

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

Marta Liliana Moreira Reis

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

Abril de 2022

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

Agradecimentos

À minha família, em especial à minha mãe e aos meus avós, por sempre me terem apoiado e incentivado.

Às minhas amigas por sempre me terem ajudado.

Ao Prof. Doutor Themudo Barata por toda a orientação.

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

Resumo

Introdução: Atualmente, o excesso de peso e obesidade representam um grave problema. O jejum intermitente tem vindo a ganhar popularidade para a solucionar esta questão. Apesar de existirem algumas variantes, no geral, o jejum intermitente pode ser definido como a abstenção de alimentação em determinados períodos, seguido de alimentação *ad libitum*. Apesar de não ser algo novo, a sua crescente popularidade fez com que vários benefícios começassem a ser associados a este regime alimentar, indo para além das alterações que podem ser provocadas no peso.

Objetivos: Com esta monografia pretende-se entender o impacto que o jejum intermitente pode ter no peso e no controlo da obesidade e se terá ainda um efeito positivo, negativo ou neutro na saúde, nomeadamente na diabetes *mellitus* e nas doenças cardiovasculares.

Métodos: Para a realização desta dissertação, foram analisados artigos de bases de dados como a *Pubmed* e *Google Scholar*. Os artigos foram recolhidos sem restrição temporal, durante os meses de outubro de 2020 e março de 2022. Foram selecionados aqueles que teriam maior interesse para o tema em questão.

Resultados: Estudos mostram que, o jejum intermitente, para além de estar associado à perda de peso, pode reduzir a massa gorda e, em algumas investigações, manter a massa magra. Estes achados envolvem investigações realizadas em indivíduos obesos, mas também com excesso de peso e com peso normal. No que diz respeito à diabetes *mellitus*, os resultados encontrados em indivíduos com diagnóstico estabelecido também foram positivos. Estudos mostram que o jejum intermitente pode diminuir a resistência à insulina, a glicose em jejum e pós-prandial, a hemoglobina glicada e a dose necessária de fármacos hipoglicemiantes. Os achados positivos estendem-se àqueles que estão em risco de desenvolver diabetes. Por fim, no que toca às doenças cardiovasculares, os resultados também são favoráveis, verificando-se diminuição de pressão arterial sistólica e diastólica e melhoria do perfil lipídico. Mais uma vez, o impacto positivo não se restringe aos indivíduos obesos.

Conclusão: O jejum intermitente parece apresentar vantagens para aqueles que pretendem perder peso, podendo ser uma alternativa para aqueles que não conseguem fazer restrição calórica de forma contínua. Contudo, também parece ser responsável por provocar alterações positivas na saúde, nomeadamente na diabetes *mellitus* e doenças

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

cardiovasculares. Assim, o jejum intermitente parece estar associado a vantagens para a saúde, para além das vantagens na perda de peso.

Palavras-chave

Jejum intermitente;Obesidade;Perda de Peso;Diabetes;Doenças Cardiovasculares

Abstract

Introduction: Nowadays, overweight and obesity represent a serious problem. Intermittent fasting has gained popularity for solving this issue. Although there are some variants, intermittent fasting can be defined as abstaining from food at certain periods, followed by *ad libitum* food. Even though it's not something new, its growing popularity has meant that several benefits began to be associated with this diet, going beyond the changes that can be caused in weight.

Objectives: This dissertation aims to understand the impact that intermittent fasting can have on weight and obesity control and whether it will have a positive, negative or neutral effect on health, particularly in diabetes *mellitus* and cardiovascular disease.

Methods: Articles from databases such as Pubmed and Google Scholar were used to do this dissertation. They were collected without time restriction during October 2020 to March 2022. After analyzing what was collected, the articles with the greatest interest in the topic in question were selected.

Results: Studies show that, intermittent fasting, in addition to being associated with weight loss, can also reduce fat mass and, in some investigations, maintain lean mass. These findings involve obese individuals, but also those who are overweight or have a normal weight. When it comes to diabetes *mellitus*, the results found in individuals with an established diagnosis were also positive. Studies show that intermittent fasting can decrease insulin resistance, decrease fasting and postprandial glucose, decrease glycated hemoglobin, and decrease the required dose of hypoglycemic drugs. The positive findings extend to those who are at risk for developing diabetes. Finally, with regard to cardiovascular diseases, the results are also advantageous, with a decrease in systolic and diastolic blood pressure and improved lipid profile. Once again, the positive impact extends beyond obese individuals as well.

Conclusion: Intermittent fasting seems to have advantages for those who intend to lose weight, and may be an alternative for those who are unable to undergo continuous caloric restriction. However, it also seems to be responsible for positive changes in diabetes *mellitus* and cardiovascular diseases. Thus, intermittent fasting appears to be associated with health benefits in addition to weight loss benefits.

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

Keywords

Intermittent Fasting; Weight Loss; Obesity; Diabetes; Cardiovascular Diseases

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Palavras-chave	vi
Abstract	vii
Keywords	viii
Lista de Acrónimos	xi
1. Introdução	1
1.1 Objetivos	3
2. Metodologia	5
3. Jejum intermitente	7
3.1 Definição e variantes	7
3.1.1 A variante mais fisiológica e o ritmo circadiano	8
3.2 Efeitos no corpo	8
3.3. Contraindicações e possíveis efeitos adversos	11
4. Jejum intermitente na perda de peso	13
4.1 <i>Alternate-Day Fasting / Alternate-Day Modified Fasting</i>	13
4.2 <i>Whole-day fasting / Periodic Fasting</i>	14
4.3 <i>Time-restricted feeding</i>	15
5. Jejum intermitente na saúde	17
5.1 Jejum intermitente na diabetes <i>mellitus</i>	17
5.2 Jejum intermitente nas doenças cardiovasculares	20
6. Grau de evidência	23
7. Jejum Intermitente na prática clínica	25
8. Conclusões	27
9. Referências Bibliográficas	31

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

Lista de Acrónimos

AA	Acetoacetato
ADF	<i>Alternate-Day Fasting</i>
ADMF	<i>Alternate-Day Modified Fasting</i>
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AgRP	<i>Agouti-related peptide</i>
AMP	Adenosina Monofosfato
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
ATP	Adenosina Trifosfato
BDNF	<i>Brain derived neurotrophic factor</i>
BHB	β -hidroxibutirato
CART	<i>Cocaine and amphetamine regulated transcript</i>
CoA	Coenzima A
DMT2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
FOXOs	<i>Forkhead box O</i>
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
HbA1C	Hemoglobina glicada
HOMA	<i>Homeostatic Model Assessment</i>
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1
IMC	Índice de Massa Corporal
IR	<i>Insulin Resistance</i>
JI	Jejum intermitente
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MATADOR	<i>Minimising Adaptative Thermogenesis And Deactivating Obesity Rebound</i>
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
NAD ⁺	Dinucleótido de nicotinamida e adenina na forma oxidada
NPY	Neuropéptido Y
OMS	Organização Mundial de Saúde
PF	<i>Periodic Fasting</i>
PGC-1 α	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator</i>
POMC	<i>Pro-opiomelanocortin</i>
RC	Restrição Calórica
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SIRTS	Sirtuínas

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

STF	<i>Short term fasting</i>
TRF	<i>Time-restricted feeding</i>
VLCD	<i>Very Low Calorie Diet</i>
WDF	<i>Whole-day fasting</i>

1. Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o excesso de peso e a obesidade como a acumulação excessiva e anormal de gordura, que pode ser prejudicial para a saúde. (1) O índice de massa corporal (IMC) pode ser útil para ajudar a definir excesso de peso e obesidade. (1) Este é obtido através da divisão do peso (em quilogramas) pela altura (em metros ao quadrado) - kg/m^2 . (1) Tomando por base o IMC, o excesso de peso pode ser definido sempre que este é igual ou acima de 25 e a obesidade sempre que é igual ou acima de 30. (1)

A prevalência da obesidade tem vindo a aumentar, sendo que praticamente triplicou entre 1975 e 2016. (1) Em 2016, a OMS estimou que 39% dos adultos (1.9 bilhões de pessoas) teriam excesso de peso e 13% da população mundial (650 milhões de pessoas) seria obesa. (1)

