

JEJUM INTERMITENTE E OS MECANISMOS METABÓLICOS NO ORGANISMO HUMANO: PRINCIPAIS RELEVÂNCIAS MÉDICAS E CIENTÍFICAS

DOI: 10.5281/zenodo.18637417

Edson Carlos Zaher Rosa¹

RESUMO

O jejum intermitente (JI) descreve padrões alimentares que alternam janelas de ingestão e períodos programados de abstinência calórica, com destaque para modalidades como restrição de tempo alimentar (time-restricted eating/feeding) e esquemas de dias alternados ou “5:2”. Nas últimas décadas, o Jejum Intermitente (JI) consolidou-se como paradigma de intervenção metabólica capaz de induzir uma transição coordenada do metabolismo glicolítico para o metabolismo lipídico-cetogênico, ativando eixos de sinalização celular relacionados à homeostase energética, adaptação ao estresse e manutenção proteostática. Este artigo revisa, em linguagem médico-científica, os principais mecanismos bioquímicos e moleculares do JI, incluindo alterações na dinâmica insulina–glucagon, mobilização de ácidos graxos e cetogênese hepática, modulação do eixo AMPK–mTOR, indução de autofagia, remodelamento mitocondrial, efeitos epigenéticos mediados por corpos cetônicos e impactos no imunometabolismo e na

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

microbiota intestinal. Do ponto de vista clínico, a literatura indica melhora de marcadores cardiometabólicos, com evidências de que parte dos efeitos ocorre independentemente de perda ponderal em protocolos de restrição de tempo alimentar alinhados ao ritmo circadiano. Discute-se ainda a plausibilidade fisiopatológica para aplicações em Obesidade, Resistência Insulínica, Pré-diabetes/Diabetes tipo 2, dislipidemia e inflamação crônica de baixo grau, bem como considerações de segurança, limitações metodológicas e lacunas translacionais. Conclui-se que o JI constitui um modelo fisiológico de reprogramação metabólica e sinalização adaptativa, com racional mecanístico robusto e potencial terapêutico relevante, desde que individualizado, monitorizado e integrado ao contexto clínico do paciente.

Palavras-chave: Jejum intermitente; Flexibilidade metabólica; Cetogênese; Autofagia; AMPK; mTOR; Imunometabolismo.

ABSTRACT

Intermittent fasting (IF) encompasses dietary patterns that alternate eating windows with planned fasting periods, including time-restricted eating/feeding and alternate-day or “5:2” regimens. Over the past decade, Intermittent fasting (IF) has emerged as a metabolic intervention that promotes a coordinated shift from glucose-based metabolism to lipid oxidation and hepatic ketogenesis, engaging conserved cellular pathways involved in energy homeostasis, stress adaptation, and proteostasis. This review summarizes key biochemical and molecular mechanisms of IF, focusing on insulin–glucagon dynamics, adipose lipolysis and fatty acid flux, ketone body production and signaling, AMPK–mTOR pathway modulation, autophagy induction, mitochondrial remodeling, epigenetic effects mediated

by ketone bodies, and downstream consequences on immunometabolism and gut microbiota. Clinically, evidence supports improvements in cardiometabolic risk markers, and human studies suggest that early time-restricted feeding may enhance insulin sensitivity and related outcomes even without weight loss, highlighting circadian alignment as a potentially important determinant of metabolic benefit. Potential medical applications are discussed in obesity, insulin resistance, prediabetes/type 2 diabetes, dyslipidemia, and chronic low-grade inflammation, alongside safety considerations, methodological limitations, and translational gaps. Overall, IF represents a physiologically grounded framework for metabolic reprogramming and adaptive signaling with clinically relevant therapeutic potential when appropriately individualized and monitored.

Keywords: Intermittent fasting; Metabolic switching; Ketogenesis; Autophagy; AMPK; mTOR; immunometabolism.

1. INTRODUÇÃO

O metabolismo energético humano é organizado em estados funcionais que oscilam entre anabolismo e catabolismo, em estreita dependência da disponibilidade de substratos e da sinalização hormonal. Em condições pós-prandiais, predomina a captação e armazenamento de glicose e lipídios sob influência insulínica; em condições de privação energética, ocorre mobilização de reservas endógenas, aumento da oxidação lipídica e ativação de programas celulares de manutenção. O jejum intermitente (JI) reintroduz, de forma controlada, essa alternância fisiológica e tem sido estudado não apenas como ferramenta de redução de peso, mas como estímulo capaz de disparar uma mudança metabólica (“metabolic switch”) com repercussões

sistêmicas e celulares. A relevância do tema se explica pela convergência entre alta prevalência de doenças crônicas associadas à resistência insulínica e a necessidade de intervenções comportamentais com racional fisiológico.

