

Ana Sofia Gomes Dias Ribeiro

Os benefícios do Jejum Intermitente na Saúde

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Ana Sofia Gomes Dias Ribeiro

Os benefícios do Jejum Intermitente na Saúde

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Os benefícios do Jejum Intermitente na Saúde

Atesto a originalidade do trabalho,

Ana Sofia Gomes Dias Ribeiro

(Assinatura)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da Professora Doutora Adriana Pimenta e coorientação da Professora Doutora Renata Souto.

Sumário

Introdução: Na atualidade, os indivíduos estão cada vez mais sensibilizados com a sua saúde e o seu bem-estar, o que leva à adoção de uma grande variedade de estilos de vida considerados saudáveis. O jejum intermitente (JI) tem vindo a ganhar uma maior visibilidade devido aos benefícios da sua prática associados a uma melhoria contínua do organismo.

Métodos: Foi efetuada uma revisão da literatura sobre os benefícios do JI na saúde, direcionada para os benefícios no sistema cardiovascular, diabetes, sistema nervoso central (SNC) e cancro. A pesquisa foi realizada na base de dados *Pubmed*, *Scielo* e *Medline*, tendo em conta os últimos dez anos e fundamentalmente ensaios clínicos.

Resultados: Os ensaios realizados em humanos mostram que a prática do JI apresenta melhorias na saúde: diminuição de peso corporal, melhora da pressão arterial, diminuição do índice de massa corporal (IMC), diminuição de crises epiléticas e aumento dos eritrócitos durante ciclos de tratamento de quimioterapia. Os participantes dos estudos não demonstraram efeitos secundários significativos.

Conclusão: O JI poderá melhorar a qualidade de vida, beneficiando quem dele pratica. Existem vários tipos de JI mas ainda não se encontra claro qual o tipo que parece ser mais adequado e qual a frequência em que deve ser praticado, uma vez que é difícil conseguir a comparação de resultados obtidos pois cada ensaio é realizado de forma diferente e com um número de participantes reduzido. Esta situação gera dificuldades na elaboração de normas e recomendações para o estabelecimento da prática JI como uma medida de saúde.

Palavras-chave: jejum intermitente; benefícios; alimentação; doenças cardiovasculares; diabetes; cancro; SNC.

Abstract

Introduction: Nowadays, individuals are increasingly aware of their health and well-being, which leads to the adoption for a wide variety of healthy lifestyles. Intermittent fasting (IF) has gained greater visibility due to the benefits of its practice associated with a continuous improvement of the body.

Methods: A literature review was performed on the health benefits of IF, focusing on the benefits on the cardiovascular system, diabetes, central nervous system (CNS) and cancer. The research was carried out in the *Pubmed*, *Scielo* and *Medline* databases, taking into consideration the last ten years and essentially clinical trials.

Results: Trials performed on humans show that the practice of IF has several health improvements: decreased body weight, improved blood pressure, decreased body mass index (BMI), decreased epileptic seizures and increased erythrocytes during cycles of chemotherapy treatment. Study participants did not demonstrate significant side effects.

Conclusion: IF can improve the quality of life, benefiting those who practice it. There are several types of IF but it is still not clear which type seems to be the most suitable and how often it should be practiced, since it is difficult to compare the results obtained because each test is performed differently and with a reduced number of participants. This situation creates difficulties in the development of norms and recommendations for the establishment of the IF practice as a measure of health.

Keywords: intermittent fasting; benefits; eating habits; cardiovascular diseases; diabetes; cancer; CNS.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora Professora Doutora Adriana Pimenta, por todo o apoio, empenho e disponibilidade prestados, bem como à minha coorientadora Professora Doutora Renata Souto.

À minha família pela força e coragem que me transmitiram desde o início desta aventura. Em especial aos meus pais, por me terem dado todas as condições para concretizar o meu sonho, assim como os meus irmãos, Renata e Tiago, por todo o apoio e paciência nesta fase. Agradeço ainda todo o apoio que o meu noivo Cristiano me deu na logística familiar, por forma a que conseguisse conciliar o trabalho com os estudos.

A todos o meu sincero e reconhecido obrigado.

Índice

Sumário.....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Índice.....	iv
Índice de tabelas.....	vi
Índice de figuras.....	vii
Lista de abreviaturas.....	viii
I- Introdução.....	1
1.1- O Jejum Intermitente	1
1.1.1- O Jejum Intermitente- perspectiva histórica	1
1.1.2- O Jejum Intermitente- tipologias.....	3
1.1.2.1- Jejum em dias alternados	3
1.1.2.2- Jejum dia inteiro	4
1.1.2.3- Jejum com restrição de tempo	4
1.2- Hipóteses propostas para explicar os benefícios do Jejum	5
1.3- Ações do Jejum Intermitente no organismo	5
1.4- Respostas metabólicas e celulares ao Jejum	7
II- Objetivos.....	10
III- Metodologia.....	11
IV- Resultados e Discussão	12
3.1- Benefícios do jejum intermitente na redução do peso corporal e na proteção do sistema cardiovascular.....	12
3.2- Benefícios do Jejum Intermitente na diabetes.....	15
3.3- Benefícios do Jejum Intermitente no Sistema Nervoso Central.....	20
3.4- Benefícios do Jejum Intermitente no cancro	22

V-	Conclusão	26
VI-	Referências	28

Índice de tabelas

Tabela 1- Comparação entre as diferentes tipologias de Jejum Intermitente.	3
Tabela 2- Principais ações celulares e metabólicas do jejum no organismo humano.	8
Tabela 3 - Benefícios do jejum intermitente na redução do peso corporal e na proteção do sistema cardiovascular	14
Tabela 4- Benefícios do Jejum Intermitente na diabetes	18
Tabela 5- Benefícios do jejum intermitente no cancro	25

Índice de figuras

Figura 1- Ações gerais do Jejum Intermitente no organismo humano- Ilustração criada com o software Biorender ® 6

Lista de abreviaturas:

ADF- Jejum em dias alternados, do inglês *alternate day fasting*;

ADN- Ácido desoxirribonucleico;

BHB- betahidroxibutirato;

BDNF- Fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*;

eTRF- alimentação precoce com restrições de tempo, do inglês *early time restricted feeding*;

HbA1C- hemoglobina glicada;

IGF-1- Fator de crescimento semelhante à insulina, do inglês *insulin-like growth factor*;

IL-6- Interleucina-6;

JI- Jejum intermitente;

LDL- Lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low density lipoprotein*;

mTOR- proteína alvo da rapamicina em mamíferos, do inglês *mammalian target of rapamycin*;

PA- Pressão arterial;

SNC- Sistema Nervoso Central;

I- Introdução

1.1- O Jejum Intermitente

O jejum caracteriza-se por uma ingestão nula, ou mínima, de alimentos ou bebidas, durante um determinado período, que poderá ir de 12 horas, até alguns dias (Longo and Mattson, 2014). Em contraste, a alimentação *ad libitum*, corresponde a uma ingestão alimentar “à vontade”, livre, sem qualquer restrição e que vá de encontro com o apetite. O jejum intermitente (JI) é a combinação de períodos de jejum com a alimentação *ad libitum*. É considerado um regime alimentar onde se intercala períodos de jejum com alimentação *ad libitum*.

Atualmente, os indivíduos estão mais sensibilizados para a sua saúde e o seu bem-estar, o que leva à procura e adoção de uma grande variedade de estilos de vida considerados saudáveis. Desta forma, o JI tem vindo a ganhar destaque não só pela comunidade científica, mas também pela população em geral devido às novas evidências baseadas na investigação e ensaios clínicos.

Ao longo do tempo o JI tem sido um tema relevante na comunidade científica e tem vindo a ganhar uma maior visibilidade devido aos benefícios da sua prática. Tal facto justifica-se por estar associado a uma melhoria contínua do organismo e possivelmente a um aumento da esperança média de vida (de Cabo and Mattson, 2019; Liu *et al.*, 2020; Dall and Faergeman, 2019).

1.1.1- O Jejum Intermitente- perspetiva histórica

O jejum é praticado desde os primórdios da humanidade, devido à escassez de alimentos. No entanto, com o aumento da oferta e variedade de alimentos, os hábitos alimentares foram alterados. Atualmente, recomendam-se refeições a cada três horas (Mattson *et al.*, 2017). A alimentação habitualmente praticada na maioria das culturas abrange maioritariamente três refeições principais: pequeno-almoço, almoço e jantar, podendo haver ainda refeições ligeiras entre elas (Lessan and Ali, 2019; de Cabo and Mattson, 2019).

O jejum está associado a práticas de culto religioso, sendo comum a várias religiões. O regime alimentar seguido durante o Ramadão, há mais de 1400 anos, é considerado como um modelo prático do JI (BaHammam and Almeneessier, 2020). Todos os anos, por todo o mundo, os muçulmanos realizam este jejum ritual durante um mês lunar completo (entre 29 a 30 dias). É considerado obrigatório para todos os adultos, salvo doença ou mulheres durante o período menstrual, que apesar disso, optam muitas vezes pelo jejum. Durante o Ramadão, existe um jejum diário, que ocorre entre o nascer e o pôr do sol, não sendo permitido a ingestão de qualquer alimento ou bebida durante este período. O ritual deste JI inicia-se antes do nascer do sol com a ingestão de uma pequena refeição – o pequeno-almoço (Al-Arouj *et al.*, 2010). Depois do pôr do sol, a primeira refeição tem tendência a ser mais complexa e mais enriquecida em hidratos de carbono, não havendo qualquer restrição de alimentos até ao nascer do sol (Lessan and Ali, 2019). Estão publicados alguns estudos clínicos que comprovam que o jejum nos muçulmanos apresenta benefícios na saúde. Por exemplo, há evidência que durante este período de culto, os praticantes apresentam redução do índice de massa corporal (IMC) (Alsubheen *et al.*, 2017).

