



**RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR**  
**ISSN 2675-6218**

**O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR  
 E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL**

**WHAT INTERMITTENT FASTING HAS TO SAY ABOUT CANCER, CARDIOVASCULAR HEALTH,  
 AND BRAIN-MENTAL HEALTH**

**LO QUE EL AYUNO INTERMITENTE TIENE QUE DECIR SOBRE EL CÁNCER, LA SALUD  
 CARDIOVASCULAR Y LA SALUD MENTAL DEL CEREBRO**

Ray Braga Romero<sup>1</sup>, Carollayne Mendonça Rocha<sup>1</sup>, Sérgio Antônio Murad Neto<sup>1</sup>, Gabriel Henrique Ferracioli  
 Alvarenga<sup>1</sup>, Rodrigo Borges Cruz<sup>1</sup>, Lethicia Fernandes Jorge<sup>1</sup>, Alessandra Cristina Pupin Silvério<sup>1</sup>

e412638

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i1.2638>

PUBLICADO: 01/2023

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** O jejum intermitente é uma estratégia nutricional em que se intercala períodos de jejum com períodos de alimentação visando à promoção de saúde. O presente estudo investiga se essa prática promove efeitos benéficos na saúde cardiovascular, cérebro-mental e no tratamento do câncer. **MÉTODOS:** Foi realizado levantamento de dados a partir de busca em banco de dados eletrônicos. Utilizou-se como descritores: Jejum intermitente; Disfunção Cognitiva; Câncer. Foram selecionados periódicos de categoria superior a B3, utilizando como critério artigos submetidos entre 2016 e 2019. Como critérios de exclusão, os artigos que não apresentaram desfecho com jejum intermitente ou que utilizaram outros animais que não fossem camundongos ou humanos foram excluídos da análise. **RESULTADOS:** O jejum intermitente se mostrou aliado eficiente no tratamento contra o câncer pelo seu efeito potencializador no tratamento quimioterápico, diminuindo o avanço da doença, além disso foi observada redução nos parâmetros de risco cardiovascular em indivíduos sob restrição calórica ao mesmo tempo em que se observou melhora no desempenho cognitivo. **CONCLUSÃO:** Em conclusão, o jejum intermitente se mostrou aliado eficaz no tratamento do câncer ao retardar sua progressão bem como na promoção de saúde a partir dos ganhos na saúde cardiovascular e cérebro-mental.

**PALAVRAS-CHAVE:** Jejum intermitente. Câncer. Disfunção cognitiva.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Intermittent fasting is a nutritional strategy in which periods of fasting are interspersed with periods of eating in order to promote health. The present study investigates whether this practice promotes beneficial effects on cardiovascular and brain-mental health and on cancer treatment. **METHODS:** Data collection was carried out by searching electronic databases. The following descriptors were used: Intermittent fasting; Cognitive Dysfunction; Cancer. Journals of category higher than B3 were selected, using articles submitted between 2016 and 2019 as a criterion. As exclusion criteria, articles that did not show an outcome with intermittent fasting or that used animals other than mice or humans were excluded from the analysis. **RESULTS:** Intermittent fasting proved to be an efficient ally in the treatment against cancer due to its potentiating effect in chemotherapy treatment, reducing the progression of the disease. improvement in cognitive performance. **CONCLUSION:** In conclusion, intermittent fasting proved to be an effective ally in the treatment of cancer by delaying its progression, as well as in promoting health through gains in cardiovascular and brain-mental health.

**KEYWORDS:** Intermittent fasting. Cancer. Cognitive dysfunction.

**RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** El ayuno intermitente es una estrategia nutricional en la que se intercalan períodos de ayuno con períodos de alimentación dirigidos a la promoción de la salud. El presente estudio

<sup>1</sup> Universidade José do Rosário Vellano/Alfenas -MG.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

*investiga si esta práctica promueve efectos beneficiosos sobre el tratamiento cardiovascular, la salud mental cerebral y el cáncer. MÉTODOS: Los datos fueron recolectados a partir de la búsqueda en bases de datos electrónicas. Se utilizaron los descriptores: Ayuno intermitente; disfunción cognitiva; Cáncer. Se seleccionaron revistas de una categoría superior a B3, utilizando como criterios los artículos enviados entre 2016 y 2019. Como criterios de exclusión, se excluyeron del análisis los artículos que no presentaron un resultado con ayuno intermitente o que utilizaron animales distintos de ratones o humanos. RESULTADOS: El ayuno intermitente demostró ser un aliado eficiente en el tratamiento contra el cáncer debido a su efecto potenciador sobre el tratamiento de quimioterapia, reduciendo el progreso de la enfermedad, además, se observó una reducción en los parámetros de riesgo cardiovascular en individuos bajo restricción calórica al mismo tiempo que se observó mejoría en el rendimiento cognitivo. CONCLUSIÓN: En conclusión, el ayuno intermitente demostró ser un aliado eficaz en el tratamiento del cáncer al ralentizar su progresión, así como en la promoción de la salud a partir de ganancias en la salud cardiovascular y mental-cerebral.*

**PALABRAS CLAVE:** Ayuno intermitente. Cáncer. Disfunción cognitiva.

### 1 INTRODUÇÃO

As estratégias nutricionais foram sendo desenvolvidas ao longo da antiguidade, foram moldadas por questões comportamentais e culturais a fim de se buscar principalmente emagrecimento, sendo a mais comum o jejum intermitente (TREPANOWSKI; BLOOMER, 2010). Neste sentido, estão sendo feitos estudos sobre este assunto, e atualmente, além do emagrecimento, tem-se mostrado um ganho na promoção da saúde (SILVA, 2019).

O jejum intermitente baseia-se em uma restrição total quando há restrição de 100 % ou parcial entre 50 e 100% de restrição da ingestão diária total de energia. Ele é feito em torno de um a três dias por semana, ou quando há restrição completa é feita por um período definido do dia (LIU *et al.*, 2019). Dessa forma, o jejum intermitente e suas variações promovem alterações metabólicas fundamentais. Dentre estas estão: estimular a produção de hormônios catabólicos que realizarão a depleção dos estoques de glicogênio e realizar a manutenção fisiológica dos níveis glicêmicos, além de mobilizar de ácidos graxos livres para produção de energia, reduzir da leptina circulante e elevar dos níveis de adiponectina (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017).

As alterações metabólicas podem influenciar de forma direta o ciclo circadiano, a microbiota intestinal e mudanças comportamentais. Dentre estas mudanças estão o aumento da atenção, excitação e aumento da acuidade mental, melhora das reduções da fadiga, melhora na autoconfiança e do humor (PATTERSON; DOROTHY, 2017).

