



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Jejum e Saúde Humana Efeitos na cognição e longevidade**

**Manuel Pedro Sampaio de Vasconcelos Alves Rodrigues**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

**Covilhã, Junho de 2018**



# Agradecimentos

Ao Professor Doutor Themudo Barata, por ter aceitado ser meu orientador e por todo o apoio prestado ao longo do processo.

À Rita Gonçalves, por ter sido incansável no apoio e na motivação que me deu ao longo dos meses em que realizei esta revisão.

Ao André Cabrita, por todas as recomendações e críticas que foram ajuda preciosa na execução da tese.

Por último, aos meus pais, que me despertaram uma curiosidade imensa em conhecer a fundo este tema no momento quando lhes mencionei os possíveis benefícios do jejum para a saúde deles.

## Resumo

**Introdução:** 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 e se podem estender por dias ou semanas. O jejum é praticado desde a antiguidade em que as populações por razões culturais ou religiosas abstinham-se voluntariamente de comer, como acontece no Ramadão. O jejum tem vindo gradativamente a ser recomendado para tratamento ou prevenção de várias doenças e mesmo em indivíduos com saúde 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 retardar o envelhecimento e aumentar a performance cognitiva.

**Objetivos:** O objetivo desta revisão é providenciar uma visão abrangente e contextualizada do impacto do jejum no âmbito da cognição e da longevidade

**Métodos:** Análise de artigos indexados na base de dados PubMed e Google Scholar, entre outras. Para efetuar a pesquisa utilizaram-se palavras-chave como “fasting”, “caloric restriction”, “energy restriction”, “cognition”, “longevity” e “autophagy”.

**Resultados:** A vasta maioria artigos científicos analisados valida os benefícios do jejum na área cognitiva onde é destacado o aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a cetogénese nas restrições calóricas mais longa, bem como o aumento da longevidade, onde os mecanismos que desencadeiam a autofagia têm papéis relevantes.

**Conclusão:** O jejum é uma abordagem não-farmacológica promissora e parece ter efeitos benéficos no domínio cognitivo e no atraso do envelhecimento. A maior parte dos artigos científicos revistos demonstraram existir uma correlação positiva entre jejum e as duas áreas investigadas. Os efeitos positivos incluem o aumento da plasticidade cerebral, da neurogénese e da biogénese mitocondrial na cognição. A autofagia e os mecanismos que a potenciam podem ser um potencial alvo para modular a esperança de vida em animais. Ainda não existem indícios fortes para assegurar que estas inferências têm utilidade prática no nosso quotidiano, visto que são relativamente escassos os estudos em seres humanos. É relevante que a comunidade científica se continue a debruçar sobre este tema e que sejam efetuados estudos adicionais para que futuramente possamos confirmar reconhecer se os seus benefícios são realmente determinantes para a nossa espécie.

## Palavras-chave

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

## Abstract

**Background:** Fasting may be understood as the voluntary abstinence of food or drinks with energy or caloric content for periods that usually start at 12 hours and may extend for days or weeks. Fasting is practiced since antiquity in which people for cultural or religious reasons voluntarily abstain from eating, as happens in Ramadan. Fasting has been gradually being recommended for treatment or prevention of various diseases and even in healthy individuals seeking a healthier lifestyle. Findings from animal research and more recent studies in humans indicate that fasting can provide effective strategies for slowing aging and increasing cognitive performance.

**Objectives:** The purpose of this review is to provide a comprehensive and contextualized view of the impact of fasting on cognition and longevity.

**Methods:** Analysis of indexed articles in the PubMed and Google Scholar database, among others. Key words such as "fasting", "obesity", "diabetes", "caloric restriction", "energy restriction", "cognition", "longevity" were used to carry out the research

**Results:** The vast majority of scientific papers analyzed validates the benefits of fasting in the cognitive area where the enhanced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and ketogenesis in longer caloric restrictions are highlighted, as well as increased longevity, where the mechanisms that trigger autophagy have relevant roles.

**Conclusion:** Fasting is a promising non-pharmacological approach and appears to have beneficial effects on the cognitive domain and on the delay of aging. Most of the reviewed scientific papers have shown a positive correlation between fasting and the two studied areas. Positive effects include increased brain plasticity, neurogenesis and mitochondrial biogenesis in cognition. Autophagy and the mechanisms that potentiate it may be a potential target for modulating animal life expectancy. There is still no strong evidence to ensure that these inferences have practical utility in our daily lives, since studies on humans are relatively scarce. It is important that the scientific community continue to look into this issue and that further studies are carried out so that we can confirm in the future that their benefits are truly determinant for our species.