O excesso de peso e a obesidade são causados pelo desequilíbrio entre as calorias consumidas e as calorias gastas. (1) Atualmente, há uma grande ingestão de alimentos de grande densidade energética, ricos em gorduras e açúcares, e uma enorme inatividade física. (1)

O excesso de peso e a obesidade podem aumentar o risco de desenvolver doenças não transmissíveis, como doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*, distúrbios músculo-esqueléticos, algumas formas de cancro, entre muitas outras. (1) Assim sendo, este distúrbio metabólico está relacionado com um aumento das taxas de mortalidade e morbidade. (2) Para além disso, há evidência de que a perda de peso em indivíduos obesos ou com excesso do mesmo, diminui os fatores de risco para as doenças cardiovasculares e para a diabetes e pode aumentar a esperança média de vida. (2,3)

Uma vez que a grande prevalência de indivíduos com excesso de peso e a obesidade é um problema de saúde pública, é necessário criar estratégias para prevenir e ultrapassar este fenómeno. (4)

Apesar de existir uma grande variedade de métodos para combater a obesidade, incluindo dieta, exercício físico e medidas farmacológicas ou cirúrgicas, a verdade é que ainda não foi definida qual a melhor estratégia. (4)

A primeira linha de tratamento prescrita para combater este problema é, habitualmente, alterar o estilo de vida, modificando a dieta, através da restrição calórica (RC) diária. (5) Contudo, é necessária uma constante atenção à quantidade de calorias, o que faz com que esta medida apenas seja bem sucedida numa percentagem muito pequena de pessoas. (5,6)

Deste modo, para haver perda de peso, tem que se ter em conta o balanço energético. Em suma, a energia ingerida tem que ser inferior à energia gasta (sendo que este último aspeto inclui a taxa metabólica basal, o efeito termogénico dos alimentos e atividade física). (7)

Contudo, as dietas nem sempre são eficazes, acabando por haver reganho do peso perdido. Isto acontece por ação de mecanismos psicológicos e fisiológicos.

No que toca aos aspetos psicológicos, uma das explicações possíveis está relacionada com a compulsão associada aos alimentos durante a dieta, resultando em longos períodos de privação, ou até mesmo proibição. (8) Findado este período, e após se atingir o peso idealizado, pode haver episódios de consumo alimentar descontrolado, o que acaba num reganho de peso. (8)

Por outro lado, no que diz respeito aos aspetos fisiológicos, a perda de peso causa alterações no sistema homeostático que controla o peso corporal. (9) O hipotálamo é responsável por integrar e gerir sinais da periferia que tanto podem ter origem nos armazenamentos de longo prazo (como é exemplo o tecido adiposo) ou na disponibilidade imediata de nutrientes em circulação. (7,9) Os sinais de disponibilidade imediata que são produzidos na periferia incluem hormonas orexígenas (como é exemplo a grelina) ou anorexígenas (como é exemplo o GLP-1, a insulina ou a leptina). (7) Centralmente, também se produzem neurotransmissores anorexígenos (como o POMC e o CART) e orexígenos (como o NPY e o AgRP). (7)

Infelizmente, após uma perda de peso provocada por depleção de energia, as hormonas favorecem um reganho de peso. (7) Isto acontece porque a diminuição da insulina, leptina e GLP-1 originam a liberação de neurotransmissores orexígenos, fazendo com que haja aumento dos níveis de grelina e, conseqüentemente, do apetite, o que leva a um aumento de peso. (7,9) A título de curiosidade e para corroborar este parecer, pode-se mencionar que existem estudos que sugerem que a cirurgia bariátrica pode diminuir o peso através da regulação dos moduladores de apetite, já que os indivíduos sujeitos a ela parecem ter baixos níveis de hormonas orexígenas e altos níveis de hormonas anorexígenas. (7)

Para ultrapassar este problema, os doentes que passem por um processo de perda de peso e desejam evitar o reganho devem comportar-se de forma a contornar estas alterações

fisiológicas. (7) Por tudo isto, torna-se importante que lhes seja explicado o mecanismo da perda de peso e porque é possível que haja um reganho do mesmo. (7)

Para além disso, é natural e fisiológico que os mais jovens necessitem de maior quantidade de alimentos quando comparados com os mais idosos. Isto está relacionado com a função reprodutora. Uma descida na ingestão calórica associa-se a uma diminuição na fertilidade. Deste modo, a RC não acarreta apenas vantagens, tendo também custos associados, como é exemplo o custo reprodutivo nos mais jovens. (10)

Uma vez que a RC diária acarreta certas dificuldades para alguns, o jejum intermitente (JI) é uma abordagem para a gestão do peso que tem vindo a ganhar popularidade como alternativa. (11,12)

Se, por um lado, a RC pode ser definida como uma redução contínua da ingestão de calorias, o JI, por outro, pode ser definido como um regime alimentar que implica jejuar por variados períodos de tempo, tipicamente por 12 horas ou mais. (13) Deste modo, ao contrário da RC diária, o JI intercala períodos de ingestão calórica com curtos períodos de restrição calórica severa ou até mesmo jejum. (11)

Apesar da recente popularidade, o JI não é uma novidade. Hipócrates foi, provavelmente, um dos primeiros defensores deste regime, recomendando que as pessoas fizessem jejum quando se encontrassem doentes. (14) Desde aí, vários médicos recomendam aos seus doentes que tenham em atenção a perda natural de apetite quando se encontram doentes. (14)

Contudo, apesar do grande potencial que o JI poderá ter para algumas pessoas, tem-lhe sido atribuído um enorme número de benefícios, especialmente por parte da comunicação social, que nem sempre estão comprovados cientificamente em humanos. (15) Assim sendo, e uma vez que toda esta informação contraditória causa dúvidas na população, torna-se necessário uma revisão crítica da literatura para que os profissionais de saúde possam orientar corretamente os seus doentes. (15)

1.1 Objetivos

Com esta monografia pretende-se estudar o impacto do jejum intermitente (JI) à luz de duas grandes questões.

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

Primeiramente, pretende-se entender se há ou não superioridade do JI sobre as dietas convencionais em obter perda de peso.

Em segundo lugar, tenciona-se perceber até que ponto o JI é vantajoso, prejudicial ou indiferente para a saúde, nomeadamente a nível da diabetes *mellitus* e doenças cardiovasculares.

Para isso, começaremos por definir jejum intermitente e quais as variantes mais comuns e, analisaremos em seguida as alterações que acontecem no corpo quando um indivíduo jejua.

2. Metodologia

Para a realização desta dissertação, foram recolhidos vários artigos em bases de dados como a *Pubmed* e o *Google Scholar*. Inicialmente, fez-se uma restrição temporal de 10 anos (2011-2021). Algumas das palavras-chave utilizadas foram: “*intermittent fasting*”, “*whole day fasting*”, “*alternate day fasting*”, “*time restricted feeding*”, “*obesity*”, “*weight lost*”, “*cardiovascular diseases*” e “*diabetes*”.

Foram localizados artigos que não se encontravam nas bases de dados através da análise das referências bibliográficas. Após a recolha e estudo dos achados encontrados, decidiu-se que era mais vantajoso não haver restrição temporal, dada a escassez de artigos de investigação nesta área.

A recolha dos artigos foi efetuada entre outubro de 2020 e março de 2022. Foram selecionados aqueles que abordavam o jejum intermitente (JI) tendo em conta a atualidade da publicação e o número de citações. Excluiu-se os artigos que não eram relevantes para o tema em questão através da análise do título e dos resumos de cada um.

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

3. Jejum intermitente

3.1 Definição e variantes

O jejum intermitente (JI) consiste em alternar entre períodos de restrição ou abstenção alimentar, com períodos de alimentação “normal” e sem restrições. (16)

Apesar da crescente popularidade, o JI não é uma novidade e faz parte da história da humanidade. A verdade é que o JI está descrito há vários milhares de anos, sendo utilizado em práticas religiosas, como é exemplo a religião Cristã (Quaresma), Islâmica (Ramadão) ou Judaica (*Yom Kippur*). (16,17) Para além disso, a população da ilha de *Okinawa* é conhecida por realizar jejum intermitente e é uma das populações com maior longevidade. (18)

Existem algumas variantes de JI. Contudo, nesta dissertação, optou-se por abordar as que parecem mais populares: *Alternate-day fasting (ADF)* e a sua variante *alternate-day modified fasting (ADMF)*, *Whole-day fasting (WDF)* ou *Periodic Fasting (PF)* e *Time-restricted feeding (TRF)*.

