



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

HERMANY AGUIAR CARVALHO

O EFEITO DO JEJUM E DE DIETAS JEJUM-
MIMETIZANTES NO SISTEMA IMUNE E EM
PACIENTES COM DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS IMUNEMEDIADAS - UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

BRASÍLIA
2022

HERMANY AGUIAR CARVALHO

O EFEITO DO JEJUM E DE DIETAS JEJUM-
MIMETIZANTES NO SISTEMA IMUNE E EM
PACIENTES COM DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS IMUNEMEDIADAS - UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Comissão de
Residência Médica do Hospital
Universitário de Brasília (HUB), como
requisito parcial para obtenção de título
de especialista em Clínica Médica, sob
orientação da dra. Patrícia Costa
Bezerra e dra. Licia Maria Henrique da
Mota

BRASÍLIA
2022

Dedicatória

Este trabalho é dedicado a Nosso Senhor Jesus Cristo, Maria Santíssima, São José, Padre Pio, meu anjo da guarda, e a todo corte celeste, sem os quais eu certamente não estaria aqui hoje e que tanto me ajudaram na enorme que luta foi cursar e trabalhar durante uma residência médica marcada pela pandemia que ceifou milhões de vidas, dentre as quais, a minha também que quase se foi. À minha querida esposa, Ana, por toda sua compreensão, pelos risos, pelo apoio e amor incondicionais, pelo suporte, amor e carinho, especialmente nos dias mais sombrios. A minha mãe, a quem devo tudo, palavras não são suficientes para expressar minha gratidão e amor. À minha família também que sempre me apoiou quando precisei. A meus amigos de residência, por todo companheirismo, risadas e histórias que temos neste percurso. A meus professores e mestres, que me ensinaram não só por palavras, mas também por suas atitudes o que é ser um verdadeiro médico, o que é cuidar de verdade de alguém. Minha eterna gratidão.

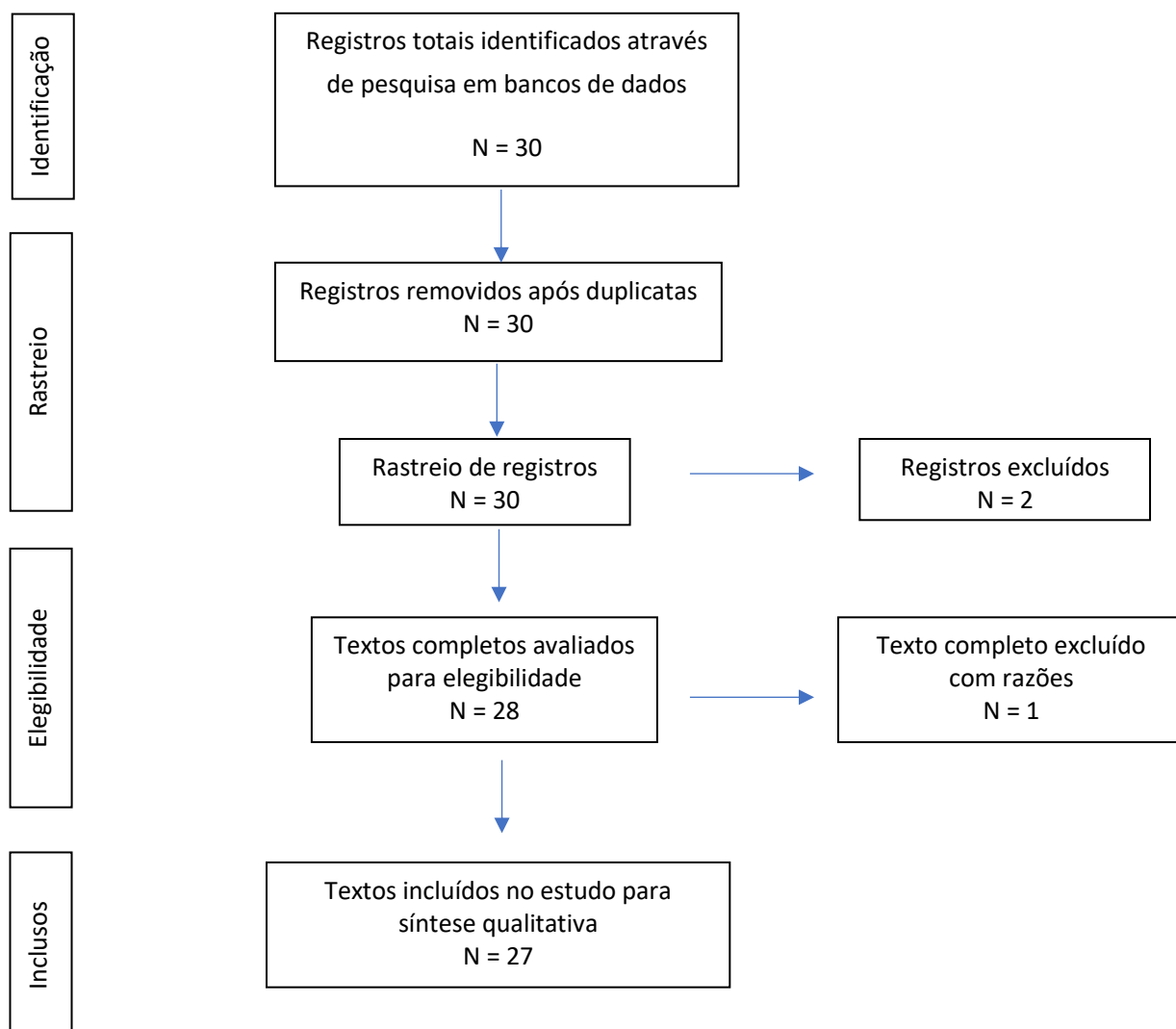
RESUMO

INTRODUÇÃO: o uso de terapias dietéticas envolvendo jejum intermitente ou dietas jejum-mimetizantes, como a dieta cetogênica, parecem ter efeitos benéficos sobre o sistema imunológico e doenças autoimunes em estudos pré-clínicos. Essas abordagens vêm crescendo em popularidade como alternativas; entretanto, ainda não há evidências em ensaios clínicos em humanos que embasem sua indicação. **OBJETIVO:** atualizar o estado atual do conhecimento científico sobre os efeitos dessas abordagens dietéticas sobre o sistema **imune** e sobre doenças autoimunes de forma geral, tendo em vista descobrir se há e avaliar possíveis evidências de seu potencial uso como ferramenta terapêutica complementar às terapias medicamentosas. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática da literatura, com pesquisa ampla em diversos bancos de dados, PubMed, MedLine, Cochrane, Google Scholar. Adotado o protocolo PRISMA para seleção e escolha de artigos de melhor qualidade compor a análise dos resultados. **RESULTADOS:** Ensaios clínicos randomizados para AR demonstraram controle da dor e dos demais parâmetros clínicos da doença como edema articular, força de preensão, mas só persistem os efeitos quando associado a mudanças dietéticas. Para esclerose múltipla, as evidências parecem apontar para redução da progressão de doença, tempo de instalação, melhor do humor e estabilidade neurológico. Para LES as evidências nesse sentido são escassas, com poucos estudos demonstrando apenas aumento de imunocomplexos e de anti-DN-ds em jejum intermitente, sem piora dos sintomas, com implicações incertas quando ao desfecho e evolução da doença. **CONCLUSÃO:** O jejum e as dietas jejum-mimetizantes parecem exercer efeitos sobre imunomodulação sobre artrite reumatoide e sobre a esclerose múltipla. Para LES e demais doenças autoimunes, as informações são ainda escassas demais se fazer qualquer afirmação.

