haver mais robustez de resultados em estudos que utilizam horários de jejuns mais prolongados. Em humanos acima do peso, protocolos de jejum de 18h (entre 14 e 08h da manhã do dia seguinte) parecem ter vários benefícios (JAMSHED et al, 2019). Os participantes deste protocolo experimental tiveram Sirt1 e LC3 regulados positivamente pela manhã. O aumento de Sirt1 implica

em melhor secreção e ação da insulina, regulação positiva do metabolismo de gordura, proteção contra a inflamação, estresse oxidativo e danos ao DNA. Igualmente, encontraram aumento da estabilidade dos telômeros e prolongamento da vida. O LC3 é um componente estrutural essencial das membranas autofagossômicas.

A autofagia desempenha um papel importante contra várias doenças crônicas, pois recicla proteínas e organelas danificadas e usadas, levando a efeitos antienvhecimento e rejuvenescedores. No período noturno, houve regulação positiva da MTOR, uma quinase sensível à nutrientes e estimulada por proteínas, insulina e fatores de crescimento, capaz de conduzir a síntese de proteínas e regular o crescimento, a diferenciação e o metabolismo celular. Além disso, o jejum imposto aumentou a amplitude do ritmo do cortisol a partir da influência na atividade do sistema circadiano (JAMSHED *et al*, 2019).

Estudo com jejum prolongado (18h de jejum) também tem sido associado a melhora no perfil glicídico (SUTTON *et al*, 2018). Mecanismos subjacentes a esses achados podem em parte serem explicados a partir da razão intracelular entre adenosina monofosfato (AMP) e adenosina trifosfato (ATP). O aumento de AMP é capaz de ativar a enzima AMP5' proteína quinase (AMPK), que promove, dentre outros efeitos, a captação de glicose pelo músculo e altera as taxas de glicólise e lipólise. Jamshed *et al* (2019) encontraram menores níveis glicêmicos e de insulina pela manhã, e maior expressão no gene AKT2 em protocolos de jejum prolongado (18h/dia). Estes autores formularam a hipótese de que, como a proteína AKT2 participa da sinalização da insulina via enzima fosfatidilinositol-3 quinase, a sinalização da insulina no início do dia seria melhorada, corroborando com os efeitos apresentados pela restrição temporal do alimento ao período diurno.

Nos estudos de Sutton *et al* (2018) e Jamshed *et al* (2019), a aplicação do protocolo de RTA de 08 às 20h (12h), não obteve resultados semelhantes em relação ao grupo com 18h de jejum. Além disso, o grupo com 12h de jejum diário, mesmo estando em paridade de consumo energético, não teve diferença nos padrões antropométricos avaliados. Nos resultados do estudo de Jamshed *et al* (2019), também foram encontrados aumento dos níveis circulantes de beta-hidroxibutirato (cetona) no grupo com 12h de jejum noturno. O aumento de corpos cetônicos se associa a redução do estresse oxidativo, preservação de massa magra e redução da fome.

No entanto, a aplicabilidade como estilo de vida de intervalos mais extensos de jejum pode não ser viável em longo prazo (ANTONI *et al*, 2018). O modelo de RTA adotado em nosso estudo é factível, visto que a taxa de adesão do grupo RTA ao protocolo proposto foi de 95,71%, enquanto protocolos com períodos de jejuns mais estendidos possuem, no geral, menor taxa de adesão. Uma menor taxa de adesão pode ser percebida nos estudos de Antoni *et al* (2019) que teve 62,7% (16h de jejum diário durante 10 semanas); de Kesztyus *et al* (2020) com 77,2% (15 a 16h de jejum diário durante 12 semanas); e Parr *et al* (2020) com 72% (jejum de 16h durante 4 semanas).

Apesar do protocolo adotado neste estudo (janela de jejum de 12h durante o período noturno) não ter sido suficiente para provocar maior repercussão na composição corporal (talvez pela diferença de horários entre os grupos ter sido muito próxima), esta estratégia se impõe como viável de ser seguida de forma crônica, visto que respeita os horários comuns de atividade da maioria da população (MANOOGIAN *et al*, 2022). O presente estudo, atingiu uma taxa percentual de 9,5% de desistência, a qual se encontra bastante inferior a estudos anteriores, a exemplo do estudo de intervenção dietética anterior que atingiu 50% de desistência (JAKUBOWICZ *et al*, 2013).

Os efeitos fenotípicos da RTA mostram-se promissores como reguladores de alguns genes relacionados ao metabolismo energético e presentes em órgãos-alvo. A regulação da expressão gênica de genes circadianos pela alimentação é denominada de FEO (*food entrainable oscillators*), que significa “osciladores arrastados pelo alimento” em regiões externas ao NSQ (WAKAMATSU *et al*, 2001; WOODIE *et al*, 2020; ADLANMERINI *et al*, 2021). O fígado é um dos locais mais estudados devido ao seu papel metabólico com alta vulnerabilidade à ação do FEO. Foi demonstrado que mesmo em condições de escuro contínuo, 15% do transcriptoma hepático retém oscilação circadiana (REINKE e ASHER, 2016).

Entretanto, a RTA não parece ter um “efeito de legado” – a ideia de que o tratamento continua a ser efetivo mesmo após ter terminado. Estudo em animais mostra que os benefícios metabólicos associados duraram apenas dois dias após os animais retornarem a dieta *ad libitum*. Ocorre perda da proteção anteriormente conferida pela RTA (VOLLMERS *et al*, 2009). Desta forma, é necessário que estratégias de RTA sejam possíveis de serem adotadas como estilo de vida, levando em consideração a rotina da população (MANOOGIAN *et al*, 2022). Portanto, mesmo

não observando um efeito sinérgico entre a RTA e a RE do ponto de vista antropométrico neste estudo, o seguimento de janelas temporais de alimentação tem se consolidado como um modelo benéfico para os usuários (SUTTON *et al*, 2018).

7.2 Variáveis metabólicas

No presente estudo também se observa significativa melhora nos níveis da ALT (enzima marcadora de disfunção hepática) com a adoção conjunta de RE e RTA 12h. O metabolismo hepático alterado induzido pelo aumento de enzimas hepáticas pode ser um risco para o desenvolvimento de doenças metabólicas. Já está documentado em estudos com animais e humanos que a RTA reduz os níveis séricos de enzimas hepáticas e albumina (HATORI *et al*, 2012; CHAIX, ZARRINPAR e PANDA, 2015). Achados anteriores em roedores mostram que a RTA previne a hepatomegalia e a falência hepática através da diminuição da ALT sérica (HATORI *et al*, 2012).

O modelo de janela alimentar proposto neste estudo de intervenção respeitando o ciclo circadiano pode ser especialmente benéfico para mulheres climatéricas pelo fato de ser um momento marcado pela alteração da coordenação circadiana concomitante ao aumento de gordura abdominal (HERNANDEZ-MORANTE *et al*, 2012). Essa mudança da coordenação circadiana pode ser desenvolvida de várias formas, à exemplo da alteração da secreção de melatonina, que acontece nesta fase (JEHAN *et al*, 2012). A melatonina tem papel central no sistema circadiano, visto que é um sinal biológico da noite. Resultados obtidos em estudo com 40 mulheres (± 40 anos de idade) acima do peso que comiam tarde, mostraram que aquelas que relataram jantar dentro de 2,5 horas antes de dormir habitualmente, período em que os níveis de melatonina estão mais elevados, tiveram uma diminuição na tolerância à glicose (LOPEZ-MINGUEZ *et al*, 2018).

Realização de refeições próximas ao horário de dormir também impacta o metabolismo glicídico independente da fase da vida. Dois estudos conduzidos em voluntários japoneses, afetados por DM2, apresentaram glicemia pós-prandial e insulinemia mais baixas quando faziam sua última refeição do dia às 18h, em comparação com as 21h. Os autores discutiram essas descobertas importantes, enfatizando que apenas uma mudança de 3 horas no horário da última refeição resultou em um benefício significativo para a saúde (IMAI *et al*, 2017; IMAI *et al*, 2020). Nesta pesquisa, o grupo RERTA realizou a sua última refeição 2:10h mais cedo do que o grupo RE apresentando diminuição significativa na hemoglobina glicada e

glicemia média estimada. Este fator se torna ainda mais relevante no grupo estudado (mulheres em idade de climatério), pois a menopausa é associada a diminuição da sensibilidade à insulina, subjacente a deficiência de estrogênio, que pode levar a intolerância à glicose e RI (CHEDRAUI e PÉREZ-LÓPEZ, 2019).

Além disso, o hábito de realizar a última refeição por volta das 19:00h (horário médio do café da manhã: 6:18h), foi considerado como um dos principais pilares da longevidade em idosos (>90 anos) italianos (homens e mulheres) hígidos. Os autores argumentaram que jantar cedo causa menor estresse noturno (ANGELINO, PIETRANGELI e SERAFINI, 2022). A redução do estresse noturno pode ser traduzida como redução ou inibição da tradução geral de proteínas, cuja condição é encontrada em resposta a um agente estressor, a exemplo da alimentação noturna, e culmina com um maior controle da qualidade do mRNA (CHAIX *et al*, 2019). Esses achados foram observados em estudos de transcriptômica e metabolômica em fígados de camundongos, respaldando que as vias de resposta integrada ao estresse podem contribuir para os benefícios da RTA.

O metabolismo lipídico também é influenciado pelos horários de alimentação (CHAIX, ZARRINPAR e PANDA, 2015). Neste estudo observa-se a normalização dos níveis do colesterol sérico no grupo RERTA, reforçando a redução do risco aterogênico. Assim, pode-se inferir que o ajuste circadiano da alimentação imposto, levou a melhora do perfil lipídico, diminuição da aterogenicidade e do marcador de injúria hepática, ALT.

O período do climatério também é marcado pelo hipoestrogenismo e perda da coordenação circadiana, os quais, agem de forma sinérgica na piora do metabolismo da glicose. Dentre os fatores que podem afetar as taxas glicêmicas figura qualidade e quantidade de sono. Mudanças nos padrões de sono (por quantidade ou qualidade) são comuns no período do climatério/menopausa e, tal condição eleva a atividade do sistema nervoso simpático (mediado pela orexina) culminando na ativação da via glicogênica e, por conseguinte, da glicemia. Persistente aumento glicêmico pode levar a intolerância à glicose e resistência à insulina (AGIL *et al*, 2012).