Revisões clínicas de alto impacto apontam que diferentes regimes de Jejum Intermitente (JI), podem melhorar adiposidade, resistência insulínica, pressão arterial, dislipidemia e inflamação, embora com heterogeneidade de protocolos e populações estudadas. Em paralelo, avanços em biologia celular e bioquímica metabólica elucidaram como a restrição energética e a elevação de corpos cetônicos podem modular vias de sinalização e expressão gênica envolvidas em estresse oxidativo, autofagia e remodelamento metabólico.

Este artigo tem como objetivo consolidar os mecanismos metabólicos, moleculares e bioquímicos do Jejum Intermitente (JI), com ênfase em relevâncias médicas e científicas, integrando Fisiologia Geral Sistêmica, Endocrinologia e Biologia celular.

2. METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa com enfoque mecanístico e translacional, baseada em artigos de revisão e estudos clínicos e experimentais amplamente citados e indexados em bases biomédicas.

Foram priorizadas publicações de síntese de alto impacto e estudos humanos controlados sobre restrição de tempo alimentar, além de literatura mecanística sobre AMPK–mTOR, Autofagia, Sinalização por β -hidroxibutirato e Microbiota intestinal.

3. ESTADOS METABÓLICOS DO JEJUM: TRANSIÇÃO DE SUBSTRATOS E HOMEOSTASE GLICÊMICA

A fisiologia do jejum no organismo humano pode ser compreendida como uma sequência de fases bioquímicas, pois nas primeiras horas após a última refeição, ainda existe aporte de glicose exógena e predominam processos associados ao estado alimentado. No entanto, progressivamente a queda da Insulina e o aumento relativo do hormônio Glucagon, favorecem o quadro de Glicogenólise hepática para manutenção da glicemia.

Com a depleção parcial do glicogênio, a gliconeogênese assume maior protagonismo, utilizando Lactato (ciclo de Cori), Glicerol derivado da lipólise e Aminoácidos glicogênicos, preservando a oferta de glicose para tecidos com dependência relativa, especialmente Hemácias e porções do Sistema Nervoso Central (SNC). Esse balanço é um ponto central do “Metabolic Switching” descrito em revisões de Jejum Intermitente (JI), no qual a biologia energética migra, gradualmente, de glicose para ácidos graxos e cetonas.

A estabilidade glicêmica durante o jejum não é meramente um fenômeno de suprimento; envolve regulação fina por hormônios Contrarreguladores, Sistema Nervoso Autônomo e Sinalização Hepática. Em sujeitos com resistência insulínica, a hiperinsulinemia de base tende a atrasar a transição para oxidação lipídica, razão pela qual alguns benefícios do JI podem decorrer do alívio da hiperinsulinemia persistente, reduzindo Lipogênese hepática e favorecendo mobilização de gordura visceral.

4. LIPÓLISE, FLUXO DE ÁCIDOS GRAXOS E BETA-OXIDAÇÃO

A diminuição de Insulina remove a inibição tônica sobre a lipólise no tecido adiposo, aumentando a atividade da Lipase Hormônio-Sensível (LHS) e promovendo liberação de ácidos graxos livres e glicerol para a circulação. O aumento do fluxo de ácidos graxos para o fígado e músculo esquelético favorece a beta-oxidação mitocondrial, com geração de acetil-CoA, NADH e FADH₂, os quais alimentam o ciclo do ácido cítrico e a fosforilação oxidativa.

Do ponto de vista bioquímico, a Beta-Oxidação depende do transporte mitocondrial via carnitina (CPT1/CPT2). Em estado alimentado, o malonil-CoA, produto da acetil-CoA carboxilase, inibe a CPT1 e reduz a entrada de ácidos graxos na mitocôndria. Já durante o jejum, a sinalização energética favorece a redução de malonil-CoA e libera a CPT1, incrementando a oxidação lipídica. Essa lógica é coerente com a visão de que a mudança metabólica é um “gatilho” conservado que desloca o organismo de síntese e armazenamento para mobilização e utilização de gordura, com preservação de massa magra em determinadas condições fisiológicas.

5. CETOGÊNESE HEPÁTICA E CORPOS CETÔNICOS COMO COMBUSTÍVEL E SINAL

Quando o fluxo de acetil-CoA proveniente da Beta-Oxidação excede a capacidade de oxidação completa pelo ciclo de Krebs, especialmente diante de disponibilidade relativa limitada de oxaloacetato (desviado para gliconeogênese), o fígado converte acetil-CoA em corpos cetônicos por meio

da via da HMG-CoA sintase/liase mitocondrial, formando Acetoacetato e β -hidroxibutirato. Essa cetogênese sustenta tecidos periféricos e, em particular, o Sistema Nervoso Central (SNC), reduzindo pressão proteolítica sobre aminoácidos para gliconeogênese, conceito frequentemente destacado em revisões sobre jejum e aplicações clínicas.

A relevância médica dos corpos cetônicos transcende o papel energético, pois evidências experimentais robustas indicam que o β -hidroxibutirato atua como molécula sinalizadora capaz de modular processos epigenéticos por inibição de histona-desacetilases (HDACs) de classe I, aumentando acetilação de histonas e regulando transcrição de genes envolvidos em resistência ao estresse oxidativo. Esse mecanismo oferece plausibilidade para efeitos do jejum em vias antioxidantes e inflamatórias, e fundamenta parte do interesse em JI como modulador de “programas” celulares de adaptação.

