

CONSEQUENCIAS DO JEJUM INTERMITENTE PARA A NEUROPLASTICIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

CONSEQUENCES OF INTERMITTENT FASTING FOR NEUROPLASTICITY: AN INTEGRATIVE REVIEW

Idrys Henrique Leite Guedes ¹

Anna Luisa de Souza Holanda²

Daniela Vieira da Silveira Santos³

Grazielle Romaneto Marques⁴

João Carlos de Oliveira Dutra⁵

Leonardo Franco De Almeida⁶

Resumo: A neuroplasticidade ocorre desde o desenvolvimento humano até o fim da senilidade e, apesar de dependente da alimentação, a influência do regime alimentar sobre neurônios e sinapses nervosas não se restringe à disponibilização de nutrientes. Por sua vez, o jejum intermitente, como uma estratégia dietética, representa não só uma moderna técnica para emagrecimento, mas também um importante fator histórico para a ocorrência adaptações orgânicas persistentes. Com base nessa

interrelação, foram coletadas as evidências presentes em bases de dados que associassem, positiva ou

1 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande

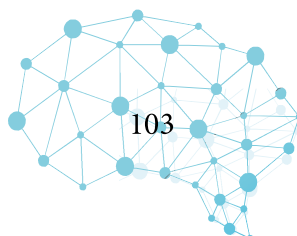
2 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro

3 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro

4 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro

5 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro

6 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro



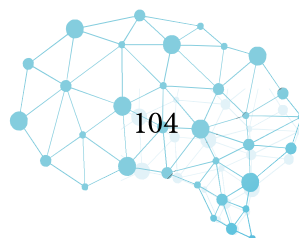
negativamente, a neuroplasticidade ao jejum intermitente em seres humanos. A partir da revisão dos artigos selecionados, foram descritas as diversas formas pelas quais o jejum intermitente afeta a neuroplasticidade, influenciando sobre o metabolismo energético, acionando vias de sinalização, modulando componentes do sistema imunológico e alterando componentes celulares. Todas essas modificações criam um ambiente propício para o surgimento e manutenção de neurônios, bem como para a formação de novas sinapses nervosas.

Palavras Chaves: Neuroplasticidade; Jejum Intermitente; Sistema Nervoso; Metabolismo Energético.

Abstract: Neuroplasticity occurs from human development until the end of senility and, despite the dependence on food, the regulation of the diet on neurons and nerve synapses is not restricted to the availability of nutrients. In turn, intermittent fasting, as a dietary strategy, represents not only a modern technique for weight loss, but also an important historical factor for the occurrence of persistent organic adaptations. Based on this interrelation, evidence was collected from databases that associated, positively or negatively, neuroplasticity with intermittent fasting in humans. From the review of the selected articles, the various ways in which intermittent fasting affects neuroplasticity, influencing energy metabolism, triggering signaling pathways, modulating components of the immune system and altering cellular components were identified. All of these changes create a favorable environment for the emergence and maintenance of neurons, as well as for the formation of new nerve synapses.

Keywords: Neuronal Plasticity; Intermittent Fasting; Nervous System; Energy Metabolism

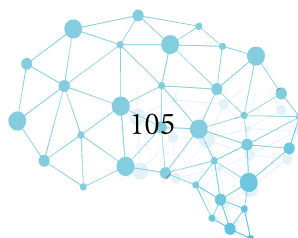
INTRODUÇÃO



Estudos em Neurologia

Uma das primeiras evidências ligadas à plasticidade neural provém de estudos envolvendo a memória de curto prazo frente a modificações comportamentais do caramujo marinho *Aplysia* (KANDEL; TAUC, 1964). Após isso, essa capacidade intrínseca ao crescimento do cérebro, essencial para os processos de aprendizagem e memória, tem sido amplamente pesquisado no campo científico. Dentro desse cenário, o psicólogo Donald Olding Hebb articulou a teoria sobre os possíveis mecanismos de aprendizagem e conceituou a neuroplasticidade ou plasticidade neural como a capacidade do sistema nervoso de modificar e adaptar-se às condições que lhes são apresentadas, proporcionando a sofisticação do conceito (LANGILLE; BROWN, 2018). Ainda assim, tratava-se de uma visão limitada dessa característica cerebral, já que restringia sua ocorrência ao período inicial do desenvolvimento humano. Entretanto, pesquisas têm mostrado a possibilidade da plasticidade cerebral estar muito além das janelas finitas do tempo, mostrando-se extremamente variável ao longo da vida e influenciável por diversos fatores, como sistemas neuromoduladores, doenças cerebrais, traços psicológicos, idade, sexo, entre outros fatores (VOSS et al., 2017).

