



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA GUALTER DE VASCONCELOS BAPTISTA

Jejum Intermitente - Estará o segredo na abstinência?

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO CLÍNICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA LÊLITA SANTOS

DR. HÉLDER ESPERTO

ABRIL / 2019

Este trabalho não foi escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico.

Índice

Lista de abreviaturas e acrónimos	4
Resumo	5
Abstract	6
Introdução	7
Materiais e Métodos	8
1. O que é o Jejum Intermitente?	9
1.1. As diferentes práticas	11
2. A fisiologia do Jejum Intermitente	12
3. Os benefícios do Jejum Intermitente	14
3.1. Na redução e manutenção ponderal	14
3.2. Na redução da doença cardiovascular	18
3.3. Na prevenção de doenças neurodegenerativas e promoção da saúde mental	25
3.4. Na redução do risco de diabetes tipo 2	30
3.5. Na prevenção do cancro	34
3.6. No controlo dos marcadores bioquímicos, diminuição da inflamação e redução do stress oxidativo	37
4. As preocupações do Jejum Intermitente	40
Conclusão	42
Referências Bibliográficas	45

Lista de abreviaturas e acrónimos

- A β - Peptídeo β -amilóide
- DA - Doença de Alzheimer
- DC - Doença Coronária
- DM2 - Diabetes mellitus tipo 2
- DP - Doença de Parkinson
- EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio
- FC - Frequência Cardíaca
- JDA - Jejum em Dias Alternados
- JI - Jejum Intermitente
- PA - Pressão Arterial
- PGAs - Produtos finais de Glicosilação Avançada
- RC - Restrição Calórica
- SNA - Sistema Nervoso Autónomo
- TEF - Efeito Térmico dos Alimentos
- TRF - Alimentação com Restrição Temporal
- VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca

Resumo

O jejum intermitente é um padrão alimentar no qual se alternam períodos de jejum e de alimentação em janelas de abstinência ou de ingestão alimentar de maior ou menor duração. Apesar de ser praticado há milénios, apenas recentemente começaram a surgir estudos que esclarecem o seu papel nas respostas celulares adaptativas ao reduzir o dano oxidativo e a inflamação, otimizar o metabolismo energético e reforçar a proteção celular.

Embora ainda envolto em alguma controvérsia, são já alguns os estudos laboratoriais e clínicos que revelam numerosos indícios de uma provável associação do jejum intermitente com o efeito benéfico sobre a prevenção, manutenção ou até tratamento de diversas patologias, minimizando os efeitos colaterais causados por intervenções dietéticas crónicas. Numa actualidade onde o profissional de saúde percebe cada vez mais da doença, mas numa prática médica onde a intervenção sobre a mesma começa a ser mais limitada, será esta estratégia, por si só, capaz de melhorar o resultado funcional, em modelos experimentais, de uma ampla gama de doenças relacionadas com a idade, incluindo diabetes, doenças cardiovasculares, cancro e perturbações neurológicas? Numa altura em que retenção de custos torna imperativo olhar para a doença na sua forma de prevenção, terá o jejum a capacidade de neutralizar processos patológicos?

Este trabalho pretende fazer uma revisão da literatura actual sobre este tema, expondo uma visão geral dos regimes de jejum intermitente, resumindo as evidências sobre os benefícios do jejum intermitente para a saúde e discutindo os mecanismos fisiológicos pelos quais o jejum intermitente pode levar a melhores resultados na saúde.

Se se comprovar individualmente a eficácia dos diferentes regimes de jejum intermitente, estes poderão, eventualmente, oferecer abordagens não farmacológicas interessantes e promissoras.

Palavras-chave: Jejum Intermitente, Perda de Peso, Saúde Cardiovascular, Saúde Mental, Cancro, Saúde Metabólica, Diabetes

Abstract

The intermittent fasting is a dietary pattern in which periods of fasting and feeding alternate in windows of withdrawal or food ingestion of longer or shorter duration. Despite being practiced for millennia, only recent studies have begun to emerge to clarify its role in adaptive cellular responses by reducing oxidative damage and inflammation, optimizing energy metabolism, and enhancing cellular protection.

Although still controversial, there are already some laboratory and clinical studies that reveal numerous indications of a probable association of intermittent fasting with the beneficial effect on the prevention, maintenance or even treatment of several pathologies, minimizing the side effects caused by dietary interventions chronic diseases. Today, where the health professional knows more and more of the disease, but in a medical practice where the intervention on the same one begins to be more limited, will this strategy alone be able to improve the functional result, in experimental models, of a wide range of age-related diseases, including diabetes, cardiovascular diseases, cancer and neurological disorders? At a time when retention costs make it imperative to look at the disease in its form of prevention, will fasting have the ability to neutralize pathological processes?

This thesis aims to do a review of the current literature on this subject, presenting an overview of intermittent fasting regimes, summarizing the evidence on the benefits of intermittent fasting for health, and discussing the physiological mechanisms by which intermittent fasting can lead to better results.

If the efficacy of the different intermittent fasting regimens is individually proven, they may eventually offer interesting and promising non-pharmacological approaches.

Keywords: Intermittent Fasting, Weight Loss, Cardiovascular Health, Mental Health, Cancer, Metabolic Health, Diabetes

Introdução

A qualidade, a quantidade e a frequência das refeições são aspectos fundamentais da nutrição que podem ter efeitos profundos na saúde e longevidade animal, em laboratório¹. Em humanos, a ingestão exagerada e de má qualidade está associada ao aumento da incidência da patologia cardiovascular, diabetes, certos cânceros, e é causa major de comorbilidades e mortes nos países industrializados. E, se apesar de na generalidade dos cultos de uma alimentação saudável (que hoje até são tendência) as recomendações serem no sentido de que a ingestão alimentar se faça de forma pouco espaçada, a prática de jejuar é tão ancestral quanto os nómadas no período paleolítico, onde o acesso a mantimentos era bastante mais complexo.

O Jejum Intermitente (JI) é um termo usado para descrever uma variedade de padrões alimentares em que poucas ou nenhuma calorias são consumidas por períodos de tempo variáveis, de uma forma recorrente. O JI não segue os padrões de uma dieta convencional no sentido em que não dita a que tipo de alimentação alguém deve estar sujeito, não orientando para o “tipo” de alimentos que se pode comer, mas sim para o momento da sua ingestão. Neste sentido, é melhor descrito como um “padrão alimentar” e não como um “regime dietético”.

Neste momento, são já vários os estudos que associam o JI, nas suas várias formas, à perda de peso, principalmente em obesos. No entanto, os seus benefícios poderão ir mais além, podendo este actuar diretamente na optimização do metabolismo e proteção celular, o que se traduz, por exemplo, num papel anti-cancerígeno e aumento das funções cerebrais, contribuindo para a redução do risco de desenvolver diversas patologias e até para um envelhecimento mais saudável.

Apesar de a motivação para emagrecer ser ainda, infelizmente, muito mais estimulante para a maioria da população do que a apresentação de resultados a nível de melhoria global de saúde, esta estratégia alimentar apresenta uma tendência a adquirir cada vez mais adeptos.

O objetivo principal deste artigo é identificar alterações a nível celular e quais os mecanismos implicados no JI. Também será avaliado se esta se trata de uma estratégia alimentar que apresenta mais benefícios do que riscos e se poderá ser prescrita com segurança. Neste sentido, espera-se contribuir para perceber o impacto do JI no organismo de modo a permitir a recomendação da prática do jejum como uma intervenção em saúde.

Materiais e Métodos

A elaboração da presente revisão teve como base a pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrónicas, tendo sido utilizadas para o efeito a *PubMed*, *Cochrane Library* e *B-On*. No âmbito da pesquisa, foram utilizadas combinações de palavras-chave *medical subject headings* (MeSH) como: *intermittent fasting*, *diabetes*, *metabolic health*, *mental health*, *cardiovascular health*, *cancer therapy*, *disease prevention*. Relativamente à data de publicação, utilizaram-se artigos publicados a partir de 2000, salvo algumas exceções em que, pela relevância para o tema e carácter intemporal da informação, foram também incluídos. Consideraram-se apenas artigos completos; escritos em língua inglesa ou portuguesa; ensaios clínicos randomizados ou artigos de revisão sobre humanos ou animais; relacionados com o jejum intermitente e a sua acção sobre os vários temas seleccionados.

Com os resultados obtidos realizou-se uma primeira seleção através da leitura dos títulos e resumos/abstracts, de forma a seleccionar apenas os artigos que abordavam o tema pretendido. De seguida, a avaliação dos artigos a utilizar foi feita através da leitura integral dos mesmos, leitura essa que, em determinadas situações, proporcionou o encontro de outras fontes bibliográficas igualmente utilizadas para a realização deste trabalho.

Livros de texto, páginas web de sociedades científicas nacionais e internacionais, e normas orientadoras foram também utilizadas e consultadas durante a realização deste trabalho para preencher lacunas de informação.

1. O que é o Jejum Intermitente?

O Jejum Intermitente (JI) é um método que visa intercalar períodos de jejum com períodos de alimentação. A privação de comida durante um certo período de tempo é, efectivamente, algo a que as pessoas estão habituadas. Por um lado, durante o sono limitamos desde sempre e de forma inata a ingestão de alimentos sem que isso constitua uma dificuldade, sendo que prolongar essa limitação é o processo mais comum dos praticantes, tornando-se esse, facilmente exequível. Por outro lado, em alguns países esta é mesmo uma prática cultural e religiosa. Notemos o exemplo do Ramadão, onde um grupo de pessoas se submete a uma janela alimentar limitada pela luz solar, mostrando-se ser praticável dentro de uma rotina normalizada. Na realidade, muitos dos estudos que se debruçam sobre o JI usam esta população para testar os seus benefícios, já que estamos perante um modelo único de JI em humanos.

Nos períodos de jejum completo, está permitida a ingestão de água, chás (sem utilização de açúcar) ou café. Já na janela da alimentação, o que se ingere depende de cada um. Apesar das suas diferentes práticas, todos os métodos de JI envolvem orientações no sentido de se comer apenas quando se tem fome. Neste sentido, não funcionará correctamente com pessoas que seguem dietas ricas em carboidratos simples ou que não sabem distinguir a fome real da vontade de comer devido à ansiedade ou outros factores emocionais, por exemplo. Ainda que não se dite o tipo de alimento a que cada um está sujeito, só é possível ou está recomendado fazer o JI quando são consumidos alimentos reguladores (verduras, legumes e/ou frutas), energéticos (carboidratos, de preferência ricos em fibras) e construtores (proteínas magras). Assim, e mesmo não estando o foco na qualidade nem na quantidade de comida que uma pessoa ingere, mas sim na duração do período em que se está a comer, devem ser seleccionados os alimentos que aumentam a saciedade e restabeleçam os nutrientes necessários, tendo em atenção para se fazerem refeições do mesmo tamanho que se fariam não praticando o JI e, assim, não procurar compensar o intervalo que se ficou sem comer. Apesar disto, o JI pode ser melhor para quem aprecia uma grande variedade alimentar e luta com dietas que restringem certos tipos de alimentos ou macronutrientes.

Devem-se ter em conta as diferenças fisiológicas entre os sexos feminino e masculino, prevendo-se que as mulheres normalmente aguentem períodos de jejum menores que os homens, dado que os últimos possuem mais massa muscular e, portanto, têm maiores reservas de glicogénio, fonte de energia muito usada durante o jejum². Em termos práticos, poderá ser mais fácil para o homem fazer um período de jejum de 16 horas do que para uma mulher, que poderá reduzi-lo para 14 horas, por exemplo.

No sentido de evitar a resistência à insulina que se reduz para valores basais durante o jejum, não é aconselhado ingerir altas doses de carboidratos simples no período pós-jejum, pelo que fará sentido iniciar o regime com poucos alimentos e de baixo índice glicêmico.

Convém apontar ou lembrar as diferenças desta estratégia para a Restrição Calórica (RC), sendo a última uma intervenção nutricional que restringe a ingestão alimentar, mas onde a nutrição adequada não fica comprometida e são fornecidos todos os nutrientes essenciais. Isto é, na RC é feita uma redução do aporte diário de calorias para menos 15%, 20% ou até 30% do valor diário usualmente recomendado, sendo este um dos regimes alimentares mais amplamente usados e prescritos para quem quer perder peso ao longo dos anos. A RC ganhou mais atenção quando, em 2009, foi publicado um estudo longitudinal de 20 anos em macacos rhesus com o objetivo de preencher uma lacuna crítica acerca do papel do RC no envelhecimento³. Assim, verificou-se que numa população de macacos rhesus mantidos no Centro Nacional de Pesquisa de Primatas de Wisconsin, a RC moderada reduziu a incidência de mortes relacionadas com o envelhecimento, para além de ter atrasado o início de patologias associadas à idade, tendo limitado a incidência de diabetes, cancro, doenças cardiovasculares e atrofia cerebral³. No entanto, são mais recentes os estudos que comparam o JI e a RC e que apresentam constantemente melhorias da estratégia intermitente face à dieta constante⁴. O JI parece apresentar mais perda de peso, maior ganho de massa magra, maior perda de gordura visceral, menos fome, menores níveis de insulina e menos resistência à mesma⁴. Mesmo nos parâmetros em que ambos os regimes apresentam resultados que se assemelham, o JI parece estar sempre à frente quando se trata de fazer perdurar esses resultados no tempo⁴. No entanto, continuam a ser necessários mais estudos, nomeadamente em humanos e prolongados no tempo, para que se possam assegurar benefícios com mais segurança.