Palavras-chave: Jejum; Dietas jejum-mimetizantes; Restrição calórica; Autoimunidade; Doenças Autoimunes; Doenças Reumatológicas; Dieta Cetogênica; Jejum intermitente

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos (PRISMA)



LISTA DE ABREVIATURAS

AR	Artrite Reumatoide
KD	Ketogenic Diet (KD)
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
DM	Diabetes Mellitus
TNF	Fator de Necrose Tumoral
IFN	Interferon
IL	Interleucina
MS	Multiple Sclerosis (Esclerose Múltipla)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS	11
3. METODOLOGIA	11
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSSÃO	24
6. LIMITAÇÕES	28
7. CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	30

1. INTRODUÇÃO

Do ponto de vista antropológico e evolutivo, Kouda K. e Iki Masayuki (2010), afirma que, no contexto da evolução do homem nos últimos milhares de anos, não havia ampla disponibilidade de alimento, de forma que o homem adaptou-se, do ponto de vista metabólico, a ambientes com escassez de alimentação e a permanecer longos períodos sem alimentar. De fato, parece haver um efeito hormético do estresse causado por um período de jejum intermitente, isto é, parece haver uma série de efeitos benéficos quando submetido a estresses leves a moderados, como é o caso de períodos de abstenção periódicos ou mesmo prolongados (Iki Masayuki, 2010). A sociedade evoluiu para um padrão de alimentação pós-industrial, marcado pelo excesso de disponibilidade e oferta de alimentos, hipercalóricos, rica em carboidratos refinados, gorduras saturadas, pobres em fibras. Nesse sentido, ela vem sendo associado à disbiose intestinal, alterações na composição da flora intestinal, com seleção de bactérias patogênicas, que parecem estar relacionados ao processo de autoimunidade (Cignarella et al, 2018).

Na última década do século XXI o jejum intermitente, dietas jejum-mimetizantes – como a dieta cetogênica – vem surgindo como propostas terapêuticas complementares a doenças autoimunes como Eritematoso Sistêmica (LES), artrite reumatoide (AR), esclerose múltipla (EM) (Bahr L. S. et al, 2020; Roman S. N. et al, 2020; Müller H. et al, 2001; Choi et al, 2016; Guagnano M. T. et al, 2021). O jejum intermitente tem várias modalidades, e é empregada com certa elasticidade de janelas de alimentação e jejum, sendo a mais comum delas é o jejum diário de 16 horas (LONGO V. D. et al, 2021) A dieta cetogênica, por sua vez, consistem em um padrão com restrição severa de carboidratos, menores do que 40 g por dia, que gera um estado de cetose, em que o corpo passa a se utilizar de corpos cetônicos como fonte principal de energia. (Bahr L. S. et al, 2020)

Diversos estudos vêm associando disbiose intestinal, à modificação da flora intestinal normal por bactérias patogênicas. Alguns no início dos anos 2000 inclusive propuseram que a AR, por exemplo, estava associada à infecção por

Proteus mirabilis (Cleland et al, 1995; Kdjelsen-Kragh, 1999). Seus resultados apontam para uma maior proporção de indivíduos com AR com a doença, com maior produção de anticorpos contra a bactéria.

De fato, a relação entre intestino e doenças autoimunes parece extrapolar para além da flora bacteriana. Tem-se descoberto que a dieta ocidental tem um caráter inflamatório, com estudos apontando um aumento de marcadores associados, com alteração da permeabilidade da barreira intestinal, exposição do organismo a antígenos, que induziram uma resposta autoimune pelo sistema imunológico. (Sundqvist et al, 2019; Cignarella et al, 2018)

Estudos em modelos animais parecem apontar para uma redução do estado inflamatório e redução da resposta autoimune com uso do jejum ou de dietas jejum-mimetizantes (Choi I. Y. et al, 2016; Jahromi S. R. et al, 2016; Bai M. et al, 2020; Choi I. Y, LONG V. D, 2017). Alguns estudos com modelos animais já demonstraram, inclusive, que o jejum, além de estar relacionado à redução do número de leucócitos, como monócitos, linfócitos T reguladores, estão associados à redução de citocinas pró-inflamatórias, de maneira geral. Alguns estudos demonstram inclusive a relação do jejum com aumento da longevidade, com alguns estudos em ratos demonstrando um aumento médio de sobrevivência em mais de 40%. (BUONO R, LONGO V. D., 2019; CHENG C-W et al, 2014)

Um artigo de revisão sistemática publicado recentemente na Nature aponta, ademais, para o efeito regenerativo de ciclos de jejum e alimentação, que geram uma redução de células imunológicas reguladoras produtos de autoimunidade, aumento de precursores de células tronco em diversos sistemas, associado ao reparo tecidual, melhora da respiração celular e do metabolismo mitocondrial. (LONGO V. D. et al, 2021). Alguns estudos, inclusive, apontam para um efeito anticancerígeno dessa terapia. (CHENG C-W et al, 2014)

Um estudo chinês demonstrou a redução do tempo de instalação de esclerose múltipla em ratos submetidos a ciclos de jejum de 3 dias seguido de 1 dia de alimentação ad libitum, menor severidade da doença, menor infiltração tissular cerebral e da medula espinhal pelas células inflamatórias, menor número

de citocinas pró-inflamatórias, maior de grau de regeneração de oligodendrócitos, implicados em maior grau de regeneração tissular cerebral. (Bai M. et al, 2020). Esse estudo vem no esteio de diversos outros estudos na mesma linha, confirmando-se achados de outros pesquisadores.

Em LES e em AR induzidos em laboratório, também se verifica uma redução do grau da severidade de sintomas, tempo de progressão, de instalação de doença, e efeitos similares na autoimunidade. (LONGO V. D. et al, 2021; BUONO R, LONGO V. D., 2019).

Dessa forma, percebe-se que a evidência pré-clínica em modelos animais é bastante robusta, com replicabilidade dos achados em diversos animais, de fungos até primatas (LONGO V. D. et al, 2021) Os dados em seres humanos, por sua vez, são bastantes escassos, o que se justifica pela dificuldade de empreender pesquisas clínicas que requeiram o jejum, ou algum grau de abstinência no grupo intervenção. O recrutamento, a aderência, a forma de se averiguar a aderência, o alto risco de *drop-out* dos estudos, reduzindo o grau de poder estatístico e de conclusão desses estudos, a dificuldade de isolar os efeitos de uma intervenção terapêutica a um único elemento isolado, são todas enormes dificuldades que antepõem a pesquisa em seres humanos. Temos, contudo, evidências já que apontam que o jejum tem a capacidade de reduzir o total de articulações inflamadas, severidade e melhora do quadro geral.

Contudo, temos alguns pesquisadores que se propuseram a investigar os efeitos em seres humanos. Temos relatos de casos em que se alega a reversão de diversas doenças autoimunes com o jejum.

Diante desses achados, a presente revisão sistematizada, procurou levantar as evidências que temos até o momento do quadro.

2. OBJETIVOS

Objetivos primários

- Avaliar se o jejum ou dietas jejum-mimetizantes tem efeitos sobre o sistema imune
- Avaliar se o jejum ou dietas jejum-mimetizantes tem efeitos sobre doenças autoimunes

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com busca em diversos bancos de dados, MedLine, Cochrane, Google Scholar, PubMed, Scielo e outros relevantes, com os seguintes critérios de inclusão:

- Preferência por meta-análises, ensaios clínicos randomizados, ou estudos observacionais com grande número de pacientes e, por fim, revisões sistemáticas e estudos observacionais, preferencialmente séries de casos
- Os estudos a serem incluídos deverão abordar minimamente os seguintes parâmetros
 - **População:** pacientes com doenças autoimunes de maneira geral, como reumatoide, LES. Tendo em vista a escassez de estudos sobre o tema, serão englobadas outras doenças inflamatórias imunomediadas, como esclerose múltipla.
 - **Intervenção:** estudos que incluem jejum, ou doenças que mimetizam estados de jejum ou de acentuada restrição calórica, como dieta carnívora, dieta cetogênica, jejum intermitente, uma única refeição ao dia (OMAD), jejuns prolongados, dietas vegetarianas com aporte calórico reduzido, geralmente menores que 50% na necessidade calórica basal, ciclos de jejus seguidos de dieta normocalórica.