Partindo da idade como um fator determinante da neuroplasticidade, as mudanças estruturais importantes tendem a acontecer predominantemente no início da vida, durante épocas conhecidas como períodos críticos (KNUDSEN, 2004). Um bom exemplo disso é o fato de a sintonização de frequências no sistema auditivo ocorrer em um período crítico mais precoce e mais curto (em torno dos dias de 11 a 14 de vida) em comparação àqueles para representações sonoras mais complexas, como a modulação de frequências, que tendem a ocorrer um pouco mais tarde, já durante a primeira infância (cerca de dias 25-33). Embora os períodos curtos tenham sido tipicamente associados a estágios iniciais do desenvolvimento da vida, há um crescente corpo de evidências demonstrando a possibilidade de os períodos críticos serem reabertos em tempos e condições ambientais diferentes

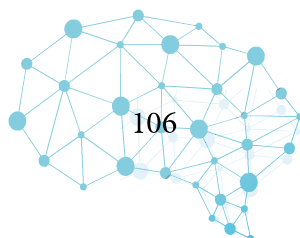


(BRUSSEL, VAN; GERITS; ARCKENS, 2011).

Além do papel desempenhado pelos sistemas sensorial e afetivo na neuroplasticidade durante o desenvolvimento humano, a formação de novas sinapses, assim como o enfraquecimento de tantas outras, são eventos correntes até o fim da vida. Tal realidade implica na possibilidade de se combater os efeitos dessas conexões desfeitas ou enfraquecidas através do estímulo à formação de novas ligações pelo exercício da cognição, ilustrando a capacidade da neuroplasticidade ocorrer em todos os períodos da vida (SANTOS-MONTEIRO et al., 2002).

Mais um fator, dentre os vários supracitados, importante na modulação da plasticidade neural, é a alimentação. Estudos demonstram que a mudança alimentar e a deficiência nutricional têm sido importantes mecanismos dessa influência, sendo que os macro e micronutrientes consumidos têm influência direta na maturação do cérebro, inclusive tendo as proteínas o papel mais crítico quanto ao período de mielinização e hipertrofia do cérebro. Como consequência, indivíduos em estado de desnutrição, em comparação a sujeitos submetidos a alimentação balanceada, apresentam mais frequentemente sinais de retardo e deficiência mental, evidenciando a dieta alimentar como importante variável na função plástica do tecido nervoso (SANTOS-MONTEIRO et al., 2002).

Ainda avaliando o lugar ocupado pela alimentação em relação a importantes processos fisiológicos, agora sob a perspectiva evolutiva, é fato que os ancestrais humanos possuíam hábitos alimentares consideravelmente distintos em relação aos homens modernos, sendo o sedentarismo e a regularidade das refeições elementos inexistentes em sua realidade. Pelo contrário, submetiam-se a longas horas de jejum e intensa atividade física exigida pela procura de alimentos. Como consequência, tais longos períodos dissociados de qualquer ingestão calórica passaram a induzir respostas adaptativas do organismo a fim de superar o estresse metabólico causado pelo jejum intermitente ao



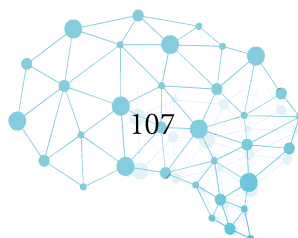
organismo. Na atualidade, ainda que haja a apresentação de diversos alimentos altamente calóricos e sem valor nutricional, é notável que, o jejum ainda é uma prática comum voluntária entre homens e mulheres, dentre os quais o jejum intermitente, que compreende um padrão alimentar no qual o indivíduo se submete a restrição de períodos alimentares, com reduzida ou nenhuma ingestão energética, intercalados por períodos de alimentação normal (CABO, DE; MATTSON, 2019).

Diante das diversas formas de se estruturar os regimes alimentares, o jejum intermitente se mostra como uma opção extensamente abordada na literatura científica acerca de seu potencial positivo para o emagrecimento e para doenças crônicas, dentre as quais as cardiovasculares e neurodegenerativas. Ainda que testes clínicos tenham sido primariamente realizados com foco na utilização do jejum intermitente para indivíduos obesos, os resultados positivos obtidos para doenças crônicas, seja em pesquisas clínicas ou através de modelos animais, provavelmente não decorrem do emagrecimento provocado, mas sim de uma influência desse regime alimentar sobre fatores que atuam nas respectivas fisiopatologias (CABO, DE; MATTSON, 2019).