Existem também outras religiões em que o jejum é bastante comum. Por exemplo, os cristãos ortodoxos gregos jejuam entre 180-200 dias por ano, sendo os períodos principais de jejuar a época natalícia (40 dias antes do Natal), a Quaresma (48 dias antes da Páscoa) e a Assunção (15 dias em agosto). Normalmente, nestes períodos os praticantes abstêm-se de ovos, carne e laticínios durante um a dois dias por semana nos períodos festivos (Trepanowski and Bloomer, 2010). O jejum religioso apresenta-se então como um período de culto e de crescimento espiritual, com vários benefícios em termos de saúde para os seus praticantes.

De facto, são várias as citações e os pensamentos atribuídos a personalidades da história que indiciam conhecimentos empíricos dos benefícios do jejum. Por exemplo, Paracelso há mais de 500 anos afirmou que “*o jejum é o melhor remédio- o remédio interior*” (Siddhi, 2019).

Esta prática tem vindo a tornar-se bastante popular devido aos efeitos benéficos já comprovados do JI na perda de peso e massa gorda corporal. No entanto, têm vindo a surgir novos estudos que retratam que os benefícios podem ir mais além, atuando, por exemplo, em desordens metabólicas e até no cancro.

1.1.2- O Jejum Intermitente- tipologias

O jejum intermitente engloba várias tipologias. Segundo Tinsley e La Bounty (2015) os métodos mais utilizados de JI são: o jejum em dias alternados, jejum de dia inteiro e jejum com restrição de tempo. Na Tabela 1 encontra-se uma breve definição destes três tipos de JI.

Tabela 1- Comparação entre as diferentes tipologias de Jejum Intermitente.

Tipo de JI	Definição
Jejum em dias alternados (ADF)	Alimentação <i>ad libitum</i> alternada com jejum no dia seguinte (<25% da energia necessária).
Jejum dia inteiro	Jejum com duração até 24 horas uma a duas vezes por semana. Nos restantes dias da semana a alimentação é realizada <i>ad libitum</i> .
Jejum com restrição de tempo	Alimentação apenas durante um certo período do dia e em seguida jejum nas restantes horas, por exemplo jejum de 16 horas - jejuar das 21 horas às 13 horas do dia seguinte, e alimentação <i>ad libitum</i> das 13 horas às 21 horas.

1.1.2.1- Jejum em dias alternados

Jejum em dias alternados, do inglês *alternate day fasting* (ADF), é um processo de jejum intermitente feito com uma alimentação *ad libitum* intercalado com jejum no dia seguinte. Nos dias de jejum, é, no entanto, permitida uma refeição com o máximo de ingestão total de 25% das calorias diárias necessárias. É o tipo de jejum mais estudado, a seguir ao Ramadão. É considerado um jejum modificado, uma vez que permite uma refeição de 25% das necessidades diárias e a duração das horas de jejum, pode variar. Como exemplo, um indivíduo que consuma uma refeição na segunda-feira à meia-noite, como última refeição antes do JI, só volta a alimentar-se na quarta-feira às 6 horas, a duração do seu

jejum intermitente terá sido de 30 horas. Este intervalo pode ser prolongado se a última refeição na segunda-feira for às 17 horas e só voltar a alimentar-se na quarta-feira às 9 horas, passando a 40 horas de jejum. Em alternativa, pode ser considerado como dois jejuns independentes, onde a refeição de aproximadamente 25% das calorias diárias necessárias (que poderá ser realizada na terça-feira às 13 horas - após 20 horas de jejum) interrompe o jejum. O metabolismo pode sofrer diferentes alterações, conforme a duração do jejum praticado (Tinsley and La Bounty, 2015).

1.1.2.2- Jejum dia inteiro

Neste tipo de jejum intermitente é pretendido 24 horas de jejum, durante um a dois dias por semana, sendo os outros dias a alimentação é feita *ad libitum*. Também aqui pode haver variações entre jejum total nos dias de jejum, ou ingestão de uma refeição com 25% das calorias totais diárias.

1.1.2.3- Jejum com restrição de tempo

Neste método de JI, pretende-se que a alimentação permaneça constante todos os dias, mantendo, no entanto, uma rotina alimentar com um horário restrito para jejum, janela de jejum, e as restantes horas do dia para alimentação, janela de alimentação. Este é o padrão mais idêntico ao padrão normal da alimentação. Ocorre quando se avança uma refeição, como o pequeno-almoço ou o jantar. A diferença neste tipo de jejum, com restrição de tempo, é que em nenhum dia é permitida a alimentação *ad libitum*, sendo a alimentação sempre limitada a um período de horas. Apesar de os períodos de jejum serem mais curtos, é realizado um jejum diariamente.

Quando observado mais profundamente, o jejum a curto prazo demonstra alterações metabólicas importantes que podem ser observadas aquando da sua prática. Estas alterações no metabolismo estão na base dos benefícios do jejum intermitente (Tinsley and La Bounty, 2015).

1.2- Hipóteses propostas para explicar os benefícios do Jejum

Os períodos longos de jejum podem ser considerados estímulos que originam um stresse biológico capaz de ativar vias neurológicas com ações locais e sistêmicas. Assim, a comunidade científica propõe algumas hipóteses gerais da ação do jejum no organismo:

- 1) Hipótese de resistência ao stresse;
- 2) Hipótese do stresse oxidativo;
- 3) Hipótese da indução de respostas celulares adaptativas à falta de alimento;
- 4) Hipótese da autofagia;
- 5) Hipótese dos produtos finais de glicosilação avançada.

A hipótese mais amplamente aceite pela comunidade científica é a da resistência ao stresse- 1). Esta hipótese baseia-se na capacidade de adaptação do ser humano. Ou seja, quando ocorre jejum ou uma diminuição do aporte calórico, ocorre um aumento da resistência ao stresse, tornando as células mais resistentes a fatores agressivos. A hipótese 2) é explicada por uma redução dos radicais livres resultado da baixa utilização energética que se traduz numa diminuição dos danos celulares. A hipótese 3) refere que o jejum apresenta benefícios por diminuir os produtos das reações metabólicas, diminuindo assim o dano celular. A hipótese 4) defende que ocorre um processo catabólico capaz de degradar compostos celulares. Por fim, a hipótese 5) refere que o jejum diminui a acumulação dos produtos finais avançados de glicação que têm vindo a ser responsáveis pela atividade inflamatória e aumento do stresse oxidativo (Michalsen and Li, 2013).

1.3- Ações do Jejum Intermitente no organismo

É essencial entender a fisiologia do jejum para relacionar com os benefícios do JI na saúde humana. Assim, nos próximos tópicos será realizada uma breve explicação dos mecanismos fisiológicos e bioquímicos que o JI apresenta na saúde.

O ser humano apresenta a capacidade de sobreviver a longos períodos de jejum devido à capacidade adaptativa que o organismo desenvolve. Quando ocorre algum tipo de jejum, o organismo humano adapta-se de modo a reduzir o metabolismo e a prolongar as reservas

de energias para que seja possível atender a todas as necessidades fisiológicas/metabólicas (Michalsen and Li, 2013).

O jejum estimula a atividade do sistema nervoso parassimpático nas regiões autónomas que enervam órgãos como o intestino, coração e artérias, resultando assim num aumento da motilidade intestinal e numa redução do ritmo cardíaco e da pressão arterial (Longo and Mattson, 2014). Como o fígado armazena glicose sob a forma de glicogénio, na presença de jejum de cerca de 12-24 horas ocorre uma diminuição de cerca de 20% das reservas de glicose sérica e esgotam-se as reservas de glicogénio hepático. Desta forma, ocorre uma estimulação da lipólise e as fontes energéticas começam a ser a glicose não hepática e os ácidos gordos, que resulta numa diminuição da massa corporal, melhor sensibilidade à insulina, diminuição da inflamação, entre outras ações (Longo and Mattson, 2014).

Na Figura 1 estão representadas algumas ações gerais que o jejum intermitente apresenta em vários órgãos do corpo humano.