- **Comparação:** comparação da terapia dietética com terapia padrão ou, ao menos, terapia-padrão comparada com terapia-padrão associada à intervenção
- **Outcome:** desfecho analisado principal: remissão de sintomas e permanência da remissão, ou redução de sintomas, como dores, redução de edema e sinais flogísticos na articulação ou sinais extra-articulares
- Pela própria escassez e dificuldade de estudo nessa questão, serão considerados, por fim, um apanhado de estudos pré-clínicos preliminares se poucos estudos sobre o tema forem abordados
- Os ensaios clínicos e meta-análises, estudos observacionais, quando possível, terão a força da evidência analisada pela GRADE working group
- A pesquisa será analisada a partir dos maiores graus de evidência e depois analisados possíveis graus de evidências nos demais estudos e, por fim, apontadas possibilidades de pesquisa
- Quando relevante também, os riscos dos estudos serão analisados utilizando-se o capítulo 8 da Cochrane Handbook of Systemic Reviews
- Fontes alternativas de documentação, englobam recomendações e pareceres técnicos de sociedades de especialistas, desde a sociedade de reumatologia e sociedade de nutrição

Critérios de exclusão

- Estudos que não comparem e que não sigam o modelo PICO acima definido, que não abordem a questão da terapia dietética ou não a estudem como uma ferramenta terapêutica
- Estudos que não estudem ou enfoquem o jejum ou terapias dietéticas jejum-mimetizantes como uma ferramenta terapêutica, ou isolada ou como terapia adjuvante associada. Estudos que abordem o jejum em

reações de hipersensibilidade ou dietas de exclusão serão excluídos do caso.

4. RESULTADOS

Foram encontrados, após busca minuciosa nos bancos de dados acima mencionados, utilizando as seguintes palavras-chave: fasting, fasting-mimicking diet, ketogenic diet, autoimmune diseases, autoimmunity, LES, RA multiple sclerosis, carnivore diet. 30 estudos foram encontrados para análise.

Análise total dos estudos

- Número de estudos pré-clínicos: 8, sendo que um deles não se adequaria aos critérios de inclusão
- Ensaio clínico randomizado: 4
- Editoriais: 1 - excluído do estudo
- Ensaio clínico randomizado: 14 estudos. 2 excluídos, 1 durante o screening; e outro após leitura do texto completo, por não abordar no jejum como ferramenta terapêutica especificamente.
- Série de casos: 1

Série de casos em seres humanos

Em uma série de casos relatadas por Fuhrman J et al. em 2002, pacientes com uma gama diversa de doenças autoimunes, desde artrite reumatoide, doença mista do tecido conjuntivo, LES, foram submetidos a jejuns prolongados, que variam desde 7 a 21 dias, supervisionada de perto por equipe multiprofissional e dosagem de exames laboratoriais, seguido de uma dieta vegetariana ou lactovegetariana, seguidos por um período de 1 ano e reavaliados posteriormente. Todos os 8 pacientes relatados nessa série de casos relataram remissão completa do quadro. Uma teve uma recaída, com controle do quadro

após novo ciclo de jejum prolongado por mais de 7 dias, mantendo-se em remissão posteriormente.

Efeitos Gerais sobre o Sistema Imune

Em modelos animais, o jejum intermitente já demonstrou ser capaz de reduzir a resposta inflamatória e até mesmo prevenir câncer. (Cheng C-W et al, 2014)

O estudo que traz a o maior número de dados sobre o efeito do jejum intermitente sobre o sistema imunológico talvez seja o de Adwai et al, em 2017, uma revisão sistemática de 45 estudos, sendo que 25 destes traziam análises gerais sobre o efeito sobre o sistema imune.

O Ramadan corresponde ao 9º mês do calendário lunar islâmico e consiste em um período em que os muçulmanos jejuam durante todo o dia, desde o nascer do sol até o crepúsculo, alimentando-se de alimentos mais leves no período noturno (Adwai et al, 2017). Trata-se, em suma, de um mês inteiro de jejum intermitente. Grávidas, viajantes, idosos são dispensados do jejum. Os autores identificaram cerca de 925 estudos ao total, mas após uso dos critérios PRISMA para avaliação da qualidade dos artigos encontrados, apenas 45 atenderam aos critérios mínimos de qualidade para revisão. Desses, 25 focaram em impactos sobre o sistema imunológicos em pessoas saudáveis; 5 investigavam o efeito em doenças autoimunes (Lúpus, artrite reumatoide, esclerose múltipla e doença inflamatória intestinal).

Os intervalos amostrais dos estudos variaram entre 8 a 100 participantes, conduzidos em países muçulmanos, em sua maioria, como Turquia, Indonésia, Arábia Saudita, Egito, Jordânia, e outros em países como França, Índia, Iraque e Nigéria. A idade média dos participantes variou entre 17 a 70 anos de idade, com tempo de jejum variando de 8 a 17 horas, dependendo do país e época de investigação. A taxa de participantes que completaram o estudo variou de 17 - 100%.

Dentre esses estudos, Latifynia et al. 2018, demonstraram que não houve alterações quanto ao número de neutrófilos circulantes e quanto ao sistema imunológico inato. Outros estudos similares mostraram redução do nível circulante de imunocomplexos, mas sem alterações estatisticamente significativas. Também não

foram observadas alterações significativas na explosão respiratória de neutrófilos, uma medida de defesa importante do sistema imunológica contra infecções respiratórias.

Em outro estudo, foi verificada a redução de citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-1D, IL-6, TNF-alfa, todos reduzidos durante o período do Ramadan. Observou-se, além disso, redução do número de leucócitos circulantes. Em outro estudo, com 60 pacientes, os resultados sugerem um efeito imunomodulador, com redução de IL-1alfa, IL-2, IL-6, IL-8. Outro estudo corrobora esses achados, demonstrando redução dos níveis de TNF-alfa após o jejum. O conjunto desses resultados apontem para uma imunoatenuação da resposta inflamatória durante o jejum. Outros estudos citados pelo autor no artigo de revisão demonstraram alteração do número de imunoglobulinas, mas a alteração não foi significativa.

Estudos de Gorjipour et al. e Ajabnoor et al. demonstram redução significativa do PCR, IL-6. Outros estudos demonstraram ainda aumento da quantidade de endorfinas e endocanabinoides, que têm papel na inibição de linfócitos T *helpers*, o que ajuda no *downregulation* na produção de anticorpos. (Adwai et al, 2017).

O autor ainda cita outros estudos com 30 adultos saudáveis, em que se verifico a influência no componente C3, indução de óxido nítrico (iNOS), níveis de superóxido dismutase (SOD) no sangue periférico, macrófagos do sangue periférico e células mononucleares. Nesse mesmo estudo demonstrado também aumento da capacidade dessas células de matar o M. tuberculosis

Em um estudo por Akrani et al. Demonstrou-se redução da inflamação mediadas pela redução da produção de citocinas quimiotáxicas, as quimocinas, principalmente pela redução de CXCL-1, CXCL-10 e CXCL-12.

Parece haver também um efeito diferente entre homens e mulheres. Nas mulheres, foi observado um maior estresse oxidativo e maior produção de glutathiona, o que parece indicar um maior papel produtor. Nesse sentido, o mesmo não foi observado em homens

O conjunto das evidências analisadas até agora parece apontar para um efeito modulatório no estresse oxidativo, na rede de quimocinas, no sistema imunológico inato e adaptativo.

Artrite Reumatoide (AR)

Evidências em estudos pré-clínicos e em pesquisa em medicina translacional são cada vez mais robustos, com um corpo crescente na literatura apontando para o papel do jejum no reparo tecidual, mitocondrial, na melhora da resposta imune adaptativa, autofagia, *downregulation* de receptores de citocinas pró-inflamatórias e redução de sua produção. (Cheng C-W et al, 2014; LONGO V. D., 2021)

Por outro lado, há escassez de dados em estudos com seres humanos. Uma revisão da Cochrane concluiu que os efeitos de regimes de intervenção dietética na AR são incertos devido à falta de dados clínicos suficientes. Há poucos estudos revisados por pares, além de todas as falhas metodológicas associadas (HAGEN K. B. et al, 2009).