O presente artigo tem por fim fornecer atualizações e análises sobre o jejum intermitente e seu impacto em comorbidades como câncer, diabetes mellitus, cardiopatia, obesidade e neuropatia. Além disso, elucidar os principais benefícios e malefícios na saúde com relação ao jejum intermitente. As áreas de interesse são: oncologia, endocrinologia, cardiologia, nutrologia e neurologia.

### 2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura sobre jejum intermitente realizada através de consulta em bases de dados eletrônicos MEDLINE, ScienceDirect, LILACS, SciELO e PUBMED. A



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

pesquisa foi realizada através dos seguintes descritores: jejum intermitente; disfunção cognitiva; câncer. A melhor busca foi empregada usando palavras traduzidas para o inglês. Os artigos foram classificados e selecionados periódicos de categorias B2, B1, A2 e A1, tendo como critério artigos no período entre 2016 e 2019, pois a busca por trabalhos foi feita em dezembro de 2019. Foram definidos outros critérios de inclusão como os artigos que continham informações sobre uso de jejum intermitente em pesquisas com câncer ou deterioração cognitiva sem excluir humanos e/ou camundongos. Além disso, para a procura dos artigos foi pesquisado todo artigo independentemente do método de pesquisa utilizado, excetuando-se os relatos de caso os quais foram excluídos da pesquisa. Foi feita uma busca avançada utilizando os termos “*intermittent fasting*” and “*Cognitive Dysfunction*”, e após obter o resultado da pesquisa foi feita uma nova inserindo os termos “*intermittent fasting*” and “*cancer*” com os descritores em inglês, utilizando apenas artigos em inglês e português. Desta forma, foram encontrados em cada base de dados após a soma dos resultados de cada pesquisa os seguintes números:

NÚMERO DE ARTIGOS	BASE DE DADOS
249	MEDLINE
596	SCIENCEDIRECT
5	LILACS
1	SCIELO
16	PUBMED
TOTAL DE ARTIGOS:	867

Para critério de exclusão foram descartados os artigos que não apresentaram desfecho com jejum intermitente, excluindo outros tipos de jejum, além disso, foram excluídos artigos que usavam outros animais que não fossem camundongos ou humanos. Desta maneira, seguindo os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 24 artigos dos 867, após leitura extensa dos títulos, resumos e artigos na íntegra.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 CÂNCER

O número de pessoas diagnosticadas com câncer em todo mundo ultrapassa 10 milhões todos os anos (FASSIER *et al.*, 2018). Alguns estudos demonstram que pacientes com câncer tendem a perder massa após o diagnóstico, porém uma parcela significativa ganha massa, principalmente quando se trata de câncer de mama (FASSIER *et al.*, 2017; 2018). Ademais, adiposidade em excesso e supernutrição são reconhecidos como fator de risco para um pior prognóstico e maior risco de recorrência (FASSIER *et al.*, 2018). Aumento no IMC (kg/m<sup>2</sup>) de 5 está relacionado com um risco de 20 a 52% maior de cânceres de endométrio, vesícula biliar, rim, retal, pós-menopausa, pâncreas, tireoide, cólon e esôfago, leucemia, mieloma múltiplo, linfoma não Hodgkin e melanoma maligno (HARVIE; HOWELL, 2016). Desse modo, apresenta-se o jejum intermitente com a finalidade de regular a massa corpórea de acordo com os parâmetros aceitáveis para com a saúde, além disso, a dieta tende a promover a autofagia.

A autofagia pode combater ou ajudar tumores, dependendo do estágio de desenvolvimento e tipo de tumor, e a modulação da autofagia para o tratamento do câncer é uma abordagem terapêutica que está sob intensa investigação. A restrição nutricional é um protocolo promissor para modular a autofagia e melhorar a eficácia das terapias anticâncer, protegendo as células normais (ANTUNES *et al.*, 2018), além de prolongar a sua vida útil e reduzir o desenvolvimento de câncer (O'FLANAGAN *et al.*, 2017; ANTUNES *et al.*, 2018).

As principais mudanças que o jejum intermitente promove incluem diminuição dos níveis de glicose no sangue e sinalização do fator de crescimento e ativação de vias de resistência ao estresse que afetam o crescimento celular, metabolismo energético e proteção contra o estresse oxidativo, inflamação e morte celular (MATTSON; LONGO; HARVIED, 2017; ANTUNES *et al.*, 2018). A necessidade de nutrientes também ativa a autofagia na maioria das células e órgãos, como fígado e músculo, como mecanismo adaptativo para condições estressantes (ANTUNES *et al.*, 2018).

A função da autofagia no câncer é complexa e pode variar de acordo com inúmeros fatores biológicos, incluindo tipo de tumor, estágio de progressão e genético, juntamente com ativação de oncogene e supressor de tumor de inativação (AMARAVADI; KIMMELMAN; WHITE, 2016; LEVY; TOWERS; THORBURN, 2017; ANTUNES *et al.*, 2018). Assim, a autofagia pode estar relacionada tanto à prevenção da tumorigênese ou a viabilização da adaptação celular, proliferação, sobrevivência e metástase (SHARIFI *et al.*, 2016; ANTUNES *et al.*, 2018). A indicação inicial de que a autofagia poderia ter uma função importante na supressão tumoral veio de vários estudos que exploraram o gene essencial da autofagia BECN1, que codifica a proteína Beclin-1, em diferentes modelos celulares (ANTUNES *et al.*, 2018).

Vários estudos em animais sugeriram efeitos benéficos do jejum contra o câncer, inclusive potencializar os efeitos da quimioterapia e radioterapia (FASSIER *et al.*, 2018; O'FLANAGAN *et al.*, 2017; MATTSON; LONGO; HARVIED, 2017; ANTUNES *et al.*, 2018). Redução de peso com restrição



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

de energia diminui os riscos de câncer de mama, um estudo relatou pela primeira vez que jejum intermitente em ratos Wistar (sem alimentos 1 em 4 dias, 1 em 3 dias, ou dias alternados, intercalados dias de alimentação normal) aumentou a longevidade em 15 a 20% e reduziu o crescimento do tumor mamário em 65 a 90% em comparação com aqueles que consomem ração *ad libitum* (HARVIE; HOWELL, 2016). Entretanto, o jejum intermitente não teve efeitos antitumorais em tumores de mama ou de próstata quando os ratos foram autorizados a superalimentar em dias sem restrições e suas ingestões totais de energia corresponderam à ingestão energética do grupo que consomem alimento *ad libitum* (HARVIE; HOWELL, 2016).