Alternate-day fasting (ADF) é uma forma de JI que implica alternar entre dias de completo jejum, sem ingestão de calorias, com dias onde não há restrição no consumo. (13,19,20) Atualmente, já se fala em *alternate-day modified fasting (ADMF)*, onde a única diferença que existe para o ADF é que, nos dias em jejum, é permitido consumir até 25% das necessidades básicas de energia. (13,19) Estas necessidades básicas correspondem ao mínimo de energia necessário para que o corpo consiga funcionar em repouso e pode ser determinado através da taxa metabólica basal.

Whole-day fasting (WDF) ou *Periodic Fasting (PF)* consiste em fazer jejum apenas durante 1 ou 2 dias da semana, tendo a liberdade de consumir *ad libitum* nos restantes dias. (13,19,20)

Time-restricted feeding (TRF) é um regime alimentar onde se limita a ingestão calórica a determinados períodos do dia. (13,19,20) Deste modo, e a título de exemplo, os indivíduos propõe-se a realizar a sua alimentação entre as 8h e as 18h, sem restrições alimentares, jejuando entre as 18h e as 8h da manhã do dia seguinte (14 horas de jejum). Assim sendo, o período a que se propõe a jejuar pode ser definido consoante as preferências do indivíduo.

3.1.1 A variante mais fisiológica e o ritmo circadiano

Time-restricted feeding (TRF) pode ser considerada a variante mais fisiológica. Na verdade, e se pensarmos bem, podemos considerar que todos nós realizamos esta variante de JI entre a última refeição do dia e a primeira do dia seguinte, decorrendo, em média, 10 a 12 horas na maioria dos casos. (16)

Efetivamente, o respeito pelo ritmo circadiano no que toca à ingestão alimentar pode ser um fator importante para a saúde. (19,21) A título de exemplo, pode-se mencionar o facto de a insulina seguir o ritmo circadiano, diminuindo a sua secreção ao longo do dia. (19) Assim, facilmente se deduz que as refeições ingeridas à noite estão associadas a um maior pico de glicose pós-prandial quando comparado com as refeições ingeridas ao longo do dia. (19) No trato gastrointestinal também existem funções que seguem um ritmo circadiano, como é exemplo o esvaziamento gástrico, que é maior durante o dia. (19,21)

Para além disso, durante o dia e em estados pós-prandiais, o metabolismo é tipicamente glicolítico e lipogénico. Por sua vez, durante a noite e no jejum, o metabolismo é lipolítico. (19)

Deste modo, como TRF limita a alimentação a determinados períodos do dia, é possível que alinhe a ingestão alimentar com o ritmo circadiano e, assim, melhore o metabolismo. (21)

Para além disto, o jejum parece ter um impacto positivo na microbiota gastrointestinal. (19) A ingestão alimentar e a altura do dia em que esta é feita afeta a composição do microbioma, podendo tornar a população bacteriana intestinal mais ou menos favorável. A microbiota também se relaciona intimamente com o ritmo circadiano quer seja porque as bactérias são sensíveis a hormonas circadianas ou porque originam sinais com base neste ritmo. (22)

Assim, respeitar o ritmo circadiano traz benefícios para o corpo, independentemente de haver restrição calórica durante o dia.

3.2 Efeitos no corpo

Uma das explicações para as vantagens que parecem haver no jejum intermitente (JI) é o *shift* metabólico que acontece durante o jejum. (13)

Após as refeições, a glicose é utilizada como fonte principal de energia e, além do preenchimento das reservas de glicogénio, a gordura é acumulada no tecido adiposo sob a forma de triglicéridos. (18) Isto acontece pois há libertação de insulina, que estimula estes processos. Contudo, durante o jejum não há libertação de insulina, pelo que, em vez de haver síntese de lípidos e acumulação de gordura, há mobilização destes. (13)

Assim, durante o jejum, e na ausência de insulina circulante, dá-se a lipólise no tecido adiposo. Neste processo, os triglicéridos são decompostos em ácidos gordos e glicerol. (18) O fígado tem a capacidade de converter os ácidos gordos em corpos cetónicos, como o β -hidroxibutirato (BHB) e o acetoacetato (AA). (18) Após o início do jejum, os corpos cetónicos demoram 8 a 12 horas até se formarem e atingem o pico entre as 16 e as 24 horas, sendo o combustível utilizado pelas células durante este período, especialmente pelo cérebro. (18) Na verdade, um dos corpos cetónicos produzido, o BHB, tem a capacidade de estimular o gene para o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). (18,23,24) O BDNF está associado ao aumento da biogénese mitocondrial, plasticidade sináptica e resistência ao *stress* celular. (23) Por este motivo, têm sido encontrados resultados positivos no que toca ao impacto que o JI poderá ter nas doenças neurológicas, embora os estudos em humanos sejam ainda muito limitados (23) Deste modo, é possível que diferentes variantes de JI tenham a capacidade de melhorar o controlo das convulsões na epilepsia e a função cognitiva na doença de *Alzheimer* ou até diminuir a incapacidade causada pela esclerose múltipla. (23) É ainda possível que o JI diminua o risco de desenvolvimento de doença de *Alzheimer* em indivíduos saudáveis. (23,25)

O quociente respiratório ou rácio respiratório pode ser definido como o dióxido de carbono que é produzido sobre o oxigénio que é absorvido. (18) O *shift* metabólico que se dá quando um indivíduo jejua, resulta na redução deste rácio. Isto demonstra a maior eficiência na produção de energia utilizando ácidos gordos e corpos cetónicos, uma vez que se produz menor quantidade de dióxido de carbono para a mesma quantidade de oxigénio. (18,26)

Durante o jejum, há diminuição do nível de glicose, aminoácidos e insulina. (18) Tudo isto ativa respostas neuroendócrinas, como é exemplo a diminuição na sinalização do IGF-1 (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina) e do mTOR (*mammalian target of rapamycin*). (18) A inibição do mTOR resulta na inibição da síntese de proteínas e na estimulação da autofagia, como se verá mais à frente. (18) A juntar a isto, durante o jejum, o AMPK é ativado (à custa do aumento do rácio do AMP para ATP), que, por sua vez, também terá um papel na autofagia (18) A ativação do AMPK estimula a reparação e inibe os processos anabólicos, como a síntese, crescimento e reprodução. (18) Para além disso, o

AMPK favorece os processos de reparação (reciclando moléculas danificadas e promovendo a sobrevivência celular), o que aumenta a resistência ao stress. (18)

A Acetil Coenzima A (CoA) e o NAD⁺ servem de cofatores para enzimas como as sirtuínas (SIRTS). (18) As SIRTS atuam em fatores de transcrição como a família *forkhead box O* (FOXOs) e *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator* (PGC-1 α). (18) Tudo isto resulta no aumento da expressão de genes envolvidos na resistência ao stress e biogénese mitocondrial. (18)

Assim sendo, por tudo o que foi enumerado, aumentam-se ou melhoram-se alguns parâmetros, como é exemplo a expressão de defesas antioxidantes, a reparação do ADN ou controlo da qualidade das proteínas. (18)

A autofagia, como já foi referido, pode ser induzida pela privação alimentar, e tem um papel fulcral nestes mecanismos. (27) A autofagia é um processo catabólico lisossómico através do qual as células degradam e reciclam componentes endógenos ou exógenos, contribuindo assim para a sua homeostasia. (27,28) Como visto anteriormente, quando há privação alimentar, o AMPK é estimulado e o mTOR inibido. (28) O AMPK, quando estimulado, também tem a capacidade de inibir o mTOR. (28) O AMPK, por sua vez, estimula o complexo ULK (que, na ausência de jejum, é inibido pelo mTOR). (28) O complexo ULK dá, então, início à autofagia, através de vários processos que culminam na formação do autolisossoma, onde se dá a degradação e reciclagem. (28)

A ativação da autofagia contribui para o correto funcionamento do sistema imunitário, aumentando a apresentação de antigénios, pelo que se admite que possa ser útil em várias infeções, nomeadamente na infeção por SARS-CoV-2. (28)