Nesse sentido, considerando a influência exercida pela dieta sobre a plasticidade neural, bem como os benefícios do jejum intermitente em relação a patologias neurodegenerativas, o presente trabalho tem como objetivo revisar as evidências científicas disponíveis em bases de dados acerca do papel exercido pelo jejum intermitente especificamente sobre a plasticidade neural.

METODOLOGIA

A fim de compor a amostra de artigos revisados, foram realizadas buscas na base de dados Pubmed e na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) a partir dos descritores “INTERMITENT FASTING” e “NEUROPLASTICITY” separados pelo operador booleano “AND”, tendo sido aplicados os

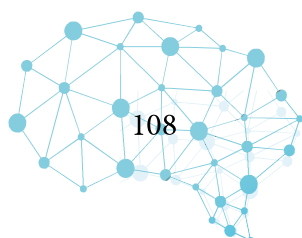


critérios de inclusão: publicados nos últimos cinco anos e pesquisas com seres humanos, na pesquisa realizada na base de dados Pubmed, e publicados nos últimos cinco anos, para a Biblioteca Virtual de Saúde. A partir dessas buscas, foram encontrados 18 resultados na base de dados Pubmed, dos quais 14 foram excluídos por não tratarem de forma central e conjunta os temas “jejum” e “neuroplasticidade”, ou por destacarem resultados obtidos em estudos com modelos animais, restando 4 resultados. Já a partir da Biblioteca Virtual de Saúde, 15 resultados foram retornados, dos quais 10 cumpriam com os referidos critérios de exclusão, com 3 desses trabalhos abordando estudos pré-clínicos, restando 5 artigos. Para compor a amostra final do presente trabalho, após retirada de 3 duplicatas, 6 artigos foram selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A síntese de novos neurônios durante o desenvolvimento humano ocorre continuamente e esses se especializam no subtipo granular, que recebe sinapses de outros diversos tipos de neurônios, a citar interneurônios e neurônios do córtex entorrinal. Sabe-se que o jejum intermitente auxilia no aumento da velocidade dessa neurogênese, como também na sobrevivência de outros neurônios, fortalecendo, assim, regiões cerebrais críticas de aprendizagem e memória (MATTSON et al., 2018).

Analogamente a outros órgãos, o cérebro sofre a influência do tempo com a degradação de suas células constituintes, que acumulam proteínas e mitocôndrias disfuncionais capazes de gerar desequilíbrio oxidativo. Porém, a neuroplasticidade é capaz de retardar as consequências desse envelhecimento a partir da diferenciação dos neurônios e empenho de diversos papéis. Entretanto, para o sucesso dessa metamorfose, é necessário que haja fatores importantes para tais modificações, a exemplo do jejum intermitente (MATTSON et al., 2018).

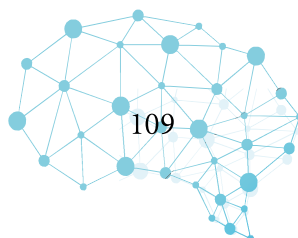


Estudos em Neurologia

Semelhantemente a outras espécies, a escassez de alimentos durante a evolução humana foi acompanhada por diversas mudanças no sistema nervoso, de forma que capacidades mais complexas, como a imaginação, a criatividade e a linguagem, surgiram da força adaptativa impressa pela disponibilidade energética no meio em que habitavam. Como consequência, dentre as áreas do cérebro que mais se desenvolveram da descendência humana, destacaram-se o córtex pré-frontal e o hipocampo, responsáveis pelas tomadas de decisões (MATTSON; ARUMUGAM, 2018).

Cerca de um quarto da energia produzida pelo organismo a partir da glicose é utilizada pelo cérebro para manter mecanismos fisiológicos como as trocas iônicas, os potenciais de ação e a reutilização de neurotransmissores. A partir da melhor utilização desse substrato proporcionada pelo jejum intermitente, já que implementa a tolerância à glicose, tem-se um benefício desse regime alimentar sobre o funcionamento do órgão e, conseqüentemente, sobre a plasticidade neural, que é dependente de todos os mecanismos citados. Além disso, o jejum possibilita o acúmulo energético na forma de glicogênio pelos astrócitos, servindo como reserva de energia de curto prazo para ocorrência dos mecanismos plásticos neurais (CHERIF et al., 2016).