Quando já estabelecido o tumor, a principal função da autofagia é fornecer um meio de lidar com estressores celulares, incluindo hipóxia, fatores nutricionais e de crescimento, privação de estímulos prejudiciais, permitindo assim adaptação, proliferação, sobrevivência e disseminação. A autofagia, por degradação de macromoléculas e defeituosas organelas, fornece metabólitos e regulamenta a função mitocondrial, fornecendo apoio a viabilidade das células tumorais, mesmo em ambientes constantemente estressantes. O jejum intermitente tem efeitos variáveis na capacidade antioxidante em diferentes tecidos. A atividade enzimática pode se adaptar, aumentando, a longo prazo em resposta ao aumento inicial no estresse oxidativo (HARVIE; HOWELL, 2016). Pesquisas demonstraram que a autofagia aumenta em regiões hipóxicas de tumores sólidos, favorecendo a sobrevivência celular. A inibição da autofagia leva a uma intensa indução de morte celular nessas regiões. Além disso, os tumores frequentemente apresentam mutações ou deleções na proteína supressora de tumor p53, que também favorece a indução da autofagia para reciclar componentes intracelulares para o crescimento do tumor. Embora na autofagia basal essa taxa seja geralmente baixa em células normais sob condições fisiológicas. Em alguns casos, alguns tumores evidenciam um elevado nível de autofagia basal, reforçando o papel pró-sobrevivência da autofagia no câncer (ANTUNES *et al.*, 2018). A autofagia também tem uma função na metástase por interferir no processo epitelial-mesenquimal constituintes de transição para favorecer a disseminação de células tumorais (SHARIFI *et al.*, 2016; ANTUNES *et al.*, 2018). Por fim, estudos demonstraram que a autofagia é comumente induzida como mecanismo de sobrevivência contra tratamentos antitumorais, como quimioterapia, radioterapia e tratamento terapêutica, favorecendo a resistência ao tratamento (GALLUZZI *et al.*, 2017; ANTUNES *et al.*, 2018).

Um estudo aponta mecanismos facilitadores de ativação do reparo do DNA e preservação da viabilidade das células-tronco do intestino delgado e de sua arquitetura, além da função de barreira, após exposição ao etoposídeo em altas doses, sugerindo que o jejum pode ser aplicado para reduzir os efeitos colaterais e toxicidade em pacientes submetidos à quimioterapia (ANTUNES *et al.*, 2018).

A combinação de diferentes agentes, como selumetinibe e citarabina, com inibidores da autofagia (bafilomicina A1, cloroquina ou 3-metiladenina) melhorou a atividade do selumetinibe e citarabina contra células cancerígenas colorretais (GRASSO *et al.*, 2016; ANTUNES *et al.*, 2018) e células de leucemia (ANTUNES *et al.*, 2018), respectivamente. A autofagia também foi observada em



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

células de melanoma em tratamento com fármacos complexos de paládio (GIGLI *et al.*, 2016; ANTUNES *et al.*, 2018), indicando a necessidade de investigar a relação entre autofagia e a apoptose durante o desenvolvimento de novos medicamentos. A inibição da autofagia também demonstrou potencializar a resposta à radioterapia no câncer de ovário e esofágico (ANTUNES *et al.*, 2018). A eficácia da autofagia em favor da morte celular tem sido demonstrada em muitos outros modelos de câncer, como o de mama, leucemia, câncer de próstata e mieloma (GALLUZZI *et al.*, 2017; ANTUNES *et al.*, 2018).

Estudos em modelos *in vitro* e *in vivo* mostraram que o jejum intermitente melhorou a resposta quimioterápica à cisplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida, oxaliplatina (ANTUNES *et al.*, 2018), sorafenibe (RE *et al.*, 2018; ANTUNES *et al.*, 2018), mitoxantrona (PIETROCOLA *et al.*, 2016; ANTUNES *et al.*, 2018), gencitabina, etoposídeo, temozolomida e tirosinainibidores de cinase em modelos de glioma, neuroblastoma, melanoma, fibrossarcoma e câncer de mama, câncer de cólon, câncer de pâncreas, câncer hepatocelular e câncer de pulmão. E também demonstrou melhorar a radiosensibilidade de glioma e câncer de mama em camundongos (ANTUNES *et al.*, 2018).

Curiosamente, o jejum em conjunto com agentes citotóxicos provocou respostas diferenciais em células normais e cancerígenas, um fenômeno conhecido como resistência ao estresse diferencial, ou seja, células normais priorizam as vias de manutenção e desativam fator de crescimento sinalizando quando os nutrientes estão ausentes. Por outro lado, as células cancerígenas, devido à ativação do oncogene, não inibem vias de resistência ao estresse, tornando-se vulnerável a tratamento citotóxico (ANTUNES *et al.*, 2018).

A junção de jejum intermitente e inibidores de tirosina quinase, como erlotinibe, gefitinibe, lapatinibe, crizotinibe e regorafenibe promoveu a inibição sustentada da via MAPK, levando a efeitos anti proliferativos em modelos de células de câncer de mama, colorretal e de pulmão, bem como à inibição de crescimento tumoral em um modelo *in vivo* de câncer de pulmão (ANTUNES *et al.*, 2018). A combinação de jejum intermitente e o inibidor da multi-tirosina quinase sorafenibe exibiu um efeito aditivo na inibição da proliferação celular de hepatocarcinoma e captação de glicose, bem como regulação negativa da via MAPK e expressão gênica de BIRC5, DKK1, TRIB3 e VEGF, que são comumente alteradas nas células de hepatocarcinoma (RE *et al.*, 2018; ANTUNES *et al.*, 2018). No pâncreas, o jejum aumentou a captação de gencitabina devido a níveis aprimorados de seu transportador (hENT1), potencializando a morte celular. Em um modelo de câncer de xenoenxerto pancreático, os ciclos de jejum e tratamento com gencitabina induziram uma redução no crescimento tumoral superior a 40% (ANTUNES *et al.*, 2018).