Entretanto, atualmente, a maioria dos pacientes com artrite reumatoide já recorre ao que se chama hoje de Medicina Nutricional Complementar (NIM, em inglês). Cerca de $\frac{2}{3}$ deles já se utilizam de estratégias alternativas ou complementares no manejo da doença e há uma demanda para melhor abordagem e controle dos diversos aspectos relacionados ao manejo da doença.

Sabe-se, desde a década de 90, que o jejum tem a capacidade de reduzir atividade da doença, sobretudo na dor e número de articulações inflamadas; no entanto, os efeitos perdem-se tão logo a dieta é reintroduzida. (Kjeldsen-Kragh, 1999), (Cleland et al, 1995)

Kjeldsen-Kragh em 1999, fizeram um estudo com 52 pessoas, em que o grupo de intervenção era levada a uma fazenda, onde jejuavam por 7 a 10 dias, e em seguida eram introduzidos em uma dieta vegana estrita sem glúten por 3 meses e meio e depois colocados em uma dieta lactovegetariana.

Os desfechos para análises foram: dor, duração da rigidez matinal, questionário de avaliação de saúde, avaliação global, força de preensão, índice articular de Ritchie, edema articular, peso. Houve redução de todos os parâmetros observados acima, com $p < 0,01$ em todas elas. A melhora observada do desfecho permaneceu mesmo após 1 ano de cessada a intervenção.

Possíveis mecanismos implicados levantados pelos autores foram: 1) psicológico: pelo efeito placebo; 2) imunossupressão associada à redução da ingestão, restrição proteica, de vitaminas e de certos minerais conhecidamente associados a

diversos aspectos da resposta imune; 3) hipótese de associação com *Proteus mirabilis*: existe a hipótese de que colonização do TGI por *P. mirabilis* esteja associado a AR. Nos pacientes com AR há uma porção significativamente maior de pacientes com anticorpos contra o proteus em relação ao controle. A hipótese é de que a terapia dietética leve à redução do número de anticorpos circulantes e contribua para o controle da atividade da doença. 4) Nessa mesma linha, outra hipótese que vem ganhando força é a alteração da microbiota intestinal, ao que se denomina de disbiose intestinal. Está relacionada cada vez mais com doenças autoimunes. A mudança na dieta e na forma da alimentação possivelmente leve à seleção de uma flora intestinal mais patogênica, que leva à modulação do sistema imunológico na tentativa de controle melhor da doença. (Kjeldsen-Kragh, 1999)

Fora os estudos empreendidos por Kjeldsen-Kragh e Skoldstam, não se tem notícias de outros ensaios clínicos de qualidade nos anos seguintes. Contudo, recentemente, há o estudo sendo conduzido por Hartmann A. M. et al, 2021, em Berlim na Charité-Universitätsmedizin, no qual temos no momento apenas o protocolo de pesquisa inicial, mas que parece ser bastante promissor, na medida em que analisa não somente aspectos subjetivos; mas também os objetivos a partir de questionários que visam levantar a atividade da doença, alterações em exames laboratoriais em sangue, fezes e urina, na tentativa de levantar a atividade inflamatória e metabólica.

Trata-se do primeiro estudo que se tem notícia com o objetivo de gerar um conceito dietético terapêutico para pacientes com artrite reumatoide, de elucidar os mecanismos fisiopatológicos, relacionados ao jejum e à terapia dietética, especialmente no contexto de dietas e microbiota intestinal.

A população consistiu em uma amostra de 84 pacientes com artrite reumatoide clinicamente diagnosticadas, com franca atividade de doença, randomizados, submetidas ao jejum prolongado, seguida de uma dieta à base de plantas

A intervenção proposta no estudo consistia em 3 dias de dieta vegetariana, seguido de 7 dias de jejum, depois de 3 dias de dieta vegetariana com restrição calórica. Logo após, os pacientes são submetidos a uma dieta normocalórica, à base de plantas, associado a um jejum intermitente diário de 16 horas por dia.

Os desfechos analisados foram a atividade de doença com as ferramentas clínicas já disponíveis como a DAS-28, SDA, além de exames laboratoriais, questionários de qualidades de vida, metabólicos do plasma, amostras de urina, de fezes, avaliação do humor, avaliação de força, de hábitos de vida de forma geral

Os pacientes foram acompanhados por uma equipe multiprofissional, de médicos, nutricionistas e aconselhadores que os acompanham previamente em um curso intensivo de 3 meses, seguidos de sessões de aconselhamento em grupo e individuais. Talvez seja um dos primeiros estudos que tragam evidências mais robustas e objetivas, confirmando os estudos iniciais que foram realizados na década de 90 e início dos anos 2000.

No entanto, desde a década de 90, estudos como o de Cleland et al, já em 1995, apontavam que havia redução do efeito da atividade da doença com jejum, com melhora subjetiva e objetiva, sendo observados redução de marcadores inflamatórios. Nos ensaios analisados até então estudavam intervenções com jejuns de até 3 dias. As hipóteses levantadas até então eram de que o jejum aumentava a quantidade de cortisol, levando à imunomodulação. A hipótese de disbiose intestinal já havia sido levantada desde aquela época, sendo proposto que o jejum reduzia a impermeabilidade intestinal, ocasionando a redução, assim, da autoimunidade. Resultados ex-vivo demonstraram também redução de leucotrienos, lisozimas de neutrófilos, além de alteração de composição de fosfolípidios de membranas.

Estudos mais recentes, contudo, como o de Müller et al, 2001, em que analisavam-se 4 ensaios clínico-randomizados com maior espaço amostral, sendo 1 estudo de maior qualidade, que englobam trabalho já citado nesta revisão. Demais estudos são estudos observacionais ou transversais

A evidência levantada até aquele momento era de que o jejum estava relacionado à melhora dos sintomas; no entanto, resumem-se ao período do jejum, com retorno dos sintomas à reintrodução da dieta. A questão é saber o benefício gerado ciclo de jejum era mantido após a reintrodução de outros tipos de dietas com menor caráter inflamatório.

Os achados da revisão, de forma geral, apontam para melhora dos sintomas, com paciente relatando melhora global do quadro, associado ainda a uma melhora de marcadores inflamatórios, com persistência da melhora do quadro 13 meses após introdução de dieta vegana ou dieta vegetariana.

Já Badsha et al, em 2017, afirmam que o vínculo entre microbiota intestinal e o sistema imunológico já é bem estabelecido. O efeito é mediado por uma série de fatores, como alteração epitelial, alteração da permeabilidade da mucosa, alteração da imunotolerância da flora indígena. Em especial, as bactérias filamentosas têm um papel

na artrite reumatoide. São alterações possivelmente mediadas pelo estilo de vida e alimentação. Além da artrite reumatoide, a disbiose intestinal tem um papel patogênico também em outras doenças autoimunes como a Doença Inflamatória Intestinal.

A disbiose leva a alterações indiretas de regulação e modulação do sistema imunológico, em especial alterações na regulação de linfócitos T, especialmente T helpers; hiperprodução de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL17, IL18, IFN-gama e TNF-alfa

Quanto ao jejum, contudo, afirma que os benefícios são pequenos e podem não ter implicação a longo prazo.

Philipou E. et al. 2020 (University of Oxford Express) fez uma meta-análise de 70 artigos analisando intervenções dietéticas de todos os tipos sobre artrite reumatoide. As intervenções vão desde o uso de suplementos como ômega-3, vitamina D, até dietas vegetarianas, mediterrâneas, dietas elementares, dietas de eliminação, restritivas, dietas com jejuns. A maioria dos estudos envolvia de 20 a 60 participantes, de 50 a 60 anos de idade, na faixa de idade epidemiológica para artrite reumatoide, a maioria mulher.

Com relação ao jejum intermitente, Adwai et al, em 2017, observaram, na artrite reumatoide, embora houvesse poucos dados disponíveis para avaliação, que houve redução da circulação de imunocomplexos em 70%, o que sugere um possível impacto no curso da doença.