## Key Words

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

# Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Índice	vi
Lista de figuras	vii
Lista de tabelas	viii
Lista de acrónimos	ix
<hr/>	
<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
1.1. Metodologia	2
<hr/>	
<b>2. Jejum e Cognição</b>	<b>3</b>
2.1. Visão geral dos efeitos cognitivos	3
2.2. Corpos cetónicos	4
2.3. Factores neurotróficos e proteínas induzidas por choque térmico	6
2.3.1. BDNF	6
2.3.2. HSP-70	7
2.4. Sensação de fome	8
<hr/>	
<b>3. Jejum e longevidade</b>	<b>9</b>
3.1. Sirtuínas	9
3.2. Autofagia	10
3.2.1. mTOR	10
3.2.2. AMPc	11
<hr/>	
<b>4. Mimetizar o jejum</b>	<b>12</b>
<hr/>	
<b>5. Conclusão</b>	<b>13</b>
<hr/>	
<b>6. Referências bibliográficas</b>	<b>15</b>

# Lista de Figuras

- Figura 1** - As três etapas enzimáticas envolvidas na conversão de  $\beta$ OHB em acetyl-CoA antes de ser introduzido no ciclo de Krebs 5

# Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Quatro regiões do encéfalo que contribuem para a resposta adaptativa cerebral no jejum.	<b>3</b>
---	----------



## Lista de acrónimos

<b>IER</b>	Restrição energética intermitente
<b>CER</b>	Restrição energética contínua
<b>BOHB</b>	Beta-hidroxiburirato
<b>MCTs</b>	Triglicéridos de cadeia média
<b>BDNF</b>	Factor neurotrófico derivado do cérebro
<b>HSP 70</b>	Proteína induzida por choque térmico 70
<b>TrkB</b>	Tropomiosina quinase B
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>SIRT</b>	Sirtuínas
<b>NAD</b>	Dinucleótido de nicotinamida e adenina
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	<i>Peroxisome proliferator-activated receptors</i>
<b>PGC-1<math>\alpha</math></b>	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha</i>
<b>mTOR</b>	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
<b>PI3K</b>	Fosfatidilinositol 3-quinases
<b>mTORC1</b>	Complexo mTOR 1
<b>mTORC2</b>	Complexo mTOR2
<b>AMPK</b>	Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato



# 1. Introdução

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) É amplamente aceite que a restrição energética intermitente (IER) não ultrapassa as 24 horas e segue habitualmente um padrão temporal e a restrição energética contínua (CER) ou prolongada pode estender-se por vários dias sem comprometer a saúde humana em indivíduos saudáveis.

Historicamente, o jejum é praticado desde a antiguidade em que as populações por razões culturais ou religiosas abstinham-se 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 29 ou 30 dias.

Sabe-se que o jejum provoca a cetogénese 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.

O jejum tem vindo a ser cada vez mais aceite pela comunidade de saúde como uma prática saudável se devidamente controlada e tem vindo gradativamente a ser recomendada para tratamento ou prevenção de doenças associadas à síndrome metabólica (obesidade, diabetes, hiperlipidémia, hipertensão), doenças neurodegenerativas (doenças de Alzheimer, Parkinson e Huntington), doenças inflamatórias de que é exemplo a artrite reumatoide e até de doenças tumorais.

Contudo, o jejum não se limita a fornecer uma hipótese alternativa de tratamento e prevenção de doenças como as anteriormente referidas. Atualmente existe um interesse crescente em potenciar a saúde humana através desta prática no que concerne a dois aspetos de elevado relevo para a comunidade científica: cognição e longevidade.

Descobertas provenientes de investigações em animais e estudos mais recentes efetuados em humanos indicam que o jejum pode providenciar estratégias eficazes para retardar o envelhecimento e aumentar a performance cognitiva.

O objetivo desta revisão é providenciar uma visão abrangente e contextualizada do impacto do jejum no âmbito da cognição e da longevidade.

## 1.1 Metodologia

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

## 2. Jejum e Cognição

### 2.1. Visão geral dos efeitos cognitivos

Atualmente existe um interesse crescente em estudar a correlação entre a nutrição e a função cognitiva. A maior parte da literatura científica existente alusiva a esta relação é ainda relacionada com o impacto do simples avançar de uma refeição ou, num outro extremo, aos efeitos da privação de alimentos em largos período de tempo. Contudo, estão a emergir estudos com métodos que se acreditam ser mais benéficos para a cognição e que outrora recebiam menos atenção, pelo que a crença de que a restrição alimentar não apresenta vantagens a nível cognitivo está a pouco e pouco a ser desmistificada.

Há quatro regiões do encéfalo que são particularmente importantes nas respostas adaptativas ao jejum, que compreendem as que são apresentadas na tabela 1.(2)

Tabela 1 - Quatro regiões do encéfalo que contribuem para a resposta adaptativa cerebral no jejum.(2)

<b>Hipocampo</b>	estrutura associada ao processamento cognitivo
<b>Corpo estriado</b>	uma das regiões cerebrais importantes no controlo dos movimentos
<b>Hipotálamo</b>	medeia respostas no controlo da fome e da temperatura corporal
<b>Tronco cerebral</b>	estrutura responsável por mediar respostas cardiovasculares e digestivas

Sabe-se que o jejum tem o potencial de aumentar a neurogénese, a plasticidade sináptica e a resposta dos neurónios ao stress, tendo assim um papel otimizador na função cerebral do ser humano e podendo ainda e ajudar a combater e prevenir algumas doenças degenerativas.(1)