Tem sido advogado que a RTA é capaz de reverter e inibir a obesidade induzida por dieta mesmo sem alteração da alimentação, pois altera os níveis de lipídeos séricos (CHAIX, ZARRINPAR e PANDA, 2015). Em humanos, a realização do jantar tarde da noite (22h) leva à diminuição da mobilização e oxidação de ácidos graxos e piora do perfil lipídico (GU *et al*, 2020). Recente estudo com adultos (homens e

mulheres) na faixa dos 50 anos de idade mostrou que indivíduos que dormem logo após a última refeição, catabolizam menos gordura durante o sono, diminuindo a mobilização dos estoques de gordura (KELLY *et al*, 2020). Durante a adoção de um protocolo de RTA foi demonstrado que ocorre redução hepática de biossíntese de lipídios a partir de carboidratos e a repressão de vários genes implicados na lipogênese como a ácido graxo sintase, enzima chave da síntese de lipídios endógenos (CHO *et al*, 2012).

Além do horário da realização da última refeição, uma grande diferença basilar a ser analisada é a distribuição dos nutrientes e energia ao longo do dia. O corpo humano tem picos circadianos de secreção de hormônios, enzimas, proteínas, apresentando uma eficiência metabólica variada ao longo do dia (CHAIX *et al*, 2013). Existe um ritmo circadiano de liberação da insulina que em pessoas saudáveis é maior na primeira metade do dia (KESSLER *et al*, 2017).

À noite, o aumento de melatonina, antes do horário de dormir, inibe a liberação de insulina induzida por glicose pelas células β -pancreáticas (TUOMI *et al*, 2016), levando a diminuição de 34% da sensibilidade à insulina noturna comparada a diurna (LEE *et al*, 1992), o que embasa a orientação referente a distribuição dos macronutrientes ao longo do dia e o horário da última refeição. Porém, não apenas a glicose, mas, os lipídios plasmáticos estão sujeitos a variação diária.

Os lipídios são mais extensivamente regulados pelo sistema circadiano do que quaisquer outros metabólitos plasmáticos (JOHNSTON, 2014). Atrasar o horário da refeição em algumas horas também aumenta dramaticamente a amplitude e muda a fase do ritmo de síntese de colesterol com picos pela manhã e por volta do meio-dia. A resposta pós-prandial dos níveis circulantes de TG variam em função da mesma refeição ter sido realizada no horário noturno ou diurno (SOPOWSKI *et al*, 2001). Estudos relacionados mostram que indivíduos submetidos a programas de perda de peso são mais bem sucedidos quando suas maiores refeições ocorrem na primeira parte do dia, em detrimento ao maior consumo alimentar mais tardio (GAURALET *et al*, 2013; JACKUBOWICZ *et al*, 2013). Portanto, o horário das refeições mostra-se como um fator chave na regulação das fases circadianas do metabolismo.

O elenco de resultados supracitados reforça a evidência que os horários das refeições podem ser utilizados como sincronizadores circadianos, e que mesmo a diferença de 2h no horário da última refeição, pode ser benéfico para a manutenção

da homeostase e mesmo para a longevidade. Ou seja, comer mais cedo pode impactar nos marcadores de RCV de forma positiva.

Mulheres em transição para a menopausa apresentam desarranjos na maquinaria circadiana que associadas às alterações hormonais reverberam em aumento do risco cardiometabólico. Há uma relação entre estado menopausal na expressão de genes-relógio. Em análise da expressão desses genes no tecido adiposo, foi demonstrado que a coordenação circadiana era mantida apenas na ausência de síndrome metabólica (HERNANDEZ-MORANTE *et al*, 2012).

7.3 Qualidade de Vida e sintomatologia climatérica

O controle do peso e da gordura corporal são importantes neste período da vida porque o aumento de peso e suas consequências, é um dos fatores que impactam negativamente nos sintomas climatéricos e na qualidade de vida (QV) da mulher. A repercussão das alterações fisiológicas do climatério na QV está intimamente ligada aos sintomas de climatério. E esses sintomas são minimizados ou agravados de acordo com o estilo de vida e fatores modificáveis, como a alimentação e a composição corporal; e o controle dos fatores modificáveis é essencial para a melhora da QV das mulheres climatéricas (ASSUNÇÃO *et al*, 2017; LEMOS *et al*, 2022).

Os achados do presente estudo mostram substancial melhora na QV e na sintomatologia climatérica, avaliada através do WHQ. De forma geral, ambos os grupos de intervenção tiveram semelhante resposta na QV. Estes achados corroboram os resultados de Assunção *et al* (2017) que observaram que mulheres climatéricas com sobrepeso e obesidade tem pior QV e maior intensidade de sintomatologia climatérica quando comparadas a mulheres eutróficas. Além disso, a presença de DCNTs prejudica a QV de mulheres nesta fase (FILHO *et al*, 2015; SERPA *et al*, 2016) e quanto mais alto o IMC e a gordura abdominal, pior é a QV e mais intensa é a sintomatologia da mulher no climatério (CASTELLO-BRANCO *et al*, 2009). Em tempo, a diminuição da obesidade abdominal em mulheres com fatores de risco cardiovascular melhora a QV (KIM e HWANG, 2017).

No presente estudo não se detecta diferença nos escores totais de QV entre os grupos de intervenção. Nossos achados se assemelham aos dos estudos de Crose *et al* (2021) e o de Bains *et al* (2021) que avaliaram os efeitos da RTA (sem RE) na QV de adultos obesos e não encontraram relação entre a QV e a RTA imposta. Os autores concluíram que a QV não é alterada pela RTA *per se*. Em contrapartida, Kesztyüs *et*

al (2020) avaliaram a QV em adultos obesos submetidos a RTA (sem RE) e concluíram que a RTA se relaciona positivamente com a melhora da QV independente da perda de peso. Schroder *et al* (2021) encontraram melhora da QV de mulheres obesas de meia-idade submetidas a RTA, e dentre os domínios de qualidade de vida analisados pelos autores, a autopercepção foi o único que teve melhora significativa. Esta melhora foi atribuída a perda de peso apresentada pelas participantes da pesquisa, e não pela RTA (SCHRODER *et al*, 2021).

Os resultados divergentes dos estudos supracitados podem ser justificados pelos diferentes desenhos metodológicos; e o principal fator que essas pesquisas têm em comum é a ausência de intervenções nutricionais associadas a RTA. A literatura carece de dados que associem os fatores: restrição temporal de alimento e a dieta; e as ferramentas de mensuração de QV tanto em mulheres durante o climatério quanto em outras populações.

Quando avaliados os domínios de sintomatologia do climatério, nenhum dos grupos apresentou melhora na percepção de atratividade. O grupo RERTA teve uma melhora de sintomas somáticos e menstruais. De forma semelhante, o grupo RE apresentou melhora na sintomatologia de depressão, enquanto o grupo RERTA se manteve estável. Desta maneira, os sintomas depressivos se igualaram em ambos os grupos ao final do período de intervenção. Estes domínios em questão (atratividade e depressão), são compostos de sintomas influenciados sobremaneira por aspectos biopsicossociais (SHIN, 2012; DOTLIC *et al*, 2018) não discutidos aqui.

Uma melhor compreensão sobre a intensidade e as características da sintomatologia climatérica pode auxiliar na análise do impacto do climatério no bem-estar e QV. Ademais, deve-se considerar que atitudes e crenças femininas em relação ao climatério são fortemente influenciadas por fatores culturais. Na cultura ocidental, em que a juventude feminina e a beleza são tão valorizadas, a menopausa é frequentemente percebida de forma negativa, associada ao envelhecimento, e a sintomatologia climatérica, considerada mais intensa (DE LORENZI *et al*, 2005).

O maior destaque do presente estudo é sua factível aplicabilidade clínica. O alinhamento entre restrição energética, mudanças qualitativas na dieta e a sincronização da alimentação ao ciclo circadiano mostram-se promissores como estratégia de controle de peso e melhoria de risco cardiometabólico e qualidade de vida em mulheres no período do climatério. Foi evidente que o protocolo RTA 12h

obteve ótima adesão dos participantes, o que reforça sua aplicabilidade em longo prazo como parte do estilo de vida.

Contudo, este ensaio tem algumas limitações, como a não avaliação do gasto energético ou de atividade física diária; não foram analisados genes do sistema circadiano relacionados ao metabolismo energético; não podemos extrapolar os achados para o sexo masculino ou outras categorias como obesas com doenças crônicas.

No entanto, pontos fortes podem ser destacados: trata-se de um ensaio clínico randomizado em uma amostra homogênea; a estratégia de acompanhamento das participantes pela equipe do estudo foi fundamental para o êxito do mesmo; o protocolo de RTA mudou pouco a rotina das participantes facilitando a adesão ao programa e a perpetuação do hábito; a intervenção de RE nos dois grupos isolou o efeito do RTA permitindo maior acurácia nos achados encontrados; é um estudo pioneiro em avaliar os efeitos da RTA e RE (12h de jejum noturno) em mulheres climatéricas obesas; e, figura como relevante trabalho de base para futuros estudos com abordagens distintas e semelhantes na investigação dos efeitos benéficos do jejum intermitente.

8 CONCLUSÕES

Esses achados nos permitem concluir que em mulheres climatéricas com obesidade, a adesão a intervenção dietética foi promissora para melhorar praticamente todos os parâmetros elegíveis. E, que apesar da combinação da RE com o RTA não intensificar os resultados antropométricos, a avaliação dentro do grupo RERTA mostrou que o alinhamento circadiano surtiu efeito sobre o metabolismo glicídico e lipídico, bem como, em alguns parâmetros da sintomatologia climatérica identificada no questionário de qualidade de vida.

Desta forma, o jejum noturno de 12h é uma estratégia viável e possível de ser mantida como estilo de vida em mulheres climatéricas, uma vez que pode diminuir o RCV, aumentado nesta fase da vida. Em adição, é capaz de promover o alinhamento circadiano, que pode dirimir a perda da coordenação circadiana inerente a mulheres nesta faixa etária, gerando um impacto positivo na saúde em geral.