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

Sabe-se, pelos estudos pré-clínicos, que a restrição calórica ocasiona redução de linfoproliferação, redução na produção de anticorpos e redução da secreção de fatores pró-inflamatórios. É o que revela os estudos em modelos animais trazidos por Liu Y et al, em 2015. O mecanismo por trás dessas alterações ainda não é completamente conhecido. Um dos mecanismos propostos tem relação com a leptina, uma adipocina, citocina produzida pelo tecido adiposo, pró-inflamatória, responsável pela ligação entre o sistema neuroendócrino e a resposta imunológica. Estudos analisando a via da leptina em ratos e sua associação com jejum, verificaram que, quando a via da leptina está intacta, há uma expansão dos linfócitos T reguladores, que se associa a uma melhora dos sintomas no LES. Os linfócitos Treg são responsáveis pela imunotolerância periférica ao self. Com aumento da expansão de linfócitos Treg

funcionais, observou-se melhora sintomática desses animais em estudos laboratoriais. Evidências em seres humanos investigando essa relação, contudo, são escassas.

Em estudos realizados durante o Ramadã, não foram observadas alterações quanto à atividade da doença e qualidade de vida. Foi observado um aumento da fração C3, que retornou ao basal após 3 meses. Também foi observado um aumento dos níveis de Anti-dsDNA que permaneceram elevados mesmo após 3 meses do Ramadan. A implicação clínica desses achados ainda é incerta.

Esclerose Múltipla (EM)

Há ampla evidência do efeito terapêutico do jejum em modelos animais.. Bai et al, 2020, com esclerose múltipla induzida em murinos, submetidos a ciclos de jejum alternados com alimentação *ad libitum*. Houve um menor grau de inflamação do SNC e da medula espinhal, com menor número de células T C4+, T CD8+, Th1, mas não Th17, e menor grau de infiltração. Além disso, foi verificado maior grau de proliferação e reparo celular, com aumento do número de células e progenitores neurológicos, maior grau remielinização, aumento da expressão de fatores de crescimento como o Ki67. Resultados desse estudo chinês estão em concordância com resultados de outros estudos, como sistematizado na revisão de (Jahromi S. R. et al, 2016).

Da mesma forma como em outras doenças autoimunes, a evidência e o número de estudos em Esclerose Múltipla são pequena. Há, contudo, alguns estudos de boa qualidade em grandes centros que têm gerado dados preliminares; no entanto, muitos deles estão ainda na fase de avaliação de segurança do uso de jejum e de terapias dietéticas nesses pacientes. Alguns deles são os de Roman S. N. et al, 2020, realizados no departamento de neurologia do Johns Hopkins.

São três estudos pilotos, 2 randomizados controlados por 6 meses, e um outro com mudança de braço de intervenção para avaliação de desfechos. Um visa avaliar a segurança e possibilidade de realização de dietas jejum-mimetizantes e os outros estudos visam avaliar o efeito da dieta cetogênica na esclerose múltipla

O primeiro deles é o ATAC-MS, que busca avaliar a possibilidade de realização de dietas jejum-mimetizantes, com restrição calórica intermitente, com duração de 48 semanas. A população com esclerose múltipla remitente, idades de 18 - 50 anos de idade, IMC de pelo menos 23 kg/m², com EDSS < 6, usando DMT injetável. Nas primeiras 8 semanas a dieta era enviada para suas casas e em seguida eram acompanhados por 40 semanas, após instruções e cursos intensivos sobre as formas

de uso e treinamento no uso da intervenção dietética. Os resultados eram aferidos a partir de consultas presenciais periódicas, teleconsultas diárias e relatórios feitos pelos próprios pacientes. Foram usados questionários para avaliar a funcionalidade na esclerose múltipla (FAMS), a qualidade de vida, incluindo subscores para avaliar a mobilidade, sintomas, fadiga e bem-estar emocional. O principal desfecho avaliado foi a aderência à dieta

Resultados demonstraram que apenas 86% permaneceram na dieta de restrição calórica ao final de 8 semanas. Após a parte de alimentação controlada (em que a dieta era fornecida aos pacientes), os participantes não conseguiram manter a adesão. Cerca de 72% permaneceram ao fim de 16 semanas, 53% ao final de 48 semanas. Além disso, o estudo apresentava ainda uma grande quantidade de variáveis faltantes (*missing values*). Desfechos secundários foram a perda de peso nas primeiras 8 semanas, conforme esperado, em que havia uma aderência maior. Entretanto, verificou-se que a perda de peso não continuava, conforme houve perda de aderência

No estudo 2, foi avaliado se o envio regular de lembretes por meio de mensagens surtiria efeito na adesão a um regime que consistia na restrição de 25% de calorias em 2 dias e, nos demais, 75%. Uma mensagem era enviada todos os dias às 8h da manhã para avaliar a aderência da dieta. Desfechos secundários analisados incluíam a perda de peso, relatórios emitidos pelos próprios pacientes, alterações no sono, na fadiga, na qualidade de vida usando questionários validados como Pittsburgh Sleep Quality Index, o PROMIS-fatigueMs, o Patient Determined Disability Score (PDDS) . Ao final do estudo, verificou-se que mandar mensagens diariamente alertando o paciente da necessidade de manter a aderência à dieta na verdade não surtiu efeito algum, pelo contrário, fez com que a aderência fosse menor do que no grupo controle. Houve um *dropout* de 17% no estudo. 39,7% dos que não recebiam as mensagens aderiram à dieta e 18,81% do grupo que recebia notificações aderiram.

O terceiro estudo, por sua vez, também englobou uma população similar, em uso de natalizumabe e que tinha acesso a um smartphone, que seria usado para avaliar a aderência ao estudo. O desfecho avaliado foi a possibilidade de aderência ao jejum intermitente de 16 horas, com uma janela alimentar de 8 horas. Desfechos secundários foram a perda de peso, relatos de melhora ou piora de sintomas emitidos pelos próprios pacientes, qualidade de vida, fadiga e sono. Nos desfechos deste estudo, não foram observados eventos adversos na modalidade de restrição calórica tempo-dependente. Também não foram observadas alterações significativas relatadas pelos pacientes.

Também não foram observadas alterações importantes nos desfechos secundários analisados

A aderência dietética, apesar do suporte clínico adequado, foi muito pobre. Uma maior comunicação por parte da equipe assistente também não pareceu fazer muita diferença. A aderência e a perda de peso foram maiores, inclusive, naqueles em que não houve um contato muito próximo ou notificações constantes da equipe.

Há que se lembrar que estes três estudos pilotos fazem parte de um processo de pesquisa inicial para realizar o planejamento para futuras intervenções e faz parte de um estudo ainda em andamento, com análise preliminar ainda dos questionários em andamento. No entanto, os resultados preliminares já apontam para redução de fadiga, irritabilidade, perda de peso.

Com relação ao efeito da dieta cetogênica sobre a esclerose múltipla, já há também evidência pré-clínica de que a dieta cetogênica possui amplo efeito em modelos de esclerose múltipla induzida em murinos, tendo sido demonstrada redução da progressão de doença, melhora de danos motores, aumento de atividade hipocampal, supressão de marcadores pró-inflamatórios, melhora do hipometabolismo cerebral e melhora da disfunção mitocondrial cerebral (Bai M. et al; 2020), (Choi I. Y. et al, 2016), (Cignarella et al, 2018).

A dieta ocidental, rica em carboidratos refinados, hipercalórica, e em gorduras saturadas, tem sido cada vez mais associada a piores desfechos. Ela causa um elevado pico pós-prandial, que é responsável por causar um estado sistêmico pró-inflamatório. (Bahr L. S et al, 2019). De forma geral, a MS cursa comumente com aumento dos níveis séricos de insulina, maior número de marcadores inflamatórios e maior resistência à insulina.