Quando os ciclos jejum intermitente foram combinados com quimioterapia, o crescimento do tumor foi lento e a sobrevida global foi prolongada em modelos animais de câncer de mama, melanoma e neuroblastoma. Os dados *in vitro* mostraram que essa combinação terapêutica resultou em aumento da fosforilação da Akt e S6 quinase, clivagem da caspase-3 e indução de apoptose em células cancerígenas, mas não em células normais (ANTUNES *et al.*, 2018). Outros estudos



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

demonstraram que a combinação de jejum intermitente e oxaliplatina também reduziu o crescimento do tumor e, a captação de glicose *in vivo* e resultou em desregulação glicólise aeróbica seguida de fosforilação oxidativa aumentada, levando ao aumento do estresse oxidativo, diminuiu Síntese de ATP e morte celular em modelos celulares de câncer de cólon (ANTUNES *et al.*, 2018). Um estudo mostrou melhora na resposta quimioterapêutica à mitoxantrona e oxaliplatina no fibrossarcoma murino, reduzindo o crescimento tumoral em camundongos imunocompetentes. Esta pesquisa também mostrou que o comprometimento do crescimento tumoral dependia do sistema imunológico celular, bem como na autofagia (PIETROCOLA *et al.*, 2016; ANTUNES *et al.*, 2018).

Embora os resultados da combinação de jejum intermitente com medicamentos anticâncer são encorajadores, os mecanismos moleculares não são completamente claros. Uma pesquisa demonstra que o jejum intermitente (48 horas de jejum) reduziu os níveis de glicose e IGF-1 em 60% e 70%, respectivamente, em um modelo animal de câncer de mama. Em dois pontos, o jejum intermitente inibiu o crescimento tumoral sem causar perda de peso permanente e diminuição da polarização M2 de macrófagos associados a tumores em camundongos (ANTUNES *et al.*, 2018). Dados *in vitro* mostraram indução de autofagia e regulação negativa de CD73, seguida por uma diminuição da adenosina extracelular e pela inibição de polarização M2 devido à inativação de JAK1 / STAT3 (SUN *et al.*, 2017; ANTUNES *et al.*, 2018). Entretanto, pacientes com câncer possuem maior risco de desnutrição devido ao próprio câncer e efeitos do tratamento. Assim, praticar dietas restritivas para promover a perda de massa não é recomendada sem a supervisão de um profissional de saúde, pois tais práticas pode levar a uma ingestão alimentar desequilibrada e consequências prejudiciais à saúde. (FASSIER *et al.*, 2018).

Um estudo de pequena escala com 10 pacientes diagnosticados com câncer de mama, próstata, esôfago ou pulmão em estágios avançados sugeriram que períodos de jejum intermitente antes e após quimioterapia reduzem os efeitos colaterais autorrelatados na terapêutica, especialmente as associadas ao sistema gastrointestinal, bem como fraqueza e fadiga. Além disso, não foi observado efeito negativo na resposta à quimioterapia ou perda persistente de peso (ANTUNES *et al.*, 2018). Em outro ensaio clínico, a combinação de jejum intermitente e quimioterapia à base de platina promoveu radiografias patológicas completas ou parciais na maioria dos pacientes afetados por diferentes estágios e tipos de tumores, como ovariano, uterino, mamário e câncer urotelial. Uma redução no dano ao DNA dos leucócitos, além da diminuição dos níveis circulantes de IGF-1, também foram relatados (DORFF *et al.*, 2016; ANTUNES *et al.*, 2018).

Portanto, estratégias de perda de peso acompanhadas por profissionais de saúde devem ser benéficas para pacientes com sobrepeso ou obesidade (FASSIER *et al.*, 2018). Todavia, é necessário atenção ao jejum intermitente, pois podem ocorrer flutuações metabólicas durante períodos de jejum e hiperfagia durante períodos sem restrições (HARVIE; HOWELL, 2016) e, além disso, jejum intermitente não oferece proteção contra câncer em todas as situações (HARVIE; HOWELL, 2016).



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

O tratamento contra o câncer dever ser melhor empregado quando o oncologista obtém informações sobre as práticas alimentares dos pacientes, como jejum intermitente, e acompanhá-los com aconselhamento sobre evidências, riscos e recomendações nutricionais durante e depois do câncer (FASSIER *et al.*, 2018).

### 3.2 SAÚDE CARDIOVASCULAR

Um estudo foi realizado para avaliar os efeitos do dia alternado de jejum modificado nos fatores de risco cardiovascular em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Em um estudo, de dias alternados de jejum por 2 meses resultou em diminuição da frequência cardíaca em repouso e níveis circulantes de glicose, insulina e homocisteína, todos favoráveis à em relação ao risco de doença cardiovascular (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). Em outro estudo, 2 meses de dias alternados de jejum reduziram a massa gorda, colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos concentrações (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). No entanto, existem poucos estudos que avaliaram os efeitos relativos de jejum intermitente e restrição calórica contínua em marcadores de risco cardiovascular. Comparações de jejum intermitente e restrição calórica contínua relataram reduções equivalentes na pressão arterial e triglicerídeos e aumento do tamanho das partículas de LDL (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). Enquanto outra pesquisa relatou uma maior redução no colesterol sérico com jejum intermitente (14%) versus restrição energética contínua (6%) (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017).

Programas de jejum intermitentes de 6 a 24 semanas relatam reduções no colesterol total (-6 a 21%), LDL colesterol (-7 a 32%) e triglicerídeos (-16 a 42%) (ST-ONGE *et al.*, 2017; TINSLEY; HORNE, 2017). No entanto, alguns estudos não demonstraram benefícios em colesterol total ou LDL, particularmente em indivíduos com concentrações lipídicas não elevadas, e a melhora nos triglicerídeos parece depender da quantidade de peso corporal perdida. Da mesma forma, reduções da pressão arterial foram relatados quando uma perda de peso limiar (ou seja,  $\geq 6\%$ ) é alcançada (ST-ONGE *et al.*, 2017; TINSLEY; HORNE, 2017). Nestes casos, a pressão arterial sistólica foi reduzida de 3 para 8% e a pressão arterial diastólica de 6 para 10% (TINSLEY; HORNE, 2017).

O peso corporal diminui significativamente com jejum intermitente em 3% a 8% após 3 a 24 semanas de tratamento. Os estudos que forneceram comida no dia rápido, quando se consome  $\leq 25\%$  das necessidades básicas de energia durante um período de 24 horas, produziram a maior perda de peso. Por exemplo, participantes com excesso de peso perderam 8% do peso corporal durante um período de 8 semanas, quando fornecido um “shake” de substituição de refeições de 320 a 380 kcal cada dia de jejum durante um protocolo de jejum de dias alternados. Reduções semelhantes no peso corporal (4% a 7%) foram demonstradas nos outros estudos de jejum de 8 semanas em dias alternados que forneciam comida no dia rápido. A frequência em dias semanais rápidos também parece afetar o grau de perda de peso. Não surpreendentemente, os participantes perderam peso mais rápido nos estudos de jejum de dias alternados que exigiam 3 a 4 dias de jejum por semana em comparação com estudos de jejum periódico, que exigem que os participantes



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

jejuem apenas 1 a 2 dias por semana. Em média, o jejum em dias alternados produz uma redução de 0,75 kg / semana no peso corporal, enquanto o jejum periódico produz uma redução de 0,25 kg / semana no peso corporal. (ST-ONGE *et al.*, 2017).