REFERÊNCIAS

- ADAMOVICH, Y.; AVIRAM, R.; ASHER, G. The emerging roles of lipids in circadian control. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1851, n. 8, p. 1017-1025, 2015.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.**
- ADLANMERINI, M.; KRUSEN, B.M.; NGUYEN, H.C.B.; TENG, C.W.; WOODIE, L.N.; TACKENBERG, M.C.; GEISLER, C.E.; GAISINSKY, J.; PEED, L.C.; CARPENTER, B.J.; ET AL. REV-ERB Nuclear Receptors in the Suprachiasmatic Nucleus Control Circadian Period and Restrict Diet-Induced **Obesity. Sci. Adv**, 2021
- AGIL, A.; ROSADO, I.; RUIZ, R.; FIGUEROA, A.; ZEN, N.; FERNÁNDEZ-VÁZQUEZ, G. Melatonin Improves Glucose Homeostasis in Young Zucker Diabetic Fatty Rats. **J. Pineal Res**, 2012
- ALMEIDA, R.T.; ALMEIDA, M.M.G.; ARAUJO, T.M. Obesidade abdominal e risco cardiovascular: desempenho de indicadores antropométricos em mulheres. **Arq Bras Cardiol**. 2009;92(5):375-80.
- AMATO, M.C.; GIORDANO, C.; GALIA M.; CRISCIMANNA, A.; VITABILE, S.; MIDIRI, M., et al.; AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. **Diabetes Care**. 2010
- AMBRÓSIO, C. L.B.; NASCIMENTO, E.; RIBEIRO, M. A.; SANTANA, R.A. Guia Prático de Porções Alimentares. Editora Sarvier, 2020.
- ANGELINO D, PIETRANGELI F, SERAFINI M. Early Dinner Time and Caloric Restriction Lapse Contribute to the Longevity of Nonagenarians and Centenarians of the Italian Abruzzo Region: A Cross-Sectional Study. **Front. Nutr**. 2022
- ANTON, S.D. et al. The effects of time restricted feeding on overweight, older adults:

- a pilot study. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1500, 2019. ASHER, G.;
- ASHWELL, M.; HSIEH, S.D. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. **International journal of food sciences and nutrition**, v. 56, n. 5, p. 303-307, 2005.
- BAINS, G.; LOHMAN, E.; MOH, M.; DAHER, N.; BERK, L. Four Weeks of 16:8 Time-Restricted Feeding on Stress, Sleep, Quality of Life, Hunger Level, and Body Composition in Healthy Adults: A Pilot Study on Wellness Optimization. **Journal of wellness**, 2021
- BLACKBURN, G.L.; Thornton, P.A. Nutritional assessment of the hospitalized patient. **Med Clin North Am.**;63(5):11103-15, 1979
- BOS G, SNIJDER MB, NIJPELS G, DEKKER JM, STEHOUWER CD, BOUTER LM, et al. Opposite contributions of trunk and leg fat mass with plasma lipase activities: the Hoorn study. **Obes Res** 2005;13:1817–23.
- BRASIL. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)**. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29204-um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019>. Acessado em 29 de outubro de 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: **Editora do Ministério da Saúde**, 2008.
- BRAY, G.A. Medical Consequences of Obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2004.
- CAMBIRIBA, A.R. et al. Visceral adiposity index as a tool for cardiometabolic risk in obese older women. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 14, n. 3, p. 189-195, 2020.
- CANCELLO, R. et al. Molecular and morphologic characterization of superficial- and deep-subcutaneous adipose tissue subdivisions in human obesity. **Obesity** (Silver Spring), 2013.

- CASTELO-BRANCO, C. et al. Impact of anthropometric parameters on quality of life during menopause. **Fertility and sterility**, v. 92, n. 6, p. 1947-1952, 2009.
- CHAIX, A, MANOOGIAN, E.N.C.; MELKANI, G.C.; PANDA, S. Time-Restricted Eating to Prevent and Manage Chronic Metabolic Diseases. **Annu Rev Nutr**. 2019.
- CHANTRANUPONG, L.; WOLFSON, R.L.; SABATINI, D.M. Nutrient-sensing mechanisms across evolution. **Cell**, v. 161, n. 1, p. 67-83, 2015.
- CHOW, L.S.; MANOOGIAN, E.N.C.; ALVEAR, A. et al. Time-restricted eating effects on body composition and metabolic measures in humans who are overweight: a feasibility study. **Obesity (Silver Spring)**, 2020.
- CHUNG, H., CHOU, W., SEARS, D. D., PATTERSON, R. E., WEBSTER, N. J. G., & ELLIES, L. G. Time-restricted feeding improves insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of postmenopausal obesity. **Metabolism**, 2016
- CIENFUEGOS, S.; GABEL, K.; KALAM, F. et al. Effects of 4- and 6-h time-restricted feeding on weight and cardiometabolic health: a randomized controlled trial in adults with obesity. **Cell Metab**. 2020.
- CROSE, A.; ALVEAR, A.; SINGROY, S.; WANG, Q.; MANOOGIAN, E.; PANDA, S.; MASHEK, D.G.; CHOW, L.S. Time-Restricted Eating Improves Quality of Life Measures in Overweight Humans. **Nutrients**, 2021.
- DASHTI, H.S. et al. Late eating is associated with cardiometabolic risk traits, obesogenic behaviors, and impaired weight loss. *The American journal of clinical nutrition*, v. 113, n. 1, p. 154-161, 2021.
- DAVIS, S. R. ET AL. Understanding weight gain at menopause. **Climacteric** 15, 419–429, 2012.
- DE LORENZI, D.R.S.; DANELON, C.; SACIOTO, B. et al. Fatores indicadores da sintomatologia climatérica. **Rev Bras Ginecol obstet**. 2005; 27:12-9.
- DEIBERT, P.; KÖNIG, D.; VITOLINS, M.Z. *et al*. Effect of a weight loss intervention on anthropometric measures and metabolic risk factors in pre- versus postmenopausal women. **Nutr J** 6, 31, 2007.
- DOTLIC, J.; KURTAGIC, I.; NURKOVIC. S.; KOVACEVIC, N.; RADOVANOVIC, S.; et al. Factors associated with general and health-related quality of life in menopausal

transition among women from Serbia. **Women and Health**. 2018;58(3), 278-296. 25.

DOUBOVA, S.V.; ESPINOSA-ALARCÓN, P.; FLORES-HERNÁNDEZ, S.; INFANTE, C.; PÉREZ-CUEVAS, R. Integrative health care model for climacteric stage women: design of the intervention. **BMC Womens Health**, 2011

DUBNOV, G.; BRZEZINSKI, A.; BERRY, E.M. Weight control and the management of obesity after menopause: the role of physical activity. **Maturitas**, 2003.

ECKEL-MAHAN, K.; SASSONE-CORSI, P. Metabolism and the Circadian Clock Converge. **Physiol. Rev**, 2013

EILAT-ADAR, S.; GOLDBOURT, U. Nutritional recommendations for preventing coronary heart disease in women: Evidence concerning whole foods and supplements, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, Volume 20, Issue 6, 2010.

FENG, D.; LIU, T.; SUN, Z.; BUGGE, A.; MULLICAN, S.E.; ALENGHAT, T.; LIU, X.S.; LAZAR, M.A. A Circadian Rhythm Orchestrated by Histone Deacetylase 3 Controls Hepatic Lipid Metabolism. **Science** 2011

FERNANDES, C.E. et al. I Diretriz brasileira sobre prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a influência da terapia de reposição hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). **Arquivos brasileiros de cardiologia**. São Paulo. Vol. 91, no. 1 supl. 1 (jul. 2008), p. 1-23, 2008.

FILHO, J.F.L.; BACCARO, L.F.C.; FERNANDES, T.; CONDE, D.M.; COSTA-PAIVA, L.; PINTO-NETO, A.M. Epidemiologia da menopausa e dos sintomas climatéricos em mulheres de uma região metropolitana no sudeste do Brasil: inquérito populacional domiciliar. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** 37 (4), Abr 2015.

GABEL, K.; HODDY, K.K.; HAGGERTY, N.; et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: a pilot study. **Nutr Healthy Aging**. 2018;4(4):345-353.

GALLON, C.W.; WENDER, M.C. Estado nutricional e qualidade e vida da mulher climatérica. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 2012.

GARVEY, W.T.; MECHANICK, J.I.; BRETT, E.M, et al. American Association of

Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. **Endocr Pract**, 2016.

GOOLEY, J.J. Circadian Regulation of Lipid Metabolism. **Proc. Nutr. Soc.** 2016

GOOLEY, J.J.; CHUA, E.C.P. Diurnal Regulation of Lipid Metabolism and Applications of Circadian Lipidomics. **J. Genet. Genom.** 2014

GRUNDY, S. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, 2004.

GU, C.; BRERETON, N.; SCHWEITZER, A.; COTTER, M.; DUAN, D.; BØRSHEIM E.; WOLFE, R.R.; PHAM, L.V.; POLOTSKY, V.Y.; JUN, J.C. Metabolic Effects of Late Dinner in Healthy Volunteers-A Randomized Crossover Clinical Trial. **J Clin Endocrinol Metab**, 2020.

GUAN, D.; XIONG, Y.; TRINH, T.M.; XIAO, Y.; HU, W.; JIANG, C.; DIERICKX, P.; JANG, C.; RABINOWITZ, J.D.; LAZAR, M.A. The Hepatocyte Clock and Feeding Control Chronophysiology of Multiple Liver Cell Types. **Science**, 2020

HALPERN, B.; MANCINI, M.C.; MELO, M.E.; LAMOUNIER, R.N.; MOREIRA, R.O.; CARRA, M.K.; KYLE, T.K.; CERCATO, C.; BOGUSZEWSKI, C. L. Proposal of an obesity classification based on weight history: an official document by the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (ABESO). **Arch. Endocrinol. Metab.**, v. 66, n. 2, p. 139-151, Apr. 2022.

HERNÁNDEZ-ANGELES, C; CASTELO-BRANCO, C. Cardiovascular risk in climacteric women: focus on diet, **Climacteric**, 2016.

HEYWARD, V. H.; STOLARCZYK, L. M. Avaliação da composição corporal aplicada. São Paulo: Manole, 2000.

HORNE, J.A.; OSTBERG, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. **Int J Chronobiol**, 1976.

HUNTER, M. The Women's Health Questionnaire: A Measure Of Mid-Aged Women's Perceptions Of Their Emotional And Physical Health. **Psychology & Health**, 1992.

HUSSAIN, M.M.; PAN, X. Circadian Regulation of Macronutrient Absorption. **J. Biol. Rhythm**, 2015

IMAI S, KAJIYAMA S, HASHIMOTO Y, YAMANE C, MIYAWAKI T, OZASA N, et al. Divided consumption of late-night-dinner improves glycemic excursions in patients with type 2 diabetes: A randomized cross-over clinical trial. **Diabetes Res Clin Pract.** (2017)

IMAI S, SAITO Y, KAJIYAMA S, NITTA A, MIYAWAKI T, MATSUMOTO S, et al. Late-night-dinner deteriorates postprandial glucose and insulin whereas consuming dinner dividedly ameliorates them in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover clinical trial. **Asia Pac J Clin. Nutr.** (2020)

JACKSON, A.S.; POLLOCK, M.L.; GETTMAN, L.R. Intertester reliability of selected skinfold and circumference measurements and percent fat estimates. **Res Q**, 1978.

JAKUBOWICZ, D.; BARNEA, M.; WAINSTEIN, J.; FROY, O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. **Obesity** (Silver Spring), 2013.