1.1. As diferentes práticas

Existem vários protocolos de JI que exigem mais ou menos horas de jejum.

O Jejum em Dias Alternados (JDA) envolve dias completos de jejum (em que nenhum alimento ou bebida energética são consumidos) alternados com dias de alimentação (alimentos e bebidas consumidos *ad libitum*), onde não se aplicam restrições de qualquer tipo. Em alguns casos, há quem o pratique apenas uma vez por semana ou então de acordo com a popular dieta 5:2, que envolve restrição energética grave 2 dias por semana não consecutivos e alimentação *ad libitum* pelos outros 5 dias.

A alimentação com restrição temporal (do inglês TRF - Time-Restricted Feeding) permite a ingestão de energia *ad libitum* dentro de prazos específicos e geralmente repetidos diariamente induzindo intervalos de jejum regulares e prolongados que duram entre 12 a 20 horas. O jejum de 12 horas é o tipo mais comum e consiste em passar metade do dia sem comer, sendo praticado por bastantes pessoas sem que sequer se apercebam. Assim, às vulgares oito horas de sono diárias, é indicado que se jejue por mais quatro, tornando o período alimentar de doze horas, o que não torna esta prática difícil de alcançar para a maioria. Para muitos dos que estudam o JI, este método não chega a ser considerada uma estratégia que se destaca pelos seus benefícios, defendendo que para que se observem certos resultados a janela de alimentação deve ser sempre inferior a doze horas⁵. A modalidade mais aceite pela comunidade científica propõe que se jejue por 16 horas e se façam duas a três refeições nas 8 horas restantes. De modo a não interferir com a sua vida social, a maioria das pessoas prefere omitir o pequeno-almoço, almoçando e jantando apenas, o que torna o período de tempo no qual se consumirá todas as calorias do dia com frequência o intervalo entre o almoço e o jantar.

2. A fisiologia do Jejum Intermitente

São diferentes os estados nutricionais que atribuem alterações metabólicas ao homem, de modo a assegurar um adequado funcionamento de todos os órgãos. Estas adaptações, activadas por mecanismos neuro-endócrinos, intervêm directamente no metabolismo energético e equilíbrio hidro-electrolítico, os sectores mais afectados por condições como o jejum.

O metabolismo energético, que se define como o “conjunto de fenómenos químicos implicados no fornecimento de combustíveis biológicos aos diferentes tecidos, na transferência de equivalentes redutores para a obtenção de energia e nos meios de transporte e armazenamento desta”⁶, é o segmento que mais nos interessa para a compreensão deste artigo, sendo ele que condiciona o anabolismo e todas as outras actividades celulares.

Para fins energéticos, o nosso organismo, sabe-se, poderá servir-se de lípidos, glícidos e proteínas, sendo que as reservas destes últimos permitem que a nutrição dos diferentes tecidos não dependa directamente da ingestão e absorção de alimentos. Se, por um lado, a glicose e os ácidos gordos são armazenados sob a forma de macromoléculas (glicogénio e triglicéridos, respectivamente); por outros os aminoácidos constituem proteínas cujo objectivo primordial será outro que não o energético. Neste sentido, os combustíveis em circulação são, em termos quantitativos, muito inferiores à dos armazenados nos tecidos (apenas cerca de 0,1%)⁶.

O jejum de curta duração (não superior a 12-14h), que também poderá ser definido por um estado de pós-absorção, caracteriza-se fundamentalmente pelo recurso às reservas hepáticas de glicogénio para manutenção da glicémia e pela diminuição do consumo de glicose por parte do músculo e do tecido adiposo. Neste estado pós-absorção, a glicose produzida pelo fígado provém da glicogenólise numa taxa de 75% e da gliconeogénese em cerca de 25%. Considera-se que a gliconeogénese utiliza como substratos o lactato e o piruvato, que resultam da oxidação da glicose em tecidos periféricos; o glicerol, libertado pelo tecido adiposo na sequência da lipólise dos triglicéridos; e os aminoácidos, libertados pelo tecido muscular⁶. A energia para a gliconeogénese hepática é sobretudo fornecida pela oxidação dos ácidos gordos.

Neste período, também a utilização de glicose pelo fígado diminui, aumentando a sua captação de ácidos gordos livres. Já no tecido adiposo, a menor captação de glicose conduz a uma diminuição da glicólise e a uma diminuição da síntese de triglicéridos, aumentando a disponibilidade do glicerol e ácidos gordos, que são lançados na circulação. No músculo, a proteólise aumenta (fornecendo aminoácidos glicofornadores ao fígado), sendo que para fins energéticos este usará sobretudo corpos cetónicos e ácidos gordos, captando, deste modo, quantidades mínimas de glicose⁶.

No jejum de média duração (12-14 horas a 3-4 semanas), apesar do esgotamento das reservas hepáticas de glicogénio e manutenção das necessidades periféricas da glicose, é necessário que o fígado continue a fornecer quantidades suficientes de glicose. Neste sentido, há uma estimulação da gliconeogénese, auxiliada por um maior fornecimento de aminoácidos pelo músculo, e da cetogénese, devido a um variado conjunto de factores (aumento da concentração de ácidos gordos no sangue decorrente de uma maior lipólise do tecido adiposo; aumento da fracção de ácidos gordos oxidados no fígado; e aumento da produção de acetil-CoA), sendo que os corpos cetónicos formados são lançados em circulação causando cetonémia, que acarta uma acidose metabólica ainda tolerável⁶. Nos tecidos muscular e adiposo, as alterações metabólicas dão-se no mesmo sentido que as já descritas num estado curto de jejum, mas de forma mais marcada.

No que se refere à regulação hormonal, o balanço biormonal insulina-glucagina desempenha um papel essencial, estando a insulina sobretudo relacionada com a estimulação da utilização de nutrientes em situações em que eles abundam, e dependendo a glucagina da produção endógena de glicose. Assim, em circunstâncias habituais e após uma refeição mista, a adaptação metabólica será determinada pelo aumento da relação insulina-glucagina⁶.

Num estado de pós-absorção, as secreções destas duas hormonas encontram-se em valores basais. Os níveis de insulina são, por um lado, suficientemente baixos para limitarem a utilização de glicose por parte do músculo, tecido adiposo e fígado, poupando-a, assim, para uso pelos tecidos insulino-independentes; por outro lado, permitem a mobilização de ácidos gordos, glicerol e aminoácidos, sendo que a baixa relação insulina-glucagina, que se verifica no estado pós-absorção, estimula a glicogenólise e a actividade *glicose-6-fosfatase* hepáticas⁶.

As alterações metabólicas no jejum de média duração dever-se-ão à hipoinsulinémia progressiva e ao aumento da glucaginémia, que é máximo pelas 72 horas de jejum⁶. Os estímulos para a secreção de glucagina serão provavelmente os níveis séricos elevados de aminoácidos, os níveis mais baixos da glicémia nos ilhéus e a hipoinsulinémia.

3. Os benefícios do Jejum Intermitente

3.1. Na redução e manutenção ponderal

São várias as abordagens dietéticas que variam na composição de macronutrientes e no grau de restrição de energia tendo, na generalidade, em comum, a dificuldade de apresentar resultados positivos em dados a longo prazo, que se apresentam menos promissores quanto à capacidade para controlar o peso corporal. Em estudos de curto prazo (3-4 meses), dietas com maior teor proteico relatam maior saciedade, perda preferencial de gordura e preservação de massa magra em comparação com dietas de baixa teor proteico⁷. Numa metanálise recente, de larga escala e longo prazo (2 anos), relatou-se que o benefício a curto prazo da dieta hiperproteica persiste apenas em baixo grau a longo prazo⁷. Neste sentido, as dietas com alto teor de proteínas devem ser consideradas como uma ferramenta de perda de peso de duração limitada, em vez de uma "dieta vitalícia", já que podem ter um impacto importante na saúde intestinal devido à degradação de metabolitos e produtos de fermentação. A maioria dos programas de controlo de peso actuais usa a restrição calórica diária, mas a restrição intermitente tem sido sugerida⁸ cada vez mais como uma alternativa possível, quer na forma de alimentação com restrição temporal quer na forma de jejum em dias alternados.

Na sua generalidade, os artigos sobre o tema abordam perguntas que são pertinentes a qualquer terapia de perda de peso, avaliando se o jejum é uma abordagem de dieta eficaz e segura. Qual é o grau de eficácia do regime em alcançar a perda de peso em termos de perda real (em kg) e a composição da perda em termos de massa gorda ou magra?; Que impacto tem o tipo de dieta no comportamento? Isto é, como se sentem as pessoas durante e após a restrição, já que este é um indicador importante na definição da sua compatibilidade com um regime?; e funcionará a longo prazo? Tem realmente impacto na fisiologia, capacidade de exercício e ganho de peso e melhorando os fatores de risco para doença e/ou longevidade?

No mesmo sentido, os estudos são também concordantes⁸ quando exploram o sentido de "dieta" e concluem que até as pessoas que tendem a fazer escolhas saudáveis comem demais. Há um conjunto de decisões e contagens na hora das refeições que limita e torna o acto de comer mais exaustivo. No JI, por sua vez, há um "botão" que se desliga, em que cada indivíduo com a cada vez maior frequência com que o pratica, deixa de pensar em comida ou na obrigação de comer durante parte do dia. Quando chega o momento de se alimentar, as obrigatoriedades e limitações que aqui não são impostas tornam todo este processo mais inato, tal como é suposta a alimentação ser.

Esta estratégia que é o JI ganhou mais popularidade nos últimos anos com vários testemunhos a confirmarem e defenderem a sua eficácia sobretudo a nível da perda ponderal, sendo que esta

é, na realidade, a principal razão que leva a maioria da população a procurar padrões alimentares alternativos. Apesar de apresentar grandes variações quanto ao tempo em que se jejua ou às calorias que se consomem durante a janela alimentar do JI, assumindo que não se exagera durante os períodos de ingestão alimentar come-se, efectivamente, menos.

De acordo com Obert et al.⁸, o JI conduz a uma perda de peso no geral devido à redução calórica a que se propõe, que tende a ser cerca de 25% quando comparada com a ingestão calórica usual de cada indivíduo. Tendo já sido comparado o JI com outro tipo de dietas com restrição calórica em vários estudos em que cada grupo ingere uma quantidade semelhante de calorias, mostra-se que a massa corporal total perdida foi idêntica. No entanto, um estudo sugeriu haver uma diferença na composição corporal e que o grupo da dieta intermitente tendia a manter mais massa corporal magra quando comparado ao grupo com dieta restritiva⁹. Resultados semelhantes foram demonstrados em modelos de ratos em que foi apresentado um menor peso corporal associado a uma preservação da massa magra¹⁰. Este estudo acabou por demonstrar também que o JI iniciado em ratos em idade jovem conduziu ao dobro da sobrevivência quando comparado com ratos alimentados *ab libitum*¹⁰.

Numa revisão de 2017 foram identificados 16 estudos de intervenção na literatura que apoiam a eficácia do jejum intermitente na saúde humana⁵. A maioria dos estudos envolveu menos de 50 participantes por períodos de intervenção curtos, entre 2 semanas a 3 meses, o que, infelizmente, limita o poder estatístico das análises e a sua inferência em resultados relevantes. Concluiu-se, no entanto, que quase qualquer regime de jejum intermitente pode resultar em alguma perda de peso. Entre os 16 estudos abrangidos por esta revisão, 11 relataram perda de peso estatisticamente significativa (entre 3% a 9% do peso corporal inicial)⁵.

Um estudo realizado em 2008¹¹ com 16 indivíduos obesos ou com excesso ponderal envolveu uma primeira fase, com a duração de duas semanas, onde os indivíduos teriam de manter o peso mantendo os seus hábitos alimentares e de exercício. Na segunda fase, de jejum em dias alternados com controlo de ingestão de alimentos, durante quatro semanas os indivíduos receberam uma refeição com restrição de calorias em cada dia de jejum e consumiram alimentos *ad libitum* em casa no dia alternativo. Assim, durante o dia de jejum acabavam por consumir cerca de 25% da sua ingestão calórica diária de base. A terceira fase consistiu num período de ingestão alimentar auto-selecionada de quatro semanas de JDA, em conjunto com o aconselhamento dietético semanal. Durante esta fase, os participantes ainda consumiam 25% de suas necessidades de energia no dia de jejum e consumiam alimentos *ad libitum* no dia de alimentação, contudo, durante este período, nenhum alimento foi fornecido aos sujeitos. Em vez disso, os participantes reuniram-se com um nutricionista no início de cada semana para aprender como manter o regime de JDA por conta própria em casa.