A dieta cetogênica, por sua vez, ajuda a reduzir marcadores inflamatórios, reduz a resistência à insulina e reduz o peso em homens e mulheres. Além disso, os corpos cetônicos parecem estimular a biogênese mitocondrial e reduzem a permeabilidade mitocondrial, contribuindo com metabolismo energético cerebral. Tem-se demonstrado também que os corpos cetônicos regeneram axônios desmielinizados. O jejum, ademais, também induz uma maior autofagia e desempenha um importante papel de regeneração tecidual. Essa autofagia também parece estar relacionada a um maior controle de crises convulsivas. Os corpos cetônicos parecem conferir maior proteção e

estabilidade neuronal, podendo desempenhar um possível papel terapêutico em crises convulsivas refratárias.

Também se tem demonstrado melhora de sintomas de doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson, redução do tempo de progressão e maior tempo para instalação da doença em pessoas predispostas. Somados a todos esses fatores, observou-se também que KD desempenha um papel na disbiose intestinal, com alteração seletiva da flora intestinal, que pode estar possivelmente relacionada também à melhora dos sintomas.

Em estudos com seres humanos, já temos evidência clínica de que a KD é viável e seguro de ser realizada em pacientes com esclerose múltipla, com melhora da qualidade de vida. Também se tem demonstrado redução de IMC, de massa de gordura corporal, redução de escores de fadiga e de depressão.

Estudo por Bahr L. S. et al, 2020, um ensaio clínico randomizado, controlado, com três braços, com grupos paralelos sendo conduzido na Universidade de Berlin, busca avaliar os efeitos da KD em seres humanos; no entanto, ainda é um estudo em andamento, do qual por hora temos apenas o protocolo de pesquisa publicado.

O Recrutamento está acontecendo ao redor de toda a Alemanha, com 111 pacientes randomizados, para três possíveis grupos de intervenção num período de 18 meses. Pacientes serão submetidos a uma KD com 20 - 40 g de carboidratos/ dia, associado a um esquema de jejum de 7 dias a cada 6 meses, seguido de jejum intermitente de 14 horas. O controle foi feito com uma dieta vegetariana. Incluiu pacientes de 18 - 65 anos, com quadro de MS estabelecido, forma remitente, com terapia imunomodulatória estável nos últimos 6 meses ou sem uso de terapia imunomodulatória nos últimos 6 meses. Sem novas lesões na RM ou estabilidade de lesões nos últimos 2 anos. Outros critérios de inclusão são: habilidade de dar consentimento, IMC entre 19 - 45, não há grandes riscos aos pacientes à participação do evento. Efeitos adversos menores são esperados tais como cefaleia, fome, fadiga, irritabilidade e tontura. Desfechos: surgimento de novas lesões em RM na sequência T2 depois de 18 meses quando comparado à linha de base e atrofia cerebral. Desfechos secundários analisados são: Progressão de disfunção neurológica (EDSS), Cognição (Symbol Digit Modality Test), Fadiga (Fatigue severity scale), Força muscular (dinamômetro de aperto de mão), Teste de resistência (Teste de caminhada de 6 minutos), Qualidade de vida (MSQoL-54), Variabilidade de glicemia (FreeStyle Libre Sensors; abbot)

Todos os desfechos serão avaliados na linha de base, aos 9 meses e aos 18 meses.

Sinais vitais serão monitorizados regularmente, bem como avaliação com exames laboratoriais de sangue periférico.

5. DISCUSSÃO

O jejum e as dietas jejum-mimetizantes, sobretudo a dieta cetogênica, vêm surgindo nos últimos anos como tema de interesse em doenças autoimunes, sobretudo pela possibilidade de seu papel terapêutico. As intervenções com jejum prolongado e alterações alimentares vistos em diversos animais, não somente em murinos, mas também em diversos outros filios, como em fungos e primatas, já têm uma base sólida de dados e de resultados demonstrando o papel na redução da instalação de doenças autoimune, na redução de sua severidade, na redução de infiltração de células inflamatórias, redução da produção de citocinas, adipocinas, quimiocinas, redução do número circulante de neutrófilos, destruição de células implicadas na autoimunidade, regulação de linfócitos T helpers, melhora do estresse oxidativo são alguns dos diversos efeitos sobre o sistema imunológico que estudos pré-clínicos vêm demonstrando.

Os seus efeitos não se limitam apenas à autoimunidade, mas também com possível implicação cancerígenas, com alguns desses estudos mostrando redução de progressão de neoplasias em murinos, mas até mesmo reversão de neoplasias já instaladas.

Outro efeito nos estudos pré-clínicos, é o aumento da longevidade. Em murinos, aqueles submetidos a ciclos regulares de jejum prolongado tem um aumento de sobrevivência de até 40%. Estudos de LONGO V. D, em 2014 têm apontado para todas esses efeitos, além um efeito generalizado de aumento dos precursores de células tronco em todos os tecidos, notadamente também no sistema nervoso, especialmente no hipocampo. Em especial, o estudo de Bai Y. I. et al, 2020, demonstrou que os animais submetidos ao ciclo de jejum apresentaram um aumento de precursores de oligodendrócitos, maior regeneração tecidual e aumento da neurogênese no hipocampo.

Tendo em vista todos esses efeitos positivos em efeitos animais, não é de surpreender que existam diversos estudos em andamento em diversas instituições de prestígio no mundo com foco em pesquisar os efeitos dessas intervenções em seres humanos.

Embora haja um aumento e um renovado interesse na área, a quantidade de estudos disponíveis é ainda bastante escassa. Os ensaios clínicos disponíveis não são muito grandes, há um alto índice de drop-out dos estudos, uma dificuldade de se verificar a aderência, uma dificuldade de se fazer o cegamento dos estudos, uma vez que não é possível cegar o paciente para o tipo de intervenção a que ele será submetido, a dificuldade de recrutar pacientes em quantidade suficiente, além de ferramentas de avaliação necessária ou validadas, os custos envolvidos e a duração dos estudos.

A pesquisa nessa área ainda é incipiente, a começar por se verificar sobre a segurança e possibilidade de se realizar este tipo de estudos em pacientes com doenças autoimunes. Nesse sentido, os estudos-piloto conduzidos por ROMAN N. S. et al, em 2020, com toda a qualidade metodológica exigida, demonstraram que em pacientes esclerose múltipla jejuns prolongados de até 7 dias eram viáveis de serem realizados e não se observaram efeitos adversos maiores, apenas efeitos adverso menores como cefaleia, mal-estar ou fadiga, que são efeitos transitórias esperados.

Outros estudos mais antigos, contudo, mormente os vieses de publicação e as falhas metodológicas, já demonstravam isso com segurança. Na série de casos conduzida por Fuhrman J et al, em uma série de 8 casos das mais diversas doenças autoimunes, demonstrou a possibilidade de alguns pacientes jejuaram até 21 dias, sem efeitos adversos maiores.

Nos ensaios clínicos conduzidos por Kjeldsen-Kragh em 1999, os pacientes artrite reumatoide, também eram submetidos a um jejum prolongado de 7 dias, sendo reintroduzidos em uma dieta vegetariana e, posteriormente, lactovegetariana, também sem efeitos adversos maiores.

Foi esse, aliás, um dos primeiros ensaios clínicos bem desenhados que começaram a sedimentar um conhecimento que antes era quase folclórico. Os pacientes com doenças autoimunes frequentemente lançam mão por sua própria iniciativa de métodos de Medicina Complementar Alternativa (NIM, em inglês) e, dentre essas medidas, a dieta sempre foi um dos temas que recorrentemente era trazido por seus médicos assistentes; contudo sem receber muita atenção ou sem que maiores esforços fossem empreendidos para abordar a doença de forma multifatorial e com equipe multidisciplinar. Sabia-se já, desde a década de 90, que o jejum aliviava em partes os flares da doença, reduzindo a dor e número de articulações edemaciadas; mas seus efeitos eram apenas temporários. Foi somente com os estudos de Kjeldsen-

Kragh que, não somente o jejum, mas a relação da terapia dietética começou a ganhar mais atenção e mais estudos posteriormente foram iniciados.

O interessante do estudo, além do controle da artrite, foi no controle da doença como um todo, com melhora de todos os parâmetros clínicos analisados, desde a percepção geral do paciente de sua própria doença, até a melhora na força de apreensão de membros superiores. Isso corrobora a hipótese de que dieta ocidental, rica em carboidratos refinados, gorduras saturadas, hipercalórica, pobre em fibras, tenha, de fato, um papel relevante na patogênese e na perpetuação da autoimunidade. Levanta-se, então, a proposta de que talvez possa haver papel terapêutico em alguns pacientes.