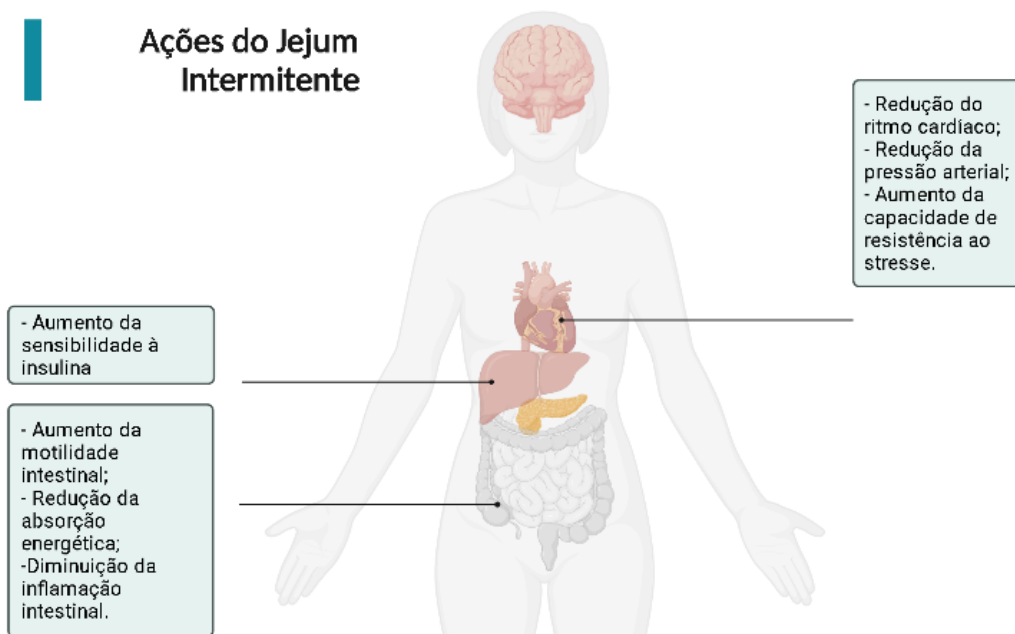


Figura 1- Ações gerais do Jejum Intermitente no organismo humano- Ilustração criada com o software Biorender ®

1.4- Respostas metabólicas e celulares ao Jejum

O jejum induz o glicogénio presente no fígado a mobilizar-se para repor os níveis de glicose sanguínea. Quando as reservas de glicogénio hepático se esgotam, os lípidos presentes nos adipócitos são metabolizados em ácidos gordos livres e glicerol. Os ácidos gordos livres são oxidados nos tecidos (músculos, rins, coração e fígado) em corpos cetónicos (Izumida *et al.*, 2013; Wilhelmi de Toledo *et al.*, 2020). A utilização dos ácidos gordos livres e dos corpos cetónicos como fonte de energia ativa mecanismos antioxidantes e aumentam os níveis de enzimas com capacidade protetora das células (superóxido dismutase, catalase, entre outras).

Após cerca de 12-36 horas em jejum, o corpo humano entra num estado fisiológico de cetose. A cetose caracteriza-se por níveis reduzidos de glicose sanguínea, redução das reservas de glicogénio hepático e produção de corpos cetónicos a partir da gordura para promover energia cerebral. O cérebro utiliza sobretudo uma cetona específica: betahidroxibutirato (BHB). O BHB induz a sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) (Mattson *et al.*, 2018).

Alguns estudos referem que o JI aumenta os níveis do BDNF. Este fator está relacionado com a regulação do metabolismo da serotonina, mantém a estrutura sinática e estimula a biogénese das mitocôndrias (Marosi and Mattson, 2014). Alguns estudos *in vivo* relatam que este aumento devido ao JI pode estar relacionado com o aumento da esperança de vida (de Cabo and Mattson, 2019).

Estes mecanismos permitem ao ser humano sobreviver a longos períodos sem ingestão calórica. Além da mobilização do glicogénio hepático e da libertação dos triglicérides do tecido adiposo, também ocorrem adaptações a nível pancreático. Quando ocorre uma diminuição dos níveis de glicose, as ilhotas pancreáticas e o cérebro sinalizam vias para aumentar a secreção de glucagon nas células alfa de Langerhans. Ao eliminar as reservas de glicogénio no fígado, o jejum também induz a lipólise (Izumida *et al.*, 2013).

Outra resposta induzida pelo jejum é a capacidade de diminuir a atividade das vias responsáveis pela proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, do inglês *mammalian target of rapamycin*). O mTOR é um regulador da autofagia em condições de privação nutricional. Os nutrientes ativam as vias de sinalização do mTOR e inibem a

autofagia. Logo, em situação de déficit calórico ocorre uma diminuição da atividade da mTOR, que resulta num aumento da autofagia (Wilhelmi de Toledo *et al.*, 2020).

Como foi referido anteriormente, um dos mais conhecidos efeitos do jejum é a capacidade de melhorar a sensibilidade à insulina, ao diminuir os níveis de insulina e de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1, do inglês *insulin-like growth factor*). A redução dos níveis de IGF-1 reduzem a sinalização intracelular da mitose permitindo às células não se dividirem ou então baixarem o nível de divisão e investir a energia em mecanismos de proteção celular contra agentes agressivos (Buono and Longo, 2018).

Na Tabela 2 encontram-se indicadas algumas das principais respostas celulares e metabólicas do jejum no organismo.

Tabela 2- Principais ações celulares e metabólicas do jejum no organismo humano.

Jejum	↑ Atividade antioxidante
	↑Proteção celular
	↑ Lipólise
	↑ Sensibilidade à insulina
	↓IGF-1
	↑BDNF
	↓mTOR
	↑ Autofagia

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*; IGF-1- Fator de crescimento semelhante à insulina, do inglês *insulin-like growth factor*; mTOR- proteína alvo da rapamicina em mamíferos, do inglês, *mammalian target of rapamycin*;

Jejum intermitente- Contraindicações e efeitos adversos

Segundo Toledo *et al.* (2013) o JI está contraindicado nas seguintes situações: caquexia; anorexia nervosa e desordens alimentares; hipertireoidismo não controlado; demência; insuficiência hepática e renal; grávidas e mulheres a amamentar. Outras situações clínicas que devem ser acompanhadas por um médico durante a prática de JI são: diabetes *mellitus* tipo 1; doenças psicóticas; doenças coronárias; descolamento da retina; úlceras ventriculares e/ou duodenais; cancro (Wilhelmi de Toledo *et al.*, 2013).

Relativamente aos efeitos adversos, o JI apresenta como principais: a fadiga, insónias, náuseas, cefaleia e dispepsia (Finnell *et al.*, 2018).

II- Objetivos

De facto, o JI tem vindo a recrutar muitos adeptos, principalmente pelos benefícios comprovados na diminuição do peso corporal. Assim, devido não só ao interesse crescente da comunidade científica e da população por este tema, torna-se pertinente elencar os benefícios gerais do JI na saúde humana. Encontra-se reconhecido pela comunidade científica que existem fatores importantes na alimentação (como o horário, frequência e espaçamento entre refeições) que vão mais além da quantidade e composição nutricional da refeição em si.

Assim, o principal objetivo desta revisão é expor alguns dos benefícios gerais do JI no âmbito do sistema cardiovascular, perda de massa corporal, diabetes, sistema nervoso central e cancro.

Com base na informação recolhida espera-se relacionar os efeitos do jejum no organismo com os benefícios da sua prática e averiguar em que situações este regime poderá ser aconselhado.

III- Metodologia

O presente estudo trata-se de uma Revisão Narrativa da literatura uma vez que se estudou os benefícios do JI sob o ponto de vista contextual, partindo da análise da literatura publicada em artigos de revistas eletrônicas e na interpretação e análise crítica do autor.

A metodologia aplicada nesta dissertação, uma Revisão Narrativa, consistiu na pesquisa de artigos científicos assim como ensaios clínicos que incluíam o jejum intermitente ou algum tipo de jejum ou restrição alimentar. A recolha de bibliografia foi efetuada através da pesquisa de publicações sobre o jejum, alimentação e restrição alimentar.

Para a realização deste trabalho, recolheram-se dados durante novembro do ano de 2020 e agosto do ano de 2021. Utilizou-se a base de dados *PubMed*, *Scielo* e *Medline*. Adicionalmente realizou-se uma pesquisa em livros sobre jejum intermitente e sites como Organização Mundial de Saúde (OMS) e Serviço Nacional de Saúde (SNS). As palavras-chave definidas, em português e inglês foram: “*jejum intermitente*” “*intermittent fasting*”; “*jejum*” “*fasting*”; “*restrição calórica*” “*caloric restriction*”.

Através da combinação das palavras-chaves “*intermittent fasting*”, “*cardiovascular disease*”, “*diabetes*”, “*nervous system*” e “*cancer*” nos últimos 10 anos obteve-se um total de 53 845 resultados. Publicações de anos anteriores, quando relevantes, foram incluídas. Após a aplicação de filtros para artigos científicos, estudos experimentais e revistas científicas obtiveram-se 1 275 resultados. Para a definição do corpo documental efetuou-se uma análise preliminar dos resumos/*abstracts* conforme os temas que iriam ser abordados. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos que referiam uma intervenção de algum tipo de jejum durante um período de tempo. Realizou-se uma breve leitura destes títulos e dos resumos por forma a selecionar os artigos de interesse. Foram selecionados 74 artigos, sendo 15 ensaios clínicos. Efetuou-se uma divisão dos artigos pelos benefícios nos diferentes sistemas (cardiovascular, diabetes, cancro, SNC) e procedeu-se à leitura completa dos mesmos.

IV- Resultados e Discussão

3.1- Benefícios do jejum intermitente na redução do peso corporal e na proteção do sistema cardiovascular

As doenças cardiovasculares são um grave problema de saúde pública principalmente nos países desenvolvidos, devido sobretudo à alimentação inadequada e aos estilos de vida sedentários. A Organização Mundial de Saúde estima que ocorrem cerca de 18 milhões de mortes anuais (cerca de 32% do número total de mortes) devido a problemas cardiovasculares (WHO, 2021). Relativamente a Portugal, um relatório intitulado: *Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa* do Instituto Ricardo Jorge, observou que cerca de 68% da população portuguesa apresenta dois ou mais fatores de risco para doenças cardiovasculares e 22% quatro ou mais, sendo os fatores de risco com maior relevância a diabetes *mellitus*, hipercolesterolemia, hipertensão arterial, obesidade e pré-obesidade e tabagismo (Bourbon *et al.*, 2019). Deste modo, torna-se importante a promoção e a educação para a saúde de hábitos e estratégias para diminuir o risco de desenvolvimento de fatores de risco para doenças cardiovasculares, sendo a alimentação um fator chave na prevenção. Neste enquadramento, são amplamente conhecidos os alimentos que devem ser evitados, como as carnes vermelhas, refrigerantes e alimentos com excesso de sal (Piepoli *et al.*, 2016). Assim, como no JI ocorre uma restrição calórica, esta prática é muito procurada para indivíduos que pretendem reduzir o peso corporal, e, desta forma, reduzir fatores de risco que poderão estar associados ao aumento do risco de doenças cardiovasculares. Posto isto, em seguida, serão descritos alguns estudos onde se aplicou algum tipo de jejum em indivíduos obesos.

