

**EFEITOS DO JEJUM INTERMITENTE NA SAÚDE, COGNIÇÃO E
LONGEVIDADE**
(EFFECTS OF INTERMITTENT FASTING ON HEALTH, COGNITION AND
LONGEVITY)

SIDNEY GABRIEL MELO DOS SANTOS¹

ELLEN CAROLINE ANDRADE TAVARES²

RESUMO

Entende-se por jejum a abstinência voluntária de comida ou bebidas com conteúdo energético ou calórico por períodos que geralmente começam nas 12h e se podem estender por dias ou semanas. A presente revisão tem o objetivo de explicar o impacto do jejum no âmbito da cognição e da longevidade, assim como os mecanismos fisiológicos envolvidos. O jejum é praticado desde a antiguidade em que as populações por razões culturais ou religiosas abstinham-se voluntariamente de comer, como acontece no Ramadã. O jejum tem vindo gradativamente a ser recomendado para tratamento ou prevenção de várias doenças e mesmo em indivíduos que procuram um estilo de vida mais saudável. Descobertas provenientes de investigações em animais e estudos mais recentes efetuados em humanos indicam que o jejum pode providenciar estratégias eficazes para aumentar a performance cognitiva e retardar o envelhecimento.

Palavras-chave

Jejum, restrição calórica, restrição energética, cognição, longevidade, autofagia.

¹ Departamento de Nutrição, Universidade Tiradentes, Curso de graduação em Nutrição, Aracaju, SE, Brasil. E-mail: sidneyfenty@gmail.com.

² Departamento de Nutrição, Universidade Tiradentes, Curso de graduação em Nutrição, Aracaju, SE, Brasil. E-mail: tcaroline16@hotmail.com.

ABSTRACT

Fasting is understood as the voluntary abstinence from food or beverages with energy or caloric content for periods that generally begin at 12:00 and may last for days or weeks. This review aims to explain the impact of fasting on cognition and longevity, as well as the physiological mechanisms involved. Fasting has been practiced since ancient times when populations for cultural or religious reasons voluntarily abstained from eating, as happens in Ramadan. Fasting has gradually come to be recommended for the treatment or prevention of various diseases and even for individuals seeking a healthier lifestyle. Findings from animal research and more recent human studies indicate that fasting can provide effective strategies to enhance cognitive performance and delay aging.

Key Words

Fasting, caloric restriction, energy restriction, cognition, longevity, autophagy.

1 INTRODUÇÃO

Historicamente, o jejum é praticado desde a antiguidade onde as populações por razões religiosas ou culturais se abstinham voluntariamente de comer. O exemplo mais conhecido desta prática é o mês do Ramadão no calendário islâmico em que os Muçulmanos jejuam desde o amanhecer até ao anoitecer durante 30 dias [1].

O jejum pode ser entendido como a abstinência voluntária de comida ou bebidas com conteúdo energético ou calórico por períodos que geralmente começam nas 12h, podendo a restrição energética ser classificada como intermitente ou contínua com base na sua duração [2].

Sabe-se que o jejum provoca a cetogênese e promove alterações nas vias metabólicas e processos celulares, de que são exemplo a lipólise e a autofagia [2]. Estes processos reduzem os danos oxidativos e a inflamação, otimizam o metabolismo energético e reforçam a proteção celular. [2].

Cada vez mais o jejum vem sendo aceito pela comunidade de saúde como uma prática saudável se devidamente controlada e tem sido gradativamente recomendada para tratamento ou prevenção de doenças associadas à síndrome metabólica (obesidade, diabetes, hiperlipidemia, hipertensão), doenças neurodegenerativas (doenças de Alzheimer, Parkinson e Huntington), doenças inflamatórias como a artrite reumatoide e até de doenças tumorais [2].