Na maior parte dos mamíferos, a privação energética prolongada que ocorre resulta numa atrofia de quase todos os órgãos, excetuando-se o cérebro e os testículos.(2) De uma perspetiva evolutiva, os organismos evoluíram no sentido de manter uma função cognitiva elevada sob condições de escassez de alimento, pelo que é comum encontrarmos nos mamíferos um índice de atividade elevado quando têm fome, em contraste com um comportamento sedentário quando estão completamente saciados.(2)

A restrição energética intermitente (IER) é nos dias que correm uma abordagem que têm ganho grande interesse e relevo na discussão científica. A evidência atualmente disponível aponta para um possível benefício cognitivo da IER. Diversos estudos efetuados em roedores revelaram que a IER poderia melhorar a capacidade de aprendizagem e de memória,(3,4) me-

lhorar 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.(5) Para além disso, a IER mostrou favorecer o aumento da espessura dos neurónios piramidais do córtex e da expressão da drebrina, uma proteína largamente expressa no hipocampo necessária ao desenvolvimento neuronal.(3)

Outro dos mecanismos possivelmente envolvidos na proteção neuronal conferida pelo jejum e pela restrição energética é o aumento do factor neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Um estudo demonstrou que ratos geneticamente modificados para serem portadores do gene que confere a doença de Huntington humana 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.(6) 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, reduzindo a atrofia cerebral e a apoptose neuronal e em aumentar os níveis de BDNF.(6) Esta proteína vai ser abordada em mais detalhe mais à frente.

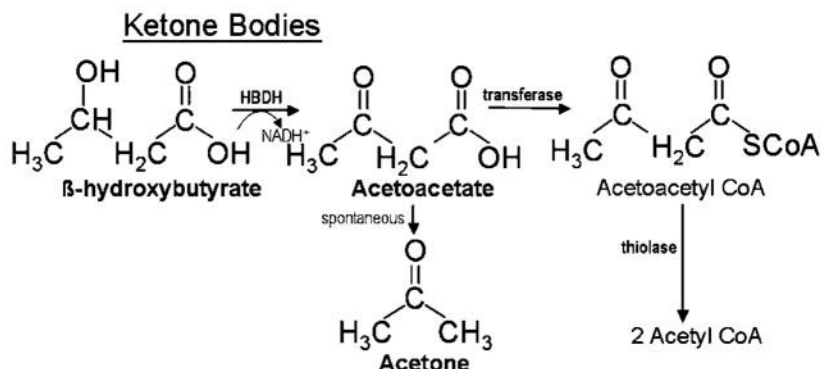
## 2.2. Corpos cetónicos

Os corpos cetónicos são produzidos nos hepatócitos através da acetil co-A, sendo derivados da beta-oxidação dos ácidos gordos e libertados na corrente sanguínea. Dependendo da composição corporal, os corpos cetónicos, os ácidos gordos livres e a gluconeogénese 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 cetónicos - beta-hidroxiburirato (BOHB) e acetoacetato - como fonte de energia.(2) Desta forma, substituindo a glicose como combustível principal, o homem consegue passar longos períodos de tempo sem alimentos, algo que foi crucial para a sobrevivência da espécie na era paleolítica.

Após a depleção das reservas de glicogénio do fígado, que tipicamente ocorre entre as 12 e as 16 horas desde a última refeição, os ácidos gordos são mobilizados do tecido adiposo para o fígado para nele produzirem corpos cetónicos que são posteriormente libertados na corrente sanguínea e usados como fonte de energia pelo cérebro.(1)

O BOHB atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica o que permite a sua metabolização por neurónios. Os corpos cetónicos introduzem-se no ciclo de Krebs das mitocôndrias depois

de convertidos em acetil co-A, possibilitando assim a formação de ATP.(8) Este processo está ilustrado na figura 1.



**Figura 1** – As três etapas enzimáticas envolvidas na conversão de  $\beta$ OHB em acetil-CoA antes de ser introduzido no ciclo de Krebs.(8)

O cérebro de um recém-nascido consome 60-70% do metabolismo corporal total à nascença e praticamente metade advém do BOHB.(7) Existem estudos que mostram que os corpos cetônicos são o substrato energético mais utilizado no desenvolvimento cerebral neonatal.(8)

Não só o cérebro parece utilizar BOHB quando não existe 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 BOHB em relação à glicose.(7)

Estudos sugerem que a sobrevivência neuronal aumenta significativamente com uma quantidade relativamente alta de BOHB na circulação. Esta capacidade neuroprotetora da administração de corpos cetônicos exógenos tem vindo a ser demonstrada em pacientes com doenças neurodegenerativas (como a doença de Alzheimer), epilepsia, hipoxia isquêmica ou mesmo trauma cerebral.(8)