6. EIXO AMPK–MTOR: SENSORIAMENTO ENERGÉTICO E REPROGRAMAÇÃO CELULAR

A proteína quinase ativada por AMP (AMPK) é um sensor energético central, ativado quando a razão AMP/ATP aumenta, refletindo restrição energética. A AMPK promove um programa catabólico, aumentando a oxidação de ácidos graxos, estimulando a captação de glicose em certos contextos, favorecendo biogênese mitocondrial via coativadores como PGC-1 α e reduzindo processos anabólicos dispendiosos. A literatura de síntese discute a AMPK como ponte entre metabolismo, envelhecimento celular e controle de autofagia, em parte por sua interação com mTOR e ULK1.

A mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), particularmente no complexo mTORC1, integra sinais de aminoácidos, energia e fatores de crescimento, promovendo síntese protéica e inibindo autofagia em estado alimentado. No jejum, a queda de insulina e disponibilidade de aminoácidos contribui para inibição funcional do mTORC1, favorecendo catabolismo seletivo e reciclagem de componentes celulares. Revisões recentes descrevem o eixo mTOR–autofagia como regulador do metabolismo e da capacidade de adaptação, com controle fino da maquinaria lisossomal e do início do processo autofágico.

7. AUTOFAGIA, PROTEOSTASE E REMODELAMENTO METABÓLICO

A autofagia é um sistema de degradação lisossomal que remove proteínas mal dobradas, agregados e organelas disfuncionais, especialmente mitocôndrias (mitofagia). No contexto do jejum, a indução de autofagia é interpretada como estratégia de sobrevivência e qualidade celular, fornecendo substratos para produção de energia e reduzindo acúmulo de estruturas danificadas. Evidências experimentais em mamíferos sustentam o papel da AMPK na regulação de autofagia e na manutenção da homeostase glicêmica durante jejum prolongado, enfatizando que a via não é apenas “limpeza”, mas moduladora de disponibilidade de substratos e resposta sistêmica. Do ponto de vista médico, o interesse reside na hipótese de que maior eficiência de proteostase e mitigação de estresse oxidativo possam reduzir risco metabólico e inflamatório crônico. Entretanto, a translação direta de marcadores de autofagia em humanos permanece desafiadora, exigindo cautela na extrapolação de modelos animais.

8. FUNÇÃO MITOCONDRIAL, OXIRREDUÇÃO E BIOENERGÉTICA

A mitocôndria é o centro da fosforilação oxidativa e do metabolismo de ácidos graxos, pois durante o jejum, ocorre o aumento de beta-oxidação e a utilização de cetonas, podendo induzir alterações na dinâmica mitocondrial, com impacto sobre eficiência de produção de ATP e geração de espécies reativas de oxigênio (EROs). Em modelos conceituais de jejum, a elevação de cetonas e a ativação de vias de adaptação ao estresse tendem a favorecer um estado de maior resiliência, com modulação de sistemas antioxidantes. Essa visão encontra suporte em literatura que descreve a sinalização por β -hidroxibutirato e a relação entre estado metabólico e regulação transcricional.

Clinicamente, melhora de estresse oxidativo foi observada em estudos de restrição de tempo alimentar, sugerindo que o alinhamento circadiano e a janela alimentar podem influenciar marcadores redox.

9. REGULAÇÃO HORMONAL E EIXOS ENDÓCRINOS NO JEJUM INTERMITENTE

A fisiologia endócrina do jejum é marcada por redução de Insulina e aumento relativo de Glucagon, favorecendo Glicogenólise, Gliconeogênese, Lipólise e Cetogênese. Em paralelo, hormônios contrarreguladores como Catecolaminas modulam mobilização energética e manutenção hemodinâmica, enquanto o hormônio Cortisol participa do suporte gliconeogênico e da resposta ao estresse metabólico. Revisões clínicas

ênfatizam que os efeitos do Jejum Intermitente (JI) não se resumem ao déficit calórico, mas incluem reconfiguração de sinalização hormonal e neural.

O Hormônio do Crescimento (GH) pode aumentar em cenários de jejum, com potencial efeito poupador de proteína em certos contextos, embora a preservação efetiva de massa magra dependa fortemente do desenho do protocolo, da ingestão protéica total, do treinamento resistido e do estado basal do indivíduo. Assim, a interpretação clínica exige individualização, especialmente em idosos, pacientes sarcopênicos ou populações com risco nutricional.

10. CRONONUTRIÇÃO E RESTRIÇÃO DE TEMPO ALIMENTAR: EVIDÊNCIA HUMANA E MECANISMOS

Uma vertente do Jejum Intermitente (JI) com crescente base de evidência em humanos é a restrição de tempo alimentar, particularmente quando alinhada a ritmos circadianos. Estudos controlados em homens com pré-diabetes demonstraram que a alimentação precoce dentro de uma janela reduzida (eTRF) pode melhorar sensibilidade insulínica, responsividade de células β , pressão arterial e estresse oxidativo, mesmo sem perda de peso, sugerindo papel específico do timing alimentar na fisiologia metabólica.

