

Relação dos mecanismos de adaptação, sobrevivência e regulação metabólica em situações de restrição calórica ou jejum com as manifestações clínicas positivas em adultos

Relationship between mechanisms of adaptation, survival and metabolic regulation in situations of caloric restriction or fasting with positive clinical manifestations in adults

Letícia Gomes Costa

Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT.
<https://orcid.org/0000-0002-0396-8266>

Lídia Pitaluga Pereira

Universidade de Cuiabá – UNIC.
<https://orcid.org/0000-0001-6433-2213>

Vivian Cristiane Hartmann Porto

Faculdade do Pantanal de Cáceres- MT - FAPAN.
<https://orcid.org/0009-0003-6329-8588>

Waneska Pinto Mota

Professora do curso de medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.
<https://orcid.org/0000-0002-0959-4699>

Márcio Garcia Barroso

Professor nos Cursos de Medicina e Enfermagem da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade do Estado de Mato Grosso.
<https://orcid.org/0000-0001-9705-9970>

E-mail: Letícia Gomes Costa - leticiagomes29@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Relacionar os mecanismos de adaptação metabólica, induzidos pelo jejum e restrição calórica com as manifestações clínicas positivas em adultos.

Método: Realizou-se pesquisa bibliográfica por meio das seguintes bases de dados eletrônica: LILACS; SciELO; MEDLINE e PUBMED, sendo utilizados os descritores: jejum, restrição calórica e metabolismo, na língua inglesa e portuguesa. Foram incluídos os artigos que fizeram a relação entre as alterações metabólicas decorrentes do jejum e da restrição calórica com as manifestações clínicas com enfoque em humanos. **Resultados:** Os dados levantados sugerem que tanto a restrição calórica quanto o jejum possuem efeitos positivos que promovem melhorias nas condições de saúde através de alterações metabólicas que se manifestam clinicamente produzindo melhorias no perfil lipídico, insulínico, reduzindo marcadores inflamatórios, prevenindo e controlando doenças crônicas não transmissíveis, como as cardiovasculares, diabetes, cânceres e obesidade, além de promover o aumento da longevidade. **Conclusão:** Os efeitos do jejum e da restrição calórica mostram-se efetivos na melhora de vários fatores metabólicos e hormonais que estão relacionados à ocorrência de patologias. Há a necessidade de

estudos a longo prazo em humanos para que tal estratégia seja utilizada de maneira segura no tratamento e prevenção de enfermidades.

Palavras-chave: Jejum. Restrição calórica. Metabolismo.

Abstract

Objective: To relate the mechanisms of metabolic adaptation, induced by fasting and caloric restriction, with positive clinical manifestations in adults. **Method:** Bibliographic research was carried out using the following electronic database: LILACS; SciELO; MEDLINE and PUBMED, using the keywords fasting, calorie restriction and metabolism, in English and Portuguese. Articles that included the relationship between metabolic changes resulting from fasting and caloric restriction with clinical manifestations focusing on humans were included. **Results:** The data collected suggest that both caloric restriction and fasting have positive effects that promote improvements in health conditions through metabolic changes that are manifested clinically, producing improvements in the lipid and insulin profile, reducing inflammatory markers, preventing and controlling chronic diseases, such as cardiovascular diseases, diabetes, cancer and obesity, in addition to promoting increased longevity. **Conclusion:** The effects of fasting and caloric restriction are effective in the improvement of several metabolic and hormonal factors that are related to the occurrence of pathologies. It is still necessary to carry out long-term studies in humans to assure that this strategy can be used safely in the treatment and prevention of diseases.

Keywords: Fasting. Caloric restriction. Metabolism.

INTRODUÇÃO

O metabolismo refere-se a uma atividade celular altamente coordenada, em que sistemas multienzimáticos trabalham com o objetivo de obter energia a partir da degradação dos nutrientes em moléculas com características próprias de cada célula, bem como sintetizando e degradando biomoléculas necessárias para as funções celulares especializadas. Em suma, são todas as transformações químicas que ocorrem em uma célula ou em um organismo através de reações catalisadas por enzimas que constituem as vias metabólicas¹. Existem quatro vias individuais envolvidas no metabolismo energético: glicólise-gliconeogênese; síntese dos ácidos graxos e β -oxidação; síntese e degradação de glicogênio e ciclo de Krebs^{1,2}.