Um estudo, realizado em 20 pacientes com doença de Alzheimer mostrou melhoria na performance cognitiva após elevação aguda dos níveis de BOHB através da administração oral de triglicerídeos de cadeia media (MCTs). Os níveis séricos de BOHB foram medidos 90 minutos após a administração de MCTs e com êxito viram os seus valores serem aumentados de 0.04 mmol para 0.54 mmol, algo que se verificou com a melhoria na performance nos testes cognitivos realizados.(9)

Por último, ficou demonstrado num outro estudo que modificações na acetilação das histonas e na expressão génica provocadas pelo BOHB promovem uma maior resistência ao stress em

células renais e espera-se que futuramente seja investigada a alteração na expressão génica e os efeitos do BOHB noutros tecidos com mais detalhe.(10)

## **2.3. Factores neurotróficos e proteínas induzidas por choque térmico**

Diversos estudos em animais sugerem que o jejum promove a sobrevivência e a plasticidade neuronal, impulsionando o desenvolvimento cognitivo e preserva as células neuronais contra a sua deterioração, protegendo-as das doenças neurodegenerativas. Foram identificadas diferentes proteínas e vias de sinalização induzidas pelo jejum que participam neste processo destacando-se o factor neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a proteína induzida por choque térmico 70 (HSP 70).(11)

### **2.3.1. BDNF**

A BDNF é uma proteína que pertence à família das neurotrofinas dos fatores de crescimento e possui um papel preponderante no desenvolvimento e na manutenção da neuroplasticidade no sistema nervoso central e periférico. Existem inúmeros estudos realizados em humanos e roedores que mostram que a função cognitiva está interligada com a síntese desta proteína e da ativação do seu recetor, tropomiosina quinase B (TrkB).(12, 13)

Os mecanismos celulares e moleculares pelos quais o jejum regula a expressão de BDNF estão a emergir paulatinamente. A síntese de BDNF pode ser estimulada quer pelo exercício físico e quer 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 glucose para corpos cetónicos.(14) A BDNF parece ter efeito supressor do apetite, possivelmente por um mecanismo hipotalâmico que se coaduna com o aumento de serotonina.(15) A diminuição da atividade das vias de sinalização de BDNF resulta em hiperfagia e obesidade, enquanto um aumento na sinalização de BDNF tem o efeito oposto.(16) O incremento dos níveis de BDNF parece independente do balanço energético e há estudos que demonstram que um simples sprint pode aumentar os níveis desta proteína no cérebro. O exercício de alta intensidade e curta duração parece ser mais eficaz do que o exercício moderado por um período de tempo mais extenso no aumento dos níveis de BDNF.(19,20)

Um dos papéis-chave que a BDNF desempenha na melhoria cognitiva é o incremento da neurogénesis no hipocampo, promovendo a diferenciação de neurónios a partir de células-tronco e aumentando a sobrevivência e a integração de novos neurónios originados. Assim, a ativação do TrkB pela BDNF promove a plasticidade sináptica, a aprendizagem e estimula a memória por múltiplos mecanismos transcripcionais e pós-transcripcionais que envolvem a via PI3-quinase - Akt.



Os fatores neurotróficos tais como a BDNF são essenciais para o desenvolvimento do sistema nervoso autónomo, particularmente na formação de sinapses com alvos do sistema nervoso periférico.(16) 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 biogénese mitocondrial e a resistência dos neurónios a lesões.(16)

Observam-se níveis baixos de BDNF na circulação em indivíduos obesos ou com diabetes tipo 2, o que propõe que esta neurotrofina desempenha funções no controlo da obesidade e do metabolismo.(16) Descobertas recentes sugerem que a BDNF no cérebro está interligada a efeitos positivos no metabolismo energético nomeadamente o aumento da sensibilidade à insulina, melhoria da saúde cardiovascular e aumento da génese de tecido adiposo castanho. Os mamíferos apresentam duas variedades diferentes de tecido adiposo - tecido adiposo branco e tecido adiposo castanho - que se distinguem a nível morfológico, molecular e funcional. Alguns estudos permitiram encontrar resultados bastante interessantes, mostrando que a quantidade do tecido adiposo castanho varia na razão inversa do IMC, da proporção de gordura e da idade (19, 20).

Um estudo efetuado em ratos geneticamente modificados extraiu o gene que codificava o TrkB, recetor de alta afinidade para o BDNF. Este estudo mostrou que a depleção do TrkB para além de ter levado ao comprometimento da neurogénese no hipocampo, não permitiu aos animais em estudo melhorarem a sua performance cognitiva e comportamental derivada do exercício físico (correr à volta de uma roda).(12) No entanto, a restrição alimentar não parece ter um efeito tão significativo no cérebro de ratos com idade avançada.(11)

### 2.3.2. HSP 70

A HSP 70 faz parte de um grupo de proteínas induzidas por choque térmico conservadas evolutivamente que mostraram ter um papel de proteção dos neurónios do stress térmico ou oxidativo no cérebro.