Um estudo randomizado realizado por Harvie *et al.* (2011) pretendeu comparar a eficácia do JI na perda de peso, sensibilidade à insulina e em outras doenças metabólicas. Para tal, selecionaram 107 mulheres na pré menopausa com idades compreendidas entre os 30-45 anos com um índice de massa corporal (IMC) entre 24 e 40 kg/m². Um grupo da amostra foi sujeito a uma restrição calórica contínua de 25% durante 7 dias por semana enquanto o outro grupo praticou JI durante 2 dias por semana. As mulheres foram seguidas durante 6 meses, com avaliações aos 1, 3 e 6 meses. Este estudo teve como principais resultados

o facto de tanto o jejum intermitente como a restrição calórica contínua possuírem efeitos na redução do peso corporal. Além disto, verificou-se em ambos os grupos melhorias em alguns marcadores, como por exemplo, a resistência à insulina ($p=0,04$), marcadores inflamatórios, pressão arterial e melhoria do perfil lipídico (Harvie *et al.*, 2011).

Outro estudo realizado por Bhutani *et al.* (2013) avaliou o efeito do jejum em dias alternados e do exercício na redução de peso corporal. Para tal, estudaram, durante 4 semanas, 83 adultos obesos que foram randomizados em quatro grupos: grupo de controlo ($n=16$), grupo que praticava exercício ($n=24$), grupo sujeito ao jejum em dias alternados ($n=25$) e grupo com combinação do jejum em dias alternados e exercício físico ($n=18$). Os investigadores observaram uma maior redução do peso corporal no grupo que estava sujeito à combinação do jejum em dias alternados com o exercício físico. Também se observou uma redução das lipoproteínas de baixa densidade no mesmo grupo de estudo. A pressão arterial reduziu apenas no grupo sujeito ao jejum em dias alternados ($p<0,05$). Este estudo, enfatiza que a combinação do jejum em dias alternados com o exercício físico apresenta vantagens na redução do peso corporal e na melhoria do perfil lipídico, reduzindo desta forma o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares quando comparado apenas com o jejum em dias alternados. No entanto, o efeito da prática do JI também mostra os mesmos benefícios, mas de forma menos acentuada.

No seguimento da descrição de estudos que relatam a diminuição do peso corporal em obesos e a redução dos fatores de risco cardiovascular com o JI, Eshghinia e Mohammadzade (2013) investigaram 15 mulheres adultas com excesso de peso que praticavam jejum em dias alternados. No final do estudo, os investigadores observaram redução do peso corporal ($84,3 \pm 11,44$ kg para $78,3 \pm 10,18$ kg com $p<0,001$), tensão arterial sistólica $114,8 \pm 9,16$ para $105,13 \pm 10,19$ mmHg ($p <0,001$) e diastólica de $82,86 \pm 10,6$ para $74,5 \pm 10,8$ mmHg ($p<0,05$), assim como o colesterol total, mas não de forma significativa.

Outro estudo realizado por Trepanowski *et al.* (2017) estudou o efeito do jejum em dias alternados (jejum dia sim/ excesso calórico dia não) de modo a comparar os efeitos deste com a restrição calórica diária na perda de peso, manutenção do peso e na diminuição dos fatores de risco cardiovasculares. Para tal, realizaram um ensaio clínico randomizado com 100 adultos obesos (idades compreendidas entre os 18 e os 64 anos e com um IMC de 34 kg/m²). Os participantes foram divididos em 3 grupos: grupo de controlo (sem

intervenção, n=31); grupo com restrição calórica (75% de redução da energia calórica diária, n=35) e grupo do jejum alternado (25% de redução da energia calórica diária alternado com um excesso calórico de 125%, n=34). As principais evidências científicas deste ensaio clínico demonstram que o jejum alternado com o excesso calórico não possui benefícios comparativamente à restrição calórica diária, e levou ao aumento de lipoproteínas de baixa densidade.

Na Tabela 3 indicam-se alguns dos benefícios biológicos que o JI apresenta em estudos com amostras de obesos, na diminuição do peso corporal e na redução dos fatores de risco de doenças cardiovasculares. É possível aferir que existem vários benefícios do jejum intermitente na capacidade de redução do peso corporal. Além disto, o jejum intermitente parece ser tão eficaz quanto a restrição calórica tradicional na redução de peso.

Tabela 3 - Benefícios do jejum intermitente na redução do peso corporal e na proteção do sistema cardiovascular

Autor	Tipo de intervenção	Número de participantes	Descrição dos participantes	Duração	Resultados
Harvie et al. (2011)	JI vs RC	107	Mulheres pré menopausa entre os 30-45 anos 24 kg/m ² < IMC < 40 kg/m ²	6 meses	↓ Insulina em jejum de -1,2 μU/ml (p=0,04); ↓ Resistência à insulina de -1,2 μU / mmol / L (p = 0,04).
Bhutani et al. (2013)	ADF vs ADF e exercício vs exercício vs controlo	83	Adultos obesos > 40anos 30 kg/m ² < IMC < 39,9 kg/m ²	12 semanas	↓ Peso (p<0,05) em todos os grupos de intervenção; ↓ IMC (p<0,05); ↓ Pressão arterial (p<0,05).
Eshghinia e Mohammadzadeh (2013)	ADF vs controlo	15	Mulheres obesas ou com excesso de peso 20-45 anos PA < 140/90 mm Hg; IMC 33,16± 5,02 kg/m ²	8 semanas	↓ Peso 84,3 ± 11,44 kg para 78,3 ± 10,18 kg (p<0,001); ↓ PA sistólica 114,8 ± 9,16 para 105,13 ± 10,19 mmHg (p <0,001) e diastólica de 82,86 ± 10,6 para 74,5 ± 10,8 (p<0,05).
Trepanowski et al. (2017)	ADF vs RC vs controlo	100	Adultos obesos dos 18-64 anos IMC 34 kg/m ²	12 meses	↑ LDL no grupo de ADF vs RC.

ADF, jejum em dias alternados; IMC, índice de massa corporal; JI, jejum intermitente; LDL, lipoproteína de baixa densidade; PA, pressão arterial; RC, restrição calórica.

Com isto, o JI por apresentar sempre algum tipo de restrição calórica por um determinado período, tem a capacidade de conseguir diminuir o peso corporal em obesos, diminuindo também o risco associado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Também se verificou que na maioria dos estudos analisados ocorreu uma melhoria do perfil lipídico (Bhutani *et al.*, 2013; Eshghinia and Mohammadzadeh, 2013; Harvie *et al.*, 2011). Ao melhorar o perfil lipídico dos doentes, diminui-se também, por exemplo, o risco do desenvolvimento de aterosclerose que é caracterizada como o processo fisiopatológico subjacente mais comum para as doenças cardiovasculares (Costa *et al.*, 2021). A aterosclerose caracteriza-se por ser uma doença inflamatória crónica onde ocorre a formação de placas nas artérias que podem provocar esclerose. Um dos principais fatores para o desenvolvimento desta doença é o nível elevado de colesterol que induz inflamação (Pahwa and Jialal, 2021). Além da melhoria do perfil lipídico observado com o JI, Harvie *et al.* (2011) também relataram uma ligeira diminuição da IL-6, que pode também ser um efeito sinérgico para a diminuição do risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Harvie *et al.*, 2011). A IL-6 é um fator pró-inflamatório que pode contribuir para o desenvolvimento das placas ateroscleróticas.

3.2- Benefícios do Jejum Intermitente na diabetes

A diabetes tipo 2 é uma doença crónica, caracterizada por causar a diminuição da produção de insulina, pelas células β pancreáticas e/ou pela resistência à insulina, levando a um aumento de glicose no sangue. O predomínio da diabetes *mellitus* tipo 2 a nível mundial, tem vindo a aumentar de forma cada vez mais preocupante. Os dados sobre a prevalência estimada de diabetes tipo 2 na população portuguesa, em 2018, foi de cerca de 13,6% representando um custo estimado entre 1.300 e 1.550 milhões de euros (Raposo, 2020). O género masculino, o envelhecimento, a hereditariedade e a obesidade são alguns dos fatores de risco para esta doença, a acrescentar a rápida urbanização, os estilos de vida sedentários assim como as dietas desequilibradas que por sua vez causam mais alterações no peso, obesidade e diabetes na população jovem (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2016).

Furmlí *et al.* (2018) apresentaram um estudo de caso realizado em três pacientes diabéticos tipo 2, com comorbidades associadas e insulino dependentes. O JI praticado

por dois dos pacientes foi de três dias de jejum de 24 horas por semana, enquanto o terceiro paciente praticou ADF. O acompanhamento destes pacientes foi entre 7 e 11 meses, revelando que a adaptação de JI foi bem tolerada e sem interrupções. Os pacientes tiveram uma redução de pelo menos 10% no peso, e reduções significativas da HbA1C (entre 0,6 e 4%) ao ponto de interromper a administração de insulina ao final de um mês (Furmlí *et al.*, 2018). No entanto, este estudo carece de evidência científica pelo facto de possuir uma amostra muito reduzida.