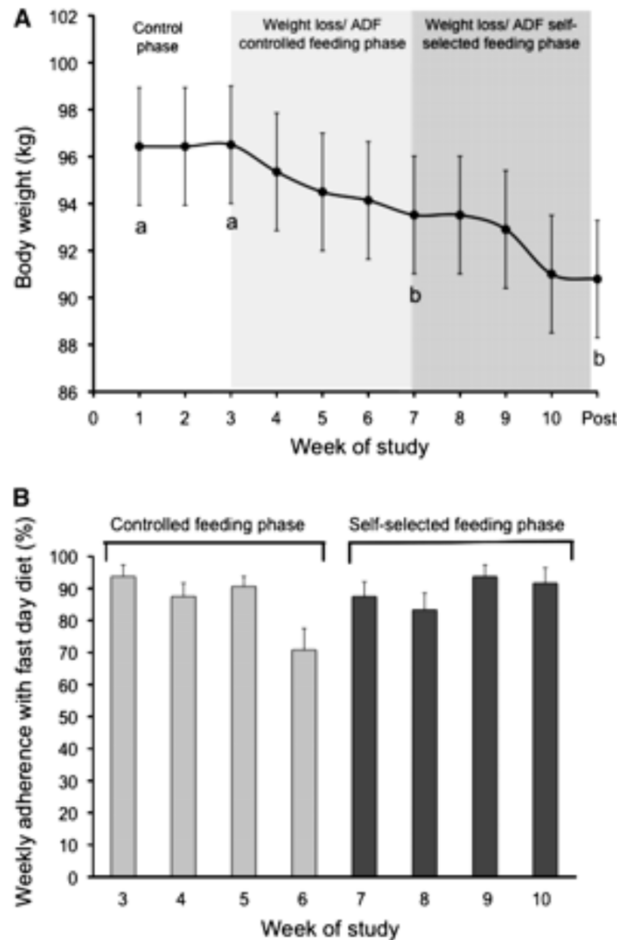


FIGURA 1. Peso corporal médio e percentagem de aderência durante o teste de 10 semanas. A: Peso corporal dos indivíduos em cada semana. B: Valores percentuais da aderência dos indivíduos no dia de jejum de cada semana. Não houve diferença na percentagem de adesão entre as semanas durante o teste de 10 semanas. ADF, jejum em dias alternados.

Fonte: Varady KA, Bhutani S, Church EC, Klempel MC. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009

Durante toda a fase de ingestão alimentar controlada do JDA, houve uma perda média de peso corporal de 0,67 kg/semana (Figura 1), que permaneceu consistente também durante a fase de alimentação auto-selecionada pelo JDA. A perda de peso total relatada ao longo do ensaio foi, então, de 5,8%. A média do IMC dos pacientes no início do estudo foi de 33,7 Kg/m², tendo, no final da fase de ingestão alimentar controlada diminuído para 32,8 Kg/m² e, ao final da fase de auto-seleção de alimentos, diminuído para 29,9 Kg/m². Também se verificou uma redução significativa na percentagem de gordura corporal (5,8 +/- 1.1%) e de massa gorda (3 +/- 2%), enquanto as mudanças na massa livre de gordura não foram significativas¹¹.

Este estudo foi dos primeiros a mostrar que o JI é uma intervenção dietética eficaz para ajudar indivíduos obesos a perder peso, fazendo-o de forma simples e conclusiva. Especificamente, mostrou que um regime de JDA, que permitiu aos participantes consumirem 25% das suas

necessidades energéticas no dia de jejum, resultou numa perda de peso média de 5,8% após apenas 8 semanas de tratamento. Além disso, foi demonstrado que a taxa de perda de peso alcançada foi semelhante durante o período de ingestão controlada de alimentos quando comparado com o período de ingestão alimentar auto-selecionada, sendo que estes dados sugerem que a amostra foi capaz de manter o padrão alimentar JDA ao preparar as suas próprias refeições em casa (isto é, quando removidos de um ambiente clinicamente controlado)¹¹.

Com base na pesquisa efectuada, parece ser óbvio que os vários regimes de jejum apresentam resultados ao nível da perda ponderal e gordura corporal, sendo que este é relatado como parâmetro de controlo mesmo em estudos que têm como objectivo testar outras premissas^{12,13,14}.

3.2. Na redução da doença cardiovascular

Apesar dos progressos consideráveis que se têm colocado na luta contra as doenças cardiovasculares, estas continuam a ser a principal causa de morte em todo o mundo. E não há grandes surpresas quando as revisões da evidência existente nos continuam a mostrar que a relação entre os hábitos alimentares e estas doenças é cada vez mais forte e que esta alimentação inadequada é responsável por cerca de metade das mortes e da incapacidade causada pelas doenças cardiovasculares¹². E por que as abordagens tradicionais para combater os fatores de risco que causam distúrbios metabólicos se têm mostrado ineficazes na maioria dos indivíduos, interessa olhar para estratégias como o JI, que tem apontado um impacto positivo na saúde cardiovascular¹³.

Os efeitos celulares e moleculares do JI no sistema cardiovascular parecem ser semelhantes aos do exercício físico regular, sugerindo mecanismos compartilhados¹⁴. Deste modo, uma melhor compreensão dos mecanismos pelos quais o JI ou até mesmo a RC afetam os vasos sanguíneos e as células cardíacas poderá levar a novas estratégias preventivas e terapêuticas para prorrogar a esperança de vida.

Foi mostrado que quando os ratos são mantidos em JI, as suas Frequências Cardíacas (FC) e a Pressões Arteriais (PA) de repouso estão diminuídas em comparação com ratos controlo alimentados *ad libitum*¹⁴. Para isto, um total de 16 ratos foi dividido em dois grupos (oito ratos por grupo), tendo um grupo recebido acesso livre a uma dieta padrão, e o segundo grupo sido alimentado com a mesma quantidade de ração, num regime de JDA, que já mostrou aumentar o tempo de vida de ratos em, aproximadamente, 30%¹⁵. O desenho do estudo envolveu análises antes do início da dieta e durante 6 meses após o início da dieta, período durante o qual a FC, PA, actividade física e temperatura corporal foram medidas por radiotelemetria sob condições de presença e ausência de stress (imobilização ou nado em água fria).

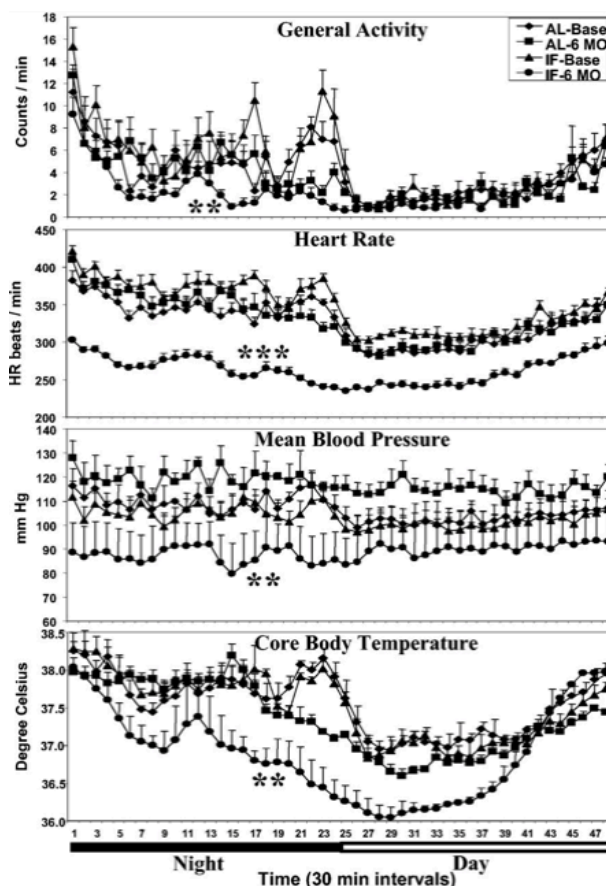


FIGURA 2. A privação de alimento intermitente (JI) resulta em reduções de longo prazo na pressão arterial, frequência cardíaca (FC) e temperatura corporal, sem afetar os níveis de atividade física em ratos. As gravações mostradas foram registadas no início da dieta (Base) e após 6 meses (6 MO).

Fonte: Weindruch R, Sohal RS. Caloric Intake and Aging. N Engl J Med. 1997

Ratos em JI exibiram uma melhor adaptação cardiovascular ao stress, como indicado pelas respostas atenuadas da PA e FC ao stress de imobilização e recuperação mais rápida das mesmas aos níveis basais após a remoção do stress. No global, a privação de alimento intermitente resultou em reduções a longo prazo na PA, FC e temperatura corporal, sem afetar os níveis de atividade física em ratos (Figura 2)¹⁵.

Em 2006, *Mager et al.* evidenciaram, para além de uma descida genérica da FC, uma maior variabilidade da mesma em 12 ratos mantidos numa dieta de JI¹⁶. A alta variabilidade da FC, sabe-se, está associada a uma melhor função cardiovascular, sendo que a baixa variabilidade da FC, pelo contrário, é característica de pessoas com baixa função cardiovascular e preditora de insuficiência cardíaca¹⁴. Os atletas de resistência, por exemplo, exibem maior variabilidade da FC em comparação com indivíduos saudáveis não treinados¹⁴.

Recentemente, Ahmet et al. observaram os efeitos protetores do JI no Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) experimental¹⁷. Foi demonstrado que os ratos que estão em jejum em dias alternados tiveram uma melhor sobrevivência e função cardíaca após um EAM comparando com os ratos que foram alimentados normalmente. Sendo que este foi um estudo limitado à prevenção primária, em que se submeteram os ratos ao JI antes de induzir o EAM, e na prática clínica a maioria dos médicos está mais alerta para os pacientes somente após o enfarte do miocárdio, isto é, pós lesão cardíaca, não está claro se este ensaio produziria um resultado semelhante em doentes pós-EAM, em fase de remodelação. Para abordar essa questão, ratos foram submetidos a uma estratégia de jejum intermitente após a estabilização do EAM quando entram na fase de remodelação, estudando-se os efeitos do JI na melhora da sobrevida e função cardíaca¹⁸.

Para isso, ratos machos foram sujeitos a enfartes do miocárdio por oclusão da artéria coronária proximal esquerda e 14 dias depois os sobreviventes foram distribuídos aleatoriamente em grupos de alimentação contínua normal e alimentação em dias alternados (JDA), com acesso livre a água¹⁸. Seis semanas após o EAM, a função cardíaca foi avaliada nos sobreviventes usando o modelo de perfusão cardíaca isolada e foram colhidas amostrados para análise de proteínas e imuno-histoquímica.

A melhoria da sobrevivência em ratos sujeitos a jejum foi clara e traduziu-se em diversos pontos de estudo. Primeiramente, conferiu-se que o JDA restringiu o grau de hipertrofia avaliado pela medida da área transversal do miocárdio remanescente. Além disso, a coloração com *sirius red* demonstrou uma redução acentuada na área de fibrose ao longo da borda do miocárdio no grupo de jejum intermitente em comparação com o grupo alimentado normalmente (Figura 3)¹⁸.

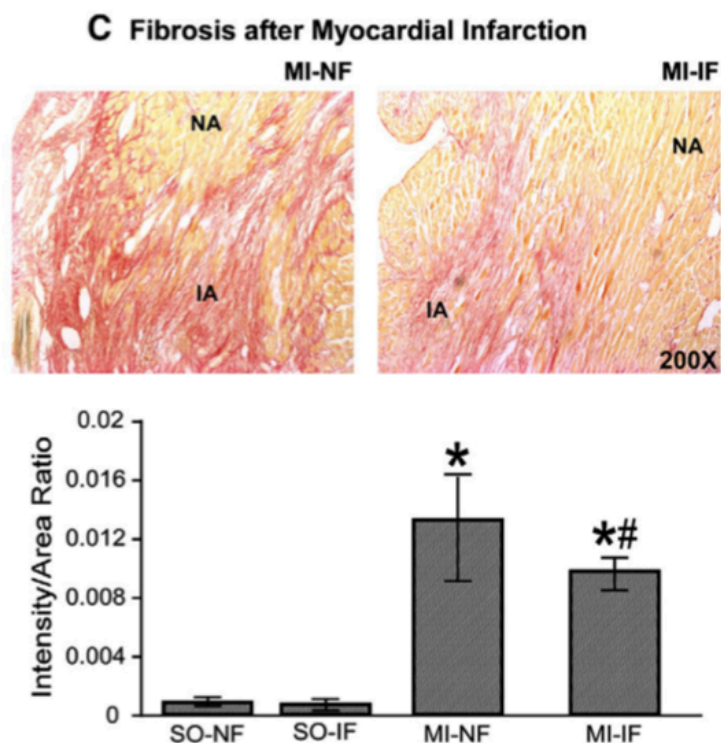


FIGURA 3. Coloração sirius red demonstrando o grau de fibrose entre os grupos de estudo. A imagem superior demonstra a coloração fibrótica ao longo da área da borda do miocárdio em ambos os grupos (NA, área normal; IA, área isquêmica). O gráfico inferior demonstra a relação intensidade/área entre todos os grupos de estudo. SO-NF, grupo controlo alimentado normalmente; SO-IF, grupo controlo em JI; MI-NF, grupo pós isquémia miocárdica normalmente alimentado; MI-IF, grupo pós isquémia miocárdica em JI.
 Fonte: Katare RG, Kakinuma Y, Arikawa M, Yamasaki F, Sato T. Chronic intermittent fasting improves the survival following large myocardial ischemia by activation of BDNF/VEGF/PI3K signaling pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2009

Concomitantemente, o jejum intermitente melhorou a função cardíaca após o EAM. O exame preciso da função cardíaca, utilizando a análise do volume de pressão no coração perfundido isoladamente, mostrou um desvio para a direita da curva de volume da pressão ventricular esquerda com o EAM nos ratos alimentados normalmente, consistente com o remodelamento cardíaco (Figura 4). Em contraste, o jejum intermitente preservou os volumes cardíacos na faixa normal e, como resultado, melhorou a função sistólica do VE após um EAM significativo¹⁸.