A interrupção do período sem ingestão calórica no jejum intermitente com uma alimentação adequada é responsável por aumentar tanto a sensibilidade à insulina quanto a secreção de incretina semelhante ao glucagon-1, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e agir diretamente sobre os neurônios aumentando a plasticidade sináptica, melhorar a cognição e aumentar a resistência celular (RAEFSKY; MATTSON, 2017). Já quanto à mudança no metabolismo de nutrientes provocadas pelo jejum, sua atuação se dá também sobre a utilização da gordura, diminuindo a lipoproteína de baixa densidade (LDL) sérica, bem como o colesterol total e triglicerídeos, elementos que induzem a resistência à insulina e favorecem a ocorrências de processos inflamatórios - potencialmente maléfi-

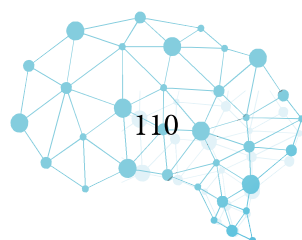


cos para a plasticidade neuronal – e de danos cerebrais (CHERIF et al., 2016).

Esse regime alimentar modula o sistema nervoso, ativando em seu curso uma via metabólica que utiliza os corpos cetônicos, dentre os quais β -hidroxibutirato (BHB) e acetoacetato (AcAc), provenientes da transformação, no fígado, dos ácidos graxos presentes nas células adiposas como fonte energética. Assim, essa situação de estresse nas redes neurais é acompanhada por mudanças celulares que aumentam a neuroplasticidade e resistência (BELAÏCH et al., 2017; RAEFSKY; MATTSON, 2017). Ilustrando esse fato, a utilização dos adipócitos como fonte energética impõe a necessidade de mais e maiores mitocôndrias, que passam a crescer e se multiplicam paralelamente à formação de novas sinapses nervosas, demonstrando o papel desempenhado pelo metabolismo energético para a plasticidade neural e estresse celular (RAEFSKY; MATTSON, 2017).

De forma geral, a menor frequência de refeições estipulada pelo jejum intermitente é responsável por gerar um estresse metabólico leve, bem como redução do estresse oxidativo proveniente de espécies reativas de oxigênio presentes em neurônios. Outros benefícios são a suprarregulação de fatores de crescimento neurotróficos, principalmente o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), fatores esses que, associados a uma menor quantidade de mecanismos imunológicos inflamatórios, criam um ambiente propício para a formação de sinapses e para a manutenção de maior quantidade de neurônios (SIBILLE et al., 2016).

A inflamação do tecido nervoso se relaciona com a plasticidade neural ao comprometer a integridade e proliferação de neurônios, efeito que é originado a partir da resposta imunológica a diferentes estímulos provenientes de células cerebrais, como a micróglia, e da ação de moléculas de sinalização, como as citocinas. Como exemplo, TNF-a e IL-6, presentes em uma situação de inflamação neural, desempenham importante papel no déficit de memória e piora da cognição ao afetar a



Estudos em Neurologia

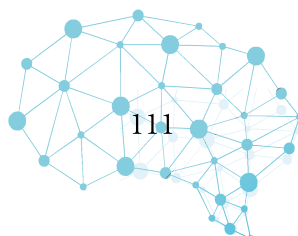
neurogênese e a potenciação de longo prazo. Também, a grande quantidade de IL-1b especificamente no hipocampo afeta negativamente tanto a memória contextual quanto a espacial de longo prazo. Todos esses fatores descrevem mecanismos imunitários que implicam na plasticidade neural e que podem ser modulados a partir do jejum intermitente (CHERIF et al., 2016).

Além disso, outra potencialidade do jejum intermitente é a regulação do balanço entre inibição e excitação nervosa, comumente fragilizado com o envelhecimento, e que tem relação com a fisiologia de diversas patologias neuropsiquiátricas. Mudanças concomitantes que também favorecem a neuroplasticidade são a menor inibição GABAérgica, a maior expressão gênica derivada da acetilação de histonas (SIBILLE et al., 2016) e a ativação de vias de sinalização conduzidas por Ca²⁺, CREB, PGC-1 α , e NF- κ B (BELAÏCH et al., 2017).

Indivíduos submetidos ao regime alimentar em questão revelaram maior atividade cortical cerebral em comparação àqueles com dieta normal. Essa constatação a partir do uso da técnica BOLD-fMR também permitiu identificar a maior capacidade dos neurônios se remodelarem, inclusive tornando-se mais resilientes a condições desfavoráveis, já que sistemas antioxidantes são ineficazes diante da quantidade de ácidos graxos que as células neuronais acumulam (BELAÏCH et al., 2017).