As vias metabólicas são direcionadas para atenderem as necessidades celulares, para isso, são enviados sinais regulatórios que incluem neurotransmissores e hormônios, ou seja, a sinalização entre as células para integração do metabolismo é coordenada pelo sistema neuroendócrino³.

O fígado exerce uma função central de processamento e distribuição no metabolismo, tal fato é observado durante o jejum (JJ), pois nesta condição, o metabolismo é alterado para prover a glicose, principal combustível para o cérebro. Sendo assim, após algumas horas sem alimento, este órgão torna-se a principal fonte de glicose para o encéfalo. O glicogênio hepático é degradado, e sofre conversões até ser liberado na corrente sanguínea. O fígado usa os ácidos graxos como seu combustível principal, e o excesso de acetil coenzima A (acetil-CoA) é convertido em corpos cetônicos que são exportados para outros tecidos; quando há deficiência de fornecimento de glicose o encéfalo é particularmente dependente dos corpos cetônicos¹.

O JJ é alcançado através da ingestão mínima ou não ingestão de alimentos e bebidas calóricas, por períodos que normalmente variam de 12 horas a 3 semanas⁴. Difere da restrição calórica (RC), pois nesta, a ingestão calórica diária é reduzida cronicamente em 20 – 40% mantendo-se a frequência das refeições⁴, apesar da ingestão calórica ser reduzida, não ocorre a desnutrição⁵.

Uma das consequências do JJ é a cetogênese⁶, que promove alterações significativas em vias metabólicas e processos celulares tais como resistência ao estresse, lipólise e autofagia, podendo ter aplicações clínicas tão eficientes quanto a dos medicamentos⁴.

Após alguns dias de JJ ou consumo drasticamente reduzido de carboidratos (abaixo de 50g/dia), as reservas de glicose tornam-se insuficientes tanto para a oxidação normal da gordura através do suprimento de oxaloacetato no ciclo de Krebs quanto para o suprimento de glicose para o sistema nervoso central (SNC). Quando ocorre escassez de carboidratos na dieta, o nível reduzido de insulina resultante leva a uma redução na lipogênese e no acúmulo de gordura⁷.

Após 3 a 4 dias sem o consumo de carboidratos, o SNC encontra fontes alternativas de energia, tal fonte é derivada da superprodução da acetil-CoA⁷. Quando esta se acumula, a tiolase catalisa a condensação de duas moléculas de acetil-CoA em cetoacetil-CoA, o composto que origina três corpos cetônicos¹. Essa condição observada no jejum prolongado leva à produção anormal de corpos cetônicos, em um processo chamado cetogênese que ocorre na matriz das mitocôndrias do fígado^{3,7}.

O processo que promove ao aumento dos corpos cetônicos, leva a um metabolismo degradativo, podendo desencadear problemas de saúde⁸, por outro lado, tais alterações metabólicas decorrentes do JJ e RR, quando induzidas com fins terapêuticos, levam a manifestações clínicas positivas tais como: aumento da

longevidade, redução de peso e diminuição da ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT)^{4,5,9,10}.

O presente estudo teve como objetivo relacionar os mecanismos de adaptação metabólica, induzidos pelo jejum e RC com as manifestações clínicas positivas em adultos.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica em bases de dados eletrônicas científica, através de descritores referentes a manifestações clínicas positivas decorrentes da restrição calórica ou jejum. O levantamento de dados realizou-se no período de 10 de dezembro de 2019 a 10 de fevereiro de 2020. Foram incluídos os artigos publicados no período de 2009 a 2019.

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio das seguintes bases de dados eletrônica: 1. Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS; 2. *Scientific Electronic Library Online* – SciELO; 3. *Medical Literature Analysis and Retrieved System* – MEDLINE; 4. *US National Library of Medicine* PUBMED. A literatura cinzenta foi considerada através de buscas pessoais nas bibliotecas.

Foram selecionados os artigos publicados em português, espanhol e inglês. Como estratégia de busca utilizou-se os operadores booleanos de pesquisa: “and”, “or”, “and not”. Os campos utilizados para a pesquisa foram: título, resumo e assunto. Para literatura nacional foram utilizados os DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), e para a internacional os MeSH (*Medical Subject Headings*). Os descritores utilizados, respectivamente, foram: DeCS: jejum, restrição calórica, metabolismo; MeSH: *fasting, caloric restriction, metabolism*.