Descobertas realizadas através de investigações em animais e estudos mais recentes feitos em humanos indicam que o jejum pode ser eficaz em retardar o envelhecimento e aumentar a performance cognitiva [3]. Dessa forma, diante da importância da descoberta de intervenções nutricionais com o objetivo de melhorar a qualidade da população, a presente revisão tem o objetivo de explicar o impacto do jejum no âmbito da cognição e da longevidade, assim como os mecanismos fisiológicos envolvidos.

2 METODOLOGIA

Para revisão da literatura científica sobre o tema, realizou-se uma pesquisa na base de dados eletrônica PubMed, Google Acadêmico, entre outras. Para efetuar a pesquisa utilizaram-se palavras-chave como “jejum”, “jejum intermitente”, “fasting”, “caloric restriction”, “energy restriction”, “intermittent fasting”, “cognition”, “longevity” e “autophagy”. Devido à escassez de literatura e investigações feitas em humanos, a maior parte da informação foi retirada de revisões em modelos com animais. Os artigos escolhidos, pautaram-se pela relação com a temática em estudo e pela atualidade da data de publicação.

3 ENVELHECIMENTO E COGNIÇÃO

O envelhecimento é um processo natural e fisiológico, além de dinâmico, heterogêneo, universal e irreversível, caracterizado por modificações biológicas, sociais e psicológicas, que podem ou não causar perda da autonomia e independência da pessoa, sendo possível observar uma maior vulnerabilidade a patologias [4].

Paralelo às alterações funcionais e cognitivas, o envelhecimento também é marcado pelo excesso de radicais livres, o qual pode danificar o DNA celular, além de causar o estresse oxidativo, que induzirá o encurtamento dos telômeros, além de reduzir a produção de ATP pelas mitocôndrias, intensificando a imunossenescência, atrofia celular e inflamação [4].

A cognição é considerada um processo de aquisição de conhecimentos através de domínios cognitivos: memória e aprendizagem, função executiva, linguagem, atenção, percepto motora cognição social, sendo então essencial para a realização de atividades diárias e melhoria da qualidade de vida [5].

As alterações na função cognitiva são multifatoriais, uma vez que fatores inflamatórios, nutricionais, vasculares e metabólicos podem estar envolvidos. O envelhecimento está associado à imunosenescência, que é caracterizada por declínios na imunidade adaptativa [6]. O sistema nervoso central e o sistema imunológico estão em constante interação. Além disso, o metabolismo energético desequilibrado, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e disfunção neuroendócrina podem estar associadas ao declínio físico e cognitivo e, portanto, podem estar envolvidas em mecanismos entre fragilidade física e declínio cognitivo [6].

Declínio cognitivo está associado ao estresse oxidativo (EO), onde foi associado com envelhecimento acelerado e doenças neurodegenerativas. Dano oxidativo acumulado com a idade tem função celular e orgânica prejudicada. Uma revisão recente mostrou que o aumento nos níveis de espécies reativas de oxigênio (ERO) contribuiu para o aumento do dano oxidativo e disfunção relacionada à idade no músculo esquelético [6]. Estresse oxidativo está associado ao declínio cognitivo, inflamação crônica e possivelmente altera o sistema imunológico [6].

As mitocôndrias também contribuem para o metabolismo celular e produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Assim, seu papel no envelhecimento tem chamado muita atenção ao longo dos anos. Níveis aumentados de radicais livres ativam a via do NF- κ B, transcritor de inflamação. O acúmulo de danos ao DNA mitocondrial leva à perda de miócitos e desgaste muscular. Estudos recentes descobriram que melhorar a função mitocondrial reduziu o declínio metabólico, visual, motor e cognitivo em *Drosophila melanogaster* (mosca-das-frutas) [6].

O DNA mitocondrial (DNAMt) é um conhecido marcador substituto da função mitocondrial de corpo inteiro. Níveis baixos de DNAMt foram associados a fragilidade, resistência física baixa e mortalidade, enquanto níveis elevados de DNAMt foram associados a melhor saúde e longevidade. Alguns estudos descobriram que os níveis de DNAMt no plasma aumentaram com a idade. No entanto, uma investigação mais aprofundada é necessária para elucidar como o mtDNA ativa a inflamação durante o desenvolvimento e progressão da fragilidade física e declínio cognitivo [6].