CONCLUSÃO

A partir dos artigos que compuseram a amostra da presente revisão bibliográfica, foram obtidas diversas evidências de como o jejum intermitente é capaz de influir positivamente sobre a plasticidade neural. O estresse metabólico proporcionado pela menor frequência das alimentações se mostrou não só uma moderna estratégia dietética para emagrecimento, mas também um fator histórico importante para a ocorrência adaptações orgânicas persistente. Nesse sentido, durante a prática do



jejum intermitente ocorrem mudanças no metabolismo energético e suas respectivas consequências para tolerância à glicose e resistência à insulina, o acionamento de vias de sinalização, modulações imunológicas desfavoráveis à inflamação, e alterações mitocondriais que criam um ambiente propício para surgimento e manutenção de neurônios, bem como para a formação de novas sinapses nervosas.

Ainda que haja evidências abordando a relação entre o jejum intermitente e a plasticidade neural em seres humanos, os estudos pré-clínicos que fazem uso de modelos animais são consideravelmente mais numerosos, demonstrando a possibilidade de mais estudos serem conduzidos acerca dessa área temática. Partindo da importância dessas evidências científicas para melhor compreensão e tratamento de patologias cujos conhecimentos ainda não são suficientemente estabelecidos, a exemplo do Alzheimer, ou até mesmo para utilização do jejum intermitente como forma terapêutica coadjuvante eficaz e segura, por exemplo para a dor crônica (SIBILLE et al., 2016), a possibilidade de expansão das evidências sobre o tema reflete em necessidade.

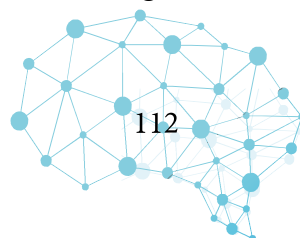
REFERÊNCIAS

BELAÏCH, R. et al. Implications of oxidative stress in the brain plasticity originated by fasting: a BOLD-fMRI study. *Nutritional Neuroscience*, 2017. v. 20, n. 9, p. 505–512.

BRUSSEL, L. VAN; GERITS, A.; ARCKENS, L. Evidence for Cross-Modal Plasticity in Adult Mouse Visual Cortex Following Monocular Enucleation. *Cerebral Cortex*, 1 set. 2011. v. 21, n. 9, p. 2133–2146. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cercor/article-lookup/doi/10.1093/cercor/bhq286>>.

CABO, R. DE; MATTSON, M. P. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *New England Journal of Medicine*, 26 dez. 2019. v. 381, n. 26, p. 2541–2551. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1905136>>.

CHERIF, A. et al. Effects of Intermittent Fasting, Caloric Restriction, and Ramadan Intermittent Fas-



ting on Cognitive Performance at Rest and During Exercise in Adults. *Sports Medicine*, 2016. v. 46, n. 1, p. 35–47.

KANDEL, E. R.; TAUC, L. Mechanism of Prolonged Heterosynaptic Facilitation. *Nature*, abr. 1964. v. 202, n. 4928, p. 145–147. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/202145a0>>.

KNUDSEN, E. I. Sensitive Periods in the Development of the Brain and Behavior. *Journal of Cognitive Neuroscience*, out. 2004. v. 16, n. 8, p. 1412–1425. Disponível em: <<https://direct.mit.edu/jocn/article/16/8/1412-1425/3895>>.

LANGILLE, J. J.; BROWN, R. E. The Synaptic Theory of Memory: A Historical Survey and Reconciliation of Recent Opposition. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 26 out. 2018. v. 12. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2018.00052/full>>.

MATTSON, M. P. et al. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, 11 fev. 2018. v. 19, n. 2, p. 81–94. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrn.2017.156>>.

_____; ARUMUGAM, T. V. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metabolism*, jun. 2018. v. 27, n. 6, p. 1176–1199. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413118303188>>.

RAEFSKY, S. M.; MATTSON, M. P. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: Roles in neuroplasticity and disease resistance. *Free radical biology & medicine*, 2017. v. 102, p. 203–216. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908782>>.

SANTOS-MONTEIRO, J. et al. Estimulação psicossocial e plasticidade cerebral em desnutridos. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, abr. 2002. v. 2, n. 1, p. 15–22. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292002000100003&lng=pt&tlng=pt>.

SIBILLE, K. T. et al. Increasing neuroplasticity to bolster chronic pain treatment: A role for intermittent fasting and glucose administration? *Journal of Pain*, 2016. v. 17, n. 3, p. 275–281. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2015.11.002>>.

VOSS, P. et al. Dynamic Brains and the Changing Rules of Neuroplasticity: Implications for Learning and Recovery. *Frontiers in Psychology*, 4 out. 2017. v. 8. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2017.01657/full>>.