O impacto do jejum intermitente no colesterol total e no LDL são variáveis. Apesar de alguns estudos relatam reduções no colesterol total variando de 6% a 21% e colesterol LDL variando de 7% a 32%, outros relatam nenhum efeito. A variação entre estudos não pode ser explicada claramente por que a extensão da perda de peso é semelhante entre os estudos. Em um exame mais detalhado, no entanto, é possível que os níveis basais de colesterol possam desempenhar um papel. Reduções significativas nesses fatores de risco lipídico foram observadas apenas em estudos em que os participantes apresentavam colesterol levemente elevado (ou seja, colesterol LDL > 110 mg / dL). As concentrações de colesterol HDL permanecem inalteradas. (ST-ONGE *et al.*, 2017).

As concentrações de triglicerídeos diminuem com jejum intermitente, com reduções variando de 16% a 42%. As maiores diminuições nos triglicerídeos foram observados com a maior perda de peso. Por exemplo, em estudos que alcançaram 1 kg / semana de perda de peso, os triglicerídeos diminuíram 30% a 40%, enquanto nos estudos que alcançaram perda de peso de 0,25 a 0,5 kg / semana, os triglicerídeos diminuíram de 10% a 20%. Assim, os regimes alternativos de jejum e jejum periódico parecem ser eficazes na redução dos níveis de triglicerídeos, mas o efeito é depende da quantidade de peso perdido. (ST-ONGE *et al.*, 2017).

A pressão arterial sistólica e diastólica diminuíram apenas nos estudos de jejum intermitente que atingiram 6% a 7% de perda de peso. Nesses ensaios, as reduções de pressão no sangue sistólico variaram de 3% a 8% e as reduções da pressão arterial variaram de 6% a 10% após 6 a 24 semanas de tratamento. Todos esses estudos apresentaram pré-hipertensão limítrofe, sugerindo que essas dietas podem impedir a progressão de pré-hipertensão para hipertensão. A longo prazo, ensaios em larga escala são necessários para confirmar esta interessante descoberta preliminar. (ST-ONGE *et al.*, 2017).

Embora potencialmente útil para a melhoria da saúde, o jejum intermitente requer mais estudos antes da disseminação e implementação para fins de saúde. Ainda há uma quantidade considerável de pesquisa a ser conduzida, com projetos clínicos e orientados a resultados. Estudos randomizados e de longo prazo são especialmente necessários para determinar se o jejum intermitente como estilo de vida e não como dieta é viável e demonstrar os dados necessário para provocar mudanças na prática. Esses regimes podem ter benefícios legítimos para a saúde que justificam a implementação para melhorar a saúde de algumas, muitas ou toda a população humana (TINSLEY; HORNE, 2017).

### 3.3 SAÚDE CÉREBRO-MENTAL

Apenas recentemente os humanos tiveram acesso constante à comida. Cedo na evolução humana, as pessoas comiam apenas de forma intermitente. Restrição calórica sem desnutrição



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

exerce um forte efeito neuro protetor e anti-inflamatório, já demonstrados em animais modelos de acidente vascular cerebral (CIGNARELLA *et al.*, 2018). Os efeitos protetores do jejum intermitente previnem e atenuam a disfunção e degeneração celular no cérebro, pré-condicionando neurônios e células da glia com restrição de energia em modelos de roedores doentes (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017; FANN *et al.*, 2017).

O avanço da idade é o principal fator de risco para a doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) e acidente vascular cerebral (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). Acredita-se que a morte de neurônios que ocorre em cada um desses distúrbios envolva função mitocondrial, dano oxidativo, função lisossômica prejudicada e desregulação homeostase celular de cálcio. Evidências experimentais sugerem ainda que a hiperexcitabilidade dos neurônios contribui para sua morte em um processo chamado excitotoxicidade (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). Antes da era atual dos animais transgênicos, modelos experimentais de neurodegeneração, esses distúrbios foram baseados na administração de neurotoxinas que causam efeitos relativamente seletivos de degeneração de uma ou mais populações de neurônios que degeneram na doença humana. Na década de 1990, foram iniciados estudos para testar a hipótese geral de que, porque o envelhecimento é o principal fator de risco para doenças neurodegenerativas e porque o jejum intermitente pode neutralizar os processos de envelhecimento, o jejum intermitente pode proteger os neurônios em animais modelos dos distúrbios (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017).

Nas mulheres, os sintomas da menopausa estão relacionados à disfunção cerebral e o jejum intermitente promove amenização desses sintomas, atuando na disfunção cognitiva e diminuindo a deposição de b-amilóide e também os níveis séricos de cortisol. (SHIN *et al.*, 2018).

A restrição calórica melhora o desempenho cognitivo em camundongos geneticamente modificados com deposição de tau e b-amilóide. O jejum intermitente é um método de restrição calórica que protege contra comprometimento da memória diminuindo a deposição de b-amilóide e potenciando a resistência à insulina no hipocampo e diminuindo a inflamação neuronal. Portanto, o jejum intermitente pode ser uma intervenção apropriada para melhorar a memória em mulheres com deficiência de estrogênio (SHIN *et al.*, 2018).

O jejum intermitente atua como um metabólico leve estressor que efetivamente regula positivamente a expressão de várias proteínas neuroprotetoras importantes observadas no cérebro em modelos de roedores doentes. Essas proteínas neuroprotetoras incluem fatores neurotróficos (por exemplo, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e crescimento básico de fibroblastos fator (bFGF)), proteínas de resposta ao estresse (por exemplo, proteína de choque térmico 70 (Hsp70) e proteína regulada por glicose 78 (GRP78)), proteínas reguladoras (por exemplo, coativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissomo) (enzimas PGC-1a)), enzimas antioxidantes (por exemplo, heme oxigenase-1 (HO-1)) e desacoplar proteínas (por exemplo, UCP2 e UCP4), além desregulação da atividade alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). Os mecanismos precisos pelos quais os métodos profiláticos de jejum intermitente induzem a expressão dessas proteínas



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

neuroprotetoras em animais cérebros ainda não foram totalmente estabelecidos. No entanto, sabe-se que a depleção de energia induzida por jejum intermitente nas células ativará proteínas dos sensores de energia como a proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMP)(AMPK) e regulador de informação silenciosa-1 (SIRT1) através de suas respectivas reações de fosforilação e desacetilação em resposta a aumentos na proporção AMP / ATP e nicotinamida adenina dinucleotídeo / nicotinamida adenina dinucleotídeo hidrogenado (NAD + / NADH), respectivamente, nos cérebros de modelos de roedores doentes. Portanto, sugere-se que os efeitos protetores do jejum intermitente sejam principalmente mediados pela ativação de AMPK e SIRT1, e sua regulação positiva a jusante de várias proteínas neuro protetoras alvos que interagem sinergicamente para aumentar a resistência celular contra vários processos patológicos moleculares e celulares que ocorrer em lesão cerebral, especialmente excitotoxicidade, estresse oxidativo e inflamação durante um acidente vascular cerebral isquêmico, além de regular neurogênese e angiogênese em modelos de AVC em roedores (FANN *et al.*, 2017).