De maneira a comparar diferentes tipologias de jejum, Carter *et al.* (2016) realizaram um ensaio clínico no qual 63 adultos obesos com diabetes tipo 2 foram divididos em 2 grupos: um grupo com restrição calórica intermitente (500-600 kcal / dia durante 2 dias por semana e dieta normal em dias alternados, n=31) e outro grupo com uma restrição calórica contínua (1670–2500 kcal / dia, n=32). No final de 12 semanas os resultados foram semelhantes no que diz respeito aos níveis de HbA1C ($-0,8\% \pm 1$ no grupo de restrição calórica contínua em comparação com $-0,6\% \pm 0,8\%$ no grupo de restrição calórica intermitente; $p = 0,3$). Em relação ao peso, encontraram uma diminuição similar entre os grupos: no grupo de restrição calórica contínua houve uma diminuição de 99 ± 15 kg para 95 ± 15 kg, sendo no grupo de restrição calórica intermitente a redução é de 99 ± 16 kg para 94 ± 16 kg, $p=0,6$ (Carter *et al.*, 2016).

Alguns anos mais tarde, o mesmo autor estudou também 137 participantes, durante um período de 24 meses, com o objetivo de determinar o efeito de uma dieta de restrição calórica intermitente em comparação com restrição calórica contínua em pacientes com diabetes tipo 2. Neste estudo, os participantes no grupo de restrição calórica intermitente perderam uma percentagem superior a 10% do peso corporal e tiveram uma maior perda de massa livre de gordura total em comparação com o grupo de restrição calórica contínua ($4,9 \text{ kg} \pm 0,6 \text{ kg}$ intermitente vs $2,1 \text{ kg} \pm 0,3 \text{ kg}$ contínua; $p = 0,06$). No entanto é verificado, no geral, um aumento médio de HbA1C, em ambos os grupos ($4,4 \pm 3,3$ mmol/mol contínua vs $1,1 \pm 2,2$ mmol/mol intermitente; $p= 0,32$) aumentando em 68% dos participantes (Carter *et al.*, 2019).

De forma idêntica, Gabel *et al.* (2019) decidiram comparar um regime de jejum ADF (25% das necessidades energéticas em dias de jejum, 125% das necessidades energéticas em dias sem jejum) com a restrição calórica (RC) (75% das necessidades energéticas diárias) e com um grupo de controlo de obesos, onde o índice de massa corporal (IMC)

variou entre 25 e 39,9 kg/m², não incluindo pacientes diabéticos. Durante um intervalo de 12 meses, foram relatadas semelhanças na perda de peso corporal, IMC e massa gorda nos dois grupos, em comparação com o grupo controle. Em indivíduos resistentes à insulina, ADF e RC produziram reduções de peso corporal comparáveis ($p < 0,0001$) ao sexto mês (ADF: $-10 \pm 1\%$; RC: $-8 \pm 1\%$) e no décimo segundo mês (ADF: $-8 \pm 2\%$; RC: $-6 \pm 1\%$), em relação ao grupo de controle. Relativamente a alterações nos valores de glicose em jejum, insulina e HOMA-IR (marcador de resistência à insulina) os níveis de glicose em jejum não foram significativamente diferentes entre os grupos ADF, RC e controle. Ocorreu uma maior diminuição de insulina em jejum no grupo ADF ($p < 0,05$) com valores de $-44 \pm 6\%$ no sexto mês e $-52 \pm 9\%$ no último mês, quando comparado com o grupo de RC e controle. Também alcançou maiores reduções ($p < 0,05$) no HOMA-IR $-48 \pm 6\%$ e $-53 \pm 9\%$ a meio e no fim do estudo, quando comparado ao grupo de RC e controle (Gabel *et al.*, 2019).

Um estudo randomizado executado por Sutton *et al.* (2018), realizado durante 5 semanas, testou a restrição alimentar com período de tempo em homens com pré-diabetes. A finalidade era testar a tolerância à glicose, insulina pós-prandial e a sua sensibilidade. Os períodos de alimentação foram definidos com os participantes conforme os seus horários habituais onde os alimentos fornecidos foram controlados. No grupo de estudo, a alimentação foi realizada em *early time restricted feeding* (eTRF), ou seja, os pacientes deste grupo tiveram um período de alimentação de 6 horas diárias. No caso do grupo controle, a alimentação foi durante 12 horas diariamente. Na avaliação da glicose em jejum, o estudo revelou não haver alterações em ambos os grupos (-2 ± 2 mg / dl; $p = 0,49$) assim como nos níveis médios de glicose ($p = 40$). No entanto, encontra-se uma diminuição de insulina em jejum no grupo eTRF em comparação com o grupo de controle. O grupo eTRF diminuiu a insulina em jejum em $3,4 \pm 1,6$ mU / l ($p = 0,05$) e diminuiu os níveis de insulina em $t = 60$ min e 90 min pós-carga ($p \leq 0,01$). No final, o grupo eTRF reduziu os valores médios em 26 ± 9 mU / l ($p = 0,01$) e de pico de insulina 35 ± 13 mU / l ($p = 0,01$). Mesmo após o período de pausa de sete semanas, todos os participantes apresentaram níveis médios de insulina pós-prandial mais baixos (só à exceção de um participante que viajou em vários fusos horários). Embora cinco semanas de jejum com restrição de tempo não tenham sido suficientes para melhorar os níveis de glicose, chegou para reduzir significativamente os níveis de insulina e melhorar a sensibilidade à insulina (Sutton *et al.*, 2018).

Um estudo de Li *et al.* (2017) investigou os efeitos clínicos e metabólicos do uso de jejum durante uma semana com 46 pacientes diabéticos tipo 2. Foi encontrado uma perda média de 4% de peso e redução abdominal. Apesar de o jejum não ter diminuído de forma significativa a HbA1C, foi encontrada uma tendência geral para efeitos benéficos na regulação da glicose (Li *et al.*, 2017).

Na Tabela 4 indicam-se alguns dos benefícios que o JI apresenta em estudos com amostras em diabéticos e obesos, na diminuição do peso corporal, melhoria da resistência à insulina e insulina em jejum.

Estudos epidemiológicos indicam também que o jejum periódico de rotina com períodos de jejum mais curtos de um a dois dias, como praticado por grupos religiosos específicos, está associado a um menor risco de doença arterial coronariana e uma menor prevalência de Diabetes tipo 2 (Desconhecido, 2016; Arnason *et al.*, 2017).

Tabela 4- Benefícios do Jejum Intermitente na diabetes

Autor	Tipo de intervenção	Número de participantes	Descrição dos participantes	Duração	Resultados
Furmlí et al. (2018)	ADF vs Jejum dia inteiro (3xsemana)	3	Diabéticos tipo 2 insulínodépendentes 40, 52 e 67 anos	Entre 7 a 11 meses	↓ HbA1C (p=0,001).
Carter et al. (2016)	JI vs RC	63	Obesos com diabetes tipo 2 Entre 52 e 72 anos	12 semanas	↓ Peso corporal similar entre os grupos (RC -99 ± 15kg para 95 ± 15kg; JI- 99 ± 16kg para 94 ± 16kg; p=0.6); ↓ HbA1c similar nos dois grupos (JI: -0.6 ± 1.0% RC, -0.5 ± 0.8%; p=0.7).
Carter et al. (2019)	JI vs RC	137	Pacientes diabéticos tipo 2	24 meses	↓ Peso corporal de -3.9kg (p< 0.001) aos 24 meses; ↑ HbA1C nos dois grupos (4.4±3.3 mmol/mol vs 1.1±2.2 mmol/mol); p= 0.32);

Gabel et al. (2019)	ADF vs RC	100	Não diabéticos Entre 18 e 65 anos	12 meses	↓ Gordura corporal e IMC no grupo ADF e RC ($p < 0.05$); No grupo ADF ocorreu uma maior ↓ da insulina em jejum ($-52 \pm 9\%$) e uma ↓ da resistência à insulina ($-53 \pm 9\%$) relativamente ao grupo RC ($-14 \pm 9\%$; $-17 \pm 11\%$), e relativamente ao grupo de controlo.
Sutton et al. (2018)	JI	15	Homens pré diabéticos Entre 47 e 67 anos	5 semanas	↓ Insulina em jejum no grupo JI (-3.4 ± 1.6 mU/l) ($p=0.05$); ↓ Resistência à insulina (-36 ± 10 U/mg ($p=0.005$)).
Li et al. (2017)	JI	46	Entre 25 e 75 anos Diabéticos tipo 2	7 dias	↓ Peso corporal (-3.5 kg no grupo JI e -3 kg no grupo de controlo ($p = 0.03$)); ↓ PA sistólica/diastólica ($p = 0.01$; $p=0.003$).

ADF, jejum em dias alternados; HbA1C, hemoglobina glicada; IMC, índice de massa corporal; JI, jejum intermitente; PA, pressão arterial; RC, restrição calórica.