3.1 Jejum

O jejum pode ser definido como a abstinência voluntária ou redução de alguns ou todos os alimentos, bebidas ou ambos (absoluto) por um período de tempo que dura normalmente entre 12h e 3 semanas, ou seja, em um curto prazo, longo prazo / prolongado ou um padrão intermitente. O jejum é uma prática comum em diferentes disciplinas religiosas, incluindo o islamismo, o cristianismo, o judaísmo e o hinduísmo. No Islã, a prática envolve a abstinência de comer e beber entre o amanhecer e o pôr do sol [7].

A prática do jejum intermitente envolve três métodos específicos, o jejum periódico (JP) que é caracterizado por ciclos de restrição ou grande limitação de alimentos 2 dias por semana e 5 dias sem redução alimentar, jejum em dias alternados (JDA) que irá intercalar os dias de consumo alimentar, sendo um dia ingestão regular e outro com privação e o jejum com restrição de tempo (JRT), que é marcado pela restrição durante um período de tempo que dura cerca de 8 horas por dia, podendo variar de 6 a 12 horas por dia [8].

Atualmente, existe um interesse crescente em estudar a correlação entre a nutrição e a função cognitiva. Cada vez mais, aparecem estudos com métodos que se acreditam ser mais benéficos para a cognição e que antes recebiam menos atenção, pela crença de que a restrição alimentar não apresenta vantagens a nível cognitivo.

Na maioria dos mamíferos, a privação energética prolongada, resulta numa atrofia de quase todos os órgãos, exceto o cérebro e os testículos [2]. De uma perspectiva evolutiva, os organismos evoluíram no sentido de manter uma função cognitiva elevada sob condições de falta de alimento, o que é comum encontrarmos nos mamíferos quando se têm fome, em contraste com um comportamento sedentário quando estão completamente alimentados e saciados [2].

Diversos estudos realizados em ratos revelaram que a Restrição Energética Intermitente (IER) poderia melhorar a capacidade de aprendizagem e de memória [9], melhorar a performance em testes comportamentais sensitivos e motores e ainda prevenir a degeneração neuronal proveniente da oxidação molecular de proteínas que intervêm na plasticidade sináptica, como por exemplo a sinaptofisina [10].

Tabela 1 – Quatro regiões do encéfalo que contribuem para a resposta adaptativa cerebral no jejum [2].

Hipocampo	Estrutura associada ao processamento cognitivo
Corpo estriado	Uma das regiões cerebrais importantes no controle dos movimentos
Hipotálamo	Medeia respostas no controle da fome e da temperatura corporal
Tronco cerebral	Estrutura responsável por mediar respostas cardiovasculares e digestivas

A seguir serão descritos os mecanismos fisiológicos do jejum na melhora da função cognitiva e tratamento de doenças.

4 JEJUM E COGNIÇÃO: ASPECTOS FISIOLÓGICOS

4.1 Corpos cetônicos

Os corpos cetônicos são produzidos nos hepatócitos através da acetil co-A, sendo derivados da beta-oxidação dos ácidos gordos e liberados na corrente sanguínea. Dependendo da composição corporal, os corpos cetônicos, permitem à maioria dos seres humanos sobreviver por mais de 30 dias na ausência de consumo de alimentos ou bebidas calóricas. Durante estes longos períodos de jejum a maior parte dos tecidos corporais consegue utilizar ácidos gordos livres para obtenção de energia. No entanto, o cérebro parece preferir utilizar corpos cetônicos - beta-hidroxibutirato (β OHB) e acetoacetato - como fonte de energia [2].