JAMSHED, H.; STEGER, F.L.; BRYAN, D.R.; RICHMAN, J.S.; WARRINER, A.H.; HANICK, C.J.; MARTIN, C.K.; SALVY, S.J.; PETERSON, C.M. Effectiveness of Early Time-Restricted Eating for Weight Loss, Fat Loss, and Cardiometabolic Health in Adults With Obesity: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Intern Med**, 2022.

KALFALAH, F.; JANKE, L.; SCHIAVI, A.; TIGGES, J.; IX, A.; VENTURA, N.; BOEGE, F.; REINKE, H. Crosstalk of Clock Gene Expression and Autophagy in Aging. **Aging**, 2016

KELLY KP, MCGUINNESS OP, BUCHOWSKI M, HUGHEY JJ, CHEN H, POWERS J, et al. Eating breakfast and avoiding late-evening snacking sustains lipid oxidation. **PLoS Biol** 2020

KELLY, WILSON, HAYSMFIELD Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Reference Values from **NHANES**, 2009.

KERVEZEE, L.; KOSMADOPOULOS, A.; BOIVIN, D.B. Metabolic and cardiovascular consequences of shift work: The role of circadian disruption and sleep disturbances. **European Journal of Neuroscience**, 2020.

KESZTYUS, D.; CERMAK, P.; GULICH, M.; KESZTYUS, T. Adherence to time-restricted feeding and impact on abdominal obesity in primary care patients: results of a pilot study in a pre-post design. **Nutrients**, 2019.

KESZTYÜS, D.; FUCHS, M.; CERMAK, P. et al. Associations of time-restricted eating with health-related quality of life and sleep in adults: a secondary analysis of two pre-post pilot studies. **BMC Nutr**, 2020.

KESZTYUS, D.; VORWIEGER, E.; SCHONSTEINER, D.; GULICH, M.; KESZTYUS, T. Applicability of time-restricted eating for the prevention of lifestyle-dependent diseases in a working population: results of a pilot study in a pre-post design. **Ger Med Sci**, 2021.

KIM, K.A. e HWANG, S.Y. Impact of Physical Activity, Central Obesity and Depression on the Quality of Life according to the Presence of Cardiovascular Risk among Menopausal Middle-aged Women: Secondary Data Analysis. **Korean J Adult Nurs**, 2017.

KIM, S. H.; CHUNG, J. H.; SONG, S. W.; JUNG, W. S.; LEE, Y. A.; KIM, H. N. Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: a case control study. **Diabetology & metabolic syndrome**, 2016.

KRAVITZ, H.M.; JANSSEN, I.; SANTORO, N. et al. Relationship of day-to-day reproductive hormone levels to sleep in midlife women. **Arch Intern Med**, 2005.

LE MARTELOT, G. et al. REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. **PLoS biology**, 2009.

LEPROULT, R.; HOLMBÄCK, U.; VAN CAUTER, E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. **Diabetes**, 2014.

LIU et al. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. **N Engl J Med** 2022; 386:1495-1504 DOI: 10.1056/NEJMoa2114833

LOPEZ-MINGUEZ, J.; SAXENA, R.; BANDIN, C.; SCHEER, F.A.; GARAULET, M. Late dinner impairs glucose tolerance in MTNR1B risk allele carriers: A randomized, cross-over study. **Clin. Nutr.**, 2018

LOWE, D.A.; WU, N.; ROHDIN-BIBBY, L., et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and Other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: the TREAT randomized clinical trial. **JAMA Intern Med**, 2020

LU, T.T. et al. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. **Molecular cell**, 2000.

Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: **Editora do Ministério da Saúde**, 2008. 192 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos – Caderno, n.9)

MATTHEWS, K.A.; ABRAMS, B.; CRAWFORD, S.; MILES, T.; NEER, R.; POWELL, L.H.; WESLEY, D. Body mass index in mid-life women: relative influence of menopause, hormone use, and ethnicity. **Int J Obes Relat Metab Disord.**, 2001.

MCHILL, A.W.; PHILLIPS, A.J.; CZEISLER, C.A.; KEATING, L.; YEE, K.; BARGER, L.K.; GARAULET, M.; SCHEER, F.A.; KLERMAN, E.B. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. **Am J Clin Nutr**, 2017.

MERIKANTO, I. et al. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. **Chronobiology international**, v. 30, n. 4, p. 470-477, 2013.

MILEWICZ, A.; JEDRZEJUK, D. Climacteric obesity: from genesis to clinic. **Gynecol Endocrinol**, 2006.

MONTELEONE et al. Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. **Endocrinology**, 2018.

MOZAFFARIAN, D.; RIMM, E.B.; HERRINGTON, D.M. Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women. **Am J Clin Nutr.**, 2004.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Guideline Obesity: identification and classification of overweight and obesity. Draft for consultation, Abril 2022.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL et al. Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. 1989.

NEUFELD-COHEN, A.; ROBLES, M.S.; AVIRAM, R.; MANELLA, G.; ADAMOVICH, Y.; LADEUIX, B.; NIR, D.; ROUSSO-NOORI, L.; KUPERMAN, Y.; GOLIK, M.; et al. Circadian Control of Oscillations in Mitochondrial Rate-Limiting Enzymes and Nutrient Utilization by PERIOD Proteins. **Proc. Natl. Acad. Sci.** 2016

OHAYON, M.M. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. **Arch Intern Med**, 2006.

OOSTERMAN, J.E.; KALSBECK, A.; LA FLEUR, S.E.; BELSHAM, D.D. Impact of Nutrients on Circadian Rhythmicity. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.** 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS), 1998. Disponível em:

[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=Some%20recent%20WHO%20global%20estimates,%25%20of%20women\)%20were%20overweight.](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=Some%20recent%20WHO%20global%20estimates,%25%20of%20women)%20were%20overweight.)

Acessado em 29 de Outubro de 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS), 2011. Disponível em:

https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/resources/GPAQ_Analysis_Guide

Acessado em 29 de Outubro de 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Waist Circumference and Waist-Hip Ratio; **Report of a WHO Expert Consultation**; WHO: Geneva, Switzerland, 2008.

PANDA S. Circadian physiology of metabolism. **Science** 354:1008–15, 2016.

PANDA, S. et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. **Cell**, v. 109, n. 3, p. 307-320, 2002.

PANICO, S.; MATTIELLO, A. Epidemiology of cardiovascular diseases in women in Europe. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, 2010.

PEPPA, M.; KOLIAKI, C.; HADJIDAKIS, D.; GAROFLOS, E.; PAPAEFSTATHIOU, A.; RAPTIS, S.; DIMITRIADIS, G. Regional fat distribution and cardiometabolic risk in healthy postmenopausal women. **European journal of internal medicine**. 24. 10.1016/j.ejim.2013.07.001, 2013.

10.1016/j.ejim.2013.07.001, 2013.

PINEAU, J.C.; GUIHARD-COSTA, A.M.; BOCQUET, M. Validation of ultrasound techniques applied to body fat measurement. A comparison between ultrasound techniques, air displacement plethysmography and bioelectrical impedance vs. dual-energy X-ray absorptiometry. **Ann Nutr Metab.** 2007;51(5):421-7. doi: 10.1159/000111161. Epub 2007 Nov 20. PMID: 18025814, 2017.

10.1159/000111161. Epub 2007 Nov 20. PMID: 18025814, 2017.

PIUZANA, E.D.F.; HIBNER, M.E.R.B.; MONTEIRO, M.B.; SANTOS, E.C.; REIS, M.F.; MOTA, M.P.S.; ALMEIDA, A.M. Quality of life and climacteric symptoms in

middle-aged women not on use of hormone therapy. **Revista disciplinar de Ciências Médicas**, 2021.

PRÉCOMA, D.B.; OLIVEIRA, G.M.M.; SIMÃO, A.F.; DUTRA, O.P.; COELHO, O.R.; IZAR, M.C.O., et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. **Arq Bras Cardiol**, 2019.

PRZULJ, D.; LADMORE, D.; SMITH, K.M.; PHILLIPS-WALLER, A.; HAJEK, P. Time restricted eating as a weight loss intervention in adults with obesity. **PLoS One**, 2021.

R Core Team. R. A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018. Disponível em, <https://www.R-project.org/>.

REGESTEIN, Q.R.; FRIEBELY, J.; SHIFREN, J.L. et al. Self-reported sleep in postmenopausal women. **Menopause**, 2004.

REINKE, H.; ASHER, G. Circadian clock control of liver metabolic functions. **Gastroenterology**, v. 150, n. 3, p. 574-580, 2016.

REUTRAKUL, S. et al. Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 36, n. 9, p. 2523-2529, 2013.

SACKS, F.M.; LICHTENSTEIN A, VAN HORN L, et al. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: a summary of a statement for professionals from the American Heart Association Nutrition Committee. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 2006.

SANTORO, N.; EPPERSON, C.N.; MATHEWS, S.B. Menopausal symptoms and their management. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 44, n. 3, p. 497-515, 2015.

SASSONE-CORSI, P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. **Cell** 161:84–92, 2015.

SERPA, M.A.; LIMA, A.A.; GUIMARÃES, A.C.P.; CARRILO, M.R.G.G.; COURA-VITAL, W.; VELOSO, V.M. Fatores associados à qualidade de vida em mulheres no climatério. **Reprod Clim**, 2016.

SHIN, H. Comparação de medidas de qualidade de vida em mulheres coreanas na menopausa. **Res Nurs Health**, 2012.

SMITH-RYAN, A.E.; FULTZ, S.N.; MELVIN, M.N.; WINGFIELD, H.L.; WOESSNER, M.N. Reproducibility and validity of A-mode ultrasound for body composition measurement and classification in overweight and obese men and women. **PLoS One**. doi: 10.1371/journal.pone.0091750. PMID: 24618841; PMCID: PMC3950249, 2014.

STEIN, C.J.; COLDITZ, G.A. The epidemic of obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, 2004.

ŠTĚPÁNEK, L. et al. Can visceral adiposity index serve as a simple tool for identifying individuals with insulin resistance in daily clinical practice? **Medicina**, v. 55, n. 9, p. 545, 2019.

VANITALLIE, T.B.; YANG, U.M.; HEYMSFIELD, S.B.; FUNK, R.C.; BOILEAU, R.A. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. **Am J Clin Nutr**, 1990.