A hemoglobina glicada, também denominada HbA1C é uma forma de hemoglobina presente naturalmente nos eritrócitos, que ajuda a identificar os níveis de glicemia. Este marcador é útil no diagnóstico, prevenção e monitorização da diabetes tipo 2 (Kaiafa *et al.*, 2021). Quanto maior a sua concentração no organismo, maior os níveis de glicose e por consequência maior o risco de complicações. Com isto, não existe uma concordância geral nos estudos realizados, sendo que alguns autores relatam uma melhoria significativa na HbA1C enquanto, Li *et al.* (2019) não registaram qualquer alteração. Verificou-se também que na maioria dos estudos ocorre uma diminuição do peso (Carter *et al.*, 2018; Carter *et al.*, 2019; Cho *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2017; Magkos *et al.*, 2020). Relativamente ao peso, o seu excesso está maioritariamente associado a doenças metabólicas nomeadamente a diabetes tipo 2. A sua diminuição representa uma melhoria no perfil lipídico, diminuição na concentração de glicose, insulina no sangue, aumenta a sensibilidade à insulina no fígado, tecido adiposo e músculo (Magkos *et al.*, 2020). A prática de JI com consequente diminuição do peso, revela uma melhoria significativa no tratamento da diabetes tipo 2.

O potencial da terapia de jejum no tratamento de diabetes tipo 2 é também comprovada em animais. Em concordância com os ensaios descritos, vários autores demonstraram que o JI em roedores pode prevenir e até reverter os efeitos da síndrome metabólica com

redução da gordura abdominal, inflamação e aumento da sensibilidade à insulina (Mayer *et al.*, 2014; Ohde *et al.*, 2018).

3.3- Benefícios do Jejum Intermitente no Sistema Nervoso Central

A epilepsia, o acidente vascular cerebral e a lesão cerebral traumática e da medula espinhal são as principais causas de morbidade em todo o mundo. A excitotoxicidade, a falha metabólica e o stresse oxidativo desempenham papéis proeminentes nestes acidentes neurológicos agudos (Chamorro *et al.*, 2016).

Nos casos das doenças de Alzheimer e de Parkinson, as doenças neurodegenerativas mais comuns (Poewe *et al.*, 2017; Mattson, 2004), o principal fator de risco é a idade, com o início dos sintomas geralmente em pessoas com mais de 70 anos de idade. Com o avanço da medicina e conseqüente aumento da expectativa de vida, o número de pessoas que sofrem destas patologias aumentou significativamente (Kontis *et al.*, 2017). Como não existem tratamentos que controlem eficazmente a progressão da doença nestes pacientes, fatores como a dieta ao longo da vida e as alterações no estilo de vida, que retardem o processo de envelhecimento e reduzam o risco destas doenças, podem ser de grande valor (Mattson *et al.*, 2018).

Estilos de vida sedentários nos quais a mudança metabólica intermitente é inexistente, dificultam uma saúde cerebral ideal. Os mecanismos pelos quais a ausência de mudança metabólica intermitente afeta adversamente a neuroplasticidade e o risco de distúrbios cerebrais importantes, estão cada vez mais evidentes (Stranahan, 2015; O'Brien *et al.*, 2017).

A mudança metabólica intermitente pode proteger os neurónios e aumentar a resiliência após a lesão. Perante a falta de medicamentos eficazes para tratamento da lesão aguda do SNC, considera-se pertinente avaliar as intervenções de JI em ensaios clínicos randomizados em pacientes humanos que sofreram acidente vascular cerebral ou lesão traumática do SNC (Mattson *et al.*, 2018).

Embora um número crescente de evidências tenha demonstrado melhorias em vários indicadores de saúde, quando se comparam valores de indivíduos que fazem três ou mais refeições três vezes por dia com os valores de indivíduos que alteram o seu padrão

alimentar para uma dieta de JI (Mattson *et al.*, 2017), os dados sobre o impacto da mudança metabólica intermitente no cérebro humano são escassos. No entanto, um estudo recente mostrou que uma intervenção de múltiplos domínios durante 2 anos (dieta, exercícios, treino cognitivo e monitorização de risco vascular) resulta em melhores pontuações em testes cognitivos em idosos em comparação com um grupo de controlo sem intervenção (Ngandu *et al.*, 2015).

O JI pode também ser uma abordagem para indivíduos em risco de desenvolver ou com doença de Alzheimer, sugerido também por um estudo que utilizou imagens de tomografia onde mostra que no intervalo de 48 horas desde o início do jejum, há um aumento da captação de cetonas pelo cérebro de sete a oito vezes (Courchesne-Loyer *et al.*, 2017; Bentourkia *et al.*, 2009). Além disso, enquanto a captação de glicose pelas células cerebrais é gravemente prejudicada em pacientes com doença de Alzheimer, as células mantêm capacidade de utilizar cetonas (Croteau *et al.*, 2018).

Noutro âmbito, dados de estudos em humanos e animais sugerem que estilos de vida sedentários aumentam o risco de transtornos de ansiedade e depressão e que a troca metabólica intermitente pode melhorar o humor e melhorar a ansiedade e a depressão (Johnson *et al.*, 2007; Archer *et al.*, 2014; Hallgren *et al.*, 2016; Patki *et al.*, 2014).

Relativamente à epilepsia, esta doença neurológica, caracteriza-se pela predisposição de crises com descargas eletro-neuronais anormais que desencadeiam alterações involuntárias no movimento ou função corporal assim como alterações de consciência e comportamento, com consequências graves para os doentes (Fisher *et al.*, 2014).

Hartman *et al.* (2013) fizeram um estudo em regime de jejum intermitente modificado durante dois meses com um grupo de seis crianças epiléticas. Todos aderiram ao regime 4:1 em que saltavam duas refeições consecutivas (normalmente pequeno-almoço e almoço) em dois dias não consecutivos por semana (por exemplo, segundas e quintas-feiras). Como resposta houve uma melhora das crises em quatro dos seis pacientes e diminuição das convulsões (Hartman *et al.*, 2013).

Consegue-se perceber que apesar dos poucos resultados encontrados em humanos, existe uma relação na melhora da função cognitiva aquando da prática de JI, tanto antes como depois dos eventos (Mattson *et al.*, 2017; Mattson *et al.*, 2018; Ngandu *et al.*, 2015). Bruce-Keller *et al.* (1999) mostram que no caso de ratos mantidos em jejum intermitente por vários meses antes, após a exposição de uma toxina indutora de convulsões, revelam

uma menor perda de neurónios do hipocampo e apresentam um melhor desempenho em testes de labirinto de aprendizagem, em comparação com ratos alimentados *ad libitum* (Bruce-Keller *et al.*, 1999). Em concordância com Ngandu *et al.* (2015), um estudo que compara ratos alimentados *ad libitum*, com ratos mantidos em JI diário começando 3 meses antes de um acidente vascular cerebral e continuando até 70 dias depois, estes exibiram melhor recuperação de déficits de memória (Roberge *et al.*, 2008). Também ainda em ratos, Manzanero e seus colegas observaram a prática de JI aumenta a plasticidade do cérebro e é neuroprotetor (Manzanero *et al.*, 2014).

3.4- Benefícios do Jejum Intermitente no cancro

Nos últimos anos o aumento crescente da incidência de cancro tem-se mostrado muito preocupante, principalmente nos países desenvolvidos (Ferlay *et al.*, 2015). Esta incidência parece estar relacionada com a maior disponibilidade alimentar no mundo ocidental (Rogozina *et al.*, 2009). Os mecanismos pelos quais este consumo alimentar se relaciona com o aparecimento de cancro são múltiplos, pelo que muita investigação está a ser feita neste sentido.

Em 2019, os tumores malignos registaram em Portugal valores de 28 544 óbitos, o que correspondeu a 25,4% da mortalidade (Instituto Nacional de Estatística, 2019).

O jejum força as células saudáveis a entrarem em uma divisão lenta e num modo altamente protegido, que as defende contra a toxicidade exercida pelos tratamentos anticancerígenos enquanto sensibiliza diferentes tipos de células cancerosas para essas terapêuticas (Caffa *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2010). A descoberta do potencial efeito carcinogénico da IGF-1 e da sua relação com os hábitos alimentares, traz novas hipóteses na compreensão do aparecimento do cancro.

Groot *et al.* (2015) realizaram um ensaio clínico onde incluíram treze mulheres com cancro da mama em estado inicial. O ensaio teve a duração de dezanove meses, e os grupos foram divididos na prática de jejum de curto prazo e controlo. Todas as pacientes concluíram 6 ciclos de quimioterapia. O jejum no grupo de intervenção foi realizado 24 horas antes do início da quimioterapia e 24 horas após. O jejum de curto prazo foi bem tolerado pelos pacientes. As contagens médias de eritrócitos ($p=0,007$) e trombócitos ($p=0,00007$) 7 dias após a quimioterapia foram significativamente maiores no grupo em jejum

de curto prazo do que no grupo controlo. Este aumento na contagem de eritrócitos e trombócitos pode ser explicada pela diminuição da degradação das células circulantes, apoiando que o jejum de curto prazo pode proteger contra a toxicidade hematológica associada a quimioterapia (de Groot *et al.*, 2015).

Na King Fahad Medical City, um ensaio clínico foi conduzido com onze pacientes para avaliar a segurança e a viabilidade de combinar quimioterapia e jejum intermitente durante o Ramadão. Por ser um grupo pequeno de estudo, e um curto período de jejum (12 horas) não foi apresentado nenhum dado estatístico como resultado, contudo os efeitos adversos da quimioterapia tendem a ser menores (Badar, 2014).