Após a depleção das reservas de glicogénio do fígado, que geralmente ocorre entre as 12 e as 16 horas desde a última refeição, os ácidos graxos são mobilizados do tecido adiposo para o fígado para nele produzirem corpos cetônicos e são liberados na corrente sanguínea e usados como fonte de energia pelo cérebro [11].

Não só o cérebro parece utilizar β OHB quando não há glicose disponível, como também parece preferir a energia proveniente do primeiro composto. Estudos in vitro utilizando pequenas porções cerebrais de ratos mostram que o SNC prefere a utilização de β OHB em relação à glicose [12].

Um estudo, realizado em 20 pacientes com doença de Alzheimer mostrou melhoria na performance cognitiva após elevação aguda dos níveis de β OHB através da administração oral de triglicerídeos de cadeia media (MCTs) [12]. Os níveis séricos de β OHB foram medidos 90 minutos após a administração de MCTs, aumentando os valores de 0.04 mmol para 0.54 mmol, algo que se verificou com a melhoria na performance nos testes cognitivos realizados [12].

4.2 BDNF

O jejum tem o potencial de aumentar a neurogênese, a plasticidade sináptica e a resposta dos neurónios ao stress, tendo assim um papel

otimizador na função cerebral do ser humano e podendo ainda ajudar a combater e prevenir algumas doenças degenerativas [11].

Um mecanismo possivelmente envolvido na proteção neuronal conferida pelo jejum e pela restrição energética é o aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). A BDNF é uma proteína que pertence à família das neurotrofinas dos fatores de crescimento e possui um papel importante no desenvolvimento e na manutenção da neuroplasticidade no sistema nervoso central e periférico e inúmeros estudos realizados em humanos e roedores mostram que a função cognitiva está interligada com a síntese desta proteína [13].

A síntese de BDNF pode ser estimulada pelo exercício físico e pela restrição energética, algo crucial do ponto de vista evolutivo. Sabe-se que o jejum pode induzir a produção de BDNF nos circuitos neuronais que envolvem a cognição, aumentando a atividade destes e alterando o substrato de energia celular utilizada pelo cérebro de glicose para corpos cetônicos [15].

Um estudo demonstrou que ratos geneticamente modificados para serem portadores do gene que confere a doença de Huntington, uma condição hereditária em que as células nervosas do cérebro se rompem ao longo do tempo, resistiam melhor às manifestações neurodegenerativas da doença quando efetuavam uma dieta de jejum em dias alternados em comparação com os que se alimentavam sem restrições [16].

Os níveis diminuídos de BDNF no cérebro dos ratos modificados geneticamente sugerem uma menor aptidão dos mesmos para enfrentar o stress neuronal provocado pela doença de Huntington. No entanto, a restrição energética revelou-se eficaz em aumentar a sobrevivência dos ratos que continham o gene para a doença de Huntington, uma condição hereditária em que as células nervosas do cérebro se rompem ao longo do tempo, reduzindo a atrofia cerebral e a apoptose neuronal e em aumentar os níveis de BDNF [16].

Os fatores neurotróficos tais como a BDNF são essenciais para o desenvolvimento do sistema nervoso autônomo, particularmente na formação de sinapses com alvos do sistema nervoso periférico [14]. Níveis altos de BDNF aumentam a expressão de genes que codificam proteínas citoprotetoras

e podem assim providenciar uma vantagem adaptativa superior àqueles que sofreram traumatismos no sistema nervoso estimulando a biogênese mitocondrial e a resistência dos neurónios a lesões [14].

4.3 Autofagia: a importância da mTOR e AMPK

A autofagia é um processo evolutivamente conservado de degradação de organelas citoplasmáticas que é estimulado em resposta a alguns tipos de stress metabólico como, por exemplo, a hipóxia, a depleção de fatores de crescimento ou a privação de nutrientes [17].

Importante mecanismo de autolimpeza que existe em todas as células de nosso corpo e ativada quando a célula se encontra em situações de estresse, como no jejum [18]. As pesquisas são cada vez mais unânimes em afirmar que o jejum, privando por um tempo as células de nutrientes, contribui para aumentar significativamente a indução deste mecanismo.