Esse achado é clinicamente relevante porque reforça a hipótese de que o relógio periférico hepático e muscular, sincronizado por padrões alimentares, modula a eficiência de processamento de glicose e lipídios. Em extensão, observações sobre eTRF indicam alterações em metabolismo lipídico e

expressão de genes do relógio circadiano, com implicações para controle glicêmico ao longo de 24 horas.

11. IMUNOMETABOLISMO, INFLAMAÇÃO DE BAIXO GRAU E SINALIZAÇÃO POR CORPOS CETÔNICOS

A inflamação crônica de baixo grau é componente fundamental da fisiopatologia de obesidade visceral, resistência insulínica e aterogênese. O JI, ao reduzir hiperinsulinemia, melhorar fluxo de ácidos graxos e modular adiposidade visceral, pode atenuar estímulos pró-inflamatórios sistêmicos.

Revisões médicas descrevem melhora de marcadores inflamatórios em contextos de intervenção com jejum, embora a magnitude do efeito varie conforme população e protocolo.

Adicionalmente, a sinalização por β -hidroxibutirato, incluindo efeitos epigenéticos via inibição de HDACs, oferece plausibilidade para modulação de genes relacionados a estresse oxidativo e inflamação. O campo permanece ativo e, apesar de avanços, ainda demanda clarificação de dose-resposta, duração e biomarcadores clínicos reprodutíveis.

12. MICROBIOTA INTESTINAL E JEJUM INTERMITENTE

A microbiota intestinal influencia metabolismo energético, produção de ácidos graxos de cadeia curta e integridade de barreira, impactando imunidade e inflamação sistêmica. Revisões sistemáticas recentes sugerem que o JI pode influenciar diversidade e composição microbiana, embora com heterogeneidade relevante entre estudos e protocolos. Alguns estudos

observacionais e intervenções em humanos também relatam modulação da microbiota durante programas de JI, associada a perda ponderal e melhora de parâmetros clínicos, ainda que não se estabeleça causalidade simples.

Do ponto de vista médico, esse eixo intestino–metabolismo (I-M) pode explicar parte dos efeitos do JI sobre inflamação e sensibilidade insulínica, mas a prática clínica deve reconhecer que a evidência ainda é emergente e dependente de variáveis dietéticas concomitantes, como qualidade da dieta e consumo de fibras.

13. INTERVENÇÕES NUTRACÊUTICAS E FARMACOLÓGICAS ADJUVANTES AO JEJUM INTERMITENTE

Do ponto de vista médico-científico, a ideia de “potencializar” o jejum intermitente deve ser compreendida como a adoção de intervenções adjuvantes que, em conjunto, ampliem a probabilidade de ocorrer a mudança metabólica esperada (redução da hiperinsulinemia, maior lipólise e cetogênese, melhora do controle glicêmico e redução inflamatória), aumentando a adesão e reduzindo eventos adversos previsíveis (cefaleia, hipotensão, câimbras, hipoglicemia em diabéticos medicados). Na prática clínica baseada em evidências, intervenções adjuvantes não substituem os determinantes centrais de resposta ao jejum, que incluem qualidade alimentar na janela de alimentação, adequação proteico-energética, composição corporal, sincronização circadiana, padrão de sono e nível de atividade física. Ainda assim, há um conjunto de estratégias com plausibilidade fisiológica e suporte bibliográfico que pode ser empregado,

desde que com individualização clínica e atenção à iatrogenia, sobretudo em pacientes sob terapêutica hipoglicemiante.

13.1. Suplementos e Nutracêuticos de Suporte ao JI

Um primeiro eixo adjuvante relevante envolve hidratação e equilíbrio hidroeletrólítico, especialmente em protocolos com janelas longas, clima quente, exercício físico concomitante ou indivíduos predispostos à hipotensão. A redução do hormônio Insulina e as mudanças hormonais do jejum, favorecem quadros como natriurese e diurese, fenômeno discutido em literatura sobre “fasting natriuresis”, com potencial impacto sobre tonturas, cefaléias, quedas de performance e câimbras, principalmente quando há baixa ingestão de sódio e água. A compreensão desse fenômeno é clinicamente útil porque muitos sintomas atribuídos ao jejum são, na verdade, manifestações de depleção de volume e eletrólitos, e não “intolerância” metabólica intrínseca ao protocolo. Nesse contexto, “fórmulas” de eletrólitos sem açúcar, com foco em sódio e, conforme necessidade, magnésio e potássio, podem atuar como medida de suporte para segurança e adesão, com racional fisiológico alinhado à alteração renal de manejo de sódio durante períodos de baixa insulina e restrição de carboidratos. Ainda no campo das estratégias não calóricas, o uso de café e cafeína durante a janela de jejum é frequentemente considerada por reduzir fadiga, aumentar estado de alerta e, em alguns indivíduos, modular apetite. Entretanto, a interpretação científica deve distinguir efeitos agudos e crônicos, pois existem estudos documentados na literatura científica indicando que, em longo prazo, consumo de café não piora resistência insulínica em diferentes populações, o que o torna uma escolha plausível

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

como adjuvante comportamental para aderência, especialmente quando empregado sem adição de açúcares e gorduras.