Os termos utilizados para pesquisa foram:

- “Restrição calórica rigorosa” OR “jejum absoluto” / “*strict caloric restriction*” OR “*absolut fasting*”
- “Restrição calórica rigorosa” OR “jejum absoluto” AND “metabolismo” / “*strict caloric restriction*” OR “*absolut fasting*” AND “*metabolism*”
- “Restrição calórica” AND “metabolismo” / “*caloric restriction*” AND “*metabolism*”
- “Restrição calórica” AND “adaptações metabólicas” / “*caloric restriction*” AND “*metabolic adaptations*”
- “Jejum absoluto” AND “adaptações metabólicas” / “*absolute fasting*” AND “*metabolic adaptations*”

- “Jejum absoluto” AND “metabolismo” / “absolute fasting” AND “metabolism”
- Restrição calórica / *caloric restriction*
- Jejum absoluto / *Absolute fasting*
- “Jejum intermitente” AND “metabolism” / “intermittent fasting” AND “metabolismo”.

Foram incluídos os artigos que fizeram a relação entre as alterações metabólicas decorrentes do JJ e da RC com as manifestações clínicas com enfoque em adultos humanos, e foram excluídos os artigos que associavam o JJ e RC às atividades físicas, aqueles que associavam somente à perda de peso, os que abordavam somente os efeitos do JJ e RC em animais, bem como aqueles que falavam sobre os medicamentos miméticos da RC.

Para interpretação dos artigos encontrados, foram analisadas as manifestações clínicas decorrentes do JJ e RC, por meio de um quadro contendo: autor (s), ano da publicação, base de dados onde foi encontrado, título do artigo, objetivo do estudo e manifestações clínicas.

RESULTADO

Dos 86 artigos encontrados nas bases de dados pesquisadas, 13 foram selecionados para serem analisados no presente artigo, sendo 02 referentes a base de dados SCIELO, 01 da MEDLINE e 10 da base de dados da PUBMED. Quanto ao ano de publicação, dois artigos foram publicados no ano de 2009, dois no ano de 2013, um no ano de 2014, cinco artigos no ano de 2017, um artigo no ano de 2018 e dois no ano de 2019.

Os estudos encontrados referentes ao JJ e à RC, abrangem mudanças metabólicas em animais e humanos. Seis artigos abordam somente a RC, seis abordam o JJ e 1 (um) aborda tanto a RC quanto o JJ. Dois artigos fazem abordagem sobre os efeitos do jejum ou RC na longevidade e sistema endócrino-metabólico, enquanto os outros onze artigos abordam aspectos gerais relacionados ao metabolismo. Um artigo é de revisão sistemática e metanálise em humanos durante período de jejum religioso, e dois estudos de coorte prospectiva e randomizado, sendo um deles aplicado em adultos com diabetes tipo 1 e o outro aplicado em adultos saudáveis não obesos.

No quadro 01 são apresentados os artigos sobre manifestações clínicas decorrentes da restrição calórica e jejum, publicados no período de 2009 a 2019.

Quadro 1 - Estudos sobre manifestações clínicas decorrentes da restrição calórica e jejum, publicados no período de 2009 a 2019