O principal regulador da autofagia em condições de privação nutricional é o *mammalian target of rapamycin* (mTOR). Essa é uma proteína que regula o crescimento e o metabolismo em todas as células eucarióticas. Os nutrientes, principalmente as proteínas, ativam as vias de sinalização do mTOR e conseqüentemente inibem a autofagia [17].

Outro regulador importante da autofagia é a proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK). A autofagia é ativada diretamente pela AMPK que é induzida quando há escassez de nutrientes e há pouca energia intracelular. [19]. Diferente do mTOR, esta ativação é mais significativa quando há privação de glicose e não de aminoácidos [20].

A AMPK regula a atividade do *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* (PGC-1 α) e aumenta sua expressão no tecido adiposo de ratos. O PGC-1 α , é um co-ativador da transcrição e regulador principal da biogênese mitocondrial [21]. Acredita-se que muitos dos benefícios do jejum no que diz respeito ao funcionamento mitocondrial e ao metabolismo se devem ao aumento da atividade do PGC-1 α . No estado alimentado e em condições normais, encontramos baixos níveis de PGC-1 α no fígado. No

entanto, o jejum produz um grande aumento na expressão do PGC-1 α , o que vai estimular a gliconeogênese hepática e o metabolismo da oxidação de ácidos gordos gerando corpos cetônicos como fonte de energia para o cérebro [21].

Vale ressaltar que a autofagia parece diminuir com a idade, o que resulta na acumulação de proteínas degradadas e organelas disfuncionais, como por exemplo, as mitocôndrias. A mitofagia (degradação seletiva das mitocôndrias), associada à autofagia pela inibição da mTORC, também está relacionada com o aumento da longevidade e de doenças metabólicas relacionadas com a idade avançada [22]. Tanto a ativação da AMPK como do mTOR, influenciam ativamente a respiração mitocondrial, porém esta capacidade de regular a função mitocondrial também está diminuída no envelhecimento [22].

O jejum intermitente estimula a autofagia e a mitofagia, enquanto inibe a via de síntese da proteína mTOR (alvo da rapamicina), permitindo que as células removam proteínas e mitocôndrias danificadas por oxidação e reciclem os constituintes moleculares não danificados enquanto reduzem temporariamente a síntese proteica para conservar energia e recursos moleculares [3]. Essas vias são inexploradas ou suprimidas em pessoas que se alimentam de forma excessiva.

Comparado com outras intervenções dietéticas, o jejum intermitente parece ser muito mais poderoso, porque sozinho tem a capacidade de afetar todos os 3 sensores de nutrientes (mTOR, AMPK e insulina) ao mesmo tempo, além de estimular autofagia e mitofagia [23].

Portanto, comer uma dieta de gordura pura (não realista) pode reduzir a mTOR e insulina, mas não será capaz de aumentar a AMPK. Com uma dieta muito alta em gordura (cetogênica), o corpo ainda será capaz de metabolizar isso para ATP (gerador de energia) e reduzir a AMPK [23].

4.4 O efeito do Jejum Intermitente na saúde cerebral e no funcionamento cognitivo humano

Existem várias maneiras pelas quais o jejum intermitente (JI) pode ter efeitos no cérebro. O corpo humano inicia uma mudança metabólica de glicose para lipídios armazenados após um período de restrição alimentar. Esses lipídios são metabolizados em cetonas, que têm efeitos de sinalizar e regular a transcrição neuronal [24]. Os processos anabólicos são minimizados (como a síntese de proteínas e crescimento) e processos catabólicos são favorecidos, aumentando a resistência ao estresse, reparação de tecidos e a reciclagem de proteínas e moléculas danificadas. [24].