As proteínas induzidas por choque térmico presentes nos mamíferos são classificadas com base no seu peso molecular e função. Existe uma grande variedade destas macromoléculas tais como a HSP 70, HSP 90, HSP 105/101, HSP 40 e a HSP 27. A HSP 70 de todas elas a que está estudada com mais detalhe e já foram identificados alguns fatores de transcrição da expressão desta proteína como por exemplo o fator de choque térmico 1 (HSF1).(21)

Parte da sobrevivência neuronal e da plasticidade sináptica acrescidas no jejum parece estar associada ao aumento da expressão desta proteína. Um estudo, realizado em ratos, concluiu que o nível de HSP 70 no corpo estriado de ratos com restrições alimentares estava significativamente aumentado comparativamente aos que podiam comer sem restrições. Para além disso, foi ainda sugerido que a resistência destes neurónios à lesão isquémica conferida pela

restrição energética associada ao jejum tem correlação com o aumento dos níveis da HSP 70.(17)

## **2.4. Sensação de Fome**

A sensação de fome é uma resposta adaptativa que motiva comportamentos de procura de alimento induzidos por modificações neuroendócrinas e cognitivas. A principal hormona indutora do apetite é a grelina. A grelina é uma hormona secretada principalmente na mucosa gástrica, produzindo sensação de fome e atuando a nível cerebral, mais especificamente no hipotálamo lateral e no núcleo arqueado.

A resposta da fome também melhora a função imunológica durante o envelhecimento. Um estudo, realizado em ratos com deficiência em grelina verificou que o tamanho do timo diminuía à medida que estes envelheciam. No entanto, a administração de grelina em ratos de idade adulta favorece o aumento do número de células T e melhora a função de subconjuntos de células T periféricas.(18)

Desta forma, a sensação de fome parece ter um papel crucial em criar respostas centrais e periféricas à adversidade da privação de alimentos por longos períodos de tempo.

## 3. Jejum e Longevidade

Existe um vasto número de artigos científicos descrevendo possíveis vias implicadas na regulação da restrição energética inerente ao jejum e da longevidade, essencialmente através de trabalhos em animais simples como leveduras, mas também em mamíferos como primatas e no ser humano. Atuando em moléculas chave e alterando a sinalização celular, estas vias podem modular mecanismos que retardam o envelhecimento contribuindo assim para o aumento da esperança de vida.

### 3.1. Sirtuínas

As sirtuínas (SIRT) são proteínas que pertencem à classe III da família de histonas diacetilases que actuam na dependência de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD).<sup>(24)</sup> A primeira sirtuína a ser descoberta foi a SIR2, encontrada numa levedura. Nos mamíferos, existem 7 tipos distintos de SIRT (SIRT1 até SIRT7), sendo a SIRT1 aquela que tem maiores semelhanças com a SIR2 da levedura e também por isso a mais estudada.

As sirtuínas, como sensores metabólicos de nutrientes, vêm a sua atividade enzimática aumentada pela prática do jejum. Isto deve-se ao aumento dos níveis de NAD<sup>+</sup> no citoplasma e no núcleo das células.<sup>(24)</sup> Nos organismos mais simples, sabe-se que a restrição energética intrinsecamente associada ao jejum, ao elevar a concentração das SIRT, também aumenta a longevidade. No caso da levedura, a SIR2 opera como um sensor metabólico e modula a expressão génica de acordo com o estado metabólico da célula.<sup>(25)</sup> Nos mamíferos, os efeitos benéficos também parecem estar presentes. Ratos fertilizados artificialmente com o objetivo de sobreexpressarem o gene que codifica a SIRT1 cuja dieta continha alto teor em gorduras mostraram-se mais protegidos contra o desenvolvimento de doenças metabólicas.<sup>(26)</sup>

O mecanismo de ação das SIRT tem vindo a ser cada vez mais compreendido à medida que são utilizadas novas abordagens genéticas usando manipulações de tecidos. Os peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR $\gamma$ ) são um grupo de recetores nucleares regulados pelos níveis séricos de SIRT. Os PPAR $\gamma$ , que tem como papel-chave regular a adipogénese, são reprimidos pela SIRT1 no tecido adiposo branco, o que impede o armazenamento de gordura e facilita a sua mobilização para outros tecidos.<sup>(27)</sup>

Também o *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* (PGC-1 $\alpha$ ), um co-ativador da transcrição e regulador principal da biogénese mitocondrial é activado por desacetilação mediada pela SIRT1.<sup>(28)</sup> 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 $\alpha$ . No estado alimentado e em condições normais, encontramos baixos níveis de PGC-1 $\alpha$  no fígado. No entanto, o jejum produz um grande aumento na expressão do PGC-1 $\alpha$ , o que vai estimular a gluconeogénese hepática e o metabolismo da oxidação de ácidos

gordos.(29) No tecido muscular e no tecido adiposo castanho, a desacetilação do PGC-1 $\alpha$  traduz-se numa melhoria da atividade mitocondrial que para além de aumentar a tolerância ao exercício e estimular a termogénese também protege contra a obesidade e a disfunção metabólica associada.(30)