Autor (es)/ ano	Base de dados	Título	Objetivo	Manifestações clínicas
Genaro PS, et al., 2009.	SCIELO	O efeito da restrição calórica na longevidade.	Revisar a literatura que visa elucidar as principais evidências dos efeitos da RC sobre a longevidade do ponto de vista endócrino-metabólico.	A redução de 20% a 30% de calorias na dieta parece diminuir o risco de desenvolvimento de DCNT; no entanto, mais estudos são necessários.
Redman LM, Ravussin E., 2009.	PUBMED	Alterações endócrinas em resposta a restrição calórica em humanos	Esta revisão enfoca pesquisas envolvendo RC em humanos e o resultado das mudanças observadas nos sistemas endócrino e neuroendócrino	A RC em animais instiga alterações hormonais, incluindo diminuição da insulina, DHEA-S, T3 e GH. É provável que as mudanças no sistema endócrino tenham um papel importante na longevidade. São necessários estudos de longo prazo para caracterizar adequadamente qualquer alteração endócrina relacionada à RC em humanos e para determinar se as alterações da idade associada ao sistema endócrino são atenuadas ou atrasadas com a RC
Azevedo FR., Ikeoka D., Caramelli B., 2013.	SCIELO	Efeitos do jejum intermitente (JI) no metabolismo em humanos.	Analisar os dados existentes na literatura sobre o impacto do JI em diferentes aspectos do metabolismo.	O JI tem mostrado impactos positivos na saúde cardiovascular. No entanto, os estudos discutidos no presente artigo, foram conduzidos em populações pequenas, em indivíduos saudáveis, e por períodos pequenos, o que limita a força dos resultados encontrados.
Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA, 2013.	PUBMED	Além da perda de peso: revisão dos usos terapêuticos de dietas com teor muito baixo de carboidratos (cetogênicas).	Revisar a literatura e olhar para todas as áreas onde a dieta cetogênica tem proposto uma utilidade potencial, com uma breve discussão das evidências.	Dietas cetogênicas são importantes para o controle do peso, possuem ação terapêutica ampla, em casos de câncer, doenças neurológicas, na síndrome do ovário policístico e diabetes tipo 2. Seu mecanismo de ação ainda não é completamente conhecido.
Longo VD, Mattson MP, 2014.	PUBMED	Jejum: mecanismos moleculares e aplicações clínicas.	Revisar os efeitos de diferentes formas de jejum.	Em humanos, o jejum periódico ajuda a reduzir a obesidade, hipertensão, asma e artrites reumatoide.
Haase M, Kahle M, Janert M, Meier JJ, 2017.	PUBMED	Testes de taxa basal (jejum de 24 horas) realizados em indivíduos diabéticos tipo 1 em jejum absoluto ou com lanches contendo quantidades desprezíveis de carboidratos resultam em perfis de glicose semelhantes: um estudo prospectivo controlado randomizado	Comparar prospectivamente a oferta de lanches com quantidades desprezíveis de carboidratos <i>versus</i> jejum absoluto em adultos com diabetes tipo 1.	A ingestão de lanches com quantidades desprezíveis de carboidratos resultou em perfil inalterado de glicose no plasma durante o teste de taxa basal, e é melhor tolerado por pacientes com diabetes tipo 1.

Continua

Continuação do quadro 1

Autor (es)/ ano	Base de dados	Título	Objetivo	Manifestações clínicas
Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L, 2017.	PUBMED	Restrição calórica em humanos: uma atualização.	Revisar os dados de ensaios clínicos observacionais e randomizados e discutir os efeitos da RC em humanos não obesos sobre parâmetros fisiológicos metabólicos e hormonais	A RC é pilar na prevenção e tratamento da obesidade e suas complicações. A RC moderada melhora fatores metabólicos e hormonais que estão relacionados a patogênese da diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e cânceres.
Mattson PM., Longo VD., Harvie M., 2017.	PUBMED	Impactos do jejum intermitente (JI) na saúde e processo de adocimento.	Revisar os estudos sobre os efeitos do regime das dietas do JI, em animais e em humanos, que incluem padrões alimentares nos quais os indivíduos ficam por um período estendido (ex.: 16-48h) com pouca ou sem ingestão calórica com períodos intercalados de consumo normal de alimentos.	O JI, jejum periódico e a alimentação com restrição de tempo, tanto em indivíduos eutróficos quanto em indivíduos com sobrepeso, são eficazes para a perda de peso e melhora na resistência à insulina e redução do risco para doenças cardiovasculares. O jejum periódico promove a regeneração de células tronco e mudanças metabólicas como: manutenção das taxas de glicose no sangue na faixa normal, depleção ou redução dos estoques de glicogênio, mobilização de ácidos graxos e geração de cetonas, redução na circulação de leptina e frequentemente o aumento dos níveis de adiponectina. Em períodos de 2-6 meses de JI, tal prática protege contra síndromes metabólicas e desordens associadas, como: diabetes e doenças cardiovasculares.
Patterson RE, Sears DD., 2017.	PUBMED	Efeitos metabólicos do jejum intermitente.	Prover uma visão geral dos regimes de JI, resumir as evidências dos benefícios à saúde, e discutir os mecanismos fisiológicos pelos quais o JI pode levar a melhores resultados de saúde.	Dentre os poucos estudos realizados em humanos observa-se que um pequeno intervalo de jejum pode reduzir concentrações basais de biomarcadores (insulina e glicose) associados com as DCNT.
O'Flanagan CH., Smith LA., McDonnell SB, Hursting SD., 2017.	MEDLINE	Quando o menos pode ser mais: restrição calórica e resposta a terapia do câncer.	Revisar a literatura sobre os efeitos terapêuticos da RC no tratamento de câncer.	A RC é uma medida preventiva de tumores, pois reduz a inflamação sistêmica e a sinalização de fatores de crescimento, e melhora os marcadores metabólicos. A melhora do metabolismo e inflamação são prováveis mecanismos através dos quais a RC pode reduzir o crescimento tumoral e melhorar a resposta terapêutica.
Nicoll R, Henein MY, 2018.	PUBMED	Restrição calórica e seu efeito na pressão arterial, variabilidade da frequência cardíaca, rigidez arterial e dilatação: uma revisão das evidências.	Revisar a literatura que examina os estudos sobre jejum ou RC a partir de 1990, escritos em inglês, para determinar quão efetivos são na melhoria da pressão arterial, frequência cardíaca, variabilidade da frequência cardíaca, função autonômica, e se há um mecanismo de efeito unificador.	Ainda não há um consenso no mecanismo de efeito da RC e ele pode ser multifatorial. Vários estudos sugeriram que a melhora da pressão arterial está relacionada à melhora da sensibilidade à insulina, assim como ao aumento da produção do óxido nítrico através da melhoria da função endotelial. Ademais, RC é conhecida por induzir SIRT1, um sensor de nutriente, que está relacionado a numerosos efeitos benéficos no corpo.