VOLLMERS, C.; GILL, S.; DITACCHIO, L.; PULIVARTHY, S.R.; LE, H.D.; PANDA, S. Time of Feeding and the Intrinsic Circadian Clock Drive Rhythms in Hepatic Gene Expression. **Proc. Natl. Acad. Sci**, 2009

WAKAMATSU, H.; YOSHINOBU, Y.; AIDA, R.; MORIYA, T.; AKIYAMA, M.; SHIBATA, S. Restricted-Feeding-Induced Anticipatory Activity Rhythm Is Associated with a Phase-Shift of the Expression of MPer1 and MPer2 mRNA in the Cerebral Cortex and Hippocampus but Not in the Suprachiasmatic Nucleus of Mice. **Eur. J. Neurosci**. 2001, 13, 1190–1196.

WEBER, M. T.; MAKI, P. M.; MCDERMOTT, M. P. Cognition & mood in perimenopause: a systematic review & meta-analysis. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol**. 142, 90–98, 2014.

WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour, 2020 **Metab Syndr Relat Disord**, 2019.

WILKINSON, M. et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. **Cell Metabolism**, 2019.

WOODIE, L.N.; JOHNSON, R.M.; AHMED, B.; FOWLER, S.; HAYNES, W.; CARMONA, B.; REED, M.; SUPPIRAMANIAM, V.; GREENE, M.W. Western Diet-Induced Obesity Disrupts the Diurnal Rhythmicity of Hippocampal Core Clock Gene Expression in a Mouse Model. **Brain. Behav. Immun**, 2020

WOODS, N. F. & MITCHELL, E. S. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. **Am. J. Med**, 2005.

YU, J.H. et al. Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 4, p. 1494-1502, 2015

APÊNDICE A – Panfleto virtual de recrutamento de voluntárias

CONVITE PARA PESQUISA CIENTÍFICA: EMAGRECIMENTO E ALTERAÇÃO NOS HORÁRIOS DAS REFEIÇÕES



O grupo de pesquisa em Nutrição Experimental e Metabolismo convida para participar da seleção de voluntárias para pesquisa científica envolvendo EMAGRECIMENTO, RESTRIÇÃO TEMPORAL DO ALIMENTO E CLIMATÉRIO.

PRÉ-REQUISITOS:

- Ser mulher;
- Ter entre 40 e 59 anos de idade;
- Estar acima do peso;
- Estar disposta a seguir um plano alimentar;
- Não ter diabetes



BENEFÍCIOS (gratuitos):

- Prescrição dietética;
- Avaliação da composição corporal completa;
- Acompanhamento diário por equipe de profissionais de saúde durante 10 semanas..

Para mais informações:

Falar com: Nathália Cavalcanti (nathalia.morais@ufpe.br)

Celular/whatsapp: (81)996987246

APÊNDICE B – Questionário on-line para recrutamento de voluntárias

QUESTIONÁRIO DE SELEÇÃO PARA VOLUNTÁRIAS DE PROJETO DE PESQUISA

Olá. Esse questionário é o primeiro passo para participar da pesquisa científica intitulada "RESPOSTAS METABÓLICAS DE MULHERES NO CLIMATÉRIO COM SOBREPESO/OBESIDADE SEGUNDO HORÁRIOS DE ALIMENTAÇÃO" que será realizado para a elaboração da tese de doutoramento da discente Nathália Cavalcanti de Moraes Araújo, aluna do curso de Doutorado em Nutrição do departamento de pós-graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, sob orientação da Prof. Dra. Elizabeth do Nascimento e co-orientação da Prof. Dra. Silvia Alves da Silva. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de ética e pesquisa (CEP) da UFPE sob parecer nº CAAE: 39826320.3.0000.5208.

.

O estudo é voltado para mulheres de 40 a 59 anos de idade com sobrepeso ou obesidade. Nesta fase da vida, mudanças fisiológicas podem causar alteração na quantidade e na distribuição da gordura corporal. Estas mudanças podem levar ao surgimento ou a piora de quadros de Doenças Crônicas não-transmissíveis (como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares).

A pesquisa irá ajudar as voluntárias no emagrecimento e na melhora da qualidade de vida de forma gratuita, acessível e duradoura. As voluntárias terão acompanhamento nutricional completo durante 10 semanas. Neste período, as participantes passarão por exames laboratoriais, avaliação antropométrica (medidas corporais de circunferências, quantidade de gordura, massa magra, gordura abdominal), terão a prescrição plano alimentar individualizado para as suas necessidades nutricionais, acompanhamento 24h via aplicativo de mensagens, encontros on-line quinzenais com para tirar dúvidas e orientações sobre a adesão ao protocolo de pesquisa proposto. Tudo será disponibilizado as voluntárias de forma integralmente gratuita.

.

Se você tem interesse em emagrecer, melhorar a sua saúde e mudar seu estilo de vida de forma sustentável e com acompanhamento profissional de forma completa e ainda contribuir de forma direta para o avanço da ciência brasileira, preencha esse questionário para analisarmos se você se encaixa nos critérios de inclusão do estudo!

Muito obrigada,

Nathália Cavalcanti de Moraes Araújo
Nutricionista CRN 12703
Mestre em Nutrição - UFPE
Doutoranda em Nutrição - UFPE
Pesquisadora responsável

.

Contato para dúvidas: 81 - 996987246 (Nathália)

1) Nome completo

- 2) E-mail
- 3) Telefone para contato
- 4) Cidade onde mora
- 5) Data de nascimento
- 6) Peso
- 7) Altura
- 8) Faz uso de alguma medicação de uso contínuo? Em caso positivo, liste as medicações.
- 9) Escolaridade
- 10) Número de filhos
- 11) Praticar exercícios físicos? Em caso positivo, qual o tipo de exercício? Com que frequência pratica exercícios? Qual a duração média de cada sessão de exercício físico?
- 12) Tem alguma dessas doenças?
 - diabetes
 - hipertensão
 - doença cardiovascular
 - insuficiência renal
 - hipotireoidismo
 - Câncer
 - Outras _____
- 13) Está fazendo uso de algum medicamento para o tratamento do sobrepeso/obesidade (remédio para emagrecer)? Em caso positivo, qual?
- 14) Teve alteração no peso corporal nos últimos 3 meses? Em caso positivo, ganhou ou perdeu peso e quantos quilogramas?
- 15) Realiza trabalho de turno (trabalha à noite e descansa durante o dia)?
- 16) Está disposta a seguir um plano alimentar durante 10 semanas?
- 17) Está disposta a enviar fotos de todas as suas refeições diariamente para uma equipe de pesquisa durante 10 semanas?
- 18) Está disposta a ter horários máximos pré-determinados para realizar sua primeira e última refeição?
- 19) Tem disponibilidade de se deslocar para o consultório nutricional localizado na Avenida Agamenon Magalhães (Recife-PE) para realizar avaliação antropométrica e bioquímica?
- 20) Estará disponível entre o início do mês de Setembro e o final do mês de Novembro de 2021 para seguir o protocolo experimental proposto e comparecer presencialmente ao consultório nutricional quando for necessário?

APÊNDICE C – Livreto de orientações e plano alimentar para as voluntárias

PLANO ALIMENTAR

PROJETO DE PESQUISA

**RESPOSTAS METABÓLICAS DE MULHERES NO CLIMATÉRIO COM SOBREPESO/OBESIDADE
SEGUNDO HORÁRIOS DE ALIMENTAÇÃO**



Pesquisadora Responsável: Nathália Cavalcanti de Moraes Araújo

Nutricionista – CRN 12703

Doutoranda em Nutrição – UFPE



Emagrecendo com Ciência

Recife, 2021

BEM-VINDA

Você foi selecionada para participar da pesquisa científica intitulada “Respostas metabólicas de mulheres no climatério com sobrepeso/obesidade segundo horários de alimentação”.

Neste livreto, você encontrará todas as orientações sobre sua participação, bem como o seu plano alimentar e demais dicas para que você tire o maior proveito possível dessa jornada que se inicia.

Nós, da equipe de pesquisa somos imensamente gratos pela sua disponibilidade em ajudar a ciência, através da sua participação. Porém, o mais importante no curso desse período de intervenção são as melhoras que acontecerão em cada participante com as mudanças no estilo de vida propostas.

Temos certeza de que essa jornada será um sucesso. Conte conosco!

Vamos nessa!

Ass: Nathália, Raldney, Fabiane, Elizabeth e Silvia.

ORIENTAÇÕES

- 1 - Mastigue bem os alimentos, comendo devagar para facilitar a digestão e saborear os alimentos;
- 2 - Procure fazer as refeições em lugar tranquilo, evitando outro tipo de atividade enquanto se alimenta, como por exemplo, assistir TV;
- 3 - Ingira em torno de 2-3 litros de líquidos durante o dia, água (cerca de 8 copos), sucos, chás, pois a água auxilia no funcionamento do intestino, transporte dos nutrientes e excreção das substâncias tóxicas. Evitar ingerir líquidos durante as refeições – preferir 15 minutos antes ou 30 minutos depois;
- 4 - Dê preferência para as preparações com menor teor de gorduras evitando assim o consumo de toucinho, bacon, torresmo, banha, margarina, manteiga e maionese;
- 5 - Dê preferência às preparações assadas, grelhadas e ensopadas (guisadas);
- 6 - Substitua os queijos amarelos com alto teor de gorduras como parmesão, muçarela, provolone, por queijos brancos como minas frescal, ricota e cottage;
- 7 - Diminua o consumo de carne vermelha e dê preferência às carnes brancas (frango ou peixe), magras e sem pele;
- 8 - Os alimentos ricos em açúcar devem ser reduzidos. Substitua os doces por frutas e os refrigerantes por águas aromatizadas ou sucos de frutas naturais;
- 9 - Evite o fumo e a ingestão de bebidas alcoólicas;
- 10 - Dê preferência aos produtos naturais evitando os industrializados, que geralmente contém grandes quantidades de gordura, açúcar, aditivos e sal (habitue-se a ler os rótulos);

- 11 - Utilize condimentos naturais para temperar a sua alimentação como: orégano, limão, alho, cebola, salsa, cebolinha, evitando assim o consumo de molhos ricos em gorduras e o excesso de sal (knorr, sazón, molhos prontos...);
- 12 - Aumente a ingestão de frutas, verduras e legumes e aproveite sempre que possível as cascas e os bagaços. As fibras contidas nestes alimentos ajudam o organismo no controle da glicose, colesterol, hipertensão e no funcionamento do intestino;
- 13 - Faça atividade física regularmente;
- 14 - Aumente o consumo de alimentos ricos em ômega 3: sardinha, atum, azeite de oliva extra-virgem, linhaça;
- 15 - Aumente o consumo de alimentos fontes de colina: brócolis, couve-flor.
- 16 - A ingestão de legumes, verduras e frutas “in natura”, além de fornecerem mais vitaminas, minerais, fibras e fitoquímicos, também contribuem para uma saciedade mais prolongada, evitando a fome em horários impróprios e mantendo um fluxo de energia mais constante para o cérebro, evitando, tanto o pico de energia quanto a queda rápida dela. Esses alimentos também auxiliam o fígado na eliminação de toxinas do organismo;
- 17 – Evite beliscar entre as refeições, coma bem nas refeições principais.