Dorff *et al.* (2016) realizaram um ensaio de forma a tentar perceber a duração ideal do jejum no tratamento de diversos cancros, juntamente com o tratamento de um antineoplásico (cisplatina) em simultâneo. Foi realizado jejum de 24, 48 e 72 horas em três grupos distintos, dividido por 48 horas antes da quimioterapia e 24 horas após a quimioterapia. O ensaio incluiu vinte pacientes: 6 pacientes no grupo de 24 horas, 7 pacientes no grupo de 48 horas e 7 pacientes no grupo de 72 horas. Os pacientes tinham uma média de 61 anos e cerca de 85% eram mulheres. Neste estudo, o ensaio que avalia a lesão de ácido desoxirribonucleico (ADN), mostrou lesão reduzida em leucócitos no grupo de pacientes que jejuaram por mais de 48 horas ($p = 0,08$) (Dorff *et al.*, 2016).

Um ensaio piloto testou também os efeitos do jejum intermitente na qualidade de vida e bem-estar assim como a sua viabilidade em pacientes do sexo feminino com cancro ginecológico (mama ou ovários) durante os tratamentos de quimioterapia. Foram avaliadas 34 pacientes com idades compreendidas entre os 28 e 69 anos e uma esperança média de vida superior a três meses. Foi realizado um jejum de 36 horas antes da quimioterapia, e 24 horas após o tratamento de quimioterapia (período total de 60 horas de jejum). Neste período foi permitido a ingestão de água, chás de ervas, sumos vegetais, e caldos de vegetais leves, com um máximo de 350 kcal. O jejum foi seguro e todos os efeitos secundários reportados foram de baixo grau e não interferiu nas atividades diárias. A avaliação final considerou o jejum de curto prazo muito bem aceite pelas pacientes. A maioria referiu uma melhor tolerância à quimioterapia com o jejum de curto prazo. 31 pacientes afirmaram que fariam jejum novamente durante a quimioterapia. Em geral, 28 pacientes consideraram boa ou muito boa a eficácia do jejum a curto prazo e 5 pacientes consideraram uma eficácia moderada na sua qualidade de vida (Bauersfeld *et al.*, 2018).

Segundo estes autores, o jejum pode ajudar a manter a qualidade de vida durante os tratamentos da quimioterapia, assim como prevenir danos no ADN. É importante também salientar que em nenhum dos estudos foram relatados efeitos adversos graves.

Foi também relatado por Safdie *et al.* (2009) uma redução da fadiga, fraqueza e efeitos gastrointestinais por pacientes que realizaram vários períodos de jejum antes e depois da quimioterapia (6 dos 10, que fizeram parte do ensaio, todos com várias patologias malignas), corroborando com o autor Bauersfeld (Safdie *et al.*, 2009).

Relativamente aos leucócitos, estes são o componente principal da imunidade, quando se trata de agentes invasores patogénicos, desempenhando um papel central na inflamação aguda desencadeada por estes agentes (Chu *et al.*, 2018). O sistema imunológico é ativado pela inflamação para evitar que o corpo seja atacado, ativando os leucócitos que se movem para o local da inflamação (Fullerton and Gilroy, 2016). Uma diminuição nas lesões nos leucócitos traduz-se numa maior proteção celular aquando da prática do JI, verificada por Dorff e seus colegas (Dorff *et al.*, 2016). Em contrapartida, no ensaio realizado por Groot e seus colegas, não foi verificada nenhuma alteração significativa nos leucócitos (de Groot *et al.*, 2015).

Foi também realizado um ensaio em ratos que desenvolvem espontaneamente tumores, principalmente linfomas com o envelhecimento. Os ratos eram de meia-idade e durante 4 meses foram divididos em dois grupos: o grupo de estudo que praticou ADF, e o grupo de controlo que praticou uma dieta *ad libitum*. A incidência de linfomas foi de 33% do grupo controlo, em comparação com 0% no grupo de ADF (Descamps *et al.*, 2005).

Na Tabela 5 indicam-se alguns estudos em pacientes com cancro e alguns dos benefícios na prática do JI.

Tabela 5- Benefícios do jejum intermitente no cancro

Autor	Tipo de intervenção	Número de participantes	Descrição dos participantes	Duração	Resultados
Groot et al. (2015)	Jejum curto prazo (24h antes e depois da quimioterapia)	13 divididos por 2 grupos	Estágio II ou III de cancro da mama Mulheres sob tratamento farmacológico Esperança média de vida > 3 meses	6 ciclos	↑Eritrócitos 7 dias após quimioterapia (p= 0.007) ↑Trombócitos 7 dias após quimioterapia (p= 0,0007)
Dorf et al. (2016)	Jejum antes da quimioterapia por 24h,48h e 72h	20 divididos por 3 grupos	Idade média 61 anos	2 ciclos	↓ Dano no ADN dos leucócitos no grupo de jejum ≥48 h antes da quimioterapia (p= 0.08).
Bauersfeld et al. (2018)	Jejum curto prazo (60h)- início 36 h antes e 24 h após a quimioterapia	34	Doentes com cancro ginecológico ou cancro da mama a realizar quimioterapia Idade média 51 anos	3 ciclos	Melhoria da qualidade de vida e diminuição da fadiga.

ADN, ácido desoxirribonucleico;

V- Conclusão

Com base na análise dos estudos clínicos recolhidos pode-se aferir que o JI apresenta vários benefícios na saúde humana, desde a redução do peso, diminuição do IMC, melhora das crises de convulsões em doentes epiléticos e melhor tolerância aos ciclos de quimioterapia e proteção celular. Os resultados parecem ser promissores e apresentam apoio científico. Numa era em que as doenças cardiovasculares, o cancro e os síndromes metabólicos acarretam elevados custos para os sistemas governamentais, e limitações para quem delas padece, torna-se emergente mitigar os efeitos destas patologias e, sobretudo, construir e incentivar a prática de estilos promotores de saúde e bem-estar, onde se insere o JI.

Além disto, os vários tipos de JI não acarretaram efeitos colaterais significativos. A redução do peso corporal foi o efeito mais observado nesta revisão seguida da redução dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares. Apesar do limitado número de participantes dos estudos, foi possível reduzir crises epiléticas em crianças e retirar por completo a administração de insulina a diabéticos tipo 2, levando a acreditar no potencial promissor para o JI.

No entanto, importa realçar que ainda não se encontra claro que tipo de JI parece ser mais adequado e qual a frequência em que deve ser praticado porque existe uma falta de ensaios clínicos projetados de forma adequada que inviabilizam a comunidade científica de elaborar normas e recomendações gerais de saúde. Apesar de existir um incremento de ensaios clínicos neste âmbito, é difícil conseguir a comparação de resultados obtidos uma vez que os ensaios são desenhados de forma diferente e o número de participantes muito reduzido. Será necessário a elaboração de estudos mais prolongados no tempo e com populações alvo mais específicas.

Relativamente ao âmbito da farmácia comunitária, considera-se emergente a formação dos profissionais de saúde para este tema. Apesar dos benefícios evidentes do JI, é necessário ressaltar que nem todos os doentes toleram longos intervalos de jejum, assim como uma redução abrupta da ingestão calórica diária. Deste modo, os doentes que apresentem intenção de praticar este tipo de regime alimentar devem ser encaminhados para um especialista de nutrição, para que, de um modo individual e personalizado, elabore um plano alimentar para o doente.

Provavelmente, caso a ciência mostre evidências claras dos benefícios do JI na saúde humana, num futuro próximo, este regime alimentar pode vir a ser prescrito como complemento à farmacoterapia em diversas patologias e também como uma medida profilática para evitar o desenvolvimento de certas patologias em doentes de risco, por exemplo.

VI- Referências

- Al-Arouj, M., Assaad-Khalil, S., Buse, J., *et al.* (2010). Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. *Diabetes Care*, 33,p. 1895-1902.
- Alsubheen, S. A., Ismail, M., Baker, A., *et al.* (2017). The effects of diurnal Ramadan fasting on energy expenditure and substrate oxidation in healthy men. *Br J Nutr*, 118,p. 1023-1030.
- Archer, T., Josefsson, T. and Lindwall, M. (2014). Effects of physical exercise on depressive symptoms and biomarkers in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 13,p. 1640-1653.
- Arnason, T. G., Bowen, M. W. and Mansell, K. D. (2017). Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World J Diabetes*, 8,p. 154-164.
- Badar, T. (2014). Safety and Feasibility of Muslim Fasting While Receiving Chemotherapy. *IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR)*, 04,p. 15-20.
- Bahammam, A. S. and Almeneessier, A. S. (2020). Recent Evidence on the Impact of Ramadan Diurnal Intermittent Fasting, Mealtime, and Circadian Rhythm on Cardiometabolic Risk: A Review. *Front Nutr*, 7,p. 28.
- Bauersfeld, S. P., Kessler, C. S., Wischnewsky, M., *et al.* (2018). The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer*, 18,p. 476.
- Bentourkia, M., Tremblay, S., Pifferi, F., *et al.* (2009). PET study of ¹¹C-acetoacetate kinetics in rat brain during dietary treatments affecting ketosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296,p. E796-801.
- Bhutani, S., Klempel, M. C., Kroeger, C. M., *et al.* (2013). Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity (Silver Spring)*, 21,p. 1370-1379.
- Bourbon , M., Alves, A. C. and Rato, Q. (2019). *Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa* [Em linha]. Disponível em

http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/02/e_COR_relatorio.pdf

[Consultado em 01/08/2021].

Bruce-Keller, A. J., Umberger, G., Mcfall, R., *et al.* (1999). Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Ann Neurol*, 45,p. 8-15.