Quando os ratos são mantidos no dia alternado de jejum por vários meses antes da administração do ácido cainico, seus neurônios do hipocampo são mais resistentes à degeneração e aprendizado e memória os déficits foram melhorados (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). Os ratos em dia alternado de jejum também são mais resistentes a 3NPA e malonato, exibem menos disfunção motora e menor degeneração dos neurônios estriados, sugerindo uma potencial aplicação terapêutica em pacientes com Doença de Huntington (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). Os ratos mantidos no dia alternado de jejum por vários meses são mais resistentes ao MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina) indicado pela perda reduzida de neurônios dopaminérgicos e melhora do resultado funcional em um Modelo PD (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). Além disso, macacos Rhesus mantidos em restrição calórica por 6 meses sofreram menos comprometimento motor e menos depleção estriada da dopamina (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). Neste último estudo, níveis de dois fatores neurotróficos conhecidos por proteger neurônios dopaminérgicos contra MPTP (fator neurotrófico derivado do cérebro e fator neurotrófico derivado da linha celular glial) foram elevados no estriado lesionado de macacos restrição calórica em comparação com os da dieta controle.

Vários modelos de camundongos transgênicos da DA foram gerados, exibindo acúmulo de A $\beta$  sem ou com patologia de Tau e aprendizado e memória associados déficits. Tais "camundongos DA" expressam mutações familiares AD na proteína precursora  $\beta$ -amilóide (APP) isoladamente ou em combinação com uma mutação familiar da presenilina 1 da DA. A $\beta$  é gerado da APP ( *$\beta$ -amyloid precursor protein*) por clivagens enzimáticas sequenciais por  $\beta$ - e 7-secretases, e a presenilina 1 é a subunidade enzimática do complexo da enzima 7-secretase (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). Quando os ratos 3xTgAD (que expressam APP, mutações na presenilina 1 e Tau) foram mantidas por 1 ano em dietas com restrição calórica ou em dias alternados de jejum de 40% a partir dos 5 meses de idade, não desenvolveram o comprometimento cognitivo exibido por camundongos



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

3xTgAD alimentados ad libitum (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). Curiosamente, enquanto os níveis de acúmulo de A $\beta$  e Tau foram reduzidos no cérebro de camundongos 3xTgAD na dieta restrição calórica, eles não foram reduzidos em camundongos 3xTgAD na dieta dia alternado de jejum, sugerindo que o jejum intermitente pode proteger os neurônios contra disfunções, mesmo na presença de A $\beta$  e patologias de tau. Outros estudos também mostraram que a restrição calórica pode atenuar a patologia de A $\beta$  nos cérebros de camundongos APP mutantes (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). Os mecanismos porque jejum intermitente protege contra disfunção sináptica e déficits cognitivos em modelos de ratos DA é desconhecidos, mas pode incluir reduções no estresse oxidativo, preservação de função mitocondrial e aumento da sinalização do fator neurotrófico e autofagia porque jejum intermitente induz a expressão de enzimas antioxidantes e fatores neurotróficos, incluindo BDNF e FGF2; O BDNF estimula a biogênese mitocondrial; jejum intermitente regula positivamente a autofagia; fatores neurotróficos e intervenções que reforçam a bioenergética mitocondrial e autofagia podem proteger neurônios em modelos experimentais de DA (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017).

Mutações na  $\alpha$ -sinucleína causam alguns casos de DP familiar. Várias linhas de camundongos transgênicos que superexpressam a  $\alpha$ -sinucleína humana do tipo selvagem ou mutante exibem acúmulo progressivo de  $\alpha$ -sinucleína em neurônios, disfunção motora e morte (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). Ratos mutantes que expressam  $\alpha$ -sinucleína (A53T) exibem regulação autonômica prejudicada da frequência cardíaca caracterizado por frequência cardíaca em repouso elevada associada ao acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína agregados no tronco cerebral e redução do tom parassimpático (cardiovagal) (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). A manutenção dos camundongos mutantes  $\alpha$ -sinucleína no dia alternado de jejum reverteu o nível autonômico déficit, enquanto uma dieta rica em gordura exacerbou o déficit autonômico (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017).

Consistente com os últimos achados, uma dieta rica em gorduras acelerou o aparecimento de disfunção motora patologia do tronco cerebral em outra linhagem de camundongos mutantes  $\alpha$ -sinucleína, com atividade reduzida de cinases conhecidas por estarem envolvidas na sinalização de fatores neurotróficos (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017). Além do aprimoramento do fator neurotrófico / BDNF sinalização, o jejum intermitente pode neutralizar processos patogênicos relacionados à DP, estimulando a autofagia. De fato, a inibição do mTOR com rapamicina, que estimula a autofagia, reduz a oxidação estresse e dano sináptico e função motora melhorada em um modelo de PD baseado em acumulação de  $\alpha$ -sinucleína (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017).

Camundongos mutantes Huntingtin exibem degeneração progressiva dos neurônios estriatais e corticais, e também reduziram a expressão do BDNF (brain-derived neurotrophic factor) nessas regiões do cérebro e na resistência periférica a insulina. Quando iniciado antes do início da disfunção motora em camundongos caçadores mutantes, os dias alternados de jejum aumentam os níveis cerebrais de BDNF, normalizam o metabolismo da glicose e atrasa significativamente o início da



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

geração de neurônios e disfunção motora. Embora o FDA seja benéfico em modelos animais de DA, DP e HD, foi relatado que não é benéfico exacerba a disfunção motora em um modelo transgênico de camundongos amiotróficos esclerose lateral (ELA) na qual os camundongos super expressam uma forma mutante de superóxido de Cu / Zn dismutase que causa ALS familiar em humanos. Um potencial motivo da falta de benefício no modelo de ELA é que os neurônios afetados na ELA (menor e neurônios motores superiores) são incapazes de responder adaptativamente ao desafio bioenergético de jejum. (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017).