Para além de poderem ser utilizados como combustível enquanto o corpo está em jejum, os corpos cetónicos também funcionam como moléculas sinalizadoras potentes. (18) Assim, os corpos cetónicos têm a capacidade de regular a expressão de proteínas e moléculas que parecem estar envolvidas no processo de envelhecimento. (18) Apesar de ainda não estar comprovado em humanos, os estudos parecem mostrar que a diminuição da via mTOR pode conferir benefícios no que toca ao aumento da longevidade. (29,30)

Tudo isto culmina no aumento da resistência das células e órgãos ao *stress*. (18) Assim sendo, o *short term fasting* (STF) pode ser útil no cancro. (14) Isto acontece pois, durante intervalos de privação alimentar, as células saudáveis suspendem o gasto de energia em vias

que promovem o crescimento e investem em vias de manutenção e reparação. (14) Este feito contribui para um aumento da resistência a causadores de *stress*, como é exemplo a quimioterapia e radioterapia, já que aumenta a proteção celular. (14) Para além disso, ao contrário das células saudáveis, as células cancerígenas não conseguem abrandar o crescimento, uma vez que as vias estão ativas de forma descontrolada. (14) Deste modo, o STF também parece reduzir as lesões no ADN das células saudáveis, já que estas têm maior tolerabilidade à privação alimentar. (14)

Assim sendo, a cetose induz vários benefícios no corpo. Contudo, atualmente, torna-se difícil que esta surja já que a população ingere alimentos várias vezes ao longo do dia. Posto isto, o jejum intermitente pode ser uma forma de facilitar a entrada do corpo em cetose.

3.3. Contraindicações e possíveis efeitos adversos

Em 2013, Wilhelmi de Toledo e colaboradores (31) realizaram uma revisão atualizada das *guidelines* apresentadas em 2002 que diziam respeito ao jejum como forma terapêutica. (31) Aqui, elucidam que algumas das contraindicações para realizar jejum terapêutico são a caquexia, anorexia nervosa e distúrbios alimentares, hipertiroidismo descontrolado, gravidez, diabetes mal controlada, insuficiência renal e hepática avançada, demência ou insuficiência cerebrovascular avançada. (31)

Para além disso, enumeram algumas reações que podem acontecer durante o jejum. (31) Assim sendo, salienta-se a hipoglicémia ligeira, distúrbios eletrolíticos como a hiponatrémia e hipocaliémia, cefaleias, dores musculares, ou alterações nos padrões de sono. (31) A diminuição na ingestão alimentar pode causar distúrbios eletrolíticos severos, sobretudo em utentes mais propensos, pelo que nestes se deve considerar o controlo periódico do ionograma e descontinuar o jejum e a cetogénese se potássio <3.0 mmol/l, sódio <125 mmol/l ou cloro <90 mmol/l. (31)

Caso haja a presença de arritmias ou sintomas gástricos, isto pode significar que existem distúrbios eletrolíticos e, por isso, o jejum este deve ser interrompido. (31)

Nos primeiros dias, é comum haver alterações no humor, fadiga, dificuldade na concentração e tonturas. (32) O excesso de restrição calórica (que pode ou não estar associado ao jejum intermitente) pode causar desregulação hormonal. (32) Deste modo, é possível que haja irregularidade menstrual nas mulheres e redução da testosterona nos homens. (32)

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

4. Jejum intermitente na perda de peso

4.1 *Alternate-Day Fasting / Alternate-Day Modified Fasting*

A grande maioria dos estudos encontrados segue o regime de *alternate-day modified fasting* (ADMF), embora, muitas vezes, os termos *alternate-day fasting* (ADF) e ADMF apareçam como sinónimos e sem distinção entre eles.

Em 2009, Varady e colaboradores (33) estudaram o impacto que ADMF teria na perda de peso. Este estudo contou com a participação de indivíduos obesos e durou 10 semanas. Teve 3 fases: 2 semanas de controlo, 4 semanas de ADMF com controlo dos alimentos ingeridos e, por fim, 4 semanas de ADMF em que os participantes escolhiam os seus alimentos. Os resultados foram positivos, já que os participantes perderam 5,8% do peso. Também se verificou diminuição da percentagem de massa gorda em 3%, que foi estimada usando um avaliador de impedância bioelétrica tetra-polar. Para além dos resultados positivos, os participantes do estudo aderiram com facilidade ao protocolo de ADMF, tanto durante a segunda fase do estudo, como durante a terceira. Deste modo, as conclusões foram que ADMF poderia ser uma boa opção para a perda de peso em obesos. (33)

Posteriormente, em 2013, Varady e colaboradores (34) colocaram a hipótese de ADMF também ser vantajoso na perda de peso em indivíduos com peso normal ou ligeiramente aumentado. Este estudo contou com indivíduos que tinham um índice de massa corporal (IMC) entre 20-29,9 kg/m². Aqui, verificou-se uma diminuição do peso em 5kg, redução da massa gorda em 3,6kg e manutenção da massa magra, não só em indivíduos com excesso de peso, como também em indivíduos com peso normal. Neste estudo, foi também evidente a facilidade em aderir a protocolos de jejum durante as 12 semanas de duração do estudo, em indivíduos com peso normal e com excesso de peso. De referir ainda que não houve hiperfagia nos dias *ad libitum*, o que fez com que a restrição calórica se mantivesse alta e, assim, permitisse a perda de peso. (34)

Klempel e colaboradores (35) equacionaram se ADF com uma dieta rica em gorduras produziria os mesmos efeitos na perda de peso quando comparado com ADF e dieta baixa em gorduras. Esta questão surgiu visto que grande parte da população consome uma dieta demasiado rica em gorduras. Este estudo de 2013 demonstrou que ambos os regimes foram eficazes, verificando-se diminuição do peso (4,8% e 4,2%), diminuição da massa gorda (5,4kg e 4,2 kg) e diminuição do perímetro abdominal (7,2cm e 7,3cm) na ADF com dieta

rica e pobre em gorduras, respetivamente. A massa magra manteve-se inalterada em ambos os grupos. (35)

Porém, comparando *Alternate Day Fasting* (ADF) com restrição calórica (RC), Trepanowski e colaboradores (36) concluíram que o primeiro não demonstra maior eficácia na perda ou manutenção do peso. (36) Todavia, ADF pode ser considerada em indivíduos obesos que desejam perder peso, mas têm dificuldade em implementar RC. (33)

4.2. Whole-day fasting / Periodic Fasting

Em 1998, Williams e colaboradores (37) avaliaram o impacto que curtos períodos de jejum intermitente podiam ter na perda de peso, em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 que tinham um peso superior ou igual a 20% ao peso ideal. Este estudo teve uma duração de 20 semanas e foi dividido em 3 grupos: um grupo de controlo e dois grupos com dieta muito baixa em calorias (VLCD). O grupo de controlo consumiu entre 1500 a 1800 kcal/dia durante todo o estudo. Os dois grupos restantes seguiram uma VLCD consumindo 400-600 kcal/dia durante 20 dias e 1500 a 1800 kcal/dia nos restantes. Durante a segunda semana, os grupos com VLCD consumiram apenas 400 a 600 kcal/dia durante 5 dias consecutivos. Depois disto, um dos grupos teve VLCD uma vez por semana e o outro grupo teve VLCD durante 5 dias consecutivos a cada 5 semanas. Ambos os grupos de VLCD perderam quase o dobro do peso quando comparados com o grupo de controlo (aproximadamente 10kg em comparação com 5kg no grupo de controlo). (37)

Num estudo realizado por Harvie e colaboradores (38), concluiu-se que a RC intermitente é igualmente eficaz na perda de peso quando comparada com a restrição calórica continua em mulheres obesas ou com excesso de peso. Neste estudo, o grupo que estava incluído na RC intermitente fazia uma restrição calórica durante 2 dias consecutivos (2266kJ/dia) e comia de acordo com as necessidades para manter o peso nos restantes 5 dias. As pessoas que se encontravam no grupo de RC contínua consumiam 6276 kJ/dia durante os 7 dias da semana. Apesar dos resultados equiparáveis entre ambos os grupos, é importante salientar aqueles que foram encontrados no grupo de RC intermitente. 30% das mulheres deste grupo perdeu entre 5-10% do peso, e 34% perdeu 10% ou mais, sendo que no geral houve uma diminuição de 5,7 kg. Ao longo dos 6 meses de duração do estudo, também se verificou uma diminuição de 4,5 kg em massa gorda e uma diminuição de 6,1cm do perímetro abdominal. (38)

Os achados de Sundfor e colaboradores (39) são semelhantes aos já abordados. Neste estudo, participantes com IMC compreendido entre os 30 e os 45 kg/m² foram distribuídos de forma aleatória para o grupo de RC intermitente e RC contínua. Aqueles que se encontravam no grupo de RC intermitente foram aconselhados a consumir 400kcal (no caso das mulheres) e 600 kcal (no caso dos homens) em dois dias não consecutivos da semana. Ao longo de 6 meses decorreu a fase de perda de peso e, nos 6 meses seguintes, sucedeu-se a fase de manutenção. As conclusões foram que ambos os grupos produziram impacto significativo, sendo que tiveram uma perda de peso semelhante. A manutenção do peso também não pareceu ter alterações entre os dois grupos. Assim, estes dois métodos para a perda de peso parecem ter resultados semelhantes. Contudo, o grupo de RC intermitente parece ter sentido fome de forma mais pronunciada. (39)

4.3 Time-restricted feeding

Os estudos encontrados de *time restricted feeding* (TRF) são ainda escassos e recentes. Contudo, parecem ir ao encontro dos resultados já encontrados em estudos de ADF e WDF.