## 3.2. Autofagia

A macroautofagia, vulgarmente designada por autofagia, é um processo evolutivamente conservado de degradação de organelos citoplasmáticos 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.(22) A evidência científica é cada vez mais unânime em afirmar que o jejum, privando temporariamente as células de nutrientes, contribui para aumentar significativamente a indução deste mecanismo. Este processo de limpeza celular ocorre primariamente pela formação de autofagossomas, uma estrutura de dupla membrana que vai englobar os organelos a ser degradados. Posteriormente, a membrana exterior dos autofagossomas funde-se com um lisossoma, dando origem a uma estrutura chamada autolisossoma. Por fim, enzimas hidrolíticas lisossomáticas entre as quais se encontram proteases e lipases, degradam o seu conteúdo.(41)

### 3.2.1. mTOR

O principal regulador da autofagia em condições de privação nutricional é o *mammalian target of rapamycin* (mTOR). A rapamicina é um fármaco utilizado como imunossupressor e estudos recentes apontam impacto desta substância na extensão do tempo de vida em animais,(23) o que ocorre através da inibição do complexo mTORC1 (dando origem à sigla). A mTOR advém do regula o crescimento e proliferação celular, síntese proteica e transcrição. Os nutrientes, principalmente as proteínas, ativam as vias de sinalização do mTOR e consequentemente inibem a autofagia.(23)

O mTOR pertence à família das quinases relacionadas com as fosfatidilinositol 3-quinases (PIKK) e apresenta pelo menos dois complexos de proteínas distintos: o complexo mTOR 1 (mTORC1) e o complexo mTOR2 (mTORC2).

O mTORC 1 é sensível à presença de aminoácidos como a leucina e a arginina. Outras substâncias que parecem influenciar a atividade do mTORC1 incluem a glucose-6-fosfato e o ácido fosfatídico.(31) Consequentemente, quando há nutrientes disponíveis, o mTORC1 inibe ativamente a autofagia e vice-versa. Tal ocorre através da modulação da atividade de uma proteína quinase que regula a formação de autofagossomas, a ULK1.(32) O mTORC1 liga-se à ULK1 diretamente sob condições de abundância de nutrientes ou, contrariamente, dissocia-se desta enzima em caso de escassez nutricional.(42) Em suma, a inibição do mTORC1 que ocorre

no jejum e a conseqüente diminuição da fosforilação da ULK1 correlacionam-se com a ativação da autofagia e com o aumento da formação de autofagossomas.

A autofagia parece diminuir com a idade o que resulta na acumulação de proteínas degradadas e organelos disfuncionais, como por exemplo as mitocôndrias. A mitofagia associada à autofagia pela inibição da mTORC1 também está relacionada com o aumento da longevidade e de doenças metabólicas relacionadas com a idade avançada.(33)

O mTORC2, apesar de menos estudado, parece ter um papel importante na ativação da Akt, uma proteína quinase que promove a sobrevivência, a proliferação e o crescimento celular através da fosforilação e inibição de vários fatores de transcrição.(33)

### 3.2.2. AMPK

Outro regulador major 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 ou quando o rácio celular de AMP/ATP sobe (*i.e.*, pouca energia intracelular).(34) De modo distinto do mTOR, esta ativação é mais significativa quando há privação de glicose-6-fosfato (e não de aminoácidos).(35)

Tanto a ativação da AMPK como do mTOR, influencia ativamente a respiração mitocondrial, porém esta capacidade de regular a função mitocondrial está diminuída com a idade.(33) A AMPK ativa indiretamente a SIRT1 pelo aumento do NAD<sup>+</sup> e regula a atividade do PGC-1 $\alpha$ , aumentando a sua expressão no tecido adiposo de ratos.(36)

Uma vez que a autofagia é ativada, quer pela diminuição da sinalização das vias da mTOR quer pelo incremento da atividade da AMPK, cerca de 20 genes *Atg* irão dar origem à formação das estruturas onde a geração de autofagossomas ocorre.(37)

## 4. Mimetizar o jejum

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

Estão em estudo dietas à base de vegetais desenhadas para obter efeitos semelhantes ao jejum, providenciando micronutrientes essenciais e porventura facilitando o processo. Um estudo em ratos mostrou que este tipo de dietas promove a neurogénese do hipocampo, melhora a performance cognitiva e atrasa o envelhecimento, tal como acontece na restrição calórica completa. Similarmente, o sistema imunitário é regenerado e a perda de densidade mineral óssea é retardada.(38)

Para além disso estão a ser investigadas substâncias e fármacos que atuem na ativação das SIRT e na inibição do mTOR. Uma das substâncias que tem sido mais estudada é o resveratrol, que activa as sirtuínas e regula factores de transcrição que controlam a sobrevivência das células tumorais.(39) 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.(23) Todavia, ainda desconhecemos se os riscos da sua utilização ultrapassam os benefícios para aumentar a longevidade humana.

## 5. Conclusão

Numa sociedade em que cada vez mais a indústria farmacêutica promove e desenvolve novas substâncias eficazes no incremento da qualidade de vida da nossa espécie e que a pouco e pouco têm contribuído para o aumento da esperança média de vida, muito embora possam aduzir efeitos adversos indesejáveis e acarretar custos, a prática do jejum afigura-se como uma abordagem de índole não-farmacológica com múltiplos potenciais benefícios para a saúde humana.