MEDIDAS





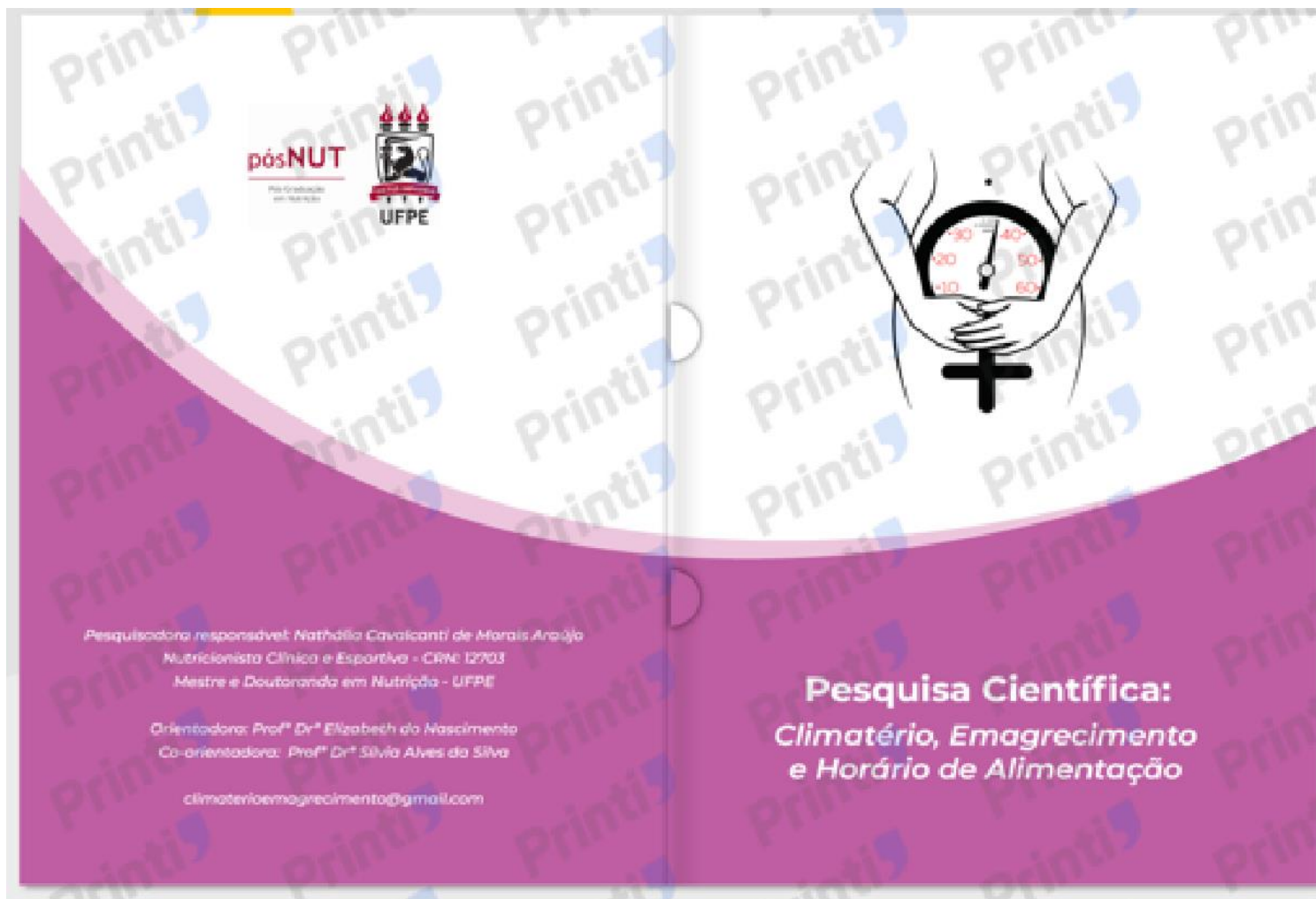
PLANO ALIMENTAR (PORÇÕES)

1200 Kcal			
REFEIÇÃO	GRUPO	PORÇÃO	OBSERVAÇÃO
CAFÉ DA MANHÃ	Frutas	1 porção	
	Carboidratos	1 porção	
	Proteínas	1/2 porção	
	Laticínios	1 porção	
	-	-	
ALMOÇO	Hortaliças	1 porção	
	Carboidratos	1 porção	
	Leguminosas	1 porção	
	Proteínas	1 porção	
	Frutas	1 porção	
	Óleos e gorduras	1 porção	
	-	-	
JANTAR	Hortaliças	1 porção	
	Carboidratos	1 porção	
	Proteínas	1/2 porção	
	Laticínios	1 porção	
	Frutas	1 porção	

APÊNDICE D – Lista de grupos e substitutos alimentares

LISTA DE ALIMENTOS E SUBSTITUTOS					
FONTES DE VITAMINAS E MINERAIS		FONTES DE ENERGIA		FONTES DE PROTEÍNAS	
FRUTA		CARBOIDRATOS		CARNES/OVOS	
ALIMENTO	PORÇÃO	Cereais, pães, raízes e tubérculos			
		ALIMENTO	PORÇÃO		
Abacate	1 fatia de 2 dedos (23g)			Asa de frango assada/guisada	2 unidades (150g)
Abacaxi	2 rodela (137g)	Arroz branco ou integral cozido	2 colheres de servir ou 4 colheres de sopa (100g)	Peito de frango grelhado/assado	2 filés pequenos (100g)
Banana	1 unidade média (90g)	Aveia em flocos	2½ colheres de sopa (40g)	Coxa assada/guisada	2 unidades (120g)
Goiaba	1 unidade pequena (100g)	Banana-comprida	1 unidade média (120g)	Sobrecoxa guisada	1 unidade (120g)
Laranja	1 unidade (150g)	Batata doce cozida	2 unidades pequenas (175g)	Sobrecoxa assada	1 unidade (100g)
Mamão formosa	1 fatia de 3 dedos (130g)	Purê de batatas	2 e ½ colheres de sopa (112g)	Carne bovina moída	2 colheres de servir (80g)
Mamão papaya	1/2 unidade (140g)	Milho cozido	1 milho inteiro (294g)	Filé bovino magro assado/grelhado/guisado	1 filé médio (80g)
Manga	1 xícara cortada em cubos (62g)	Milho enlatado	3 colheres de servir (158g)	Sardinha	2 unidades (68g)
Melancia	1 fatia grossa (sem casca) (150g)	Cuscuz de milho cozido	4 colheres de sopa (87g)	Atum enlatado	1 unidade (100g)
Melão	1 fatia grossa (sem casca) (230g)	Cará cozido	2 rodela médias (157g)	Posta de peixe assado	1 unidade (100g)
Morango	10 unidades (90g)	Macaxeira cozida	2 rodela pequenas (147g)	Filé de peixe assado/grelhado	1 unidade grande (100g)
Pêra	1 unidade pequena (132g)	Pão de forma branco	2 fatias (50g)	Ovo	3 un Médias ou 2 Grandes (180g)
Maçã	1 unidade média (150g)	Pão de forma integral	2 fatias (50g)	Camarão assado/grelhado/cozido	15 unidades (170g)
Tangerina	1 unidade média (sem casca) (150g)	Biscoito s/ recheio	2 fatias (50g)	Bife de fígado assado/grelhado/cozido	1 filé médio (90g)
Salada de frutas	1 xícara (130g)	Torrada	2 fatias (50g)	Ovo de Codorna	10 unidades (100g)
Uva	15 unidades (100g)	Bolacha integral	4 unidades (37g)	LATICÍNIOS	
Pinha	1 unidade (75g)	Macarrão branco ou integral	1 escumadeira média (150g)	Leites, queijos e iogurtes	
Jaca	6 bagos (72g)	Tapioca	3 colheres de sopa (40g)	ALIMENTO	PORÇÃO
Pêssego	1 unid	Cereal matinal ^{apucar}	4 colheres de sopa (40g)	Leite semi-desnatado longa vida	1 copo pequeno (200ml)
Salada frutas/açúç	½ copo (150g)	Granola ^{apucar}	2 colheres de sopa (30g)	Iogurte natural integral	1 unidade (170g)
Suco naturais/açúç	1 copo (200 ml)	Granola	2 colheres de sopa (30g)	Queijo coalho ou minas	1 fatia pequena (41g)
Mirtilo	20 unidades (100g)	Quinoa cozida	8 colheres de sopa (80g)	Queijo minas frescal	1 fatia pequena (37g)
HORTALIÇAS				Queijo ricota	1 fatia grossa (85g)
Verduras e Legumes		GORDURAS		Queijo muçarela	2 fatias (44g)
ALIMENTO	PORÇÃO	ALIMENTO	PORÇÃO	Requeijão tradicional	1 colher de sopa (44g)
Folhas (em geral)	1 prato de sobremesa (80g)	Amêndoas	7 unidades (10g)	Requeijão light	2 colheres de sopa rasas (60g)
Beterraba	2 colheres de sopa (40g)	Amendoim	2 colheres de sopa (12g)	Leite integral longa vida	1 copo pequeno (200ml)
Cebola	½ cebola pequena (34g)	Castanha de caju	8 unidades (15g)	Leite desnatado longa vida	1 copo grande (300ml)
Cenoura crua	2 e ½ colheres de sopa (30g)	Castanha do Brasil	4 unidades (10g)	Leite em pó integral	2 colheres de sopa rasa (25g)
Cenoura cozida	1 colher de sopa cheia (30g)	Nozes	6 unidades (10g)	Leite em pó desnatado	3 colheres de sopa (35g)
Chuchu cozido	2 colheres de sopa cheia (40g)	Azeitona	10 unidades (36g)	Iogurte desnatado de frutas	1 copo pequeno (120ml)
Pepino	10 rodela (88g)	Manteiga	1 colher de sobremesa rasa (10g)	Coalhada	1 copo americano (160 ml)
Pimentão	¼ da unidade (27g)	Azeite de oliva	1 colher de sopa rasa (8g)	Iogurte sem lactose	1 unidade
Tomate	1 unidade (74g)	Coço	1 col. sopa (30g)	Queijo minas sem lactose	1 fatia pequena (41g)
Vagem	2 colheres de sopa (35g)	Linhaça/chia	2 colheres de sopa (20g)	Requeijão sem lactose	1 colher de sopa (44g)
		AÇÚCARES E DOCES		LEGUMINOSAS	
Salada crua completa	1 prato cheio (100g)	ALIMENTO	PORÇÃO	ALIMENTO	PORÇÃO
Salada cozida	4 colheres de sopa (46g)	Ameixa seca	3 unidades (19g)	Ervilha	4 colheres de sopa (73g)
Palmito	1 palmito (100g)	Uva passa	1 colher de sopa rasa (10g)	Feijão mulatinho ou preto	1 concha (80g)
Repolho	3 colheres de sopa cheia (80g)	Chocolate ao leite	(20g)	Fava	2 ½ colheres de sopa (50g)
Aspargo	7 unidades (80g)	Geleia de fruta	1 colher de sopa cheia (40g)	Grão de bico	2 colheres de sopa cheias (40g)
Berninela	3 colheres de sopa cheia (80g)	Mel de abelha	2 colheres de sopa (34g)	Feijão verde ou macacaçar	2 colheres de sopa (40g)
Brócolis	3 unidades (60g)	Chocolate meio amargo	1 fileira (30g)	Lentilha	1 concha
Couve flor	4 unidades (80g)				