Em 2016, Moro e colaboradores (40) publicaram uma investigação onde avaliaram o impacto de TRF em homens saudáveis, que praticavam treino de força. Neste estudo, os participantes eram distribuídos de forma aleatória pelo grupo de controlo (com uma dieta normal) ou pelo grupo de TRF (jejum diário de 16 horas). Os participantes foram seguidos ao longo de 8 semanas. Os resultados foram surpreendentes. Os homens que se encontravam no grupo de TRF não só perderam massa gorda como mantiveram a massa magra e a força máxima. (40)

Em 2018, Gabel e colaboradores (41) investigaram o que acontecia ao peso de indivíduos obesos quando se restringia a alimentação destes a um período de 8 horas. Assim sendo, alimentavam-se *ad libitum* desde as 10:00 até às 18:00 e faziam abstinência alimentar no restante horário. Neste estudo, verificou-se uma perda de peso de 2,6% e diminuição da ingestão alimentar em aproximadamente 340kcal, embora a massa gorda, massa magra e a gordura visceral não tenham sofrido alterações. (41)

Byrne e colaboradores (42) também se propuseram avaliar se a RC intermitente melhorava a eficiência da perda de peso em homens obesos. Este estudo, que ficou conhecido como MATADOR (*Minimising Adaptative Thermogenesis And Deactivating Obesity Rebound*), contou com a participação de homens obesos e decorreu ao longo de 16 semanas. Os participantes foram distribuídos, de forma aleatória, pelo grupo de RC continua ou RC

intermitente. O estudo foi desenhado para que a restrição energética fosse igual em ambos os grupos. As conclusões foram que se verificou maior perda de peso e de gordura no grupo de RC intermitente.

Antoni e colaboradores (43) realizaram um estudo durante 10 semanas, com participantes saudáveis que tinham IMC entre 20 e 39 kg/m². Foi pedido aos intervenientes que atrasassem e antecipassem em 1,5 horas a sua primeira e última refeição, respetivamente. Deste modo, os participantes não tinham restrições relativamente à frequência das refeições ou energia calórica, desde que o fizessem dentro da janela horária solicitada. O resultado foi bastante positivo, já que se verificou redução das calorias diárias ingeridas, apesar de terem acesso *ad libitum* à comida, com reduções no tecido adiposo. Contudo, o peso não sofreu grandes variações. (43)

Num estudo muito recente publicado em 2021 por Schroder e colaboradores (44), avaliou-se o impacto de TRF (16 horas de jejum seguidas por 8 horas *ad libitum*) em mulheres obesas durante 3 meses. Verificou-se uma diminuição de 4kg no peso, para além da diminuição do IMC e do perímetro abdominal. (44)

5. Jejum intermitente na saúde

5.1 Jejum intermitente na diabetes *mellitus*

Em 2017, Arnason e colaboradores (45) abordaram os efeitos que o jejum intermitente (JI) poderia ter em marcadores de saúde naqueles que tinham diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2). Este estudo contou com participantes que tinham diagnóstico estabelecido de DMT2, estavam sob metformina e, em média, eram obesos (índice de massa corporal (IMC) 36,90 kg/m²). Este estudo observacional teve 3 fases: *baseline*, intervenção e *follow-up*. Cada fase tinha a duração de 2 semanas. Durante a fase de *baseline*, os participantes seguiram as suas dietas normais. Durante a fase da intervenção, o objetivo era que os participantes fizessem jejum durante 18 a 20 horas por dia, com ingestão de água, chá ou café (zero calorias) *ad libitum* durante o jejum. Quando não estavam em jejum, os participantes tinham liberdade para escolher o que pretendiam comer, sendo que eram encorajados a incluir 1/3 do prato com proteína, de modo a promover a saciedade. Durante a fase de *follow-up*, os participantes retomaram os seus hábitos alimentares normais. Deste modo, verificou-se que entre a fase 1 e a fase 3, em média, houve uma diminuição de peso de 1.12kg e da circunferência abdominal de 2.05cm. A pressão arterial sistólica também diminuiu em 1.5 mmHg. A proteína C reativa que, quando aumentada, pode fornecer informações sobre processos inflamatórios, diminuiu em 0.25 mg/L. A resistência à insulina medida pela *Homeostatic Model Assesment-Insulin Resistance* (HOMA-IR) também diminuiu em 0.35. Da fase 1 para a fase 2 verificou-se alterações na glicose em jejum (-6.10%) e pós-prandial (-1.10%). Em suma, os resultados deste estudo foram positivos, mostrando que o JI diário e de curta duração pode melhorar aspetos importantes como o peso corporal, a glicose em jejum e a variabilidade pós prandial. Deste modo, esta abordagem pode ser segura e tolerável naqueles que têm DMT2, excluindo os que têm motivos para o risco de hipoglicémia. (45)

Carter e colaboradores (46) realizaram uma investigação em que adultos com DMT2 foram divididos em dois grupos de forma aleatória. Um dos grupos teve restrição calórica (RC) intermitente, consumindo 500-600 kcal/dia em 2 dias não consecutivos da semana e alimentação normal nos restantes dias. Os elementos do outro grupo realizaram restrição calórica (RC) contínua ao longo dos 7 dias da semana, consumindo 1200-1500 kcal/dia. O estudo durou 12 meses. Os resultados mostraram que ambos os grupos tiveram reduções semelhantes na hemoglobina glicada (HbA1C), sendo que aqueles que fizeram RC intermitente registaram, em média, uma diminuição de 0.3% e os que fizeram RC contínua

uma diminuição, em média, de 0.5%. Posto isto, a RC intermitente pode ser uma alternativa eficaz na redução da hemoglobina glicada. (46)

Gabel e colaboradores (47) também compararam um dos regimes de JI - Alternate-day fasting (ADF) - com a RC contínua em participantes com resistência à insulina, ao longo de 12 meses. Aqueles que se encontravam no grupo de ADF consumiam 25% da energia necessária nos dias de jejum e 125% da energia necessária nos restantes. Os que se encontravam no grupo de RC consumiam 75% da energia necessária todos os dias. Havia ainda um grupo de controlo. Observou-se que o grupo de ADF teve maior redução nos níveis de insulina em jejum (-52%) e do HOMA-IR (-53%). Assim sendo, este estudo parece demonstrar que é possível que o ADF tenha vantagens superiores quando comparado com a RC em indivíduos resistentes à insulina. (47)

Che e colaboradores (48) realizaram um estudo para averiguar se *time-restricted feeding* (TRF) poderia ser benéfico em doentes obesos com DMT2. Deste modo, os participantes deste estudo foram distribuídos, de forma aleatória, pelo grupo de TRF ou pelo grupo de controlo. Os participantes do grupo de TRF comiam *ad libitum* entre as 8:00 e as 18:00, fazendo jejum entre as 18:00 e as 8:00, durante 12 semanas. As conclusões deste estudo foram que as 10 horas de restrição alimentar melhoravam a glicémia, tendo a HbA1c diminuído 1,54%. A resistência à insulina diminuiu (-0.51 ± 0.008) no grupo de TRF, sugerindo melhora na sensibilidade à insulina. Observou-se perda de peso no grupo de TRF (-2,98kg), diminuição da dose necessária de fármacos hipoglicemiantes e melhora da qualidade de vida. Este regime de TRF também pode oferecer benefícios cardiovasculares, já que também se verificou melhoria dos níveis de lípidos ateroscleróticos como triglicéridos (-0.23 ± 0.08 mmol/L), colesterol total (-0.32 ± 0.07 mmol/L) e colesterol LDL (-0.42 ± 0.13 mmol/L). (48)