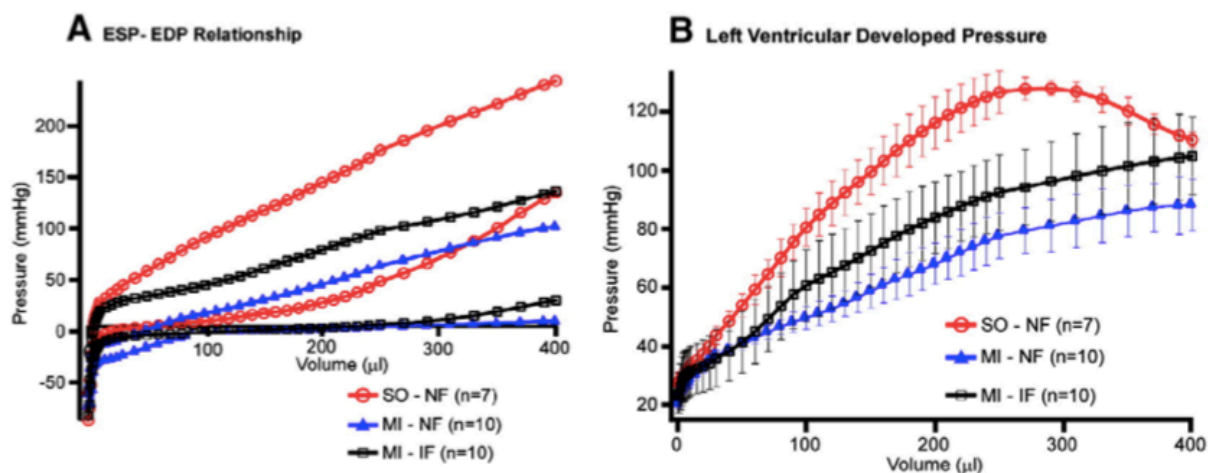


FIGURA 4. Recuperação de funções cardíacas após isquemia miocárdica crônica. (A) Relação entre a final da pressão sistólica e final da diastólica. A isquemia miocárdica crônica deslocou a curva de volume de pressão para a direita, enquanto o JI preservou a relação volume de pressão. (B) Pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo (LVDP). A isquemia miocárdica crônica reduziu acentuadamente a LVDP, que foi significativamente melhorada pelo JI. SO-IF, grupo controlo em JI; MI-NF, grupo pós isquemia miocárdica normalmente alimentado; MI-IF, grupo pós isquemia miocárdica em JI.

Fonte: Katare RG, Kakinuma Y, Arikawa M, Yamasaki F, Sato T. Chronic intermittent fasting improves the survival following large myocardial ischemia by activation of BDNF/VEGF/PI3K signaling pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2009

Também a angiogénese parece ser uma justificação em destaque para o aumento da sobrevivida e da função cardíaca. A análise imunohistoquímica mostrou um aumento significativo da expressão dos factores de crescimento nos corações dos ratos sujeitos a JI, tendo a análise de *immunoblotting* de amostras do ventrículo esquerdo comprovado a regulação positiva na expressão de factores angiogénicos tais como VEGF e HIF-1 α . Além disso, o jejum intermitente aumentou significativamente a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que já foi associado à activação do VEGF. Assim, a neovascularização do miocárdio avaliada pela densidade capilar após 6 semanas foi significativamente aumentada nos ratos que foram submetidos a jejum intermitente, para além do número de arteríolas na zona limítrofe do miocárdio enfartado, que também foi claramente ampliado¹⁸. O mecanismo por trás desta aceleração do crescimento vascular e melhoria das funções cardíacas pelo jejum intermitente parece ser desencadeado pela activação de cascatas de sinalização celular. A análise de *immunoblotting* revelou também uma contagem positiva da forma fosforilada de Akt e Bcl-2, sendo que ambos inibem a morte celular apoptótica¹⁸. No desfecho deste estudo, e essencialmente devido ao aumento da angiogénese e aperfeiçoamento do sistema de cascata de sobrevivência celular, o JI suprimiu acentuadamente a taxa de mortalidade de ratos com insuficiência cardíaca congestiva. 100 dias após o EAM provocado, houve apenas 4 mortes entre 32 ratos no grupo de

jejum intermitente versus 24 mortes em 31 ratos normalmente alimentados (12,5% vs 77%), o que confere ao JI uma redução de 84% numa relação de risco relativo de morte¹⁸.

A maioria dos estudos sobre os efeitos do JI tem sido realizado em animais de laboratório ou seres humanos com sobrepeso como populações de controlo. Hoje não há dúvidas de que a redução da ingestão de alimentos melhora a saúde de indivíduos com excesso de peso: é aumentada a sensibilidade à insulina, a pressão arterial diminui, tal como o stress oxidativo celular e a inflamação, e a resistência ao stress celular é aumentada. No entanto, resta determinar-se, e em que medida, o JI pode beneficiar indivíduos cujos pesos corporais estão dentro da normalidade. Estudos em que a ingestão de calorias foi progressivamente diminuída demonstraram um aumento progressivo do tempo de vida em ratos¹⁹, sugerindo a possibilidade de que reduções similares na frequência das refeições possam melhorar a saúde dos seres humanos, independentemente do seu peso corporal. Não deixa, no entanto, de serem sugestões, sendo evidente que estudos humanos bem controlados e com maiores grupos são necessários para estabelecer os benefícios para a saúde que podem ser alcançados pelo jejum em humanos numa maior abrangência de índices de massa corporal.

A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) é um método não invasivo utilizado para avaliar os efeitos do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), sendo também um preditor independente do aumento da mortalidade de pacientes com EAM e insuficiência cardíaca congestiva, tendo-se já verificado que são várias as alterações no SNA que estão associadas à isquémia em pacientes com doença arterial coronária²⁰. Vários estudos da VFC têm levado a informações prognósticas significativas na insuficiência cardíaca crónica, tanto de etiologia isquémica como não-isquémica, tendo a maioria concluído que os baixos desvios padrão de todos os intervalos analisados predizem mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca²¹. Neste sentido, e encarando a população muçulmana sob o efeito do jejum do Ramadão como uma amostra exemplar, Cansel et al. estudaram, durante um mês, os efeitos do JI sobre a VFC em 40 voluntários saudáveis²².

Durante esse estudo, tendo sido o período diurno maior do que a noite, o tempo de jejum considerado foi o de, aproximadamente, 17 horas diárias. O peso corporal e a estatura da amostra foram medidos e o IMC calculado antes e depois do mês de Ramadão. A VFC foi determinada duas vezes por gravações ambulatoriais de um Holter de 24 horas, inicialmente no meio do mês de jejum e depois na segunda semana após o mês do Ramadão. O principal achado deste estudo foi que os diversos parâmetros da VFC, incluindo as oscilações no intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), percentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms, e as suas componentes de alta e baixa frequências foram significativamente aumentados no mês de jejum do Ramadão²². Pode-se deduzir, portanto, uma relação positiva entre a variabilidade da frequência cardíaca e a prática do jejum intermitente, fornecendo dados sobre o aumento da atividade do sistema parassimpático em

indivíduos saudáveis. Como já foi referido, mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde, sendo que uma alta VFC é sinal de boa adaptação e característica de um indivíduo saudável com mecanismos autónomos eficientes.

Também em Utah, nos Estados Unidos da América, uma população de membros da Igreja de Jesus Cristo dos Santos dos Últimos Dias (Mórmons) foi estudada com o intuito de determinar a sua relação com a Doença Arterial Coronária (DAC), já que jejuar pelo menos um dia por mês é praticado por esta população religiosa desde a juventude, o que torna esta amostra, tal como os praticantes do Ramadão, um modelo natural e credível²³. Este estudo acabou por confirmar uma diferença adicional de risco de DAC com base no comportamento de jejum de rotina e foi o primeiro a avaliar a associação de JI com DAC angiograficamente definida. No entanto, a hipótese de que o jejum pode influenciar a saúde metabólica é, definitivamente, a explicação mais provável baseada em evidências da literatura científica. Ao activar um mecanismo de resistência e autoprotecção, o acto de jejuar confere impactos diretos na regulação do metabolismo, que serão abordados neste estudo à posteriori. Para já, importa destacar que parecem ser biologicamente plausíveis os mecanismos que podem explicar como o jejum inserido numa rotina ao longo da vida pode reduzir as doenças crónicas relacionadas com a idade, como, por exemplo, a DAC, ou ter impacto na celeridade do crescimento vascular pós enfarte cardíaco e melhoria das funções cardíacas.

3.3. Na prevenção de doenças neurodegenerativas e promoção da saúde mental

A nível cerebral, os efeitos benéficos da restrição alimentar assentam principalmente num aumento da resistência ao envelhecimento e doenças degenerativas, estando alguns dos mecanismos associados já demonstrados em vários estudos^{24,25}. O JI conduz à activação, por exemplo, a via de sinalização da sirtuina 1 (enzima reguladora de aspectos fisiológicos do organismo como diferenciação, sobrevivência e metabolismo celular), desempenhando um importante papel no tempo de vida e na saúde celular; diminui as vias de apoptose cerebral de ratos propensos a uma senescência acelerada; e, promovendo a acção dos fatores de transcrição *FOXO*, estimula enzimas antioxidantes no auxílio celular da resistência ao stress²⁴.

Para o cérebro, a capacidade neuroprotectora que o JI possa ou não conferir apresenta ainda menos estudos em humanos. No entanto, até ao momento já existem investigações animais suficientes para inferir uma relação positiva entre os dois. Em uma delas Halagappa et al.²⁶ sujeitaram ratos 3xTgAD (ratos transgênicos amplamente utilizados em estudos que contêm três mutações associadas à doença de Alzheimer familiar) a uma dieta de JI, onde eram privados de comida por 24 horas a cada dois dias, tendo metade do grupo sido submetido a testes comportamentais após 7 meses de dieta, e a outra metade testada após 14 meses de dieta. Uma semana após o teste comportamental, os ratos foram também sacrificados e o seu hipocampo foi dissecado e analisado.

A Doença de Alzheimer (DA), sabe-se, é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado pelo declínio progressivo da função cognitiva associado a marcas neuropatológicas características como a deposição cerebral de placas ricas em peptídeo β -amilóide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares. Como o envelhecimento é o principal fator de risco para DA e a restrição de energia na dieta pode retardar os processos de envelhecimento no cérebro, foi testada a hipótese de que este regime intermitente pudesse proteger contra a cognição.

Primeiramente foi verificado que a diminuição típica na actividade dos ratos 3xTgAD relacionada com a idade foi atenuada pelo JI. Apesar de não se ter comprovado um efeito da dieta nos ratos mantidos apenas por 7 meses em dieta, os que foram mantidos em JI por 14 meses exibiram uma deambulação significativamente maior em comparação com ratos mantidos em dieta *ad libitum* por 14 meses, tendo a sua distância percorrida sido significativamente maior. No mesmo sentido, não mostraram dificuldade em testes de labirintos aquáticos, apresentando tempos menores no alcance do objectivo quando comparados com o grupo transgênico de controlo²⁶. Estes achados indicam que os ratos 3xTgAD exibem um comportamento exploratório e de locomoção reduzido em comparação com camundongos controlo não-transgênicos e que as dietas de restrição melhoram a locomoção e o comportamento exploratório na espécie 3xTgAD.

De seguida, comprovou-se que o JI diminui os níveis de A β e proteínas tau (proteínas abundantes nos neurónios do sistema nervoso central que, quando defeituosas, podem levar ao aparecimento de estados de demência, como a doença de Alzheimer) no hipocampo de ratos 3xTgAD. Assim, concluiu-se haver evidências de que os regimes de restrição de energia na dieta podem melhorar os défices de aprendizagem e memória em modelos animais de DA, já que os ratos 3xTgAD alimentados *ad libitum* exibiram comprometimento dependente da idade no desempenho em ambas as tarefas de aquisição e de retenção no labirinto aquático comparado com os ratos controle não-transgênicos; da mesma forma que os níveis de A β e tau foram significativamente menores em ratos 3xTgAD em JI, comparando com o grupo de controlo²⁶.

Tendo em conta que o avanço da idade é o principal fator de risco para a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e acidente vascular cerebral, acredita-se que a degeneração e a morte de neurónios que ocorre em cada uma dessas patologias envolvem comprometimento da função mitocondrial, dano oxidativo, prejuízo na função dos lisossomas e desregulação da homeostase celular do cálcio. Evidências sugerem ainda que a hiperexcitabilidade dos neurónios contribui para o seu desaparecimento por via de um processo designado excitotoxicidade²⁷. Já que na década de 1990 foram iniciados estudos para testar a hipótese geral de que o envelhecimento é o principal fator de risco para distúrbios neurodegenerativos e porque o JI pode neutralizar os processos de envelhecimento, é incontornável a investigação da hipótese de que o JI possa proteger os neurónios dos modelos animais destas alterações.