Numerosos estudos mostraram que, quando iniciado antes do insulto isquêmico, o FDA pode reduzir danos cerebrais e melhorar o resultado funcional em modelos animais de acidente vascular cerebral. Os mecanismos celulares e moleculares pelos quais o jejum intermitente protege as células cerebrais contra um derrame ainda não foi totalmente estabelecido, mas envolve a regulação positiva da expressão de fatores neurotróficos (BDNF e FGF2), enzimas antioxidantes (heme oxigenase 1) e chaperonas proteicas (HSP70 e GRP78).

A inflamação reduzida também pode mediar os efeitos benéficos do jejum intermitente em modelos de AVC, indicado por níveis reduzidos de citocinas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$ , IL1- $\beta$  e IL6) e supressão do 'inflamassoma'. De fato, se pode atenuar o estresse oxidativo cerebral e o comprometimento cognitivo induzido por lipopolissacarídeo em um modelo animal de inflamação sistêmica. Reduções nos níveis de leptina e aumento dos níveis de cetonas também podem contribuir para neuroproteção por jejum intermitente em modelos de acidente vascular cerebral. Resta ser determinado se o jejum intermitente pós-AVC modificará o resultado / recuperação funcional em modelos animais, o que será crítico saber ao considerar se é provável que o jejum intermitente beneficie ou não o AVC em pacientes humanos. (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017).

Foi relatado que o jejum intermitente melhora os resultados em modelos animais de lesão traumática ao sistema nervoso, bem como em modelos de neuropatia periférica. Nos modelos de ratos lesão medular cervical e lesão por contusão torácica, o dia alternado de jejum iniciou antes da lesão e continuou posteriormente melhorando significativamente o resultado funcional e reduziu o tamanho da lesão na medula espinhal. O dia alternado de jejum também foi benéfico quando iniciado após lesão da medula espinhal por contusão torácica. A lesão cerebral traumática é uma das principais causas de incapacidade e morte, particularmente em jovens ativos. Embora o jejum intermitente não tenha sido avaliado em modelos animais de lesão cerebral traumática, foi relatado que a restrição calórica alimentação com redução de 30% na ingestão calórica iniciada 4 meses antes da lesão, reduziu a extensão do dano cerebral, déficits cognitivos melhorados e BDNF elevado níveis no córtex cerebral afetado e no hipocampo. Por fim, alguns estudos elucidaram o potencial impacto do jejum intermitente na saúde e na doença dos nervos periféricos resistência. Em um modelo de camundongo da doença neuropática desmielinizante periférica Charcot Marie-dente tipo 1A (camundongos Trembler), 5 meses de dia alternado de jejum resultaram em melhora motora desempenho, aumento da mielina e diminuição do acúmulo de proteína PMP22 agregados. Achados



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

adicionais sugerem que os efeitos benéficos do jejum intermitente na saúde dos nervos periféricos e na resistência a doenças são mediados, em parte, pela regulação positiva de autofagia e mecanismos de controle de qualidade de proteínas relacionados (MATTSON; LONGO; HARVIE, 2017).

Vale atentar, também, que estudos em animais não refletem perfeitamente estudos em seres humanos, porém aqueles norteiam estes (CIGNARELLA *et al.*, 2018).

### 4 CONCLUSÃO

A partir da revisão realizada, conclui-se que o jejum intermitente tem potencial de, em conjunto com drogas quimioterápicas, reduzir o crescimento tumoral em alguns tipos de câncer, prover saúde cardiovascular e cérebro-mental. Embora, seja necessário maiores estudos populacionais, visto que maior parte dos resultados obtidos provém de estudo animal e *in vitro*.

### REFERÊNCIAS

- AMARAVADI, Ravi; KIMMELMAN, Alec C.; WHITE, Eileen. Recent insights into the function of autophagy in cancer. **Genes & Development**. [s. l.], v. 30, n. 17, p. 1913-1930, set. 2016.
- ANTONI, Rona et al. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. **Proceedings Of The Nutrition Society**. Cambridge, v. 76, n. 3, p. 361-368, jan./ago. 2017.
- ANTONI, Rona et al. Investigation into the acute effects of total and partial energy restriction on postprandial metabolism among overweight/obese participants. **British Journal Of Nutrition**, [s. l.], v. 115, n. 6, p. 951-959, mar. 2016.
- ANTUNES, Fernanda et al. Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy?. **Clinics**, São Paulo, v. 73, n. supl 1, p. e814s, maio/set. 2018.
- BOUTANT, Marie et al. SIRT1 Gain of Function Does Not Mimic or Enhance the Adaptations to Intermittent Fasting. **Cell Reports**, [s. l.], v. 14, n. 9, p. 2068-2075, mar. 2016.
- CATENACCI, Victoria A. et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. **Obesity** (silver Spring). [s. l.], v. 24, n. 9, p. 1874-1883, set. 2016.
- CHENG, Aiwu et al. Mitochondrial SIRT3 Mediates Adaptive Responses of Neurons to Exercise, and Metabolic and Excitatory Challenges. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 128-142, jan. 2016.
- CIGNARELLA, Francesca et al. Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 1222-1235, jan. 2018.
- CORLEY, B. T. *et al.* Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. **Diabetic Medicine**, Wellington, v. 35, n. 5, p. 588-594, jan./maio. 2018.
- DORFF, Tanya B. *et al.* Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. **Bmc Cancer**, [s. l.], v. 16, n. 360, p. 1-9, jun. 2016.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

FANN, David Yang-wei et al. Positive effects of intermittent fasting in ischemic stroke. **Experimental Gerontology**, Singapura, v. 89, p. 93-102, mar. 2017.

FASSIER, Philippine et al. Fasting and weight-loss restrictive diet practices among 2,700 cancer survivors: results from the NutriNet-Santé cohort. **International Journal Of Cancer**, Bobigny, France, v. 143, n. 11, p. 2687-2697, jul./dez. 2018.

FASSIER, Philippine et al. Sociodemographic and economic factors are associated with weight gain between before and after cancer diagnosis: results from the prospective population-based NutriNet-Santé cohort. **Oncotarget**, Bobigny, France, v. 8, n. 33, p. 54640-54653, nov./maio. 2017.

GALLUZZI, Lorenzo et al. Pharmacological modulation of autophagy: therapeutic potential and persisting obstacles. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 16, n. 7, p. 487-511, maio/jul. 2017.