O risco de hipoglicémia associado ao JI em indivíduos com DMT2 foi estudado por Corley e colaboradores (49). O objetivo era averiguar se o risco de hipoglicémia era maior quando se realizava uma dieta muito baixa em calorias durante 2 dias consecutivos, em comparação com 2 dias não consecutivos. Os participantes tinham IMC compreendido entre os 30 e 45 kg/m², DMT2 tratado com metformina e/ou medicação hipoglicémica (não discriminada no estudo) e a concentração da Hb1Ac compreendia os 6,7 e os 10%. Durante 2 dias da semana, os participantes tinham uma dieta que variava entre os 2092 e os 2510 kJ, sendo que um grupo fazia estes dois dias de forma não consecutiva e outro fazia de forma consecutiva. O estudo durou 12 semanas. Os resultados foram que não havia diferenças significativas entre os dois grupos, sendo que ambos viram o risco de hipoglicémia

umentar. Contudo, com redução da medicação e educação, os eventos de hipoglicemia diminuíram. Assim sendo, talvez este regime possa ter vantagens, até porque também se verificou melhora no peso, HbA_{1c}, glicose em jejum e qualidade de vida em ambos os grupos. (49)

Contudo, estes achados positivos estão associados a doentes com diagnóstico estabelecido de DM2. Deste modo, coloca-se a hipótese de o JI ter impacto na prevenção da doença, alterando os fatores de risco associados a esta.

Sutton e colaboradores (50) fizeram a primeira investigação para perceber se o JI poderia ter efeitos positivos na saúde mesmo que não houvesse perda de peso. Para isso dividiram aleatoriamente homens pré-diabéticos em dois grupos. Um dos grupos realizava TRF, com um período de alimentação de 6 horas e jantar antes das 15:00. O segundo grupo era o de controlo, que podia alimentar-se ao longo de 12 horas. Ambos os grupos foram alimentados com comida suficiente para manter o peso. Este estudo durou 5 semanas. Verificou-se que o grupo que se encontrava em TRF melhorava a sensibilidade à insulina e a resposta das células β , apesar de não haver perda de peso. Deste modo, as vantagens do JI parecem ir para além da perda de peso. (50)

Harvie e colaboradores (51) avaliaram o efeito da RC intermitente e restrição de hidratos de carbono em comparação com RC diária. Para isso, contaram com a participação de mulheres com excesso de peso ou obesas (média de IMC de 29,6kg/m²). Neste estudo havia 3 grupos: 2 regimes de RC intermitente e 1 de RC diária. Todos os grupos tinham restrição energética de 25%. O grupo de RC diária consumia aproximadamente 6000 kJ por dia ao longo dos 7 dias da semana. Os grupos RC intermitente consumia 2500 a 2700 kJ por dia durante 2 dias da semana, com restrição dos hidratos de carbono a menos de 40g nesses 2 dias, sendo que um dos grupos de RC intermitente consumia proteína e gordura *ad libitum*. Neste estudo, verificou-se diminuição da resistência à insulina tanto no grupo de restrição calórica intermitente normal (-0.34) como no grupo de restrição calórica intermitente que consumia proteína e gordura *ad libitum* (-0.38). Assim sendo, a restrição calórica (RC) intermitente pode ser melhor quando comparado com RC diária no que diz respeito à melhora da sensibilidade à insulina. (51)

5.2 Jejum intermitente nas doenças cardiovasculares

Espera-se que, quando existe perda de peso, haja também melhoria dos fatores de risco para a doença cardiovascular. Deste modo, há vários estudos que avaliam as alterações nos fatores de risco cardiovasculares quando se propõe avaliar o impacto do JI na perda de peso em indivíduos obesos ou com excesso de peso.

No estudo realizado em 2009 por Varady e colaboradores (33) em indivíduos obesos que realizaram o regime de *Alternate Day-Modified Fasting* (ADMF), verificou-se uma diminuição do colesterol total (de $21 \pm 4\%$), do colesterol LDL (de $25 \pm 10\%$) e da concentração de triacilgliceróis (de $32 \pm 6\%$). Também se verificou uma diminuição da pressão arterial sistólica (de 124 ± 5 para 116 ± 3 mmHg). Deste modo, estes achados vão de encontro à ideia que a ADMF pode ser um regime importante para ajudar obesos a diminuir o risco cardiovascular, para além de também poder ser útil na perda de peso. (33)

No estudo de Harvie e colaboradores (38) comparou-se a RC intermitente com a RC contínua em participantes com excesso de peso ou obesos. Deste modo, ao fim de 6 meses, o grupo de RC intermitente registou uma redução na leptina (28.5 ng/ml para 17.0 ng/ml), no colesterol total (5.1 mmol/L para 4.8 mmol/L) e no colesterol LDL (3.1 mmol/L para 2.8 mmol/L), nos triglicéridos (1.2 mmol/L para 1.0 mmol/L) e na pressão arterial (a sistólica reduziu-se de 115.2 mmHg para 111.5 mmHg e a diastólica de 76.7 mmHg para 72.4 mmHg). Os resultados encontrados no grupo de RC contínua foram muito semelhantes. Assim sendo, a RC intermitente, tal como a RC diária, também tem a capacidade de reduzir os fatores de risco para doenças cardiovasculares. (38) No estudo de Sundfor e colaboradores (39), onde também se comparava RC intermitente com RC diária, os resultados encontrados foram equivalentes aos mencionados. Neste estudo, ao fim de 12 meses, observaram-se melhorias positivas na pressão arterial sistólica (-1.9 mmHg) e diastólica (-3.0 mmHg), triglicéridos (-0.31 mmol/L) e colesterol HDL (0.13 mmol/L), no grupo de RC intermitente. Mais uma vez, não se registaram diferenças significativas entre os dois grupos. (39)

No estudo realizado por Gabel e colaboradores (41), onde se avaliou o impacto de TRF em obesos, verificou-se diminuição da pressão arterial sistólica (-7 ± 2 mmHg). (41)

Posto isto, o JI parece ter a capacidade de reduzir fatores de risco para doença cardiovascular, especialmente os que envolvem os lípidos, pelo menos em indivíduos obesos que percam peso. Contudo, quando se combina alguma variante de JI, nomeadamente ADF, com exercício físico durante 12 semanas, os resultados cardiovasculares são otimizados e as

vantagens são superiores do que quando apenas se faz uma das intervenções em separado. (52)

Deste modo, a questão que se impõe é se estas alterações vantajosas também aparecem em indivíduos que não são obesos ou têm excesso de peso ou onde a perda de peso não é o propósito a ser avaliado no estudo.

Em 2005, Heilbronn e colaboradores (53) propuseram-se a estudar o impacto que ADF teria em indivíduos não obesos, incluindo homens e mulheres. Neste estudo, verificou-se diminuição significativa dos níveis de triacilgliceróis, mas apenas nos homens. (53)

Posteriormente, em 2013, Varady e colaboradores (34) propuseram-se estudar o impacto de ADF em indivíduos não obesos, incluindo pessoas com excesso de peso e peso normal. Verificou-se que o regime de ADF provocou algumas alterações positivas em fatores de risco para doença coronária. Deste modo, verificou-se diminuição das concentrações de triacilgliceróis ($20 \pm 8\%$), aumento do tamanho das partículas de LDL ($4 \pm 1 \text{ \AA}$), diminuição da Proteína C Reativa ($13 \pm 7\%$) e leptina ($40 \pm 7\%$), assim como aumento da adiponectina no plasma ($6 \pm 10\%$). Estes achados parecem sugerir que ADF pode ser uma medida importante no que toca a proteção cardíaca em indivíduos com peso normal e excesso de peso. (34)

Por tudo isto, é possível que o JI possa desempenhar um papel importante na prevenção primária de doenças cardiovasculares e ter um grande impacto na saúde da população. Contudo, seria interessante tentar perceber se também pode ter algum papel na prevenção secundária.