Continua

Continuação do quadro 1

Autor (es)/ ano	Base de dados	Título	Objetivo	Manifestações clínicas
Fernando HA, Zibellini J, Harris RA, Seimon RV, Sainsbury A., 2019.	PUBMED	Efeitos do jejum do Ramadam no peso e composição corporal em adultos saudáveis não atletas: uma revisão sistemática e metanálise.	Acessar a maneira como o jejum do Ramadam afeta o peso e a composição corporal em adultos.	O jejum do Ramadam conduz a uma redução, estatisticamente significativa, do peso e de todos os parâmetros da composição corporal (ex.: massa gorda, peso, massa absoluta).
Stekovic S., et al., 2019.	PUBMED	Jejum em dias alternados melhora os marcadores fisiológicos e moleculares do envelhecimento em humanos saudáveis e não obesos.	Estudo randomizado controlado projetado para examinar os efeitos dos dias alternados de jejum rigoroso nos parâmetros cardiovasculares, tais como frequência cardíaca, pressão sanguínea, níveis de colesterol, risco cardiovascular, composição corporal em adultos não obesos.	Quatro semanas de jejum estrito em dias alternados melhorou os marcadores cardiovasculares, reduziu a massa gorda (particularmente a gordura do tronco), melhorou a proporção de gordura / massa magra e aumentou o β -hidroxibutirato, mesmo em dias sem jejum. Foram encontrados nível reduzidos de Sicam-1 (marcador inflamatório associado à idade), LDL, e o regulador metabólico triiodotironina após um longo prazo de ADF.

DISCUSSÃO

A prática do jejum e de dieta com restrição calórica, são capazes de promover transformações metabólicas que se manifestam clinicamente através de um amplo leque de melhorias nas condições de saúde, tais como, diminuição do peso corporal, da pressão arterial, redução da glicemia em jejum, aumento da sensibilidade à insulina, melhorias no perfil lipídico e de marcadores inflamatórios, além da melhora das DCNT, como as cardiovasculares, diabetes e câncer^{11,12,13,14}.

Diversos autores apontam que tanto a RC quanto o JJ são capazes de promover a perda de peso e diminuição da gordura corporal^{7,15,16,11,12}, bem como o aumento da lipólise e cetogênese e diminuição da gliconeogênese^{7,17}.

Ainda não está bem elucidado se a diminuição do peso corporal ocorre apenas devido a redução da quantidade de calorias ingeridas ou se ocorre alguma vantagem metabólica decorrente da gliconeogênese cujo custo energético é de aproximadamente 400 a 600 kcal/dia⁷. Além disso, a perda de peso pode ser causada por diversos fatores, tais como redução do apetite causada pela maior sensação de saciedade dada pela proteína, efeitos sobre os hormônios de controle de apetite, redução da lipogênese e aumento da lipólise, e aumento do custo metabólico da gliconeogênese⁷.

O processo de gliconeogênese acontece quando os depósitos corporais de hidratos de carbono estão abaixo do normal e ocorre para evitar a diminuição exagerada da concentração sanguínea de glicose durante o jejum. O fígado desempenha função primordial para manter a glicemia durante o jejum, ao converter o glicogênio depositado em glicose (glicogenólise) e sintetizar glicose, a partir de lactato e aminoácidos (gliconeogênese). Essa produção hepática de glicose procede da gliconeogênese e serve para reestabelecer um aporte constante de glicose ao encéfalo¹⁸.