APÊNDICE E – Pasta personalizada



APÊNDICE F – E-books com receitas



CREME DE LEGUMES

Ingredientes:

Alho (2 Unidades média (6g))
 Azeite de oliva (Colher de sopa (7,6ml): 2)
 Cebola (Unidade média (70g): 1)
 Cenoura (Unidade: 1)
 Chuchu (cru) (Unidade média (500g): 2)

Modo de preparo: Em uma panela, refogar a cebola e o alho no azeite de oliva. Acrescentar o chuchu e a cenoura descascados e cortados grosseiramente. Cobrir com água, acrescentar sal, temperos secos, ervas e especiarias à gosto e deixar cozinhar até os legumes amolecerem. Desligar o fogo e bater no liquidificador até a consistência cremosa. Consumir quente. Rende 4 porções.



SOPA DE TOMATE

Ingredientes

Açúcar (1 Colher De Cha)
 Alho (2: Unidade média (3g))
 Azeite de oliva - (1: Colher de sobremesa (5,2ml))
 Cebola (1: Unidade média (70g))
 Sal refinado (1: Colher de chá (6g))
 Tomate (1 Kg)

Modo de preparo: Bata os tomates sem semente no liquidificador com 1 litro de água e coe. Refogue a cebola picada e o alho no azeite e acrescente o caldo de tomate. Acrescente o sal, o açúcar e temperos à gosto. Deixe cozinhar até chegar na consistência de sua preferência. Rende 2 porções.



CREME DE JERIMUM

Ingredientes:

Abóbora (800g)
 Água (Copo médio (200ml): 4)
 Alho (Unidade média (3g): 1)
 Azeite de oliva extra-virgem (Colher de sopa (7,6ml): 2)
 Cebola (Unidade pequena (30g): 1)
 Gengibre (Colher de sopa ralado (23g): 1)
 Pimenta do reino (colher de chá: 1)
 Sal, cozinha (colher de chá: 1)

Modo de preparo: Cozinhe a abóbora sem casca cortada em pedaços grossos com as 4 xícaras de água e reserve. Refogue o alho e a cebola no azeite. Então acrescente o gengibre ralado. Bata a abóbora no liquidificador com 2 conchas da água de cozimento. Coloque a abóbora liquidificada na panela com a cebola, alho e gengibre refogado. Coloque o sal, a pimenta e temperos à gosto e deixe incorporar um pouco. Desligue e bata novamente no liquidificador e sirva. Rende 4 porções.



SOPA CREME DE BRÓCOLIS

Ingredientes:

Água (5 Copos médios (1000 ml))
 Alho (2 Unidades médias (6g))
 Azeite de oliva (1 Colher de chá (2,4ml))
 Brócolis (1 maço de brócolis fresco ou 300g congelado)
 Cebola (1 Unidade pequena (30g))
 Requeijo Light (2 Colheres de sopa (60g))
 Sal, pimenta, ervas e especiarias à gosto

Modo de preparo: Refogue a cebola e o alho no azeite. Acrescente o brócolis, mexa um pouco e adicione a água. Deixe cozinhar até o brócolis ficar macio. Desligue o fogo, espere esfriar e bata no liquidificador. Devolva a panela, adicione o requeijo, mexa para ficar homogêneo. Tempere à gosto. Desligue quando estiver com a consistência desejada, mexendo sempre para não queimar o fundo. Rende 4 porções



SOPA DE CENOURA

Ingredientes:

Água (4 Copos médios (800ml))
 Azeite de oliva (3 Colheres de café (4ml))
 Cebola (1 Unidade pequena (30g))
 Cenoura (crua) (6 Unidades média (700g))
 Requeijo Light (1 Colher de sopa (30g))
 Sal, pimenta, ervas e especiarias à gosto

Modo de preparo: Em uma panela, coloque a cebola, a água e a cenoura. Deixe cozinhar até que as cenouras fiquem macias. Separe 1 pires (chá) das cenouras e reserve. O restante, leve ao liquidificador e bata até formar um creme, acrescente o requeijo e bata por mais um minuto. Volte a mistura para a panela, acerte o sal e deixe ferver por mais 1 minuto. Coloque uma colher da sopa no prato e, em seguida, acrescente um punhado das cenouras cozidas. Regue com uma colher de azeite e enfeite com a rúcula. Sirva em seguida. Rende 4 porções



SOPA DETOX

Ingredientes:

Acelga (5 folhas)
 Água (4 Copos médios (800ml))
 Alho (1 Unidade média (3g))
 Cebola (2 Colheres de sopa cheia (picada) (20g))
 Couve folha (5 folhas)
 Sal, pimenta e ervas à gosto

Modo de preparo: Em uma panela, refogue a cebola e o alho com um pouquinho de água (não use óleo). Junte os temperos e o restante da água. Deixe ferver por 5 minutos. Adicione as folhas e ferva por mais 3 minutos. Rende 3 porções.



MOLHO DE TOMATE CASEIRO

Ingredientes:

2 kg de tomate maduro cortado ao meio sem semente
 6 colheres (sopa) de azeite
 1 cebola pequena picada
 2 dentes de alho amassados
 manjerico à gosto
 Sal à gosto

Modo de preparo: Numa panela, coloque 2 kg de tomate maduro sem sementes e deixe até amolecer. Depois, passe pelo passador de legumes ou numa peneira. Leve ao fogo 6 colheres (sopa) de azeite e refogue 1 cebola pequena picada, 2 dentes de alho amassados. Junte o tomate processado. Cozinhe por 15 min em fogo baixo. Acerte o sal e finalize com o manjerico à gosto.



UMA SOPINHA SEMPRE CAI BEM



- Você pode usar uma sopinha como entrada do jantar;
- Essas sopas e cremes são leves e nutritivos;
- Você pode fazer armazenar em potinhos e congelar, assim, sempre terá uma sopinha pronta. Tira do freezer, esquenta no micro e saboreie.



PARA TODOS OS GOSTOS



1 copo de de suco corresponde a 1 porção de frutas;

Prefira sempre comer a fruta, use o suco eventualmente, se possível;

Esses sucos são uma boa pedida para quem não costuma comer verduras e frutas

Não é porque essas receitas são mais saudáveis que você pode comer à vontade, respeite a quantidade (apenas 1 copo)!

Vocês podem tomar também sucos simples, como: suco de maracujá, cajá, morango, abacaxi, limão, etc. Esses sucos são ideias para variar o seu cardápio.

SUCO ENERGY

Ingredientes

Abacaxi (2: Fatias pequena (100g))

Água (1: Copo pequeno (165ml))

Canela em pó (0,5: Colher de café (1,2g))

Hortelã (5: Folhas)

Maçã (0,5: Unidade)

Modo de preparo: Bater no liquidificador e tomar gelado



SUCO SUMMER

Ingredientes

• Água de coco verde (1: Copo médio (200ml))

• Cenoura (crua) (3: Colher de sopa ralada (12g))

• Mamão papaia (1: Fatia média (170g))

• Sumo de 1 limão

Modo de preparo: Bater no liquidificador e tomar gelado



SUCO VERDE

Ingredientes

- Abacaxi (Fatia média (75g))
- Água de coco (xicara: 1)
- Couve (folha: 2)
- Gengibre (1 Fatia (3,72g))
- Hortelã (4 folhas)
- Linhaça, semente (2 Colheres De Chá)

Modo de preparo: Bater todos os ingredientes do liquidificador e tornar gelado sem coar.



SUCO VERMELHO

Ingredientes

- Água de coco (1: xícara)
- Melancia (1: Fatia média (200g))
- Morango (1: Xicara de chá picado (144g))

Modo de preparo: Bater no liquidificador e beber gelado



SUCO DE MAMÃO COM LARANJA

Ingredientes

- Água (100 ml (1/2 copo))
- Hortelã (1 Colher de sopa picado (11g))
- Laranja descascada (1 Unidade média (120g))
- Mamão Papaia (0,5 Unidade)
- Suco de limão taiti, cru (1 limão)

Modo de preparo: Bata no liquidificador todos os ingredientes. Passe em uma peneira e sirva gelado.



SUCO DE ESPINAFRE COM MAÇÃ

Ingredientes

- Água (1 Copo médio (200ml))
- Espinafre (cru) (1 Xicara de chá)
- Gengibre (1 Colher de chá ralado (5g))
- Linhaça, semente (1 Colher De Chá)
- Maçã (1 Unidade Pequena)
- Suco de limão taiti, cru (1 limão)

Modo de preparo: Bata todos ingredientes no liquidificador. Sirva gelado.



SUCO DE ABACAXI COM ERVA DOCE

Ingredientes:

- 2 rodelas de abacaxi (150g)
- Chá de erva doce gelado (300 ml)
- 1 punhado de hortelã

Modo de preparo: Bater os ingredientes no liquidificador e tomar gelado.



SUCO DE UVA TURBINADO

Ingredientes:

- Uvas roxas (10 unidades)
- Gengibre ralado (1 colher de chá)
- Hortelã (1 raminho)
- Sumo de 1/2 limão
- 200 ml de água gelada

Bater os ingredientes no liquidificador e tomar gelado.



SUCO DE MELANCIA, CAJU E CANELA

Ingredientes:

- 1 fatia de média de melancia,
- Suco de 1 limão,
- 150 ml de água de coco,
- 1 colher de café de canela,
- 1 castanha de caju.

Modo de preparo: Bater no liquidificador todos os ingredientes, coar e beber a seguir, de preferência sem adoçar.