Alguns casos de Doença de Parkinson (DP) familiar serão causados por mutações na α -sinucleína, que é uma fosfoproteína que se apresenta como o principal constituinte dos corpos de Lewy, sendo estes agregados anormais de proteínas que se desenvolvem no interior das células nervosas na DP e outras demências. Neste sentido, são várias as linhagens de ratos transgênicos que sobreexpressam α -sinucleína utilizadas em ensaios, tendo vindo a exibir um acúmulo progressivo de α -sinucleína em neurónios, disfunção motora e morte. Estes ratos que expressam a α -sinucleína mutante (A53T) exibem regulação autónoma comprometida da frequência cardíaca caracterizada por elevada frequência cardíaca de repouso associada ao acúmulo de agregados de α -sinucleína no tronco cerebral e redução do tónus parassimpático. Griffioen et al., em 2013²⁸, sujeitaram um grupo de ratos A53T a uma dieta de JDA, tendo-se verificado uma reversão do défice autónomo, enquanto uma dieta rica em gordura, fornecida ao grupo de controlo, exacerbou este défice. Além do aumento da sinalização do fator neurotrófico (BDNF – um proteína encontrados no cérebro e no sistema nervoso periférico que intervém na sobrevivência neuronal e na neurogênese) relatado neste estudo, o JI pode neutralizar os processos patogénicos associados à DP, estimulando a autofagia. Concluiu-se, na realidade, que o estímulo da autofagia e redução do stress oxidativo e do dano sináptico, conduziram a uma melhor função motora nestes modelos de ratos com DP²⁸.

Nos últimos anos, a autofagia, que se refere a um processo catabólico, caracterizado pela digestão intracelular de proteínas e organelos da própria célula, isto é, um processo de auto-destruição celular, tem sido reconhecida como um mecanismo de defesa crucial contra malignidade, infecção e doenças neurodegenerativas²⁹. Nos neurónios, o suprimento da autofagia pode levar a doenças neurodegenerativas como a DA ou DP, tendo sido já por diversas vezes proposto o destaque da autofagia como um possível tratamento para estas patologias. Consequentemente, têm sido feitos esforços substanciais na pesquisa de drogas que possam regular positivamente a autofagia neuronal no Sistema Nervoso Central. Em 2010, Alirezaei et al. facultaram evidências de que este desejado objetivo fisiológico pode ser alcançado por uma abordagem alternativa simples, segura e barata: a restrição alimentar de curto prazo³⁰.

Para isso, um grupo de ratos foi submetido a uma restrição alimentar por 24 ou 48 horas, sendo posteriormente sacrificado e seccionados os seus fígado e cérebro, o que permitiu obter análises quantitativas e qualitativas dos seus autofagossomas, que são as vesículas fagocitárias responsáveis pela autofagia, contendo no seu interior os restos da própria célula prontos a ser rejeitados. A restrição alimentar causou um aumento acentuado tanto no número quanto no tamanho dos autofagossomas neuronais no corpo celular dos neurónios corticais, sendo que estas alterações estavam presentes após 24 horas de restrição alimentar e foram ainda mais dramáticas em 48 horas de jejum (Figura 5)³⁰. Estes dados mostram claramente que, ao contrário da crença generalizada, a restrição alimentar aumenta a formação de autofagossomas e/ou a sua acumulação no cérebro, especificamente dentro dos neurónios corticais. Também neste estudo se avaliou a actividade in vivo da proteína mTOR que desempenha um papel central na regulação da autofagia. A mTOR exerce um efeito inibitório sobre a autofagia e está altamente activa em células com um ambiente rico em nutrientes (no qual a autofagia está num nível basal). Neste sentido, a privação de nutrientes diminui a atividade da mTOR, levando ao aumento da autofagia³⁰. Foi novamente evidente neste estudo a redução dramática de mTOR nas células de Purkinje de ratos em jejum por 48h.

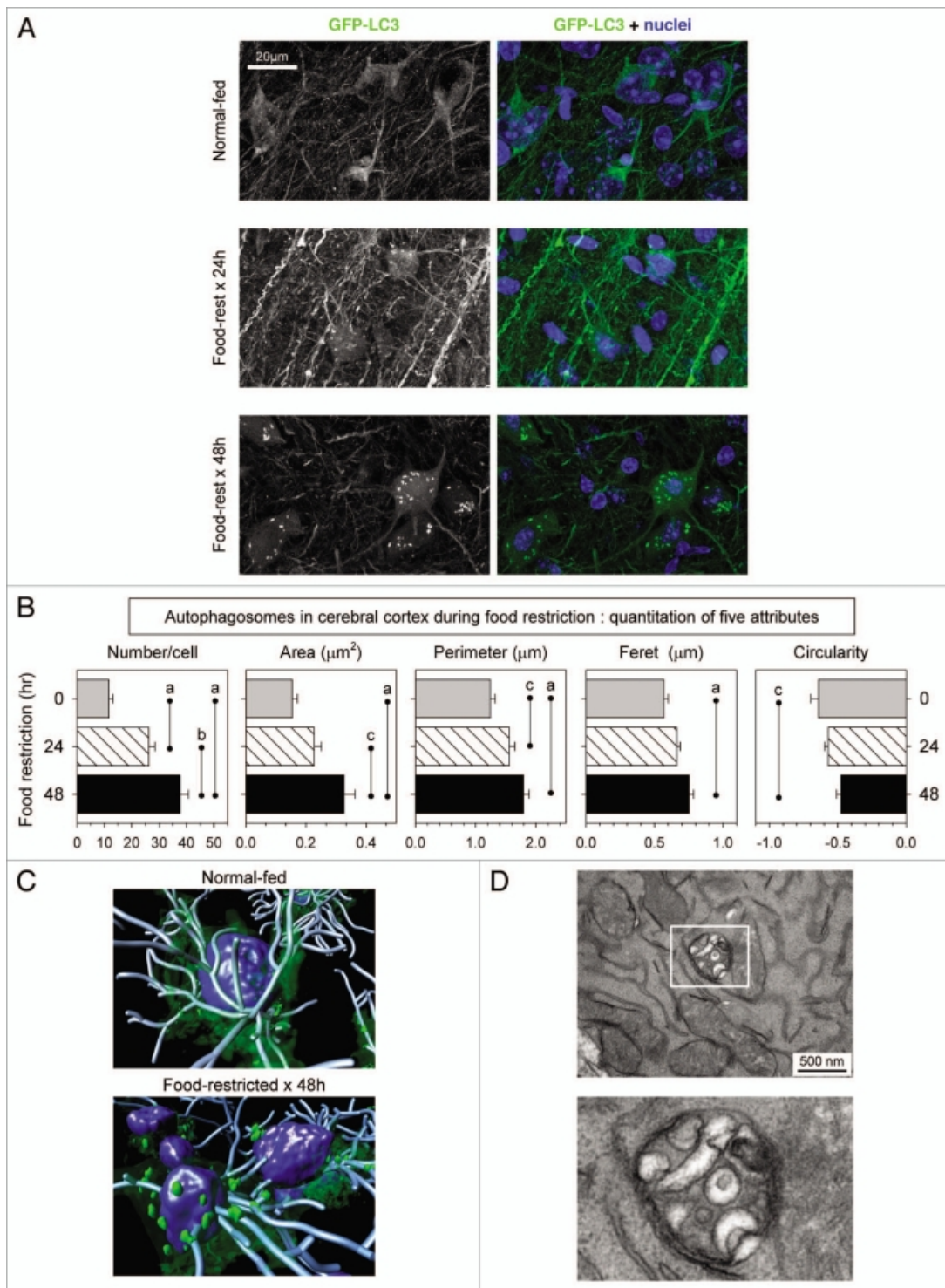


FIGURA 5. A. Imagens representativas do sinal GFP-LC3 em neurónios corticais. A imagem fluorescente combinada é mostrada na coluna da direita; GFP-LC3 (verde), núcleos (azul). B. Análise quantitativa de autofagossomas em neurónios corticais. Uma renderização 3D desses neurónios em ratos normalmente alimentados e em restrição alimentar é mostrada em C. O instrumento iso-superficial foi usado para demarcar os núcleos (azul) e autofagossomas (verde). D. Imagem TEM de uma secção do neurónio cortical de um rato com restrição alimentar de 48 horas.

Fonte: Alirezaei M, Kemball CC, Flynn CT, Wood MR, Whitton JL, Kiosses WB. Short-term fasting induces profound neuronal autophagy. *Autophagy*. 2010

Este foi um estudo vanguardista na medida em que demonstrou que a restrição alimentar leva à autofagia neuronal *in vivo*. Apesar da maioria dos estudos publicados indicarem que o cérebro é poupado de muitos dos efeitos do jejum, talvez por ser um local singular em termos metabólicos, esta análise expõe resultados diferentes: a restrição alimentar de curto prazo induz uma surpreendente regulação positiva da autofagia nos neurónios corticais e de Purkinje³⁰. A autofagia é algumas vezes referida como "limpeza" celular, e estas observações fornecem um paralelo neuronal atribuível aos benefícios orgânicos de diversos modelos de jejum, o que parece promissor a nível das suas implicações terapêuticas.

Estudos que avaliem o jejum em termos de mudanças humorais ou depressivas são subjectivos e mais escassos, mas há pelo menos dois ensaios que o fazem de modo pertinente. Um deles, utilizando um protocolo de jejum de 13 horas diárias, mostrou uma redução ao nível dos sintomas de depressão e stress emocional³¹. Em 2013, Hussin et al. comprovaram esta análise, apontando que a prática de JI em indivíduos saudáveis esteve associada a uma melhoria do estado de humor (redução significativa dos sentimentos de raiva, tensão e confusão)³².

Posto isto, crê-se que a restrição alimentar seja uma alternativa simples, confiável, barata e inofensiva à ingestão de drogas e, portanto, espera-se que o jejum possa representar uma alternativa atraente para a profilaxia e tratamento de doenças para as quais são feitas procuras por novos medicamentos todos os dias.

3.4. Na redução do risco de diabetes tipo 2

A ingestão excessiva e crónica de alimentos com balanço energético positivo leva a distúrbios metabólicos como a obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). No mesmo sentido, a redução moderada desta ingestão resulta em efeitos opostos, a saber, num aumento da sensibilidade à insulina e melhoria da homeostase da glicose, sendo que a restrição calórica é, de facto, considerada como um tratamento comum para a obesidade, resistência à insulina e DM2²⁷. Esta restrição calórica pode ocorrer de diferentes formas, quer uma diminuição relativa da ingestão de alimentos, quer por métodos de jejum curtos ou prolongados.

Em modelos de roedores, o JI já mostrou que pode intervir na prevenção e cura da DM2. Em 2010, Belkacemi et al. sujeitaram um grupo de ratos a uma dieta hiperlipídica, tendo alguns destes desenvolvido resistência à insulina e diabetes, e outros não³³. Alguns destes ratos foram sujeitos a uma dieta de jejum por 15 horas diárias e análises sanguíneas constantes. Os resultados obtidos indicaram claramente que o JI diário ao longo de um período de 30 dias se opõe ao desenvolvimento de intolerância à glicose ou retarda o aparecimento da diabetes em ratos expostos a uma dieta hipercalórica³³. São diversos os fatores que podem, possivelmente, conduzir a tal efeito benéfico. O primeiro e principal fator consiste na menor ingestão calórica nas rações de jejum intermitente em comparação com a dos animais não jejuados. Pode ser especulado, no entanto, que os animais em jejum e não em jejum também diferem um do outro no seu gasto calórico. No entanto, a comparação entre a ingestão de alimentos e as mudanças no peso corporal indica claramente que o gasto calórico não é maior, mas, na verdade, menor em jejum do que em ratos alimentados normalmente. Por outro lado, a redução do peso corporal, principalmente na adiposidade, está associada, já se sabe, à melhoria da tolerância à glicose e da acção da insulina. Neste estudo, essa melhoria da tolerância à glicose foi também analisada. Assim, a diminuição do peso corporal observada nos ratos em JI e, por consequente, uma menor ingestão de alimentos, pode de facto contribuir para a melhoria da tolerância à glicose, por exemplo, através de uma correção da resistência à insulina³³.

Outro estudo, em 2012³⁴, apresentou resultados análogos, quando os ratos mantidos numa dieta hiperlipídica *ad libitum* desenvolveram hiperinsulinémia, obesidade e inflamação sistémica, sendo que todas estas alterações se mostraram significativamente diminuídas nos ratos com uma disponibilidade de alimentos restringida a 8 horas por dia. Nesta investigação, o efeito antidiabético do JI não se atribuiu à restrição calórica, pois os ratos em JI receberam a mesma quantidade de alimento na janela alimentar de 8 horas que os ratos controlo alimentados *ad libitum*, pelo que este estudo se torna ainda mais relevante.