No que se refere a questões hormonais observou-se que a concentração sérica de insulina, glicose e concentração de insulina em jejum diminuíram e a sensibilidade à insulina aumentou^{4,7,9,10,15,16,17,19,20}, assim como houve diminuição da concentração do hormônio leptina^{15,16}.

Quanto aos hormônios que atuam no controle do apetite, Genaro et al.¹⁵ em estudo sobre restrição calórica, e Patterson & Sear¹⁶ em estudo sobre JI, encontraram em suas revisões que os dois métodos promovem a diminuição do hormônio leptina. Tal hormônio atua nos receptores expressos no hipotálamo para promover a sensação de saciedade e regular o balanço energético, e quando se encontra em altas concentrações séricas não consegue atuar devido à resistência que acaba limitando seu efeito anoréxico²¹.

Sabe-se que as concentrações de insulina e leptina estão aumentadas em indivíduos obesos. A insulina tem uma função essencial no sistema nervoso central para incitar a saciedade, aumentar o gasto energético e regular a ação da leptina. A insulina ainda interfere na secreção de entero-hormônios como *glucagon-like-peptide* (GLP 1), que atua inibindo o esvaziamento gástrico e, assim, promovendo uma sensação de saciedade prolongada²¹.

Uma das características da resistência à insulina é a incapacidade das células musculares em captar a glicose circulante. Um indivíduo com resistência à insulina desviará uma quantidade maior de carboidrato para o fígado, onde a maior parte será convertida em gordura (lipogênese), essa conversão do carboidrato da dieta em gordura aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares⁷.

Em estudo a partir de dados secundários realizado por Gabel et al.²², os achados encontrados sugeriram que o JJ geralmente produz maior redução da resistência à insulina quando comparado à RC. Por outro lado, Redman et al.²³, em revisão sobre

alterações endócrinas em resposta a RC, encontraram que os indivíduos expostos a RC tiveram maior sensibilidade à insulina, indicando assim, uma melhor resposta das células β à glicose. Portanto, quando a quantidade de carboidratos de uma dieta é diminuída a um nível em que não será convertido em gordura, os sinais e sintomas da resistência à insulina podem melhorar⁷.

No que se refere às DCNT, a RC moderada com o suprimento adequado de nutrientes, melhora a saúde e reduz drasticamente múltiplos fatores implicados na patogênese da maioria das DCNT, incluindo diabetes tipo 2, doenças cardíacas, cerebrovasculares e câncer. Alguns dos fatores patogênicos alterados são: as concentrações de insulina em jejum diminuem; a resposta insulínica aguda à infusão de glicose é aumentada, sugerindo melhora da função das células β ; ocorre redução do tecido adiposo subcutâneo; redução dos marcadores de estresse oxidativo; diminuição da pressão sistólica e diastólica¹⁰. Tais dados estão de acordo com Paoli et al.⁷, Longo & Mattson⁴, Mattson et al.⁹, Nicoll & Henein²⁰ e Stekovic et al.¹².

Quanto às doenças cardiovasculares, a dieta com teor muito baixo de carboidrato, traz benefício ao perfil lipídico sanguíneo, com diminuição do colesterol total e aumento do HDL (*high-density lipoprotein*). Indivíduos com diabetes tipo 2, conseguem resultados consideráveis não apenas pela melhora do controle glicêmico, mas também pela melhora da sensibilidade à insulina⁷. No que se refere ao câncer, a prática do jejum reduz o dano celular e ao DNA, consequentemente protegendo contra o câncer⁴.

O jejum praticado em dias alternados pode levar a melhoras em alguns parâmetros metabólicos, tais como melhoras no HDL, colesterol e biomarcadores inflamatórios¹⁶.

A RC possui resultados positivos na diminuição da pressão sanguínea; a melhora da variabilidade da frequência cardíaca foi observada em jejuns de longo prazo; a frequência cardíaca pode ser significativamente reduzida pela RC em diabéticos tipo 2. Quanto aos mecanismos para promover tais benefícios, é possível que a redução da resistência à insulina, a melhora na produção do óxido nítrico e a regulação do SIRT-1 estejam relacionadas²⁰.