SUCO DE MELÃO COM ABACAXI E HORTELÃ

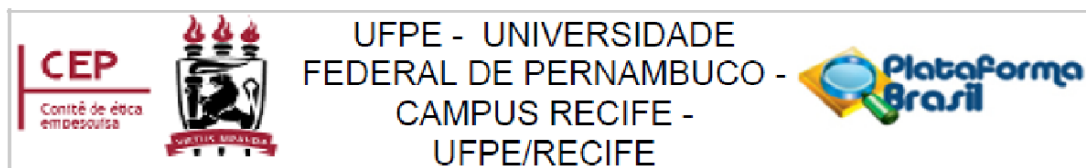
Ingredientes:

- 1 copo americano e 1/2 de água filtrada
- 1 fatia caprichada de melão amarelo
- 1 fatia de abacaxi
- 2 folhas de hortelã

Modo de preparo: Bater todos os ingredientes no liquidificador e beber gelado.



ANEXO A – Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa – centro de ciências da saúde - UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RESPOSTAS METABÓLICAS DE MULHERES NO CLIMATÉRIO COM SOBREPESO/OBESIDADE SEGUNDO HORÁRIOS DE ALIMENTAÇÃO

Pesquisador: Nathália Cavalcanti de Moraes Araújo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 39826320.3.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.464.548

ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa RESPOSTAS METABÓLICAS DE MULHERES NO CLIMATÉRIO COM SOBREPESO/OBESIDADE SEGUNDO HORÁRIOS DE ALIMENTAÇÃO, que está sob a responsabilidade da pesquisadora NATHÁLIA CAVALCANTI DE MORAIS ARAÚJO.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser esclarecidas com a pessoa que está entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via será entregue e a outra ficará com a pesquisadora responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a influência de um plano alimentar para emagrecimento e dos horários das refeições em mulheres com sobrepeso/obesidade durante o climatério. Serão realizadas avaliações físicas completas, bem como exames bioquímicos e orientações dietéticas e sobre os horários de realização da alimentação diária durante 10 semanas. Serão necessários encontros quinzenais para acompanhamento da evolução da participante e avaliação da adesão ao protocolo de pesquisa proposto.

Todos os instrumentos utilizados neste estudo são amplamente divulgados e serão utilizados pela população do estudo, porém os riscos oferecidos aos participantes, podem ser: frustração por não conseguir aderir ao protocolo de pesquisa proposto, constrangimento durante a aplicação do questionário. Estes riscos serão evitados com a informação adequada para a realização dos testes físicos, destacando os aplicadores do teste têm experiência na aplicação deles.

Os voluntários da pesquisa terão como benefícios a prescrição de um plano alimentar individualizado de acordo com suas necessidades energéticas, bem como avaliação física completa realizada por Ultrassom e exames bioquímicos antes e após o período experimental. Além disso, as voluntárias terão participações quinzenais em oficinas e palestras relacionadas ao estilo de vida saudável. Ademais, as participantes também terão suporte da equipe de pesquisa durante todo o período experimental para sanar dúvidas sobre o plano alimentar e afins.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas sob a responsabilidade do pesquisador e do orientador no endereço Avenida da Engenharia, departamento de Nutrição - Cidade Universitária, UFPE – Recife. CEP: 50670-901

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar como voluntária do estudo intitulado: RESPOSTAS METABÓLICAS DE MULHERES NO CLIMATÉRIO COM SOBREPESO/OBESIDADE SEGUNDO HORÁRIOS DE ALIMENTAÇÃO. Fui devidamente informada e esclarecida pelo (a) pesquisador(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data _____ Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

ANEXO C – Questionário da saúde da mulher (WHQ)

(HUNTER, 1992)

Indique como está se sentindo agora ou como tem se sentido nesses últimos dias, marcando, com uma cruz, o espaço com sua resposta a cada um dos itens a seguir:

Sim, sem dúvida Sim, as vezes Raramente De jeito nenhum

(4) (3) (2) (1)

1. Acordo de madrugada e aí durmo mal o resto da noite ()
2. Fico com muito medo ou apavorada sem nenhum motivo aparente ()
3. Sinto-me triste e infeliz ()
4. Fico angustiada quando saio de casa sozinha ()
5. Perdi o interesse pelas coisas ()
6. Sinto batadeiras (palpitações) ou a sensação de frio na barriga ou no peito ()
7. Não gosto mais das coisas das quais gostava antes ()
8. Acho que a vida não vale a pena ()
9. Sinto-me nervosa ou agitada ()
10. Não tenho bom apetite ()
11. Sinto-me inquieta e não consigo ficar parada ()
12. Estou mais irritada que o normal ()
13. Ficar velha me preocupa ()
14. Sinto dores de cabeça ()
15. Sinto-me mais cansada que o normal ()
16. Tenho tonturas ()
17. Meus seios estão doloridos ou me incomodam ()
18. Sinto dor nas costas ou nos braços e pernas ()
19. Tenho ondas de calor ()
20. Estou mais atrapalhada (desastrada) que o normal ()
21. Não me sinto animada e excitada ()
22. Tenho desconforto ou cólicas na barriga ()
23. Sinto-me enjoada ou com vontade de vomitar ()
24. Perdi o interesse pela vida sexual ()

- 25. Não tenho sensação de bem estar ()
- 26. Sangro muito nas minhas menstruações ()
- 27. Tenho suores à noite ()
- 28. Sinto o estomago inchado (empachado) ()
- 29. Tenho dificuldades de pegar no sono ()
- 30. Sinto formigamento e agulhadas nos meus pés e nas minhas mãos ()
- 31. Não estou satisfeita com a minha vida sexual (por favor não responda se não tiver uma vida sexual) ()
- 32. Não me sinto fisicamente atraente ()
- 33. Tenho dificuldade de concentração ()
- 34. Minhas relações sexuais incomodam, porque minha vagina está seca (não responda se não tiver vida sexual). ()
- 35. Tenho que urinar mais vezes que o normal ()
- 36. Minha memória está ruim ()

Total: _____

ANEXO D - Questionário de matutinidad-vespertinidade (MEQ)

(HORNE & OSTBERG, 1976)

- 1) Considerando seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar o seu dia, a que horas você se levantaria?
 - a) 05:00h
 - b) 06:00h
 - c) 07:00h
 - d) 08:00h
 - e) 09:00h
 - f) 10:00h
 - g) 11:00h
 - h) 12:00h

- 2) Considerando seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar a sua noite, a que horas você se deitaria?
 - a) 20:00h
 - b) 21:00h
 - c) 22:00h
 - d) 23:00h
 - e) 00:00h
 - f) 01:00h
 - g) 02:00h
 - h) 03:00h

- 3) Até que ponto você depende do despertador para acordar de manhã?
 - a) Nada dependente
 - b) Não muito dependente
 - c) Razoavelmente dependente
 - d) Muito dependente

- 4) Você acha fácil acordar de manhã?
 - a) Nada fácil
 - b) Não muito fácil
 - c) Razoavelmente fácil
 - d) Muito fácil

- 5) Você se sente alerta após a primeira hora depois de acordar?

- a) Nada alerta
 - b) Não muito alerta
 - c) Razoavelmente Alerta
 - d) Muito alerta
- 6) Como é o seu apetite durante a primeira hora depois de acordar?
- a) Muito ruim
 - b) Não muito ruim
 - c) Razoavelmente bom
 - d) Muito bom
- 7) Durante a primeira hora depois de acordar, você se sente cansado?
- a) Muito cansado
 - b) Não muito cansado
 - c) Razoavelmente em forma
 - d) Em plena forma
- 8) Se você não tem compromisso no dia seguinte e comparando com sua hora habitual, a que horas você gostaria de ir deitar?
- a) Nunca mais tarde
 - b) Menos que uma hora mais tarde
 - c) Entre uma e duas horas mais tarde
 - d) Mais de que duas horas mais tarde
- 9) Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 7 às 8 horas da manhã, duas vezes por semana. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal, o que você acha de fazer exercícios nesse horário?
- a) Estaria em boa forma
 - b) Estaria razoavelmente em forma
 - c) Acharia isso difícil
 - d) Acharia isso muito difícil
- 10) A que horas da noite você se sente cansado e com vontade de dormir?
- a) 20:00h
 - b) 21:00h
 - c) 22:00h
 - d) 23:00h
 - e) 00:00h
 - f) 01:00h

- g) 02:00h
 - h) 03:00h
- 11) Você quer estar no máximo de sua forma para fazer um teste que dura duas horas e que você sabe que é mentalmente cansativo. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual desses horários você escolheria para fazer o teste?
- a) Das 8 às 10 horas
 - b) Das 11 às 13 horas
 - c) Das 15 às 17 horas
 - d) Das 19 às 21 horas
- 12) Se você fosse se deitar as 23 horas em que nível de cansaço você se sentiria?
- a) Nada cansado
 - b) Um pouco cansado
 - c) Razoavelmente cansado
 - d) Muito cansado
- 13) Por alguma razão você foi dormir várias horas mais tarde do que é o seu costume. Se no dia seguinte, você não tiver hora certa para acordar, o que aconteceria com você?
- a) Acordaria na hora normal, sem sono
 - b) Acordaria na hora normal, com sono
 - c) Acordaria na hora normal e dormiria novamente
 - d) Acordaria mais tarde do que o seu costume
- 14) Se você tiver que ficar acordado das 4 às 6 horas para realizar uma tarefa e não tiver compromisso no dia seguinte, o que você faria?
- a) Só dormiria depois de fazer a tarefa
 - b) Tiraria uma soneca antes da tarefa e dormiria depois
 - c) Dormiria bastante antes e tiraria uma soneca depois
 - d) Só dormiria antes de fazer a tarefa
- 15) Se você tiver que fazer duas horas de exercício físico pesado e considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual destes horários você escolheria?
- a) Das 8 às 10 horas
 - b) Das 11 às 13 horas
 - c) Das 15 às 17 horas

- d) Das 19 às 21 horas
- 16) Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 22 às 23 horas, duas vezes por semana. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal, o que você acha de fazer exercícios físicos nesse horário?
- a) Estaria em boa forma
 - b) Estaria razoavelmente em boa forma
 - c) Acharia isso difícil
 - d) Acharia isso muito difícil
- 17) Suponha que você possa escolher o seu próprio horário de trabalho e que você deva trabalhar 5 horas seguidas por dia. Imagine que seja um serviço interessante e que você ganhe por produção. Qual o horário que você escolheria? (escolha um horário para o início e outro para o fim)
-
- 18) A que horas do dia você atinge o seu maior momento de bem-estar?
-
- 19) Fala-se em pessoas matutinas e vespertinas. As primeiras gostam de acordar cedo e dormir cedo, as segundas de acordar tarde e dormir tarde. Com qual desses tipos você se identifica?
- a) Matutino
 - b) Mais matutino que vespertino
 - c) Mais vespertino que matutino
 - d) Vespertino