Além disso, o JI garante que mecanismos anabólicos e catabólicos sejam regulados em harmonia com os ciclos individuais de atividade e descanso. Ou seja, o JI tem a capacidade de alterar a fase de osciladores secundários para coincidir com as oscilações do SNC. O JI ainda enriquece a diversidade do microbioma intestinal, que através do eixo microbiota-intestino-cérebro, leva a mudanças anatômicas e funcionais no cérebro [8].

Contudo, mecanismos metabólicos, celulares e circadianos, associados a períodos de jejum têm influências diretas e indiretas no cérebro que posteriormente, poderia melhorar o funcionamento cognitivo e a prevenção ou progressão de transtornos relacionados ao cérebro [8].

Em humanos, o número de estudos clínicos que examinam os efeitos do JI nas doenças neurológicas ainda é limitado. Em alguns foram encontrados resultados positivos para várias doenças [8]. Ensaios clínicos mostram que diferentes tipos de jejum podem melhorar o controle das convulsões na epilepsia e melhorar o funcionamento cognitivo no Alzheimer. Melhora do humor e sintomas de ansiedade poderiam se beneficiar também do JI através de várias vias em potencial, mas ensaios clínicos controlados e randomizados são necessários para confirmar essas evidências [24].

O jejum não lidera quaisquer benefícios de curto prazo para a cognição em pessoas saudáveis, mas há indicações de que pode ser protetor contra o desenvolvimento de distúrbios neurológicos. Pesquisas futuras deveriam

desvendar se este efeito protetor é verdadeiro, independentemente da idade, presença de obesidade, ingestão calórica total e a ingestão de nutrientes específicos. Embora teoricamente o JI possa ser benéfico também para o neurodesenvolvimento e em distúrbios do humor, quase nenhum dado experimental existe sobre este tópico [24].

4.5 Efeitos diretos do jejum em pessoas neurotípicas

Uma questão importante é se o JI tem efeitos positivos na cognição de pessoas saudáveis, não afetados (ainda) por doenças psiquiátricas ou neurológicas. Até agora, não mostrou efeitos diretos na cognição em adultos saudáveis. Benau (2014) realizou uma revisão sistemática com 10 estudos em que os efeitos do JI na cognição em adultos saudáveis mostraram um perfil inconsistente, sem alterações devido ao JI ou com efeitos negativos na função executiva, velocidade psicomotora ou rotação mental [24].

Os estudos mencionados na revisão têm em comum pessoas que não faziam regularmente a prática do JI e tiveram que mudar repentinamente para um regime de jejum. Este período é longo o suficiente para ativar a chave metabólica, mas muito curto para acoplar osciladores periféricos e centrais, portanto, muitas vezes é acompanhado por sensações de fome, esta associada a uma diminuição no desempenho cognitivo e podendo, portanto, ser contraeficaz para o efeitos do JI em ensaios de curta duração. A experiência subjetiva de fome durante os períodos de jejum diminuem à medida que alguém faz jejuns regulares por um período prolongado [24].

5 EFEITOS DO JEJUM NA LONGEVIDADE E COGNIÇÃO HUMANA

Os estudos de restrição calórica e jejum intermitente até recentemente não focavam no envelhecimento e na longevidade [3]. Depois de quase um século de várias pesquisas sobre restrição calórica em animais, a conclusão geral foi que a redução da ingestão de alimentos aumenta fortemente a expectativa de vida. Os efeitos da restrição calórica na longevidade e saúde variam e podem ser influenciados por sexo, dieta, idade e fatores genéticos [3].

Em humanos, as intervenções de jejum melhoram a obesidade, a resistência à insulina, a dislipidemia, a hipertensão e a inflamação. O jejum intermitente parece conferir benefícios à saúde em maior extensão do que pode ser atribuído apenas a uma redução na ingestão calórica. Em um estudo, 16 participantes saudáveis designados a um regime de jejum em dias alternados por 22 dias perderam 2,5% do peso inicial e 4% da massa gorda, com uma redução de 57% nos níveis de insulina em jejum [3].