O JI e a RC também possuem efeitos positivos na melhoria das DCNT como as cardiovasculares^{7,12}, à medida que, a redução da quantidade dos carboidratos ingeridos levam à cetogênese fisiológica e, consequentemente gera uma melhora no perfil lipídico⁷. Os corpos cetônicos são derivados da quebra dos ácidos graxos

durante período de baixa ingestão de alimentos, atuando assim, como substratos energéticos sob condições de privação de alimentos¹².

Santos et al.²⁴ em estudo de revisão da literatura, encontraram que a piora do perfil lipídico está associada com o aumento do fator α de necrose tumoral (TNF- α). Outro achado é que, o JI pode aumentar a produção hepática de apolipoproteína A (apo A) e diminuir a apolipoproteína B (apo B). A Apo-A é precursora do HDL, sendo assim, por meio da produção de Apo-A o HDL sérico aumenta. A Apo-B, por sua vez, é constituinte do LDL, portanto, a redução da produção de Apo-B promove a diminuição dos níveis séricos de VLDL e LDL²⁴.

Quanto ao câncer, a restrição calórica pode ser uma medida preventiva de tumores, pois reduz a inflamação sistêmica e a sinalização de fatores de crescimento, além de melhorar os marcadores metabólicos¹⁹. A redução da ingestão de carboidratos torna-se um ponto chave nesta terapêutica, pois sabe-se que a medida que os níveis de glicose aumentam no organismo, aumenta-se também os níveis de insulina. A insulina, por sua vez, estimula a mitogênese e pode também contribuir estimulando vários mecanismos cancerígenos, tais como proliferação e proteção aos estímulos de apoptoses⁷.

Apesar dos estudos apontarem que o JI, bem como a restrição calórica possuem efeitos benéficos no metabolismo através da regulação de hormônios, melhoram as lipoproteínas por meio da eficácia da oxidação dos ácidos graxos e modulação das apolipoproteínas, deve-se considerar a qualidade da dieta, seja ela normocalórica ou hipocalórica¹⁹.

De maneira geral, a redução da energia ingerida, reduz a quantidade de tecido adiposo, um órgão endócrino que secreta fatores pró-inflamatórios¹⁹, assim como a redução de carboidratos ingeridos diminui a conversão dos mesmos em gordura, melhorando o perfil de insulina, o que consequentemente melhora a resistência à insulina e gera resultados positivos no controle de enfermidades que estão relacionadas ao estilo de vida, tais como hábitos alimentares e práticas de exercícios⁷.

Diante da evidência dos resultados positivos decorrentes do jejum e da RC, um dos questionamentos que surge é em relação a aceitabilidade de tais intervenções dietéticas pela população. Em estudo prospectivo realizado por Haase et al.²⁵, sobre a concentração plasmática de glicose durante períodos de jejum, com ou sem lanches com quantidades desprezíveis de carboidratos, inferiu-se que não houve alteração no

perfil de glicose e que os pacientes tiveram maior tolerância pela ingestão de lanches com pequenas quantidades de carboidratos.

Considerando que os efeitos do jejum e da RC tem se mostrado positivos na melhoria de vários fatores metabólicos e hormonais que estão relacionados à ocorrência de patologias como diabetes, cardiovasculares e cânceres, mais estudos em humanos são necessários para verificar se tal conduta pode ser utilizada por longos períodos e de maneira segura no tratamento de determinadas enfermidades levando-se em conta o quanto prática do jejum e a RC pode ser tolerável e ainda quais os riscos dessas práticas de JJ e RC por períodos mais longos.

CONCLUSÃO

A prática do jejum e da RC mostram-se com grande potencial terapêutico tanto para a melhora quanto para a prevenção de diversas DCNT, assim como para a redução do peso corporal, utilizando para isso mecanismos metabólicos complexos, tais como lipólise, produção de corpos cetônicos e diminuição da resistência à insulina. Apesar dos resultados positivos encontrados ressalta-se que há pontos negativos na prática do JJ ou RC que não foram abordados visto não ser o principal objetivo do trabalho. Além disso, o meio científico ainda carece de estudos prospectivos a longo prazo em humanos para testar a hipótese de que tais dietas não produziram efeitos adversos indesejáveis no organismo e a sua aceitabilidade.