No mesmo ano, um ensaio clínico investigou os efeitos do JI em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (ratos STZ), sendo alguns deles sujeitos a um JI diário de 16 horas, também ao

longo de 30 dias³⁵. O jejum intermitente mostrou melhorar a tolerância à glicose, aumentar a insulina plasmática e reduzir o índice *Homeostatis Model Assessment* (um método utilizado para quantificar a resistência à insulina e a função das células beta do pâncreas). A novidade deste estudo teve a ver com a maior massa de células β (células endócrinas do pâncreas responsáveis por sintetizar e secretar a hormona insulina) e ilhotas individuais, em ratos em jejum do que em ratos STZ alimentados livremente, enquanto a percentagem de células β apoptóticas apareceu menor no primeiro grupo que no último³⁵. Assim, propõe-se que o jejum intermitente possa representar uma possível abordagem para prevenir ou minimizar os distúrbios da homeostase da glicose em seres humanos.

Os mecanismos celulares e moleculares pelo qual o JI previne e reverte a DM2 envolvem um aumento da sensibilidade da sinalização do receptor de insulina, de modo a que esta estimule mais prontamente a captação de glicose pelas células musculares, hepáticas e provavelmente outros tipos. Na incerteza de uma só razão, é provável que alterações em outras vias de sinalização, quando sob JI, possam incluir: reduções da sinalização de mTOR; melhor função mitocondrial; estimulação da biogénese mitocondrial; e autofagia. No mesmo sentido, e já que a inflamação de múltiplos sistemas de órgãos ocorre na diabetes, o JI, pelos seus efeitos na redução da inflamação, pode contribuir para alguns dos efeitos antidiabéticos.

Os estudos em humanos são, mais uma vez, em número reduzido, e os que existem apresentam poucas diferenças nos efeitos do JI versus RC na homeostase da glicose em indivíduos com diabetes melitus tipo 2. Não deixam, no entanto, de apresentar resultados significativos que apontam, mais uma vez, o jejum como uma atitude benéfica. Em 2016 foi publicado um estudo que quis comparar uma dieta de JDA com uma dieta de perda de peso padrão (RC diária moderada – grupo controlo)³⁶. Ao fim de 8 semanas, ambos os regimes apresentaram uma perda de peso considerável (7-8kg), não diferindo a variação absoluta do mesmo entre os grupos; o colesterol total, HDL e LDL diminuíram em ambos os grupos e os triglicéridos diminuíram significativamente no grupo a realizar JDA; e a glicémia em jejum apresentou valores significativamente menores no final do regime intermitente. Uma singularidade que esta análise apresentou foi a redução notável da concentração de leptina e aumento de grelina nos voluntários praticantes de jejum em dias alternados³⁶.

No mesmo ano, 63 participantes com sobrepeso ou obesidade com DM2 foram randomizados para uma restrição de energia severa de 2 dias alternada com 5 dias de alimentação habitual, em comparação com uma dieta moderada, por 12 semanas³⁷. O esquema de JI de 5:2, para além de alguma perda ponderal, também apresentou reduções modestas nas concentrações de HbA1c e insulina (0,6% e 0,9%, respectivamente) após doze semanas.

Um ensaio muito recente em homens com excesso de peso e pré-diabetes mostrou que uma estratégia de jejum intermitente por cinco semanas reduziu significativamente a concentração de insulina em jejum e melhorou os índices de responsividade de células β e resistência à insulina, mesmo sem perda de peso³⁸. Curiosamente, este estudo adicionou uma variável que não tinha sido estudada até então, a alimentação com restrição precoce, uma forma de JI que envolve comer no início do dia de modo a que a alimentação esteja em alinhamento com os ritmos circadianos no metabolismo. Os voluntários com pré-diabetes foram randomizados para este JI precoce (período de alimentação de 6 horas, com jantar antes das 15 horas) ou um programa de controlo (período de alimentação de 12 horas) por 5 semanas. Em comparação, o JI precoce melhorou a sensibilidade à insulina, a responsividade das células β , a pressão sanguínea, o stress oxidativo e o apetite (reduzindo o desejo de comer à noite, o que pode facilitar a perda de peso), comprovando-se que os efeitos do JI não são exclusivamente devidos à perda de peso³⁸.

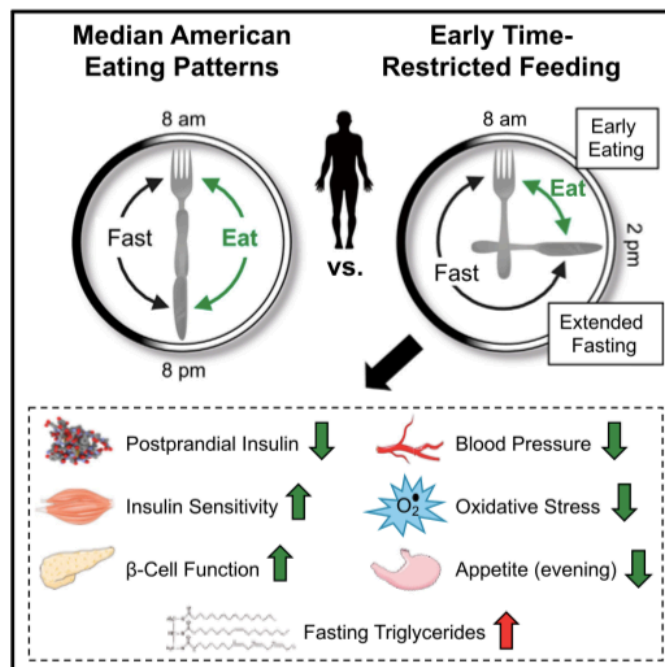


FIGURA 6. Imagem ilustrativa do método de alimentação com restrição precoce e seus efeitos.

Fonte: Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. Cell Metab. 2018

Há, sem dúvida, uma escassez de dados sobre os efeitos da alimentação intermitente no controlo glicémico em pacientes com diabetes ou pré-diabetes. É inegável, no entanto, que o JI parece ter efeito sobre as concentrações de glicose e insulina no sangue, tal como um efeito positivo nos níveis de glicose plasmática refletidos pela menor concentração de HbA1c. É importante ressaltar que a perda de peso não parece ser indispensável para se verificarem melhorias na

sensibilidade à insulina através do jejum nas suas várias práticas e que a restrição energética intermitente pode apresentar-se superior a uma dieta contínua no controle da glicémia³⁸.

3.5. Na prevenção do cancro

As intervenções dietéticas, apesar de ousadas, são atractivas como terapias anticancerígenas de baixo custo. Como será abordado mais à frente, o JI é um esquema estabelecido de redução da inflamação sistémica e sinalização de fatores de crescimento, para além de melhorar os marcadores metabólicos, ponderando-se, naturalmente, o seu papel ao nível de prevenção tumoral e melhoria da resposta terapêutica.

Apesar da recomendação dietética para pacientes com cancro sob quimioterapia ser a de aumentar a ingestão de calorias e proteínas, não se pode ignorar o facto de nos organismos simples (quer ratos, quer humanos), o jejum induzir uma ampla gama de mudanças associadas à proteção celular²⁷, o que é difícil de conseguir mesmo com uma variedade de drogas potentes. Como os proto-oncogenes funcionam como importantes reguladores negativos das alterações protetoras induzidas pelo jejum, as células que expressam oncogenes e, portanto, a grande maioria das células cancerígenas, não devem responder aos sinais protetores gerados pelo jejum, promovendo a proteção diferencial de células normais e cancerígenas, um factor importante na ponderação do JI como uma forma de terapia.

Siegel et al., num trabalho já antigo, mas muito pertinente, estudaram os efeitos do JDA na sobrevivência de ratos com e sem tumor³⁹. Foi relatada uma sobrevivência de 50% dos ratos sujeitos a jejum em comparação com 12,5% de sobrevivência no grupo de controlo, com dieta *ad libitum*. Este estudo envolveu tanto um componente de prevenção quanto um de tratamento tumoral, uma vez que o JDA foi iniciado uma semana antes da inoculação intraperitoneal de células tumorais, dificultando a compreensão dos mecanismos responsáveis pelos efeitos do JDA: se este teria actuado mais a um nível preventivo, se mais a um nível terapêutico.

Um outro estudo em ratos propensos a tumores hematopoiéticos e linfomas malignos designou dois grupos de ratos para cada um dos dois regimes alimentares *ad libitum* ou JI, tendo sido realizadas autópsias e exames microscópicos a posteriori⁴⁰. Demonstrou-se que a vida máxima foi aumentada em 18% para ratos em jejum, sendo que a incidência de tumor ao longo da vida dos ratos sem restrições alimentares foi de 89%, contra 64% para ratos sob JI. Uma redução mais dramática ocorreu em ratos fêmea em JI com linfoma (9% vs 29%), neoplasias da hipófise (1% vs 37%) e neoplasias da tiróide (0,4% vs 8%). Nos machos, os tumores hepatocelulares foram reduzidos para 1%, comparado com 10% dos ratos em dieta *ad libitum*. Também foi revelado que o início do tumor foi retardado em animais em dieta intermitente⁴⁰. Este estudo foi notável a demonstrar, mais uma vez, que a restrição dietética reduziu a percentagem dos animais portadores de tumores e o número de tumores por animal, e atrasou a idade de início da maioria das neoplasias.

Alguns estudos em modelos animais já demonstraram, então, que o jejum periódico pode ser tão eficaz quanto a quimioterapia em retardar a progressão de uma ampla gama de neoplasias⁴¹. Mas, mais importante, pode proteger as células não cancerígenas dos efeitos tóxicos de drogas quimioterápicas, sendo sensibilizadas apenas as células cancerígenas ao tratamento, ou seja, funcionando como um regime que se concentra em proteger o organismo, mas não as células cancerígenas, contra a quimioterapia.

O tratamento quimioterápico muitas vezes depende da combinação de vários agentes prejudiciais ao DNA, como etoposido, ciclofosfamida e doxorubicina. Embora estes agentes sejam muito mais tóxicos para as células cancerígenas do que para as células normais, alguns estudos *in vitro* mostram que a ciclofosfamida, por exemplo, pode ser tão ou mais tóxica para as células gliais primárias do que para as células cancerígenas do glioma⁴¹. Isso indica que a combinação de múltiplas drogas quimioterápicas causa danos massivos não apenas às células sanguíneas, mas também a outros tecidos, especialmente em altas doses.

Raffaghello et al., para estudos neste âmbito, injectaram ratos com uma linhagem celular de neuroblastoma, tendo alguns grupos de animais privados de comida durante 48 h e depois tratados com etoposido⁴². Demonstrou-se que o desenvolvimento tumoral e a sobrevivência do grupo que jejuou por 48h foram significativamente diferentes do grupo controlo, indicando que o jejum foi altamente eficaz na proteção dos animais, mas apenas forneceu proteção parcial às células cancerígenas contra o etoposido. De fato, pelo menos 50% dos ratos sujeitos a jejum viveram 10 a 20 dias a mais do que os que foram alimentados normalmente. Também foi evidenciado que 50% dos ratos tratados com etoposido na ausência de jejum morreram pela toxicidade da quimioterapia. Estes resultados sugerem que o jejum de curta duração melhora significativamente a sobrevivência precoce através da melhoria da toxicidade da quimioterapia ao mesmo tempo que permite que o etoposido mate uma parte importante das células cancerígenas ou retarde o seu crescimento e capacidade de formar metástases letais⁴². Como foi obtida uma extensão considerável da sobrevivência com um tratamento único com alta dose de etoposido após 48h de jejum e considerando que os ratos pré-tratados com jejum não mostraram sinais de toxicidade durante o tratamento quimioterápico inicial, estes resultados sugerem que em múltiplos tratamentos com quimioterapia de alta dose a combinação com a privação alimentar tem o potencial de matar a maioria ou todas as células cancerígenas sem causar toxicidade significativa ao hospedeiro.

Não há dados ainda sobre os efeitos directos do JI nas taxas de cancro em humanos. É provável que o controlo do peso reduza o risco de vários tipos de cancro que se associam à obesidade embora o seu papel no pós-diagnóstico relativamente ao desfecho do cancro não seja conhecido. As últimas evidências indicam que o JI poderá reduzir o risco de cancro mais pelos seus efeitos

sobre vários biomarcadores de risco cancerígeno como a insulina, citocinas e as moléculas relacionadas à inflamação como a leptina e adiponectina⁴³.

Embora a curto prazo os estudos focar-se-ão, de modo natural, na segurança e no benefício adicional relativamente às terapias atuais, futuros estudos devem evidenciar o potencial do JI no aumento da resposta a doses menores de quimioterapia e radioterapia. Em resumo, o JI e seus miméticos mostram-se promissores como terapias antineoplásicas de suporte. Há ensaios clínicos a serem executados que, com certeza, informarão sobre o uso potencial deste regime combinado com os tratamentos convencionais.

3.6.No controlo dos marcadores bioquímicos, diminuição da inflamação e redução do stress oxidativo

São vários os estudos que já demonstraram os efeitos benéficos de uma dieta intermitente na melhoria de índices funcionais, redução de fatores de risco metabólicos para doenças crónicas e aumento da expectativa de vida²⁷.