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

6. Grau de evidência

Em jeito de conclusão, e de modo a integrar o capítulo 4 (jejum intermitente na perda de peso) e 5 (jejum intermitente na saúde), parece oportuno mencionar uma recente e interessante revisão geral de meta-análises, realizada por Patikorn e colaboradores (54). O objetivo desta *umbrella review* era classificar o grau de evidência das meta-análises de ensaios clínicos randomizados que avaliaram as associações do jejum intermitente (JI) com *outcomes* na saúde relacionados com a obesidade. Foram utilizadas 11 meta-análises, o que correspondia a 130 ensaios clínicos randomizados. Aqui, foram encontradas 104 associações dos diferentes tipos de JI. Houve 28 associações estaticamente significativas que mostraram os benefícios do JI. Estes eram notórios no peso corporal (nomeadamente no índice de massa corporal e massa gorda), passando pelos fatores de risco cardiovascular (colesterol LDL, colesterol total, triglicéridos e pressão arterial), sem esquecer as melhorias em parâmetros relacionados com a diabetes *mellitus* (glicose plasmática e insulina em jejum e HOMA-IR). No que diz respeito ao peso, a *alternate-day modified fasting* (ADMF) foi a variante de JI mais associada a perda de peso estatisticamente significativa em indivíduos com excesso de peso ou obesos.

Deste modo, esta revisão concluiu que as associações benéficas encontradas no peso e na saúde e que estão associadas ao JI eram suportadas por evidência de qualidade moderada a elevada. Assim sendo, tudo isto parece sustentar o papel importante que o JI pode ter. (54)

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

7. Jejum Intermitente na prática clínica

Uma vez que o jejum intermitente (JI) é algo ainda recente, muitos médicos não têm a formação necessária para prescrever JI de uma forma individualizada e especializada.

Deste modo, esta formação poderia iniciar-se nos estudantes de medicina. Estes poderiam aprender sobre os benefícios que o JI acarreta para o corpo e como pode ter um papel importante em algumas doenças, como já foi anteriormente enumerado. Assim sendo, no futuro, saberiam como melhor aconselhar os doentes e prescrever JI corretamente. (18)

Contudo, no recente artigo de revisão que de Cabo e Mattson (18) realizaram para o *The New England Journal Of Medicine*, estes propõe duas estratégias para que os médicos possam aconselhar os seus utentes.

Primeiramente, os médicos podem aconselhar que os seus doentes aumentem gradualmente a janela noturna, adiando ao máximo a hora em que tomam o pequeno almoço e jantando cada vez mais cedo. Assim, ao fim de alguns meses, é expectável que façam um jejum diário de 16 a 18 horas. (18)

Para além disso, os médicos também podem aconselhar a uma redução da ingestão das calorias em determinados dias da semana. Assim, no primeiro mês, os doentes podem restringir a alimentação a 1000 calorias durante um dia por semana. No segundo mês, restringem a alimentação a 1000 calorias em dois dias por semana. No terceiro mês avançam para uma restrição de 750 calorias durante dois dias por semana, chegando ao objetivo expectável no quarto mês, com restrição a 500 calorias em dois dias da semana. (18)

Ao longo dos primeiros meses é fundamental que os utentes sejam acompanhados, com monitorização frequente do peso corporal, glicose, corpos cetónicos e eletrólitos. (18)

Em suma, esta abordagem permite que o JI seja mais exequível para os doentes e que haja menos riscos associados.

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

8. Conclusões

Após a análise de todos os artigos mencionados, pode concluir-se que o jejum intermitente (JI) parece ser eficaz na perda de peso, tendo impacto positivo em indivíduos obesos, com excesso de peso e peso normal. As alterações positivas também são visíveis na perda de massa gorda e, em alguns estudos, na manutenção da massa magra. De salientar que as diferentes variantes do jejum intermitente parecem ser eficazes na perda de peso, embora se assuma a possibilidade de *alternate-day modified fasting* (ADMF) ser a variante mais associada a perda de peso estatisticamente significativa em indivíduos com excesso de peso ou obesos. Apesar de alguns estudos não demonstrarem vantagens superiores àquelas que existem na restrição calórica contínua, o jejum intermitente pode ser uma forma eficaz para aqueles que têm dificuldade em restringir diariamente a sua alimentação e considerem mais exequível fazer esta restrição durante certos períodos do dia ou da semana.

A perda de peso está, muitas vezes, associada a vantagens significativas para a saúde. Por isso mesmo, em muitos dos estudos em que se pretendia avaliar o impacto do jejum intermitente no peso, também se avaliava o seu impacto em fatores implícitos na saúde, nomeadamente na diabetes *mellitus* e nas doenças cardiovasculares.

Assim sendo, no que toca à diabetes *mellitus*, verificou-se que o jejum intermitente pode diminuir a resistência à insulina, diminuir a glicose em jejum e pós-prandial, diminuir a hemoglobina glicada e diminuir a dose necessária de fármacos hipoglicemiantes naqueles que têm diagnóstico estabelecido. Contudo, em alguns estudos é difícil perceber se estas vantagens se devam ao JI ou à perda de peso que este acarreta.

No que diz respeito aos fatores de risco cardiovasculares, os achados também foram positivos. Verificou-se melhoria do perfil lipídico (com diminuição do colesterol e triglicéridos) e alteração de outros fatores de risco para o desenvolvimento de doença, como diminuição da pressão arterial, tanto sistólica como diastólica. Mais uma vez, por vezes fica a dúvida se estas vantagens estão associadas ao JI ou à perda de gordura.

Contudo, estes impactos significativos na saúde não acontecem apenas em indivíduos obesos. No que toca às doenças cardiovasculares, os impactos positivos do jejum intermitente também se estendem a indivíduos com peso normal ou excesso de peso, sendo uma forma de diminuir o risco de desenvolver doença cardiovascular. O jejum intermitente

também parece ser vantajoso para aqueles que ainda não têm diagnóstico estabelecido de diabetes, mas estão em risco de vir a desenvolver, mesmo que não haja perda de peso.

Porém, existem desvantagens. Uma delas é que, apesar da leitura atenta e do critério abrangente de seleção, os estudos são ainda escassos, com amostras muito pequenas e de curta duração. Assim sendo, é necessário aprofundar o conhecimento nesta área e abordar o impacto do jejum a longo prazo e com amostras maiores. De acrescentar, que também é importante diferenciar se o impacto positivo que o JI parece ter na saúde está ou não associado à perda de peso.

Para além disto, fica a dúvida se as vantagens se devem ao horário em que o jejum é praticado ou à diminuição das calorias ingeridas. Isto acontece pois, na grande maioria dos estudos, não há controlo da ingestão calórica total e, por isso, levanta-se a questão se as vantagens do JI se devem ao tempo aumentado de jejum e às alterações metabólicas que este acarreta ou se se deve à restrição calórica que o jejum pode tornar mais praticável.

Seria vantajoso averiguar se o maior número de horas em jejum se traduz num maior número de benefícios. Por aquilo que foi descrito nesta dissertação, é possível que não haja vantagens. Foi descrito, anteriormente, que grande parte das vantagens do JI se devem ao *shift* metabólico e, conseqüentemente, à formação dos corpos cetónicos. Estes apenas precisam de 8 a 12 horas de jejum para se começarem a formar e atingem o pico entre as 16 e as 24 horas. Para além disso, também se concluiu que havia vantagens para o corpo sempre que este entrava em cetose, mesmo que não houvesse restrição calórica associada. Deste modo, as vantagens são evidentes, sem ser necessário aumentar o número de horas em jejum para aumentar a restrição calórica. De acrescentar ainda que também é importante averiguar o papel que as hormonas orexígenas e anorexígenas podem ter no jejum e, conseqüentemente, no mecanismo de perda e manutenção do peso.

Caso se verifique a utilidade do JI, e se conclua que pode ser uma ferramenta benéfica não só para a perda de peso como para a saúde, seria importante formar os médicos e nutricionistas nesta área que implica conhecimentos de metabolismo, bioquímica, nutrição e medicina. Destes, os médicos dos cuidados de saúde primários seriam dos maiores beneficiários, por serem aqueles a quem, provavelmente, os utentes interrogam sobre as vantagens e desvantagens desta abordagem.