A alimentação equilibrada e rica em nutrientes é de suma importância para uma boa saúde. Porém, já é sabido que a privação de alimentos de forma controlada pode ativar os mecanismos de autodefesa das células que garantem a elas uma maior longevidade [3]. É isso que se interpreta em benefícios para todo nosso organismo. Tudo por causa da autofagia. Ela é um importante mecanismo de autolimpeza que existe em todas as células do nosso corpo [3].

6 MÉTODOS DE MIMETIZAÇÃO DO JEJUM

Aumentar a cognição e a longevidade é algo muito atrativo para a maior parte da população, porém, o compromisso com uma restrição calórica durante um longo período de tempo é difícil de implementar nas sociedades modernas devido a fatores de caráter psicológico e social [25]. Sendo assim, pensou-se em explorar novos métodos que mimetizem os efeitos metabólicos do jejum no corpo humano que passam pela dieta e pela farmacologia [25].

Estão em estudo dietas à base de vegetais planejadas para obter efeitos semelhantes ao jejum, fornecendo micronutrientes essenciais e assim facilitando o processo. Um estudo em ratos mostrou que este tipo de dieta promove a neurogênese do hipocampo, melhora a performance cognitiva e adia o envelhecimento, tal como acontece na restrição calórica completa [25].

Além disso, estão a ser averiguadas substâncias e fármacos que atuem na inibição do mTOR. Uma das substâncias que tem sido mais estudada é o resveratrol, que regula fatores de transcrição que controlam a sobrevivência das células tumorais [26].

Por outro lado, e como referido anteriormente, a rapamicina, fármaco usado atualmente como imunossupressor, inibe seletivamente o mTOR e parece ter um efeito benéfico na prevenção de algumas doenças relacionadas com o envelhecimento [17]. Todavia, ainda desconhecemos se os riscos da sua utilização ultrapassam os benefícios para aumentar a longevidade humana.

7 CONCLUSÃO

Com base na evidência científica existente, esta revisão sugere que o jejum pode ser uma abordagem promissora e revelar efeitos benéficos seja no domínio cognitivo seja no atraso do envelhecimento. A privação energética de modo controlado e sustentado não parece ter qualquer impacto negativo na saúde humana. Contrariamente, a maior parte dos artigos científicos revistos demonstraram existir uma correlação positiva entre jejum e as duas áreas investigadas.

Em humanos, as evidências sobre os efeitos positivos da restrição calórica (RC) na longevidade são indiretas. Mecanicamente, o efeito da CR na longevidade foi atribuído à modulação induzida pelo jejum dos sistemas neuroendócrinos, respostas ao estresse hormonal, aumento da produção sistêmica de fatores neurotróficos, redução do estresse oxidativo mitocondrial, diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias e resistência à insulina, bem como diminuição da resistência à insulina, sinais associados ao envelhecimento e promoção da autofagia.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BICALHO E., ALVES L., GOMES D. “Efeitos fisiológicos decorrentes do jejum intermitente”. *JIM* 1, nº 2 (19 de dezembro de 2020): 019–028. <https://doi.org/10.29073/jim.v1i2.290>.
2. LONGO V. D., MATTSON M. P. Fasting: Molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014;19(2):181–92.
3. CABO, R., e MATTSON M. P. “Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease”. Organizado por Dan L. Longo. *New England Journal of Medicine* 381, nº 26 (26 de dezembro de 2019): 2541–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1905136>.
4. MACENA W. G., HERMANO L. O., COSTA T. C. Alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. *Ver Mosaicum* 2018;15:223-38. <https://doi.org/10.26893/rm.v15i27.64>
5. NEVES G. N., DA SILVA D. Atividade física e o desenvolvimento da plasticidade cerebral. *Fac Sant’Ana Ver* 2019;2:158-69. <https://www.iessa.edu.br/revista/index.php/fsr/index>
6. MA L., CHAN P. Understanding the Physiological Links Between Physical Frailty and Cognitive Decline. *Aging and disease.* 2020, 11(2): 405-418 <https://doi.org/10.14336/AD.2019.0521>
7. LESSAN N., ALI T. Energy Metabolism and Intermittent Fasting: The Ramadan Perspective. *Nutrients.* 2019; 11 (5), 1192; <https://doi.org/10.3390/nu11051192>.
8. GUDDEN, J.; ARIAS VASQUEZ, A.; BLOEMENDAAL, M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. *Nutrients* 2021, 13,3166. <https://doi.org/10.3390/nu13093166>.
9. LI L, WANG Z., ZUO Z. Chronic Intermittent Fasting Improves Cognitive Functions and Brain Structures in Mice. *PLoS One.* 2013;8(6):e66069. doi: 10.1371/journal.pone.0066069