Buono, R. and Longo, V. D. (2018). Starvation, Stress Resistance, and Cancer. *Trends Endocrinol Metab*, 29,p. 271-280.

Caffa, I., D'agostino, V., Damonte, P., *et al.* (2015). Fasting potentiates the anticancer activity of tyrosine kinase inhibitors by strengthening MAPK signaling inhibition. *Oncotarget*, 6,p. 11820-11832.

Carter, S., Clifton, P. M. and Keogh, J. B. (2016). The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 122,p. 106-112.

Carter, S., Clifton, P. M. and Keogh, J. B. (2018). 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*, 1,p. e180756.

Carter, S., Clifton, P. M. and Keogh, J. B. (2019). The effect of intermittent compared with continuous energy restriction on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: 24-month follow-up of a randomised noninferiority trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 151,p. 11-19.

Chamorro, Á., Dirnagl, U., Urra, X., *et al.* (2016). Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*, 15,p. 869-881.

Cho, Y., Hong, N., Kim, K. W., *et al.* (2019). The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 8.

Chu, D., Dong, X., Shi, X., *et al.* (2018). Neutrophil-Based Drug Delivery Systems. *Adv Mater*, 30,p. e1706245.

Costa, J., Alarcão, J., Amaral-Silva, A., *et al.* (2021). Os custos da aterosclerose em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 40,p. 409-419.

Courchesne-Loyer, A., Croteau, E., Castellano, C. A., *et al.* (2017). Inverse relationship between brain glucose and ketone metabolism in adults during short-term moderate dietary ketosis: A dual tracer quantitative positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 37,p. 2485-2493.

Croteau, E., Castellano, C. A., Fortier, M., *et al.* (2018). A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*, 107,p. 18-26.

Dall, K. B. and Faergeman, N. J. (2019). Metabolic regulation of lifespan from a *C. elegans* perspective. *Genes Nutr*, 14,p. 25.

De Cabo, R. and Mattson, M. P. (2019). Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*, 381,p. 2541-2551.

De Groot, S., Vreeswijk, M. P., Welters, M. J., *et al.* (2015). The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer*, 15,p. 652.

Descamps, O., Riondel, J., Ducros, V., *et al.* (2005). Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting. *Mech Ageing Dev*, 126,p. 1185-1191.

Desconhecido, 2016. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*, 387,p. 1513-1530.

Dorff, T. B., Groshen, S., Garcia, A., *et al.* (2016). Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer*, 16,p. 360.

Eshghinia, S. and Mohammadzadeh, F. (2013). The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women. *J Diabetes Metab Disord*, 12,p. 4.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., *et al.* (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136,p. E359-386.

Finnell, J. S., Saul, B. C., Goldhamer, A. C., *et al.* (2018). Is fasting safe? A chart review of adverse events during medically supervised, water-only fasting. *BMC Complement Altern Med*, 18,p. 67.

- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., *et al.* (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55,p. 475-482.
- Fullerton, J. N. and Gilroy, D. W. (2016). Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov*, 15,p. 551-567.
- Furmli, S., Elmasry, R., Ramos, M., *et al.* (2018). Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep*, 2018.
- Gabel, K., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., *et al.* (2019). Differential Effects of Alternate-Day Fasting Versus Daily Calorie Restriction on Insulin Resistance. *Obesity (Silver Spring)*, 27,p. 1443-1450.
- Hallgren, M., Herring, M. P., Owen, N., *et al.* (2016). Exercise, Physical Activity, and Sedentary Behavior in the Treatment of Depression: Broadening the Scientific Perspectives and Clinical Opportunities. *Front Psychiatry*, 7,p. 36.
- Hartman, A. L., Rubenstein, J. E. and Kossoff, E. H. (2013). Intermittent fasting: a "new" historical strategy for controlling seizures? *Epilepsy Res*, 104,p. 275-279.
- Harvie, M. N., Pegington, M., Mattson, M. P., *et al.* (2011). 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 (Lond)*, 35,p. 714-727.
- Izumida, Y., Yahagi, N., Takeuchi, Y., *et al.* (2013). Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization. *Nat Commun*, 4,p. 2316.
- Johnson, J. B., Summer, W., Cutler, R. G., *et al.* (2007). Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med*, 42,p. 665-674.
- Kaiafa, G., Veneti, S., Polychronopoulos, G., *et al.* (2021). Is HbA1c an ideal biomarker of well-controlled diabetes? *Postgrad Med J*, 97,p. 380-383.
- Kontis, V., Bennett, J. E., Mathers, C. D., *et al.* (2017). Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*, 389,p. 1323-1335.

- Lee, C., Raffaghello, L., Brandhorst, S., *et al.* (2012). Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med*, 4,p. 124ra127.
- Lee, C., Safdie, F. M., Raffaghello, L., *et al.* (2010). Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer Res*, 70,p. 1564-1572.
- Lessan, N. and Ali, T. (2019). Energy Metabolism and Intermittent Fasting: The Ramadan Perspective. *Nutrients*, 11.
- Li, C., Sadraie, B., Steckhan, N., *et al.* (2017). Effects of A One-week Fasting Therapy in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome - A Randomized Controlled Explorative Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 125,p. 618-624.
- Liu, K., Liu, B. and Heilbronn, L. K. (2020). Intermittent fasting: What questions should we be asking? *Physiol Behav*, 218,p. 112827.
- Longo, V. D. and Mattson, M. P. (2014). Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*, 19,p. 181-192.
- Magkos, F., Hjorth, M. F. and Astrup, A. (2020). Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 16,p. 545-555.
- Manzanero, S., Erion, J. R., Santro, T., *et al.* (2014). Intermittent fasting attenuates increases in neurogenesis after ischemia and reperfusion and improves recovery. *J Cereb Blood Flow Metab*, 34,p. 897-905.
- Marosi, K. and Mattson, M. P. (2014). BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab*, 25,p. 89-98.
- Mattson, M. P. (2004). Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 430,p. 631-639.
- Mattson, M. P., Longo, V. D. and Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*, 39,p. 46-58.
- Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., *et al.* (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci*, 19,p. 63-80.

Mayer, S. B., Jeffreys, A. S., Olsen, M. K., *et al.* (2014). Two diets with different haemoglobin A1c and antiglycaemic medication effects despite similar weight loss in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 16,p. 90-93.

Michalsen, A. and Li, C. (2013). Fasting therapy for treating and preventing disease - current state of evidence. *Forsch Komplementmed*, 20,p. 444-453.

Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., *et al.* (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 385,p. 2255-2263.

O'brien, P. D., Hinder, L. M., Callaghan, B. C., *et al.* (2017). Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol*, 16,p. 465-477.

Ohde, S., Deshpande, G. A., Yokomichi, H., *et al.* (2018). HbA1c monitoring interval in patients on treatment for stable type 2 diabetes. A ten-year retrospective, open cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*, 135,p. 166-171.

Pahwa, R. and Jialal, I. (2021). Atherosclerosis. *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC., p. pages.

Patki, G., Solanki, N., Atrooz, F., *et al.* (2014). Novel mechanistic insights into treadmill exercise based rescue of social defeat-induced anxiety-like behavior and memory impairment in rats. *Physiol Behav*, 130,p. 135-144.

Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., *et al.* (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37,p. 2315-2381.

Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., *et al.* (2017). Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 3,p. 17013.

Raposo, J. F. (2020). Diabetes: Factos e Números 2016, 2017 e 2018*. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 15 (1),p. 19-27.

Roberge, M. C., Messier, C., Staines, W. A., *et al.* (2008). Food restriction induces long-lasting recovery of spatial memory deficits following global ischemia in delayed matching and non-matching-to-sample radial arm maze tasks. *Neuroscience*, 156,p. 11-29.

Rogozina, O. P., Bonorden, M. J., Grande, J. P., *et al.* (2009). Serum insulin-like growth factor-I and mammary tumor development in ad libitum-fed, chronic calorie-restricted, and intermittent calorie-restricted MMTV-TGF-alpha mice. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2,p. 712-719.

Safdie, F. M., Dorff, T., Quinn, D., *et al.* (2009). Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY)*, 1,p. 988-1007.

Siddhi, V. (2019). Fasting. *Online Journal of Complementary & Alternative Medicine*, 1 p. 1-3.

Sociedade Portuguesa de Diabetologia (2016). Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015.

Stranahan, A. M. (2015). Models and mechanisms for hippocampal dysfunction in obesity and diabetes. *Neuroscience*, 309,p. 125-139.

Sutton, E. F., Beyl, R., Early, K. S., *et al.* (2018). Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*, 27,p. 1212-1221.e1213.

Tinsley, G. M. and La Bounty, P. M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*, 73,p. 661-674.

Trepanowski, J. F. and Bloomer, R. J. (2010). The impact of religious fasting on human health. *Nutr J*, 9,p. 57.

Trepanowski, J. F., Kroeger, C. M., Barnosky, A., *et al.* (2017). Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 177,p. 930-938.

WHO. (2021). *World Health Organization Home Page* [Em linha]. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-disease> [Consultado em 01-08-2021].

Wilhelmi De Toledo, F., Buchinger, A., Burggrabe, H., *et al.* (2013). Fasting therapy - an expert panel update of the 2002 consensus guidelines. *Forsch Komplementmed*, 20,p. 434-443.

Wilhelmi De Toledo, F., Grundler, F., Sirtori, C. R., *et al.* (2020). Unravelling the health effects of fasting: a long road from obesity treatment to healthy life span increase and improved cognition. *Ann Med*, 52,p. 147-161.