GIGLI, Rafael et al. The biphosphinic paladacycle complex induces melanoma cell death through lysosomal-mitochondrial axis modulation and impaired autophagy. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 107, p. 245-254, jan. 2016.

GOTTHARDT, Juliet D. *et al.* Intermittent Fasting Promotes Fat Loss With Lean Mass Retention, Increased Hypothalamic Norepinephrine Content, and Increased Neuropeptide Y Gene Expression in Diet-Induced Obese Male Mice. **Endocrinology**, [s. l.], v. 157, n. 2, p. 679-691, fev. 2016.

GRASSO, Silvina et al. Autophagy regulates Selumetinib (AZD6244) induced-apoptosis in colorectal cancer cells. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v.122, p. 611-618, out. 2016.

HARVIE, Michelle N. *et al.* Intermittent energy restriction induces changes in breast gene expression and systemic metabolism. **Breast Cancer Research**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 57, maio. 2016.

HARVIE, Michelle N.; HOWELL, Tony. Could Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Reduce Rates of Cancer in Obese, Overweight, and Normal-Weight Subjects? A Summary of Evidence. **Advances In Nutrition**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 690-705, jul. 2016.

JOSLIN, P. M. N.; BELL, R. K.; SWOAP, S. J. Obese mice on a high-fat alternate-day fasting regimen lose weight and improve glucose tolerance. **Journal Of Animal Physiology And Animal Nutrition**, (Berl), v.101, n.5, p. 1036-1045, Out. 2017.

KIM, Kyoung-han et al. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage. **Cell Research**, [s. l.], v. 27, n.11, p. 1309-1326, nov. 2017.

LEVY, Jean M. Mulcahy; TOWERS, Christina G.; THORBURN, Andrew. Targeting autophagy in cancer. **Nature Reviews Cancer**, [s. l.], v. 17, n. 9, p. 528-542, jul. 2017.

LI, Guolin et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 672-685, out. 2017.

LIU, Bo et al. Intermittent fasting increases energy expenditure and promotes adipose tissue browning in mice. **Nutrition**, Adelaide, v. 66, p. 38-43, dez/out. 2019.

LIU, Xiangyu et al. Inhibition of Autophagy by Chloroquine Enhances the Antitumor Efficacy of Sorafenib in Glioblastoma. **Cellular And Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 36, p. 1197-1208, mar./out. 2016.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

MARTEL, Cécile et al. Knockdown of angiopoietin-like 2 mimics the benefits of intermittent fasting on insulin responsiveness and weight loss. **Experimental Biology And Medicine**, Montreal, v. 243, p. 45-49, set./nov. 2018.

MATTSON, Mark P.; LONGO, Valter D.; HARVIED, Michelle. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. **Ageing Research Reviews**, [s. l.], v. 39, p. 46-58, out. 2017.

MORO, Tatiana et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. **Journal Of Translational Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 290, out. 2016.

O'FLANAGAN, Ciara H. et al. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. **Bmc Medicine**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 1-9, maio. 2017.

PATTERSON, Ruth e; DOROTHY, D Sears. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. **Annual review of nutrition**, v. 37, p. 371-393, 2017.

PIETROCOLA, Federico et al. Caloric Restriction Mimetics Enhance Anticancer Immunosurveillance. **Cancer Cell**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 147-160, jul. 2016.

POTTER, Gregory D. M. *et al.* Nutrition and the circadian system. **British Journal Of Nutrition**, [s. l.], v. 116, n. 3, p. 434-442, ago. 2016.

RE, Oriana Lo et al. Fasting inhibits hepatic stellate cells activation and potentiates anti-cancer activity of Sorafenib in hepatocellular cancer cells. **Journal Of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 233, n. 2, p. 1202-1212, fev. 2018.

SHARIFI, Marina N. *et al.* Autophagy Promotes Focal Adhesion Disassembly and Cell Motility of Metastatic Tumor Cells through the Direct Interaction of Paxillin with LC3. **Cell Reports**, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 1660-1672, maio. 2016.

SHIN, Bae Kun et al. Intermittent fasting protects against the deterioration of cognitive function, energy metabolism and dyslipidemia in Alzheimer's disease-induced estrogen deficient rats. **Experimental Biology And Medicine**, Asan, v. 243, p. 334-343, set./dez. 2018.

SILVA LIMA, C. L.; SALMITO, P. A.; ARAÚJO, L. DA S.; LIRA, S. M.; DA SILVA, J. Y. G.; HOLANDA, M. O.; PAIM, R. T. T.; GIRÃO, N. M. Jejum intermitente no emagrecimento: uma revisão sistemática. **RBNE - Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 13, n. 79, p. 426-436, 9 set. 2019.

ST-ONGE, Marie-pierre et al. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, [s. l.], v. 135, n. 9, p. e96-e121, fev. 2017.

SUN, Pengfei et al. Fasting inhibits colorectal cancer growth by reducing M2 polarization of tumor-associated macrophages. **Oncotarget**, [s. l.], v. 8, n. 43, p. 74649-74660, maio/ago. 2017.

TINSLEY, Grant M. et al. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. **European Journal Of Sport Science**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 200-207, mar. 2017.

TINSLEY, Grant M.; HORNE, Benjamin D. Intermittent fasting and cardiovascular disease: current evidence and unresolved questions. **Future Cardiol.**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 47-54, abr./dez. 2017.

TREPANOWSKI, John F; BLOOMER, Richard J. The impact of religious fasting on human health. **Nutrition journal**, v. 9, n. 57, nov. 2010.



**RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR**  
**ISSN 2675-6218**

O QUE O JEJUM INTERMITENTE TEM A DIZER SOBRE CÂNCER, SAÚDE CARDIOVASCULAR E SAÚDE CÉREBRO-MENTAL  
Ray Braga Romero, Carollayne Mendonça Rocha, Sérgio Antônio Murad Neto, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga,  
Rodrigo Borges Cruz, Lethícia Fernandes Jorge, Alessandra Cristina Pupin Silvério

XIE, K. *et al.* Every-other-day feeding extends lifespan but fails to delay many symptoms of aging in mice. **Nature Communications**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 155, jul. 2017.

YANG, Wanwei *et al.* Alternate-day fasting protects the livers of mice against high-fat diet-induced inflammation associated with the suppression of Toll-like receptor 4/nuclear factor  $\kappa$ B signaling. **Nutrition Research**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 586-593, jun. 2016.

ZUO, Li *et al.* Comparison of High-Protein, Intermittent Fasting Low-Calorie Diet and Heart Healthy Diet for Vascular Health of the Obese. **Frontiers In Physiology**, [s. l.], v. 7, p. 350, ago. 2016.