Por outro lado, meta-análises e revisões apontam que a cafeína pode reduzir sensibilidade à insulina em determinadas condições, o que reforça a necessidade de cautela em indivíduos com controle glicêmico frágil ou ansiedade/insônia, nos quais o objetivo do jejum pode ser prejudicado por hiperativação simpática e piora do sono. Assim, bebidas como o café pode ser útil como ferramenta de adesão, mas não deve ser tratado como “otimizador metabólico” universal.

Um segundo eixo adjuvante envolve fibras solúveis e estratégias de redução de picos pós-prandiais na janela alimentar, porque grande parte do benefício cardiometabólico do jejum depende do que ocorre após a realimentação. Nessa linha, fibras viscosas como psyllium apresentam evidência de melhora do controle glicêmico, especialmente em indivíduos com pior perfil glicêmico basal, por retardar esvaziamento gástrico funcional e absorção de carboidratos, reduzindo excursões glicêmicas pós-prandiais e potencialmente contribuindo para maior saciedade. Do ponto de vista mecanístico, isso se integra ao objetivo do jejum intermitente de reduzir carga glicêmica total e hiperinsulinemia reativa, favorecendo ambiente metabólico mais lipolítico ao longo do dia. Em termos práticos, essas fibras são “adjuvantes da janela alimentar” mais do que “suplementos do jejum”, pois em geral devem ser usadas na alimentação para modular resposta glicêmica. Outro componente com suporte em síntese de evidência é a suplementação de ácidos graxos ômega-3 (EPA/DHA), cujo papel, no contexto do jejum intermitente, seria principalmente atuar sobre inflamação sistêmica e perfil cardiometabólico

como cointervenção anti-inflamatória. Alguns estudos de meta-análises, sugerem redução de marcadores inflamatórios como PCR, IL-6 e TNF- α em diferentes condições clínicas, o que é coerente com a proposta do jejum intermitente de mitigar inflamação crônica de baixo grau associada à adiposidade visceral e resistência insulínica. Ainda assim, ômega-3 não “substitui” a necessidade de adequação dietética e não deve ser posicionado como acelerador de lipólise; ele opera como modulador de risco e inflamação em um plano complementar. Ainda no campo dos nutracêuticos com ação farmacológica, a Berberina tem recebido atenção por efeitos em vias de sinalização da Insulina e metabolismo hepático, com revisões e meta-análises sugerindo melhora de parâmetros metabólicos em populações com diabetes tipo 2, síndrome metabólica e condições associadas, possivelmente por modulação de componentes da via de sinalização de insulina e ativação de AMPK. Do ponto de vista mecanístico, isso dialoga com o arcabouço molecular do jejum intermitente, no qual AMPK é um sensor energético central. Entretanto, a prática médica deve tratar Berberina com a mesma prudência aplicada a fármacos, dado potencial de interação medicamentosa, variabilidade de formulações comerciais, e risco de efeitos gastrointestinais. Além disso, a extrapolação para indivíduos euglicêmicos ou uso indiscriminado como “potencializador” requer cautela, pois a evidência é mais sólida em populações com disfunção metabólica estabelecida. Podemos dizer que a parte da “potencialização aqui citada” buscada pelos pacientes é, na verdade, a otimização de desempenho e preservação de massa magra durante janelas alimentares reduzidas.

Nesse domínio, suplementos clássicos de suporte ao treinamento, como a Creatina, costumam ser posicionados não como agentes do jejum, mas como adjuvantes do regime de exercício e da manutenção de força, utilizados na janela alimentar para evitar desconforto gastrointestinal e respeitar o conceito de abstinência calórica no jejum.

13.2. Medicamentos e Recursos Farmacológicos de Suporte ao JI

Um terceiro eixo adjuvante que podemos mensurar é o farmacológico, que exige posição explícita de segurança, pois medicamentos não devem ser utilizados com a finalidade de “potencializar jejum” fora de indicação clínica, e, quando há indicação (por exemplo, diabetes tipo 2, obesidade, síndrome metabólica), o jejum intermitente precisa ser integrado ao plano terapêutico com ajuste de fármacos e monitorização profissional. Em pacientes diabéticos em uso de medicamentos com risco de hipoglicemia, a literatura é consistente em apontar aumento do risco durante qualquer forma de jejum, exigindo educação do paciente, monitoramento e, frequentemente, redução/ajuste de dose em dias de restrição. Estudos e revisões sobre jejum em diabetes descrevem que o risco pode ser mitigado por protocolos estruturados e ajuste terapêutico, mas não é nulo. Portanto, em termos de “otimização”, a intervenção mais importante não é adicionar substâncias, e sim reduzir o risco iatrogênico e organizar o jejum em ambiente de segurança.