Até hoje, diversos dados clínicos e epidemiológicos são consistentes ao demonstrar a capacidade do jejum em prorrogar o processo de envelhecimento e doenças associadas. Sabe-se que os principais fatores implicados no envelhecimento aptos a serem acelerados por um estilo de vida caracterizado por excessos alimentares e retardados pela restrição calórica incluem: dano oxidativo a proteínas, DNA e lipídios; inflamação; acumulação de proteínas e organelos disfuncionais; e elevação da glicose, insulina e IGF-1⁴⁴.

Quando se fala das várias estratégias de jejum, os efeitos mais relevantes que se lhe atribuem sobre o envelhecimento e doenças são as mudanças nos níveis de IGF-1, glicose e insulina⁴⁵. Períodos de jejum de três ou mais dias estão associados a uma redução de cerca de 30% nos níveis de insulina e glicose, bem como a uma célere queda nos níveis de IGF-1 (que é, recorde-se, o principal fator de crescimento em mamíferos e, tal como a insulina, está associado ao envelhecimento acelerado e cancro). No mesmo sentido, em humanos, o jejum por 5 dias parece reduzir os níveis de IGF-1 até 60%⁴⁵.

Para além dos benefícios supracitados, o jejum aparenta reproduzir um forte estímulo fisiológico equivalente a um estado de stress biológico moderado, activando, portanto, diferentes respostas endócrinas e neurobiológicas (tanto a nível sistémico como em vias de sinalização molecular). Com base em vários estudos^{45,46}, algumas hipóteses têm sido propostas para explicar, então, os processos orgânicos intrínsecos aos benefícios do JI:

- Hipótese de resistência ao stress: sugere que o jejum causa um aumento na resistência ao stress, o que permite que as células se tornem mais resistentes a danos metabólicos, oxidativos e genotóxicos;
- Hipótese do stress oxidativo: refere que, perante um estado de jejum, há uma menor produção de radicais livres na mitocôndria devido a uma menor utilização energética, reduzindo o dano celular;
- Hipótese de adaptação à escassez: o jejum poderá levar à reprogramação metabólica celular como necessidade de adaptação à limitação energética, retardando processos metabólicos envolvidos em diferentes fisiopatologias, incluindo a modulação da ativação do NFκB (envolvido

na inflamação celular);

- Hipótese da autofagia: a autofagia, por degradar e reciclar organelos celulares envelhecidos ou defeituosos, actua como um mecanismo de defesa e é estimulada sob condições de stress, preservando estruturas celulares e prevenindo a morte celular, tendo-se já comprovado que o jejum é um potente regulador fisiológico da autofagia.

- Hipótese dos produtos finais de glicosilação avançada (PGAs): os PGAs são modificações de proteínas ou lípidos que depois de contactarem com açúcares se tornam glicosilados e oxidados de uma forma não enzimática e, por isso, a sua ligação aos seus receptores resulta em ativação celular, com aumento da expressão de mediadores inflamatórios e stress oxidativo. Alguns estudos mostraram que o jejum parece reduzir a exposição do organismo humano aos PGAs e, deste modo, à patogénese, progressão de doenças inflamatórias e aumento da atividade do NF κ B.

Em 2016, Yang et al.⁴⁷ avaliaram os efeitos de um protocolo de JDA na manutenção da obesidade, hiperglicémia, resistência à insulina, inflamação e esteatose hepática em modelos animais. Para tal, 30 ratos foram divididos em três grupos: o primeiro, que recebeu uma dieta padrão, o segundo, que recebeu uma dieta rica em gordura *ad libitum* e o terceiro grupo, que recebeu uma dieta rica em gordura em dias alternados com jejum absoluto. Ao final de 12 meses de acompanhamento, os animais do terceiro grupo apresentaram uma maior redução do peso corporal e dos níveis de glicémia de jejum, além de uma resistência à insulina superior e melhoria da esteatose hepática, quando comparados com os ratos não submetidos a uma dieta intermitente⁴⁷. Também se verificou uma descida nos níveis das transaminases nos ratos em JDA, indicando menor dano hepatocelular. Concomitantemente, a prática de jejum suprimiu a expressão do TLR-4 (toll-like receptor 4), NF- κ B, Interleucina 1 β , TNF- α e amiloide-A, sendo que todos estes factores estão envolvidos no processo inflamatório⁴⁷. Deste modo, foi demonstrado que o jejum em dias alternados atenuou a degeneração hepática, para além de promover a modulação dos marcadores inflamatórios.

Teng et al. estudaram também o efeito do JI sobre vários parâmetros metabólicos e dano ao DNA⁴⁸. Para tal, foram seleccionados 56 indivíduos, divididos aleatoriamente em um grupo que seguiu um protocolo de jejum de 13 horas durante dois dias da semana ou controlo (manutenção dos hábitos alimentares usuais). Ao fim de 12 semanas, os indivíduos do grupo em jejum apresentaram redução significativa do peso corporal, IMC, percentagem de gordura, tecido adiposo, pressão arterial, colesterol total e LDL⁴⁸. Verificou-se, ainda, a redução no dano ao DNA no grupo em dieta intermitente (usando o MDA, um biomarcador comum de peroxidação lipídica como um indicador do stress oxidativo), tal como um aumento significativo da junção total de

células de DNA, em comparação ao grupo controlo, o que torna o JI interessante como reparador de danos ao DNA em populações idosas.

Deste modo, perante as diferentes respostas adaptativas que se têm concluído que o jejum é capaz de promover em marcadores inflamatórios e metabólicos, pressupõe-se que tal estratégia nutricional poderá contribuir para a gestão clínica de doenças crónicas em que a fisiopatologia assenta em estados inflamatórios.

4. As preocupações do Jejum Intermitente

Uma variedade de perguntas surge frequentemente quando se discute o jejum intermitente e a saúde humana. Acredita-se que múltiplas refeições pequenas aumentam o metabolismo e levem a um aumento no gasto energético total havendo, após cada refeição, um aumento deste gasto devido ao processamento dos nutrientes, comumente referido como Efeito Térmico dos Alimentos (TEF, do inglês Thermal Effect of Food). Uma crença comum, portanto, é que o aumento da frequência das refeições leva ao aumento do TEF e ao aumento do gasto energético geral com múltiplas refeições, e que o JI diminuiria a taxa metabólica e levaria ao aumento do acúmulo de gordura e, possivelmente, à obesidade. De acordo com a pesquisa atual, o TEF é proporcional ao conteúdo calórico e varia com a composição dos macronutrientes e não com a frequência das refeições, como já demonstrado por um igual TEF em diferentes padrões alimentares sob condições iso-calóricas. Além disso, um estudo examinou alterações na taxa metabólica de repouso em indivíduos em JDA e não encontrou alterações após um período de 22 dias⁴⁹. De acordo com estes achados, qualquer potencial decréscimo na taxa metabólica dá-se devido à diminuição da ingestão total de calorias e não ao jejum *per se*.

Permanentemente controversa é também a relação do exercício físico com o estado de jejum, levantando-se a questão de que um potencial efeito colateral desta estratégia seria a perda de massa muscular. Teoricamente, a privação de alimentos resultaria em reservas de glicogênio hepático esgotadas, levando ao aumento da proteólise e ao fluxo de aminoácidos do músculo esquelético para a gliconeogénese hepática, de modo a manter as concentrações saudáveis de glicose no sangue. Acontece que, em indivíduos saudáveis, um jejum de curto prazo de 24 horas é insuficiente para esgotar as reservas de glicogênio hepático, sendo pouco provável que estimule processos catabólicos e conduza à atrofia do músculo esquelético. Este tema chegou a ser abordado paralelamente em vários estudos, tendo-se verificado que nenhuma perda de massa magra na ausência de perda de peso foi observada em comparação com grupos controle alimentados com dietas padronizadas⁵⁰. Verifica-se, aliás, um aumento nas concentrações de corpos cetónicos em humanos e animais sob JDA, sendo que estes poupam o músculo esquelético da degradação e fornecem substrato energético não glicémico para vários tecidos. Apesar de os dados disponíveis sugerirem, portanto, que o jejum de curto prazo não elimina as reservas de glicogênio hepático, é uma questão válida que, tal como as outras, merece esclarecimento em pesquisas futuras de maior duração.

Embora ainda não esteja documentado, uma das preocupações deste regime é a compulsão a que os praticantes que chegam à janela alimentar depois de um longo período de restrição possam estar sujeitos. Neste sentido, se, por um lado, preocupa o facto de a “janela de jejum” poder causar habituação e levar à exacerbação da mesma, havendo o risco de que uma pessoa se alimente de porções cada vez menores e mais espaçadas e, em situações extremas,

desenvolva anorexia; por outro, o exagero na fase de ingestão que pode muitas vezes levar a opções menos saudáveis, torna esta prática não benéfica e com o perigo da perpetuação de desordens ao longo do tempo (pensemos, por exemplo, no vômito forçado após a ingestão descontrolada).

A infertilidade, e porque a amenorreia está associada ao “under-eating” e baixo peso corporal, é outra das preocupações relacionadas com o JI. Sabe-se que as ingestões calórica e nutricional adequadas são essenciais para a manutenção da saúde reprodutiva, e que a carência nutricional tem uma influência direta nos padrões de menstruação, sendo associada ao aumento do risco de menstruações irregulares. No entanto, e apesar de um estudo em ratos já ter sugerido esta ligação⁵¹, ainda não há estudos que comprovem a relação da infertilidade com o JI na espécie humana.

Como a maioria dos regimes dietéticos, o JI pode ser difícil de manter a longo prazo. De facto, Trepanowski et al. mostraram que a taxa de desistência entre os “fasters” é consideravelmente superior à dos que fazem RC⁵². Este estudo sugere que os praticantes de JI acabam, gradualmente, por contar calorias ao longo do tempo, sugerindo que a restrição calórica é mais natural, ou pelo menos mais fácil de acompanhar, provavelmente pela prática tão enraizada de uma alimentação fraccionada na sociedade actual.

Embora o JI seja, sem dúvida, uma tendência em crescendo, é essencial lembrar que não é, de forma alguma, perfeita para todos. As crianças, pela alta demanda calórica associada à sua fase de crescimento; atletas de alta performance, pela elevada construção muscular inerente; ou os diabéticos, pela toma de medicação hipoglicémica, são alguns dos grupos que não estarão ao abrigo da sugestão desta estratégia. É indispensável ter sempre em mente a importância da personalização e, como em qualquer regime, ajustar e aconselhar de acordo com o paciente em questão.

Conclusão

O jejum intermitente, nas suas variadas formas reduz, primeiramente, a ingestão total de energia sem efeitos adversos óbvios, tornando-se, assim, um modelo de restrição calórica em humanos e animais. Secundária à redução do consumo de energia, a perda de peso é o primeiro e mais evidente efeito e, pela própria perda ponderal ou conseqüentemente à estratégia alimentar em si, a redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e manutenção dos marcadores do metabolismo foram demonstrados em animais e seres humanos em dietas de jejum de diferentes métodos.

Em ratos, a proteção contra lesões isquémicas e uma maior sobrevivência foram demonstradas em eventos isquémicos miocárdicos e cerebrais. Outros efeitos benéficos, como retardar o processo de envelhecimento neuronal e aumentar as funções cognitivas e a memória, também foram observados. Em concordância com estudos em animais sobre a restrição intermitente diária, o JDA mostrou efeitos benéficos em desordens neuronais e distúrbios neurodegenerativos, incluindo doença de Alzheimer e Parkinson. Além disso, o JI evidenciou reduzir o risco de cancro, aumentar a expectativa de vida em modelos de roedores com tumores, e diminuir os efeitos tóxicos de variada medicação quimioterápica.

Do mesmo modo, são numerosos os indicadores fisiológicos de saúde que se apresentaram melhorados em ratos de laboratório mantidos em dietas de carácter intermitente. Entre eles: os níveis reduzidos de insulina e leptina, que aumentam paralelamente a sensibilidade à insulina e à leptina; a gordura corporal reduzida; a frequência cardíaca e pressão arterial em repouso reduzidas e aumento da variabilidade da frequência cardíaca (resultante do aumento do tónus parassimpático); a inflamação reduzida; um aumento da resistência do cérebro e do coração ao stress (indicado, por exemplo, pela redução do dano tecidual e melhoria do resultado funcional em modelos pós acidente vascular cerebral e pós enfarte do miocárdio); e resistência à diabetes. Num tema de carácter tão actual como este, diversas descobertas emergentes estão a revelar mecanismos celulares e moleculares pelos quais o JI aumenta a resistência das células, tecidos e órgãos ao stress e doenças comuns associadas ao envelhecimento e estilos de vida sedentários. A quantidade pela qual a expectativa de vida é prolongada aumenta progressivamente à medida que a ingestão de calorias é reduzida, bem como a duração da dieta (quanto mais tarde a dieta começa, menos o tempo de vida é aumentado). Curiosamente, o JI também parece aumentar a expectativa de vida, mesmo quando há pouca ou nenhuma diminuição geral na ingestão de calorias, facto que distingue esta estratégia das restantes e vulgares dietas de restrição calórica. Os resultados de estudos em humanos nos quais vários indicadores de saúde são medidos no início e após períodos de restrição sugerem que o JI pode proteger contra a síndrome metabólica e distúrbios associados, incluindo diabetes e doenças cardiovasculares.