Com base na evidência científica existente à presente data, esta revisão sugere que o jejum pode ser uma abordagem promissora e revelar efeitos benéficos quer no domínio cognitivo quer 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.

No domínio cognitivo, a evidência aponta para efeitos positivos inerentes ao aumento da plasticidade cerebral e da neurogénese. Também a biogénese mitocondrial é favorecida e todas as alterações metabólicas envolvidas parecem ter não só uma ação protetora contra condições desfavoráveis ao cérebro humano, indutoras de stress, como também uma ação fortalecedora da cognição, dados os resultados obtidos através de testes cognitivos e motores.

No âmbito da longevidade, grande parte da literatura atual é também alusiva à restrição calórica. Contudo, o jejum é a forma mais eficaz de o fazer e parece potenciar os mecanismos que retardam o envelhecimento de uma forma que a restrição calórica por si só não é capaz. A dieta tem um papel crucial na patogénese de muitas doenças características da idade avançada e na própria biologia do envelhecimento. Descobertas recentes que mostraram que a restrição energética induz a autofagia valeram até um prémio Nobel da medicina em 2016 ao investigador japonês Yoshinori Ohsumi's. Embora as suas pesquisas sejam feitas num organismo tão simples como a levedura,(40) é de esperar que a abstinência calórica tenha também impacto na saúde humana.

Apesar de todos os resultados promissores, ainda não existem indícios fortes para assegurar que as conclusões que a maior parte destes estudos infere tem efetivamente relevo na qualidade de vida e utilidade prática no nosso quotidiano. Visto que são relativamente escassos os estudos em seres humanos, somos forçados a comparar conclusões de estudos com animais e extrapolá-los, o que pode originar imprecisões dado que mesmo os animais mais complexos e evolutivamente mais próximos ao ser humano têm diferenças biológicas significativas. Além do mais, nos trabalhos em animais não entram em conta os fatores biopsicossociais inerentes apenas à nossa espécie e que certamente podem influenciar as ilações retiradas de uma investigação.

Deste modo, é pertinente que a comunidade científica se continue a debruçar sobre este tema que tem vindo a ganhar popularidade nos últimos anos e que sejam efetuados estudos adicionais, sobretudo em seres humanos, para que futuramente possamos confirmar e reconhecer a importância do jejum e se os seus benefícios são realmente determinantes para a nossa espécie.

Talvez ainda estejamos distantes de um fármaco ou regime alimentar que nos aumente consideravelmente a longevidade ou a performance cognitiva. Contudo, temos uma janela aberta para ir conhecendo cada vez melhor os efeitos metabólicos do jejum e as suas repercussões a nível biológico em virtude de concebermos o modo mais vantajoso de o aplicar no ser humano. Com as descobertas emergentes é possível que num futuro próximo tenhamos um autêntico trunfo que aliado a uma dieta saudável pode favorecer drasticamente a saúde de quem o pratica.



## 6. Referências Bibliográficas

1. van Praag H, Fleshner M, Schwartz MW, Mattson MP. Exercise, Energy Intake, Glucose Homeostasis, and the Brain. *J Neurosci*. 2014;34(46):15139-49.
2. Longo VD, Mattson MP. Fasting: Molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*. 2014;19(2):181-92.
3. 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
4. Fontán-Lozano A, Sáez-Cassanelli JL, Inda MC, de los Santos-Arteaga M, Sierra-Domínguez SA, López-Lluch G. Caloric restriction increases learning consolidation and facilitates synaptic plasticity through mechanisms dependent on NR2B subunits of the NMDA receptor. *J Neurosci*. 2007;27(38):10185-95.
5. Singh R, Lakhanpal D, Kumar S, Sharma S, Kataria H, Kaur M. Late-onset intermittent fasting dietary restriction as a potential intervention to retard age-associated brain function impairments in male rats. *Age (Dordr)*. 2012;34(4):917-33.
6. Duan W, Guo Z, Jiang H, Ware M, Li X-JJ, Mattson MP. Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2911-6.
7. Cahill GF. Fuel Metabolism in Starvation. *Annu Rev Nutr*. 2006;26(1):1-22.
8. Prins MML. Cerebral metabolic adaptation and ketone metabolism after brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(1):1-16.
9. Reger MA, Henderson ST, Hale C, Cholerton B, Baker LD, Watson GS. Effects of  $\beta$ -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging*. 2004;25(3):311-4.
10. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N. Suppression of oxidative stress by  $\beta$ -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. 2013;339(6116):211-4.
11. Arumugam TV, Phillips TM, Cheng A, Morrell CH, Mattson MP, Wan R. Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Ann Neurol*. 2010;67(1):41-52.
12. Li Y, Luikart BW, Birnbaum S, Chen J, Kwon CH, Kernie SG. TrkB Regulates Hippocampal Neurogenesis and Governs Sensitivity to Antidepressive Treatment. *Neuron*. 2008;59(3):399-412.
13. Massa SM1, Yang T, Xie Y, Shi J, Bilgen M, Joyce JN. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents. *J Clin Invest*. 2010;120(5):1774-85.
14. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(2):89-98.
15. Pellemounter, M.A., Cullen, M.J., Wellman, C.L. Characteristics of BDNF-induced weight loss. *Exp. Neurol*. 1995 Feb;131(2):229-38.
16. Rothman SM, Griffioen KJ, Wan R, Mattson MP. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1264(1):49-63.