REFERÊNCIAS

1. Nelson DL, Cox MM. Princípios de bioquímica de Lehninger. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
2. Gilbert HF. Basic concepts in biochemistry: a student's survival guide. 2 ed. Kindle Edition. 2000.
3. Champe, PC, Harvey RA, Ferrier DR. Bioquímica ilustrada. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
4. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014;19(2):181–192. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3946160/pdf/nihms551820.pdf>
5. Lee SH, Min KJ. Caloric restriction and its mimetics. *BMB Rep.* 2013;46(4):181–187. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4133883/pdf/BMB-46-181.pdf>
6. Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, Mehta A, Arneson LC, Dollar AL, Taub PR, Sperling LS. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *Am J Med.* 2020 Aug;133(8):901–907. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.03.030. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330491; PMCID: PMC7415631.

7. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets [published correction appears in Eur J Clin Nutr. 2014 May;68(5):641]. Eur J Clin Nutr. 2013;67(8):789–796. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3826507/pdf/ejcn2013116a.pdf>
8. Marzzoco A, Torres BB. Bioquímica Básica. 4^a ed. Guanabara Koogan, 2015.
9. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. Nat Commun. 2017;8:14063. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5247583/pdf/ncomms14063.pdf>
10. Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: An update. Ageing Res Rev. 2017;39:36–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5315691/pdf/nihms813411.pdf>
11. Fernando HA, Zibellini J, Harris RA, Seimon RV, Sainsbury A. Effect of Ramadan fasting on weight and body composition in healthy non-athlete adults: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2019;11(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6412279/pdf/nutrients-11-00478.pdf>
12. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L, Stadler JT, Pendl T, Prietl B, Url J, Schroeder S, Tadic J, Eisenberg T, Magnes C, Stumpe M, Zuegner E, Bordag N, Riedl R, Schmidt A, Kolesnik E, Verheyen N, Springer A, Madl T, Sinner F, de Cabo R, Kroemer G, Obermayer-Pietsch B, Dengjel J, Sourij H, Pieber TR, Madeo F. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. Cell Metab. 2019;33(3):462–476.e5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31471173>
13. Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. Nutrients. 2022 Jan 31;14(3):631. doi: 10.3390/nu14030631.
14. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Cardiometabolic Benefits of Intermittent Fasting. Annu Rev Nutr. 2021 Oct 11;41:333–361. doi: 10.1146/annurev-nutr-052020-041327. PMID: 34633860.
15. Genaro PS, Sarkis KS, Martini LA. O efeito da restrição calórica na longevidade. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(5): 667–672. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000500019&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000500019>.
16. Patterson RE, Sears DD. Metabolic effects of intermittent fasting. Annu Rev Nutr. 2017;37:371–393. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-nutr-071816-064634>
17. Azevedo FR, Ikeoka D, Caramelli B. Effects of intermittent fasting on metabolism in men. Rev. Assoc. Med. Bras. 2013;59(2): 167–173. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302013000200017&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2012.09.003>.
18. Hall HE; Guyton AC. Tratado de fisiologia médica. 13 ed. Elsevier. 2016.
19. O'Flanagan CH, Smith LA, McDonnell SB, Hursting SD. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. BMC Med. 2017 May 24;15(1):106. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5442682/pdf/12916_2017_Article_873.pdf

20. Nicoll R, Henein MY. Caloric Restriction and Its Effect on Blood Pressure, Heart Rate Variability and Arterial Stiffness and Dilatation: A Review of the Evidence. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):751. Published 2018 Mar 7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877612/pdf/ijms-19-00751.pdf>
21. Halpern Zuleika SC., Rodrigues Mariana Del Bosco, Costa Roberto Fernandes da. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. *Rev. psiquiatr. clín.* 2004; 31(4): 150-153. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000400002&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832004000400002>.
22. Gabel K, Kroeger CM, Trepanowski JF, Hoddy KK, Cienfuegos S, Kalam F, Varady KA. Differential Effects of Alternate-Day Fasting Versus Daily Calorie Restriction on Insulin Resistance. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(9):1443-1450. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.22564>
23. Redman LM, Ravussin E. Endocrine alteration in response to calorie restriction in humans. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;299(1):129-36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856718/pdf/nihms533314.pdf>
24. Santos HO, Macedo RCO. Impact of intermittent fasting on the lipid profile: assessment associated with diet and weight loss. *Clin Nutr Espen.* 2018;24:14-21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29576352>
25. Haase M, Kahle M, Janert M, Meier JJ, Nauck MA. Basal rat tests (24 hour fasts) performed in type-1 diabetic subjects with either absolute fasting or snacks containing negligible carbohydrate amounts result in similar glucose profiles: a randomized controlled prospective trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jun;19(6):783-790. Available from: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12868>.

Submissão: 17/04/2020

Aprovação: 18/02/2025