É certo que os estudos em humanos apresentados são poucos e expõem uma amostra pouco significativa; mas não há dúvida de que estes geraram resultados promissores que fornecem razões suficientes para se avançar com maiores ensaios clínicos não só em pacientes com uma gama de desordens crônicas relacionadas à idade e à obesidade, como também em indivíduos jovens e saudáveis para que se possam estudar os verdadeiros benefícios do jejum a longo prazo e, de primordial importância, como prevenção de doença.

Perante estes resultados, é importante reflectirmos sobre as práticas nutricionais adoptadas no consultório em relação ao fracionamento das refeições e qual o seu objectivo. É importante considerar quais os aspectos clínicos que podem ser beneficiados com a manipulação do número de refeições ao longo do dia e a qual a sua real aplicabilidade prática na rotina alimentar do paciente. Será que todos os indivíduos beneficiarão de um maior número de refeições? Até que ponto devemos aconselhar o paciente a alimentar-se a cada 2, 3 ou 5 horas? Talvez seja mais prudente e prático respeitar o fracionamento usual do paciente, fazendo a correção da qualidade e da quantidade nutricional dessa dieta.

Os dados actuais apresentados nesta revisão sugerem que o JI é, provavelmente, benéfico para a saúde e bem-estar geral. No entanto, a falta de estudos clínicos adequadamente projetados torna difícil formular recomendações práticas baseadas em evidências. Poderá, portanto, começar esta por ser uma dieta, que por ser atualmente popular, dirija a atenção e curiosidade do paciente para si. Como médicos, resta-nos, pelo menos, informar os indivíduos que desejam adaptar o JI como uma estratégia nutricional consistente de que a pesquisa actual sobre a sua eficácia e influência a longo prazo na saúde em geral é ainda escassa, não deixando de expor os resultados até agora apresentados.

Relembrando sempre que, como em qualquer regime, é importante a personalização, a aplicação prática desta intervenção alimentar deve ser cuidadosamente avaliada, respeitando-se a individualidade bioquímica bem como as respostas fisiológicas de cada um. Não existem, por outro lado, dados suficientes que determinem o regime de jejum ideal, incluindo a duração das janelas alimentar e de jejum, o número de dias de jejum por semana, o grau de restrição de energia necessária nos dias de jejum e recomendações para o comportamento alimentar em dias sem jejum, o que não torna, portanto, esta uma intervenção de saúde pública viável, pelo menos para já.

A visão geral deste estudo sugere, fundamentalmente, que os regimes de JI podem, eventualmente, ser uma abordagem promissora para pessoas que toleram intervalos de jejum ou baixa ingestão alimentar durante horas ou até dias. Comprovando-se individualmente a sua eficácia, estes regimes poderão oferecer abordagens não farmacológicas interessantes e

promissoras, actuando como uma estratégia de prevenção ou tratamento de doenças simples, viável e potencialmente eficaz a nível populacional.

Referências Bibliográficas

1. Cronise RJ, Sinclair DA, Bremer AA. Oxidative Priority, Meal Frequency, and the Energy Economy of Food and Activity: Implications for Longevity, Obesity, and Cardiometabolic Disease. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;15(1):6-17. doi:10.1089/met.2016.0108
2. Lundsgaard A-M, Kiens B. Gender Differences in Skeletal Muscle Substrate Metabolism - Molecular Mechanisms and Insulin Sensitivity. *Front Endocrinol*. 2014;5. doi:10.3389/fendo.2014.00195
3. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka, KJ, Beasley TM et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009;325(5937):201-204. doi:10.1126/science.1173635
4. Aksungar FB, Sarikaya M, Coskun A, Serteser M, Unsal I. Comparison of intermittent fasting versus caloric restriction in obese subjects: A two year follow-up. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(6):681-685. doi:10.1007/s12603-016-0786-y
5. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*. 2017;37(1):371-393. doi:10.1146/annurev-nutr-071816-064634
6. Fernandes AC. RESPOSTAS ENDÓCRINO-METABÓLICAS AO JEJUM, EXERCÍCIO FÍSICO E TRAUMA; 1980. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com>.
7. Santesso N, Akl EA, Bianchi M, Mente A, Mustafa R, Heels-Ansdell Det al. Effects of higher- versus lower-protein diets on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(7):780-788. doi:10.1038/ejcn.2012.37
8. Obert J, Pearlman M, Obert L, Chapin S. Popular Weight Loss Strategies: a Review of Four Weight Loss Techniques. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(12):61. doi:10.1007/s11894-017-0603-8
9. Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr*. 2013;110(8):1534-1547. doi:10.1017/S0007114513000792
10. Gotthardt JD, Verpeut JL, Yeomans BL, Yang JA, Yasrebi A, Roepke TA et al. Intermittent Fasting Promotes Fat Loss With Lean Mass Retention, Increased Hypothalamic Norepinephrine Content, and Increased Neuropeptide Y Gene Expression in Diet-Induced Obese Male Mice. *Endocrinology*. 2016;157(2):679-691. doi:10.1210/en.2015-1622
11. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Klempel MC. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(5):1138-1143. doi:10.3945/ajcn.2009.28380
12. Micha R, Shulkin ML, Peñalvo JL, Khatibzadeh S, Singh GM, Rao M et al. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: Systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). *PLoS ONE*. 2017;12(4). doi:10.1371/journal.pone.0175149
13. Mattson M, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J Nutr Biochem*. 2005;16(3):129-137. doi:10.1016/j.jnutbio.2004.12.007
14. Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent Food Deprivation Improves Cardiovascular and Neuroendocrine Responses to Stress in Rats. *J Nutr*. 2003;133(6):1921-1929. doi:10.1093/jn/133.6.1921

15. Weindruch R, Sohal RS. Caloric Intake and Aging. *N Engl J Med.* 1997;337(14):986-994.
16. Mager DE, Wan R, Brown M, Cheng A, Wareski P, Abernethy DR et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *FASEB J.* 2006;20(6):631-637. doi:10.1096/fj.05-5263com
17. Ahmet I, Wan R, Mattson MP, Lakatta EG, Talan M. Cardioprotection by Intermittent Fasting in Rats. *Circulation.* 2005;112(20):3115-3121. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563817
18. Katare RG, Kakinuma Y, Arikawa M, Yamasaki F, Sato T. Chronic intermittent fasting improves the survival following large myocardial ischemia by activation of BDNF/VEGF/PI3K signaling pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;46(3):405-412. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.10.027
19. Xie K, Neff F, Markert A, Rozman J, Aguilar-Pimentel JA, Amarie OV et al. Every-other-day feeding extends lifespan but fails to delay many symptoms of aging in mice. *Nat Commun.* 2017;8(1):155. doi:10.1038/s41467-017-00178-3
20. Zeki Al Hazzouri A, Elfassy T, Carnethon MR, Lloyd-Jones DM, Yaffe K. Heart Rate Variability and Cognitive Function In Middle-Age Adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Am J Hypertens.* 2018;31(1):27-34. doi:10.1093/ajh/hpx125
21. Mahajan, R., Viangteeravat, T., & Akbilgic, O. (2017). Improved detection of congestive heart failure via probabilistic symbolic pattern recognition and heart rate variability metrics. *International Journal of Medical Informatics*, 108, 55–63. doi:10.1016/j.ijmedinf.2017.09.006
22. Cansel M, Tasolar H, Yagmur J, Ermis N, Acikgoz N, Eyyupkoca F et al. The effects of Ramadan fasting on heart rate variability in healthy individuals: A prospective study. *Anadolu Kardiyol Derg Anatol J Cardiol.* 2014;14(5):413-416. doi:10.5152/akd.2014.5108
23. Horne BD, May HT, Anderson JL, Kfoury AG, Bailey BM, McClure BS et al. Usefulness of Routine Periodic Fasting to Lower Risk of Coronary Artery Disease among Patients Undergoing Coronary Angiography. *Am J Cardiol.* 2008;102(7):814-819. doi:10.1016/j.amjcard.2008.05.021
24. Kalsi DS. What is the effect of fasting on the lifespan of neurons? *Ageing Res Rev.* 2015;24:160-165. doi:10.1016/j.arr.2015.07.010
25. Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. Fasting in mood disorders: neurobiology and effectiveness. A review of the literature. *Psychiatry Res.* 2013;209(3):253-258. doi:10.1016/j.psychres.2012.12.018
26. Halagappa VKM, Guo Z, Pearson M, Matsuoka Y, Cutler RG, LaFerla FM et al. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2007;26(1):212-220. doi:10.1016/j.nbd.2006.12.019
27. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017;39:46-58. doi:10.1016/j.arr.2016.10.005
28. Griffioen KJ, Rothman SM, Ladenheim B, Wan R, Vranis N, Hutchison E et al. Dietary energy intake modifies brainstem autonomic dysfunction caused by mutant α -synuclein. *Neurobiol Aging.* 2013;34(3):928-935. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.07.008
29. Hara T, Nakamura K, Matsui M, Yamamoto A, Nakahara Y, Suzuki-Migishima R et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature.* 2006;441(7095):885-889. doi:10.1038/nature04724
30. Alirezaei M, Kemball CC, Flynn CT, Wood MR, Whitton JL, Kiosses WB. Short-term fasting induces profound neuronal autophagy. *Autophagy.* 2010;6(6):702-710. doi:10.4161/auto.6.6.12376

31. Teng NIMF, Shahar S, Manaf ZA, Das SK, Taha CSC, Ngah WZW. Efficacy of fasting calorie restriction on quality of life among aging men. *Physiol Behav.* 2011;104(5):1059-1064. doi:10.1016/j.physbeh.2011.07.007
32. Hussin NM, Shahar S, Teng NIMF, Ngah WZW, Das SK. Efficacy of Fasting and Calorie Restriction (FCR) on mood and depression among ageing men. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(8):674-680. doi:10.1007/s12603-013-0344-9
33. Malaisse. Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in sand rats. II. In vivo investigations. *Int J Mol Med.* 2010;26(5). doi:10.3892/ijmm_00000523
34. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S et al. Time restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high fat diet. *Cell Metab.* 2012;15(6):848-860. doi:10.1016/j.cmet.2012.04.019
35. Belkacemi L, Selselet-Attou G, Hupkens E, Nguidjoe E, Louchami K, Sener A et al. Intermittent Fasting Modulation of the Diabetic Syndrome in Streptozotocin-Injected Rats. *Int J Endocrinol.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/962012
36. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obes Silver Spring Md.* 2016;24(9):1874-1883. doi:10.1002/oby.21581
37. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;122:106-112. doi:10.1016/j.diabres.2016.10.010
38. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab.* 2018;27(6):1212-1221.e3. doi:10.1016/j.cmet.2018.04.010
39. Siegel I, Liu TL, Nepomuceno N, Gleicher N. Effects of Short-Term Dietary Restriction on Survival of Mammary Ascites Tumor-Bearing Rats. *Cancer Invest.* 1988;6(6):677-680. doi:10.3109/07357908809078034
40. Blackwell B-N, Bucci TJ, Hart RW, Turturro A. Longevity, Body Weight, and Neoplasia in Ad Libitum-Fed and Diet-Restricted C57BL6 Mice Fed NIH-31 Open Formula Diet. *Toxicol Pathol.* 1995;23(5):570-582. doi:10.1177/019262339502300503
41. Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(24):8215-8220. doi:10.1073/pnas.0708100105
42. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A et al. Fasting Cycles Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy. *Sci Transl Med.* 2012;4(124):124ra27. doi:10.1126/scitranslmed.3003293
43. Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(12):1063-1072. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01464.x
44. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3):361-369. doi:10.1093/ajcn/78.3.361
45. Longo VD, Mattson MP. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metab.* 2014;19(2):181-192. doi:10.1016/j.cmet.2013.12.008

46. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Dietary Restriction, Growth Factors and Aging: from yeast to humans. *Science*. 2010;328(5976):321-326. doi:10.1126/science.1172539
47. Yang W, Cao M, Mao X, Wei X, Li X, Chen G et al. Alternate-day fasting protects the livers of mice against high-fat diet–induced inflammation associated with the suppression of Toll-like receptor 4/nuclear factor κ B signaling. *Nutr Res*. 2016;36(6):586-593. doi:10.1016/j.nutres.2016.02.001
48. Teng NMF, Shahar S, Rajab NF, Manaf ZA, Johari MH, Ngah WZW. Improvement of metabolic parameters in healthy older adult men following a fasting calorie restriction intervention. *Aging Male*. 2013;16(4):177-183. doi:10.3109/13685538.2013.832191
49. Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(1):69-73. doi:10.1093/ajcn/81.1.69
50. Aragon AA, Schoenfeld BJ. Nutrient timing revisited: is there a post-exercise anabolic window? *J Int Soc Sports Nutr*. 2013;10:5. doi:10.1186/1550-2783-10-5
51. Kumar S, Kaur G. Intermittent Fasting Dietary Restriction Regimen Negatively Influences Reproduction in Young Rats: A Study of Hypothalamo-Hypophysial-Gonadal Axis. Mezey E, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e52416. doi:10.1371/journal.pone.0052416
52. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):930. doi:10.1001/jamainternmed.2017.0936