Estudos posteriores e revisões sistemáticas pouco tiveram a acrescentar, demonstrou-se que o jejum tinha um papel na redução da atividade inflamatória da doença, melhora da dor, do edema, mas os efeitos eram perdidos tão logo a dieta normal do paciente era reiniciada. Os autores, de forma geral, concordam que o jejum isoladamente tem pouca importância ou efeito no longo prazo, se não forem incorporadas alterações dietéticas significativas. Talvez se possa enxergar os períodos de jejuns prolongados de forma análogo a uma pulsoterapia, ele poderia funcionar como uma medida de controle de sintomas em pacientes refratários e de difícil controle, sendo colocados em um período de jejum prolongado, e posteriormente iniciados em uma dieta vegetariana ou lactovegetariana. Mais estudos seriam necessários nesse sentido para avaliar se isso seria uma possibilidade para esses perfis de pacientes.

Os cenários em que isso poderia se dar é difícil de determinar. A intervenção requer dias de jejum prolongados, que poucos pacientes, a princípio, estariam dispostos a passar. Seria necessário quebrar os mitos e as crenças envolvidas no que diz respeito ao jejum, sua segurança e possíveis efeitos colaterais implicados. Outro fator a ser considerado, além disso, é a aderência do paciente a uma dieta estritamente vegetariana ou com restrição de alimentos de origem animal. Além disso, tem o fator sociocultural implicado. No Brasil, por exemplo, em que a dieta é rica em carne, carboidratos e derivados de leite, é difícil de imaginar que um paciente consiga se submeter a isso, a não ser, talvez, em casos extremos.

Para o LES, por sua vez temos menos estudos ainda do que em relação à artrite reumatoide. Há algumas controvérsias nos estudos pré-clínicos, alguns estudos parecem indicar exacerbação da doença. Em humanos, não temos dados suficientes para concluir ou para propor algo. Estudos envolvendo muçulmanos no Ramadã

apontam que o jejum intermitente no nono mês lunar do calendário muçulmano apontam para aumento do anti-DN-ds, aumento da fração C3 no plasma circulante, que permaneceram elevadas por 3 meses ou mais, mas sem alterações quanto ao quadro clínico ou aumento de queixas por parte dos pacientes. As implicações clínicas desses achados ainda são incertas.

Já para a esclerose múltipla, há ampla evidência pré-clínica e que apontam possível benefício, especialmente para dieta cetogênicos. Os corpos cetônicos parecem conferir maior estabilidade neuronal, podendo contribuir para a estabilidade da doença, dificuldade de instalação e de progressão de novas lesões, possível papel neuroregenerativo, controle de crises convulsivas refratárias.

A viabilidade de se realizar jejum ou dieta cetogênica já foi demonstrada em estudos prévios (ROMAN S. N. et al, 2020). Ainda há necessidade, contudo, de mais estudos que demonstrem a redução do número de lesões no tempo e no espaço em Ressonância Magnética, melhora da qualidade de vida, humor, bem-estar e sobrevida desse paciente. Há já diversos protocolos de estudo bem desenhados, mas eles ainda estão em andamento e necessitam de ser finalizados.

Por último, temos o jejum intermitente, do qual ainda também temos poucas evidências. A maioria dos estudos investigam o jejum intermitente em associação com outras formas de intervenção, como a dieta vegetariana, ou lacto vegetariana, ou em associação com períodos de jejum prolongados. O maior estudo de que se tem notícia sobre efeitos no sistema imunológica, ainda que de forma, indireta, á revisão sistemática por Adwai et al, em 2017 em 2017. Os muçulmanos nessa época passam a maior do dia em jejum, o que pode variar de 7 h até 16 ou 18 h do dia a depender da localização geográfica e do tempo do ano. Os efeitos sobre os sistema imunológico parecem apontar para uma redução da resposta imunoinflamatória, com redução do número de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, redução de neutrófilos circulantes, melhora da capacidade enzimática de matar algumas micobactérias. Contudo, os efeitos sobre doenças autoimunes ainda são incerto, devido a poucos estudos investigando sua relação especificamente com essas doenças Na artrite reumatoide temos redução da circulação de imunocomplexos em até 70%, o que pode indicar um possível papel terapêutica. No LES, por outro, lado observamos o contrário, embora sem registro de flares da doença. Na esclerose múltipla não observamos alterações expressivas, nem na clínica, nem na imagem. Em outras doenças como na Doença Inflamatória Intestinal também não foram observadas alterações significativas. Em suma, parece haver um efeito imunomodulador, mas seu significado para a clínica ainda é indeterminado e

para as doenças autoimunes até agora estudados não temos dados suficientes para afirmar algo ainda.

6. LIMITAÇÕES

O presente estudo tem uma série de limitações. A primeira delas é o número reduzido de estudos disponíveis sobre o tema. O segundo, é a baixa qualidade de evidência. A maioria dos estudos é composta por uma amostrapopulação pequena. Estudos clínicos randomizados em nutrição, especialmente envolvendo intervenções com restrição calórica, têm dificuldades não somente no recrutamento de pacientes, mas também em mantê-los até o final. Há um alto índice de *dropout*, com alguns estudos com uma taxa de saída até de 50%.

Ademais, estudos com terapias nutricionais têm uma dificuldade de verificar a adesão à dieta, sobretudo porque se trata de terapias bastante restritivas e prolongadas, o que contribui ainda mais a alta taxa de evasão.

Há também a dificuldade de ter uma equipe qualificada e apta, que faça o acompanhamento e treinamento desses pacientes, além da tecnologia envolvida para realizar os testes de laboratório, imagem necessárias para gerar dados para o estudo, o que, em conjunto, geram gastos elevados.

Outro problema é o cegamento dos estudos. Pela própria natureza da intervenção, não é possível haver um duplo cegamento nos ensaios clínicos randomizados. O máximo que se consegue, é um cegamento daqueles que estão realizando a análise dos resultados. Com isso, não se consegue excluir o efeito placebo para aqueles que são submetidos à dieta.

A padronização das intervenções e de sua nomenclatura também é outro ponto bastante dificultoso. Por exemplo, alguns estudos adotam jejuns que podem durar de 1 a 3 dias; outros fazem ciclos curtos de 2 dias de duração seguidos de uma dieta normal; outros têm divergência quando ao tempo do jejum intermitente. Em estudos animais, o tipo e a forma de restrição calórica têm demonstrado efeitos e benefícios distintos entre si, o que levanta a hipótese se as diferentes formas de restrição teriam efeitos diversos em seres humanos. Há dados suficientes em experimentos com modelos animais que

corroboram essa ideia, contudo, os estudos em seres humanos são ainda escassos para avaliar essa possibilidade.

Há também necessidade de comparação dessas modalidades com dietas mais equilibradas, com por exemplo, a dieta Dash ou mediterrânea. Com isso, seria possível talvez isolar o efeito do jejum.

7. CONCLUSÃO

O jejum intermitente, e as dietas jejum-mimetizantes, vêm ganhando notoriedade, sobretudo devido a crescente corpo de literatura em experimentos e modelos animais, que vêm demonstrando efeitos benéficos sobre a resposta imuneinflamatória. Pesquisas, nesse sentido, principalmente em AR e esclerose múltipla, vêm demonstrando redução do tempo de instalação da doença, redução de sintomas e melhor controle da doença, com redução de células inflamatórias, citocinas, quimiocinas, especialmente em murinos.

Em seres humanos, por outro lado, a maior parte dos estudos é de qualidade questionável, com falhas metodológicas em seu desenho, espaço amostral pequeno, impossibilidade de cegamento quanto ao braço da intervenção, alto índice de evasão dos estudos e de se verificar a aderência dos pacientes, são comprometem a análise e conferem maior viés aos estudos. Dessa forma, quaisquer afirmações sobre essas modalidades dietéticas devem ser encaradas com cautela.