Entre os fármacos com interesse em integração com intervenções de estilo de vida, a Metformina é frequentemente citada por ter baixo risco de hipoglicemia quando usada isoladamente, ao atuar predominantemente sobre

produção hepática de glicose e sensibilidade insulínica. Ainda assim, em protocolos de jejum, efeitos gastrointestinais e tolerabilidade devem ser considerados, e a decisão clínica depende de comorbidades, função renal/hepática e terapias associadas. A Metformina pode ser compatível com jejum em muitos pacientes, mas seu uso como “potencializador” fora de indicação não encontra respaldo ético-científico. Outros fármacos como os Agonistas do receptor de GLP-1 (por exemplo, Semaglutida, Tirzepatida e análogos) constituem classes com evidências robustas para perda ponderal e controle glicêmico em indicações específicas, e podem, na prática, facilitar adesão ao jejum por reduzirem apetite e ingestão calórica. No entanto, o uso combinado de GLP-1RA e janelas alimentares reduzidas pode aumentar o risco de ingestão protéica insuficiente e inadequação nutricional em alguns pacientes, exigindo planejamento dietético para preservar massa magra e micronutrientes. Em populações culturalmente adeptas do jejum religioso (como o Ramadã), revisões sugerem segurança aceitável em diabetes tipo 2, embora a evidência ainda seja limitada e exija individualização. Além disso, há relevância anestesiológica e de segurança perioperatória, pois GLP-1RAs retardam esvaziamento gástrico; sociedades como a American Society of Anesthesiologists publicaram orientações para manejo pré-operatório desses agentes, destacando risco potencial relacionado à presença de conteúdo gástrico apesar do jejum pré-procedimento. Essas informações são fundamentais em pacientes que “fazem jejum” e utilizam GLP-1RA, sobretudo se houver procedimentos eletivos. Em contraponto, há classes nas quais o jejum intermitente (JI) pode aumentar risco de eventos graves, e isso precisa ser explicitado em texto científico. Inibidores de SGLT2, embora eficazes para diabetes e proteção cardiorrenal em populações selecionadas,

estão associados a risco de cetoacidose diabética e, em particular, formas euglicêmicas (EDKA). A literatura clínica descreve que estados de baixa disponibilidade de carboidratos, redução de insulina e aumento de cetogênese podem predispor a EDKA em usuários de SGLT2, especialmente em contextos de jejum prolongado, doença intercorrente, cirurgia, desidratação e redução significativa de insulina. Há revisões e alertas clínicos enfatizando cautela, com recomendações de avaliação e interrupção em contextos específicos, além de considerações de segurança durante jejuns prolongados e perioperatório. Portanto, em pacientes em SGLT2, “potencializar jejum” pode ser, na realidade, aumentar risco, e a conduta deve ser conservadora e supervisionada. De modo semelhante, estratégias proteicas e aminoácidos essenciais devem ser entendidas como parte da alimentação e não do jejum, pois rompem o estado de jejum do ponto de vista metabólico, ativam vias anabólicas e podem interferir na transição AMPK–mTOR. Assim, o enquadramento científico adequado é separar intervenções “compatíveis com jejum” (hidratação e eletrólitos sem energia, café/chá sem adição calórica, ajustes farmacológicos de segurança) de intervenções “da janela alimentar” (fibras, proteínas, creatina, ômega-3), que modulam os desfechos cardiometabólicos sem comprometer a lógica do protocolo.

Em síntese, intervenções adjuvantes com melhor racional científico para otimizar jejum intermitente incluem correção hidroeletrólítica quando clinicamente indicada, estratégias não calóricas de adesão com atenção a efeitos sobre sono e glicemia, otimização da realimentação com fibras solúveis e perfil lipídico anti-inflamatório, e integração cautelosa de

farmacoterapia quando houver indicação médica, com destaque para prevenção de hipoglicemia em terapias hipoglicemiantes e prevenção de EDKA em usuários de SGLT2. A prescrição responsável deve priorizar segurança e individualização, evitando a medicalização do jejum como fim em si mesmo e incorporando o JI como ferramenta dentro de um plano terapêutico maior, monitorável e compatível com o fenótipo clínico do paciente.

14. APLICAÇÕES MÉDICAS: OBESIDADE, RESISTÊNCIA INSULÍNICA E RISCO CARDIOMETABÓLICO

Em Obesidade e Síndrome Metabólica, a utilidade do Jejum Intermitente (JI) é freqüentemente atribuída à redução do consumo energético total e à facilitação de aderência em alguns perfis de pacientes. Entretanto, revisões de alto impacto destacam que o JI pode melhorar marcadores cardiometabólicos e inflamatórios, e que a “mudança metabólica” para oxidação lipídica e cetonas é um componente mecanístico central.