17. Yu ZF, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration reduce focal ischemic brain damage and improve behavioral outcome: Evidence for a preconditioning mechanism. *J Neurosci Res.* 1999;57(6):830-9.
18. Peng W, Robertson L, Gallinetti J, Mejia P, Vose S, Charlip A. Surgical stress resistance induced by single amino acid deprivation requires Gcn2 in mice. *Sci Transl Med.* 2012;4(118):118ra11. doi: 10.1126/scitranslmed.3002629.
19. TaheriChadorneshin H, Cheragh-Birjandi S, Ramezani S, Abtahi-Eivary SH. Comparing sprint and endurance training on anxiety, depression and its relation with brain-derived neurotrophic factor in rats. *Behav Brain Res.* 2017;329:1-5.
20. Roig M, Skriver K, Lundbye-Jensen J, Kiens B, Nielsen JB. A Single Bout of Exercise Improves Motor Memory. *PLoS One.* 2012;7(9):e44594. doi: 10.1371/journal.pone.0044594
21. Miura Y, Sato T, Sakurai Y, Sakai R, Hiraoka W, Endo T. Hyper-O-GlcNAcylation inhibits the induction of heat shock protein 70 (Hsp 70) by sodium arsenite in HeLa cells. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(8):1308-14
22. Bjedov I, Toivonen JM, Kerr F, Slack C, Jacobson J, Foley A. Mechanisms of Life Span Extension by Rapamycin in the Fruit Fly *Drosophila melanogaster*. *Cell Metab.* 2010;11(1):35-46.
23. Nakamura S, Yoshimori T. Autophagy and Longevity. *Mol Cells.* 2018;41(1):65-72.
24. Zhu Y, Yan Y, Gius DR, Vassilopoulos A. Metabolic regulation of Sirtuins upon fasting and the implication for cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013;25(6):630-6.
25. Guarente L. Sir2 links chromatin silencing, metabolism, and aging. *Genes Dev.* 2000;14(9):1021-6.
26. Pfluger PT, Herranz D, Velasco-Miguel S, Serrano M, Tschop MH. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(28):9793-8.
27. Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, Machado De Oliveira R. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature.* 2004;429(6993):771-6.
28. Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1alpha. *J Biol Chem.* 2005;280(16):16456-60.
29. Arora S, Yang JM, Kinzy TG, Utsumi R, Okamoto T, Kitayama T. Identification and characterization of an inhibitor of eukaryotic elongation factor 2 kinase against human cancer cell lines. *Cancer Res.* 2003;63(20):6894-9.
30. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F Resveratrol Improves Mitochondrial Function and Protects against Metabolic Disease by Activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell.* 2006;127(6):1109-22.
31. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology.* 2018;64(2):127-134.
32. Russell RC, Tian Y, Yuan H, Park HW, Chang YY, Kim J. ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase. *Nat Cell Biol.* 2013;15(7):741-50.
33. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell.* 2017;168(6):960-76.
34. Rubinsztein DC, Mariño G, Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell.* 2011;146(5):682-95.
35. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol.* 2011;13(2):132-41

36. Wan Z, Root-McCaig J, Castellani L, Kemp BE, Steinberg GR, Wright DC. Evidence for the role of AMPK in regulating PGC-1 alpha expression and mitochondrial proteins in mouse epididymal adipose tissue. *Obesity*. 2014;22(3):730-8.
37. Erdi B, Nagy P, Zvara A, Varga A, Piracs K, Ménesi D. Loss of the starvation-induced gene Rack1 leads to glycogen deficiency and impaired autophagic responses in *Drosophila*. *Autophagy*. 2012;8(7):1124-35.
38. Brandhorst S, Choi IY, Wei M, Cheng CW, 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.
39. Mohar DS, Malik S. The Sirtuin System: The Holy Grail of Resveratrol. *J Clin Exp Cardiol*. 2012;3(11). doi:10.4172/2155-9880.1000216
40. Hamasaki M, Noda T, Baba M, Ohsumi Y. Starvation triggers the delivery of the endoplasmic reticulum to the vacuole via autophagy in yeast. *Traffic*. 2005;6(1):56-65.
41. Tanida I. Autophagosome formation and molecular mechanism of autophagy. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Jun;14(11):2201-14.
42. Wong P-M, Puente C, Ganley IG, Jiang X. The ULK1 complex: Sensing nutrient signals for autophagy activation. *Autophagy*. 2013;9(2):124-137