Infelizmente, os dados ainda são escassos e não é possível determinar qual a melhor variante de jejum para cada utente. Contudo, associar jejum com restrição calórica parece ser a melhor abordagem.

Em suma, o jejum intermitente tem impactos positivos não só na perda de peso, mas principalmente na saúde. Os benefícios do JI devem-se, principalmente, à restrição calórica que pode provocar e ao alargamento do intervalo sem ingestão alimentar, o que provoca o *shift* metabólico e a cetose. Para além disto, também pode ter um papel importante no ritmo circadiano e na microbiota. Apesar de nem sempre se revelar superior à restrição calórica contínua no que toca à perda de peso, o jejum intermitente pode ser utilizado como alternativa eficaz.

Assim, e para responder à questão desta monografia, o jejum tem mais interesse para a saúde, por todas as vantagens enumeradas ao longo desta dissertação.

Jejum intermitente: terá mais interesse para a perda de peso ou para a saúde?

9. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 29]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):898–918.
3. Harvie M, Howell A. Potential Benefits and Harms of Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Amongst Obese, Overweight and Normal Weight Subjects—A Narrative Review of Human and Animal Evidence. *Behav Sci*. 2017 Jan 19;7(4):4.
4. Galani C, Schneider H. Prevention and treatment of obesity with lifestyle interventions: review and meta-analysis. *Int J Public Health*. 2007 Dec;52(6):348–59.
5. Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. Time-Restricted Feeding Is a Preventative and Therapeutic Intervention against Diverse Nutritional Challenges. *Cell Metab*. 2014 Dec;20(6):991–1005.
6. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001 Nov 1;74(5):579–84.
7. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes*. 2015 Aug;39(8):1188–96.
8. Dulloo AG, Montani J-P. Pathways from dieting to weight regain, to obesity and to the metabolic syndrome: an overview: Dieting and cardiometabolic risks. *Obes Rev*. 2015 Feb;16:1–6.
9. MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, Sherk VD, Jackman MR. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obes Rev*. 2015 Feb;16(S1):45–54.
10. McCracken AW, Adams G, Hartshorne L, Tatar M, Simons MJP. The hidden costs of dietary restriction: Implications for its evolutionary and mechanistic origins. *Sci Adv*. 2020;13.

11. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBIC Database Syst Rev Implement Rep.* 2018 Feb;16(2):507–47.
12. Cho Y, Hong N, Kim K, Cho S, Lee M, Lee Y, et al. The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019 Oct 9;8(10):1645.
13. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting: Flipping the Metabolic Switch. *Obesity.* 2018 Feb;26(2):254–68.
14. de Groot S, Pijl H, van der Hoeven JJM, Kroep JR. Effects of short-term fasting on cancer treatment. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019 Dec;38(1):209.
15. Halpern B, Mendes TB. Intermittent fasting for obesity and related disorders: unveiling myths, facts, and presumptions. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 Jan 18 [cited 2021 Nov 19]; Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972021005001204&lng=en&nrm=iso
16. Thom G, Lean M. Is There an Optimal Diet for Weight Management and Metabolic Health? *Gastroenterology.* 2017 May;152(7):1739–51.
17. Hoddy KK, Marlatt KL, Çetinkaya H, Ravussin E. Intermittent Fasting and Metabolic Health: From Religious Fast to Time-Restricted Feeding. *Obesity* [Internet]. 2020 Jul [cited 2022 Mar 3];28(S1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.22829>
18. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2019 Dec 26;381(26):2541–51.
19. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr.* 2017 Aug 21;37(1):371–93.
20. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev.* 2015 Oct;73(10):661–74.
21. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, et al.

- Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet*. 2015 Aug;115(8):1203–12.
22. Kaczmarek JL, Thompson SV, Holscher HD. Complex interactions of circadian rhythms, eating behaviors, and the gastrointestinal microbiota and their potential impact on health. *Nutr Rev*. 2017 Sep 1;75(9):673–82.
 23. Gudden J, Arias Vasquez A, Bloemendaal M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. *Nutrients*. 2021 Sep 10;13(9):3166.
 24. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Feb;19(2):81–94.
 25. Mindikoglu AL, Abdulsada MM, Jain A, Choi JM, Jalal PK, Devaraj S, et al. Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system and cognitive function in healthy subjects. *J Proteomics*. 2020 Apr;217:103645.
 26. Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, de Cabo R. A time to fast. *Science*. 2018 Nov 16;362(6416):770–5.
 27. Antunes F, Erustes A, Costa A, Nascimento A, Bincoletto C, Ureshino R, et al. Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy? *Clinics [Internet]*. 2018 Dec 1 [cited 2021 Sep 19];73(Suppl 1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6257056/?report=classic>
 28. Hannan MdA, Rahman MdA, Rahman MS, Sohag AAM, Dash R, Hossain KS, et al. Intermittent fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: Crosstalk among calorie restriction, autophagy and immune response. *Immunol Lett*. 2020 Oct;226:38–45.
 29. Longo VD, Antebi A, Bartke A, Barzilai N, Brown-Borg HM, Caruso C, et al. Interventions to Slow Aging in Humans: Are We Ready? *Aging Cell*. 2015 Aug;14(4):497–510.
 30. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaerberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*. 2013 Jan 17;493(7432):338–45.
 31. Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrabe H, Hölz G, Kuhn C, Lischka E, et al.

- Fasting Therapy - an Expert Panel Update of the 2002 Consensus Guidelines. *Forsch Komplementärmedizin Res Complement Med.* 2013;20(6):434–43.
32. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Liczner G, et al. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders—An Overview. *Nutrients.* 2019 Mar 20;11(3):673.
 33. 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 Nov 1;90(5):1138–43.
 34. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2013 Dec;12(1):146.
 35. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. *Metabolism.* 2013 Jan;62(1):137–43.
 36. 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 Jul 1;177(7):930.
 37. Williams KV, Mullen ML, Kelley DE, Wing RR. The Effect of Short Periods of Caloric Restriction on Weight Loss and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1998 Jan 1;21(1):2–8.
 38. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes.* 2011 May;35(5):714–27.
 39. Sundfør TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 Jul;28(7):698–706.
 40. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body

- composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med.* 2016 Dec;14(1):290.
41. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, Song J, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Healthy Aging.* 2018 Jun 15;4(4):345–53.
 42. Byrne NM, Sainsbury A, King NA, Hills AP, Wood RE. Intermittent energy restriction improves weight loss efficiency in obese men: the MATADOR study. *Int J Obes.* 2018 Feb;42(2):129–38.
 43. Antoni R, Robertson TM, Robertson MD, Johnston JD. A pilot feasibility study exploring the effects of a moderate time-restricted feeding intervention on energy intake, adiposity and metabolic physiology in free-living human subjects. *J Nutr Sci.* 2018;7:e22.
 44. Schroder JD, Falqueto H, Mânica A, Zanini D, de Oliveira T, de Sá CA, et al. Effects of time-restricted feeding in weight loss, metabolic syndrome and cardiovascular risk in obese women. *J Transl Med.* 2021 Dec;19(1):3.
 45. Arnason TG, Bowen MW, Mansell KD. Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World J Diabetes.* 2017;8(4):154.
 46. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Netw Open.* 2018 Jul 20;1(3):e180756.
 47. Gabel K, Kroeger CM, Trepanowski JF, Hoddy KK, Cienfuegos S, Kalam F, et al. Differential Effects of Alternate-Day Fasting Versus Daily Calorie Restriction on Insulin Resistance. *Obesity.* 2019 Jul 22;oby.22564.
 48. Che T, Yan C, Tian D, Zhang X, Liu X, Wu Z. Time-restricted feeding improves blood glucose and insulin sensitivity in overweight patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Nutr Metab.* 2021 Dec;18(1):88.
 49. Corley BT, Carroll RW, Hall RM, Weatherall M, Parry-Strong A, Krebs JD. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2018 May;35(5):588–94.
 50. 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 Jun;27(6):1212-1221.e3.

51. 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 Oct 28;110(8):1534–47.
52. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans: Alternate Day Fasting and Exercise for Weight Loss. *Obesity.* 2013 Jul;21(7):1370–9.
53. 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 Jan 1;81(1):69–73.
54. Patikorn C, Roubal K, Veettil SK, Chandran V, Pham T, Lee YY, et al. Intermittent Fasting and Obesity-Related Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open.* 2021 Dec 17;4(12):e2139558.