Em resistência insulínica e pré-diabetes, os dados de eTRF são particularmente relevantes por sugerirem melhora metabólica independente da perda ponderal, reforçando o papel do horário alimentar na fisiologia da insulina e no metabolismo hepático.

Ainda assim, a aplicabilidade depende de viabilidade social e adesão, e o acompanhamento clínico deve considerar sintomas, resposta glicêmica individual, comorbidades e uso de fármacos hipoglicemiantes quando presentes.

15. SEGURANÇA, CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS E INDIVIDUALIZAÇÃO CLÍNICA

Apesar do racional mecanístico, o JI não é universalmente indicado para todos os perfis populacionais, pois pacientes gestantes, lactantes, crianças, indivíduos com transtornos alimentares, pacientes com baixo peso, fragilidade ou risco de desnutrição, a restrição temporal pode aumentar risco clínico. Em diabéticos em uso de insulina ou secretagogos, há risco de hipoglicemia, exigindo ajuste terapêutico e supervisão. Revisões médicas de referência enfatizam a importância de individualização e monitoramento, e não tratam JI como intervenção “isenta de risco”.

A segurança também depende da qualidade da dieta nas janelas alimentares, sendo que alguns protocolos de JI com dieta ultraprocessada podem comprometer benefícios esperados, dado que o timing não substitui os determinantes clássicos de saúde metabólica, como densidade nutricional, ingestão protéica adequada e fibras.

16. DISCUSSÃO

O jejum intermitente (JI) deve ser entendido como intervenção metabólica que reintroduz estados fisiológicos de catabolismo programado. O “metabolic switch” descrito na literatura integra redução de insulina, aumento de lipólise e cetogênese, com ativação de vias celulares de adaptação energética, como AMPK, e redução de sinalização anabólica via mTOR. Em paralelo, corpos cetônicos, sobretudo β -hidroxibutirato,

emergem como mediadores não apenas energéticos, mas epigenéticos e possivelmente imunometabólicos.

Do ponto de vista translacional, o maior desafio é a heterogeneidade de protocolos, duração, intensidade do jejum, qualidade da dieta e características basais do paciente. Além disso, muitos desfechos mecanísticos são inferidos por marcadores indiretos, e a mensuração de autofagia e remodelamento mitocondrial em humanos ainda não é padronizada em contexto clínico. Ainda assim, estudos humanos com restrição de tempo alimentar, especialmente eTRF, sugerem que o alinhamento circadiano pode ser um determinante independente de benefícios metabólicos.

17. CONCLUSÃO

O Jejum Intermitente (JI) representa um modelo fisiológico estruturado de reprogramação metabólica no qual a alternância entre janelas alimentares e períodos de privação energética desencadeia uma transição ordenada de substratos, com deslocamento progressivo do metabolismo glicolítico para oxidação de ácidos graxos e utilização de corpos cetônicos. Esse fenômeno não deve ser interpretado como simples ausência de ingestão alimentar, mas como um estado bioquímico ativo, regulado por sensores energéticos intracelulares e por eixos hormonais que coordenam mobilização de reservas, preservação de funções essenciais e manutenção da homeostase.

Em nível molecular, a ativação de AMPK durante a restrição energética e a concomitante modulação do eixo mTOR–autofagia articulam uma resposta

adaptativa que integra economia energética, reciclagem de componentes celulares e otimização da qualidade organelar. A autofagia, nesse cenário, assume papel de manutenção proteostática e de remodelamento metabólico, fornecendo substratos e reduzindo acúmulo de estruturas disfuncionais. Paralelamente, a cetogênese hepática emerge como mecanismo central não apenas para suprimento energético sistêmico, mas para sinalização metabólica, dado que o β -hidroxibutirato atua como mediador de regulação transcricional e epigenética, com evidências de inibição de HDACs e potencial ligação a vias de resposta ao estresse oxidativo.

Do ponto de vista clínico, a literatura contemporânea sustenta que diferentes regimes de jejum podem melhorar marcadores cardiometabólicos, incluindo adiposidade, resistência insulínica, pressão arterial e inflamação, ainda que com variabilidade importante conforme protocolo, duração e população. Em especial, dados de restrição de tempo alimentar precoce sugerem melhora da sensibilidade à insulina e de outros parâmetros mesmo sem perda de peso, indicando que o timing alimentar alinhado ao ritmo circadiano pode constituir determinante fisiológico independente de benefício metabólico. A interação entre Jejum Intermitente (JI), Imunometabolismo e Microbiota intestinal, embora promissora, ainda demanda maior padronização e compreensão causal, mas revisões sistemáticas recentes apontam influência do JI sobre a Microbiota, o que pode contribuir para efeitos inflamatórios e metabólicos observados.