Contudo, há alguns estudos bem desenhado, embora com espaço amostra reduzido, que parecem apontar para possíveis benefícios, sobretudo em AR. Parece haver controle da dor, redução de número de articulações inflamadas, melhora do índice de Ritchie, melhora da força de preensão; contudo, os efeitos são transitórios e só são mantidos mediante outras alterações dietéticas. Poder-se-ia pensar, dessa forma, como uma ferramenta complementar para controle da dor em casos mais graves ou refratários, como uma forma de controle sintomático, seguido depois de ajustes nutricionais com profissional habilitado.

8. PERSPECTIVAS

Há uma série de estudos bem desenhados em andamento em grandes centros sendo conduzidos buscando entender melhora a relação do jejum, ou de dietas que induzam estados próximos ou semelhantes ao jejum, e o sistema imune. São linhas de pesquisa que buscam elucidar aspectos não conhecidos entre alimentação, hábito intestinal e resposta imuneinflamatória, em especial, se há papel na clínica e no manejo de doenças autoimunes. São intervenções extremas, e que não podem ser adotadas de forma

prolongada, mas que talvez tenham papel em determinadas situações para algumas doenças.

9. REFERÊNCIAS

Kjeldsen-Kragh J. Rheumatoid arthritis treated with vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 1999;70(suppl):594S–600S.

Adawi, M., Watad, A., Brown, S., Aazza, K., Aazza, H., Zouhir, M., Sharif, K., Ghanayem, K., Farah, R., Mahagna, H., Fiordoro, S., Sukkar, S. G., Bragazzi, N. L., & Mahroum, N. (2017). Ramadan fasting exerts immunomodulatory effects: Insights from a systematic review. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 8, Issue NOV). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01144>

Badsha, H. (2018). Role of Diet in Influencing Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *The Open Rheumatology Journal*, 12(1), 19–28.
<https://doi.org/10.2174/1874312901812010019>

Bahr, L. S., Bock, M., Liebscher, D., Bellmann-Strobl, J., Franz, L., Prüß, A., Schumann, D., Piper, S. K., Kessler, C. S., Steckhan, N., Michalsen, A., Paul, F., & Mähler, A. (2020). Ketogenic diet and fasting diet as Nutritional Approaches in Multiple Sclerosis (NAMS): Protocol of a randomized controlled study. *Trials*, 21(1).
<https://doi.org/10.1186/s13063-019-3928-9>

Bai, M., Wang, Y., Han, R., Xu, L., Huang, M., Zhao, J., Lin, Y., Song, S., & Chen, Y. (2021). Intermittent caloric restriction with a modified fasting-mimicking diet ameliorates autoimmunity and promotes recovery in a mouse model of multiple sclerosis. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 87.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108493>

Brooks, P. (Peter M.), & Furst, D. E. (Daniel E.). (1995). *Innovative treatment approaches for rheumatoid arthritis*. Bailliere Tindall.

Buono, R., & Longo, V. D. (2019). When Fasting Gets Tough, the Tough Immune Cells Get Going—or Die. In *Cell* (Vol. 178, Issue 5, pp. 1038–1040). Cell Press.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.052>

Cheng, C. W., Adams, G. B., Perin, L., Wei, M., Zhou, X., Lam, B. S., da Sacco, S., Mirisola, M., Quinn, D. I., Dorff, T. B., Kopchick, J. J., & Longo, V. D. (2014). Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell- based regeneration and reverse immunosuppression. *Cell Stem Cell*, 14(6), 810–823.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.04.014>

Choi, I. Y., Lee, C., & Longo, V. D. (2017). Nutrition and fasting mimicking diets in the prevention and treatment of autoimmune diseases and immunosenescence. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 455, 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.042>

Choi, I. Y., Piccio, L., Childress, P., Bollman, B., Ghosh, A., Brandhorst, S., Suarez, J., Michalsen, A., Cross, A. H., Morgan, T. E., Wei, M., Paul, F., Bock, M., & Longo, V. D. (2016). A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Reports*, 15(10), 2136–2146. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.009>

Cignarella, F., Cantoni, C., Ghezzi, L., Salter, A., Dorsett, Y., Chen, L., Phillips, D., Weinstock, G. M., Fontana, L., Cross, A. H., Zhou, Y., & Piccio, L. (2018). Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. *Cell Metabolism*, 27(6), 1222-1235.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.006>

Hagen, K. B., Byfuglien, M. G., Falzon, L., Olsen, S. U., & Smedslund, G. (2009). Dietary interventions for rheumatoid arthritis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 1). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006400.pub2>

Hartmann, A. M., Dell'oro, M., Kessler, C. S., Schumann, D., Steckhan, N., Jeitler, M., Fischer, J. M., Spoo, M., Kriegel, M. A., Schneider, J. G., Häupl, T., Kandil, F. I., Michalsen, A., & Koppold-Liebscher, D. A. (2021). Efficacy of therapeutic fasting and plant-based diet in patients with rheumatoid arthritis (NutriFast): Study protocol for a randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*, 11(8). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047758>

Hong, S. M., Lee, J., Jang, S. G., Song, Y., Kim, M., Lee, J., Cho, M. I., Kwok, S. K., & Park, S. H. (2020). Intermittent fasting aggravates lupus nephritis through increasing survival and autophagy of antibody secreting cells in mrl/lpr mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijms21228477>

Jahromi, S. R., Ghaemi, A., Alizadeh, A., Sabetghadam, F., Moradi Tabriz, H., & Togha, M. (2016). Effects of Intermittent Fasting on Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in C57BL/6 Mice. In *Iran J Allergy Asthma Immunol* (Vol. 15, Issue 3). <http://ijaai.tums.ac.ir>

Kouda, K., & Iki, M. (2010). Beneficial effects of mild stress (Hormetic Effects): Dietary restriction and health. *Journal of Physiological Anthropology*, 29(4), 127–132. <https://doi.org/10.2114/jpa2.29.127>

Longo, V. D., di Tano, M., Mattson, M. P., & Guidi, N. (2021). Intermittent and periodic fasting, longevity and disease. *Nature Aging*, 1(1), 47–59. <https://doi.org/10.1038/s43587-020-00013-3>

Mazzucca, C. B., Raineri, D., Cappellano, G., & Chiocchetti, A. (2021). How to tackle the relationship between autoimmune diseases and diet: Well begun is half-done. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu13113956>

Müller, H., Wilhelmi De Toledo, F., & Resch, K.-L. (n.d.). *Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review*.

Nakamura, H., Kouda, K., Tokunaga, R., & Takeuchi, H. (2004). Suppressive effects on delayed type hypersensitivity by fasting and dietary restriction in ICR mice. *Toxicology Letters*, 146(3), 259–267. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2003.10.008>

Nenonen, M. T. (1998). Clinical Rheumatology Editorial Rheumatoid Arthritis, Fasting, Diet and Bacteria: Myths and Enthusiasm. In *Clinical Rheumatology* (Vol. 17).

Philippou, E., Petersson, S. D., Rodomar, C., & Nikiphorou, E. (2021). Rheumatoid arthritis and dietary interventions: Systematic review of clinical trials. *Nutrition Reviews*, 79(4), 410–428. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa033>

Roman, S. N., Fitzgerald, K. C., Beier, M., & Mowry, E. M. (2020). Safety and feasibility of various fasting-mimicking diets among people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 42. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102149>

Sarter, B. (n.d.). *Brief case reports of medically supervised, water-only fasting associated with remission of autoimmune disease*.

<https://www.researchgate.net/publication/11253555>

Smedslund, G., Byfuglien, M. G., Olsen, S. U., & Hagen, K. B. (2010). Effectiveness and Safety of Dietary Interventions for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(5), 727–735. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.02.010>

Venter, C., Eyerich, S., Sarin, T., & Klatt, K. C. (2020). Nutrition and the immune system: A complicated tango. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 3). MDPI AG.

<https://doi.org/10.3390/nu12030818>

Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006400. DOI: 10.1002/14651858.CD006400.pub2.