10. SINGH R., LAKHANPAL D., KUMAR S., SHARMA S., KATARIA H., KAUR M. Late-onset inter-mittent fasting dietary restriction as a potential intervention to retard age-associated brain function impairments in male rats. *Age (Dordr)*. 2012;34(4):917-33.
11. VAN PRAAG H., FLESHNER M., SCHWARTZ M. W., MATTSON M. P. Exercise, Energy Intake, Glucose Homeostasis, and the Brain. *J Neurosci*. 2014;34(46):15139–49. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2814-14.2014>.
12. NEWMAN J. C., VERDIN E. Ketone bodies as signaling metabolites <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.09.002> 2014.
13. LU, B., NAGAPPAN, G., GUAN, X. *et al*. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 14, 401–416 (2013). <https://doi.org/10.1038/nrn3505>.
14. ROTHMAN S. M., GRIFFIOEN K. J., WAN R., MATTSON M. P. Brain-derived neurotrophic fac-tor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1264(1):49–63. [10.1111/j.1749-6632.2012.06525.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06525.x)
15. MAROSI K., MATTSON M. P. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(2):89–98. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.006>
16. ROSS, C. A., e TABRIZI S. J. “Huntington’s Disease: From Molecular Pathogenesis to Clinical Treatment”. *The Lancet Neurology* 10, n° 1 (janeiro de 2011): 83–98. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70245-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70245-3).
17. NAKAMURA S., YOSHIMORI T. Autophagy and Longevity. *Mol Cells*. 2018;41(1):65–72.
18. TANIDA I. Autophagosome formation and molecular mechanism of autophagy. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Jun;14(11):2201-14.
19. RUBINSZTEIN D. C., MARIÑO G., KROEMER G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011;146(5):682–95. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.030>

20. KIM J, KUNDU M., VIOLLET B., GUAN K. L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol.* 2011;13(2):132-41 <https://doi.org/10.1038/ncb2152>
21. EGAN B., ZIERATH J. R. “Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation”. *Cell Metabolism* 17, n° 2 (fevereiro de 2013): 162–84. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012>.
22. SAXTON R. A., SABATINI D. M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell.* 2017;168(6):960–76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>
23. SADIE-VAN GIJSEN H. “Is Adipose Tissue the Fountain of Youth? The Impact of Adipose Stem Cell Aging on Metabolic Homeostasis, Longevity, and Cell-Based Therapies”. In *Reviews on New Drug Targets in Age-Related Disorders*, organized by Paul C. Guest, 1286:225–50. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham: Springer International Publishing, 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-030-55035-6_16.
24. BENAOU, E.M.; ORLOFF, N.C.; JANKE, E.A.; SERPELL, L.; TIMKO, C.A. A systematic review of the effects of experimental fasting on cognition. *Appetite* 2014, 77, 52–61.
25. BRANDHORST S., CHOI I.Y., WEI M., CHENG C. W., SEDRAKYAN S., NAVARRETE G. A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metab.* 2015;22(1):86-99. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.012>
26. MOHAR D. S., MALIK S. The Sirtuin System: The Holy Grail of Resveratrol. *J Clin Exp Cardiol.* 2012;3(11). doi:10.4172/2155-9880.1000216