Em síntese, o Jejum Intermitente (JI) reúne coerência mecanística e plausibilidade biomédica para compor estratégias terapêuticas e preventivas no manejo de doenças metabólicas e condições associadas à inflamação

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

crônica de baixo grau. Todavia, sua aplicação clínica deve ser individualizada, levando em conta segurança, comorbidades, risco nutricional, uso de fármacos hipoglicemiantes e viabilidade comportamental, além de ser preferencialmente acompanhada por monitoramento clínico.

A consolidação do JI como intervenção médica de rotina dependerá do avanço de ensaios clínicos de longo prazo, com desfechos rígidos e protocolos mais comparáveis, bem como do desenvolvimento de biomarcadores validados que representem, de forma reprodutível, as adaptações celulares postuladas em modelos mecanísticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DE CABO, Rafael; MATTSON, Mark P. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *The New England Journal of Medicine*, 2019.

LONGO, Valter D.; MATTSON, Mark P. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metabolism*, 2014.

PATTERSON, Ruth E.; SEARS, Dorothy D. Metabolic effects of intermittent fasting. *Annual Review of Nutrition*, 2017.

ANTON, Stephen D. et al. Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity* (Silver Spring), 2018.

SUTTON, Emily F. et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metabolism*, 2018.

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

SHIMAZU, Takashi et al. Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*, 2013.

JAMSHED, H. et al. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels, alters lipid metabolism and circadian clock gene expression in men with prediabetes. *Nutrients*, 2019.

PAUKKONEN, I. et al. The impact of intermittent fasting on gut microbiota: systematic review. [PMC], 2024.

HU, X. et al. Intermittent fasting modulates the intestinal microbiota and improves metabolic parameters. *npj Biofilms and Microbiomes*, 2023.

DELEYTO-SELDAS, N.; EFSTATHIOU, A. The mTOR–autophagy axis and the control of metabolism. [PMC], 2021.

SALMINEN, A.; KAARNIRANTA, K. AMPK controls the aging process via autophagy and related pathways. *Ageing Research Reviews*, 2012.

BRANDS, M. W. et al. Role of insulin-mediated antinatriuresis in sodium homeostasis. *Hypertension*, 2018. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11728>. Acesso em: 09 fev. 2026.

HEYMAN, S. N. et al. Fasting-induced natriuresis and SGLT: a hypothesis for salt wasting during fasting. *Frontiers in Physiology*, 2020. Disponível

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7221140/>. Acesso em: 09 fev. 2026.

GIBB, R. D. et al. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: meta-analysis. American Journal of Clinical Nutrition, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561625/>. Acesso em: 09 fev. 2026.

KAVYANI, Z. et al. Efficacy of omega-3 supplementation on inflammatory markers: umbrella meta-analysis. Clinical Nutrition, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914448/>. Acesso em: 09 fev. 2026.

GUO, J. et al. Effect of berberine on metabolic profiles in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of RCTs. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34956436/>. Acesso em: 09 fev. 2026.

CORLEY, B. T. et al. Intermittent fasting in type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia. Diabetic Medicine, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405359/>. Acesso em: 09 fev. 2026.

OBERMAYER, A. et al. Efficacy and safety of intermittent fasting in people with diabetes. Diabetes Care, 2023. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/46/2/463/148123/Efficacy-and-Safety-of-Intermittent-Fasting-in>. Acesso em: 09 fev. 2026.

PLEWA, M. C. et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis. StatPearls/NCBI Bookshelf, 2023. Disponível em:

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554570/>. Acesso em: 09 fev. 2026.

HASSANEIN, M. et al. Use of SGLT2 inhibitors during Ramadan: expert panel recommendations. Journal of Hepatology / Diabetes & Metabolism (painéis e consenso), 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882272030718X>. Acesso em: 09 fev. 2026.

ADS; ADEA; ANZCA; NZSSD. Alert update: SGLT2 inhibitor–associated DKA (orientação/alerta). 2022. Disponível em: <https://www.diabetessociety.com.au/downloads/20220726%20ADS%20ADE>. Acesso em: 09 fev. 2026.

AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS. Consensus-based guidance on preoperative management of patients on GLP-1 receptor agonists. 2023. Disponível em: <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2023/06/american-society-of-anesthesiologists-consensus-based-guidance-on-preoperative>. Acesso em: 09 fev. 2026.

USHAKUMARI, D. S. et al. ASA consensus-based guidance on preoperative management of patients on GLP-1 receptor agonists. Anesthesiology, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37982170/>. Acesso em: 09 fev. 2026.

MOON, S. M. et al. Effects of coffee consumption on insulin resistance/sensitivity: review. 2021. Disponível em:

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8619770/>. Acesso em: 09 fev. 2026

¹ Doutor em Medicina (MD). Mestre em Medicina e Cirurgia (MSc). Doutor em Medicina e Cirurgia (PhD). Pós-doutor em Medicina e Cirurgia (Post-doc). Pós graduado em Medicina Interna, Endocrinologia, Medicina do Esporte, Fisiologia Médica Geral, Fisiologia do Exercício, Nutrologia e Farmacologia Clínica. E-mail: metaboclinic@yahoo.com