



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DUARTE NUNO RODRIGUES DA SILVA

Jejum e Morbimortalidade

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA INÊS ROSENDO CARVALHO E SILVA CAETANO

FEVEREIRO/2020

Resumo

O aumento da Esperança de Vida à Nascimento (EVN) é indissociável do aumento da prevalência das co-morbilidades associadas ao envelhecimento, constituindo estas um desafio à nossa prática clínica. O uso do jejum está na ordem do dia, pois esta prática diz-se associada ao aumento da expectativa de vida útil. Procuramos assim, de forma não invasiva, estudar os hábitos de jejum de uma população idosa em três alturas da vida e relacioná-los com o tempo que já ultrapassaram a sua EVN, e o seu perfil de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e oncológicas.

Realizou-se um estudo exploratório observacional retrospectivo e multicêntrico, em 11 unidades de cuidados primários, aplicando-se um questionário a pessoas com ≥ 65 anos. Os dados foram analisados no programa SPSS®22.0, usando estatística descritiva e inferencial, com testes não paramétricos.

De 161 questionários, cumpriram os critérios de inclusão 153. A média de idades foi 75,52 anos e, em média, ultrapassaram 25,70 anos a EVN. Na atualidade, a mediana de horas de jejum noturno praticado foi 12h30, e tanto aos 50 como aos 20 anos foi reportada uma mediana de 11h30. Os indivíduos mais velhos e com mais anos após a EVN são os que praticam hoje mais jejum, como praticavam aos 50, mas menos aos 20, ($p > 0.05$). A prevalência das doenças estudadas foi tendencialmente menor em quem praticou ≥ 12 horas de jejum em pelo menos alguma das fases da vida, relativamente a quem nunca o fez. Verificou-se idade mais tardia no diagnóstico de neoplasias relacionada com praticar jejum em todas as fases da vida, em relação a quem não o fez ($p = 0,039$).

Este estudo tem como vantagem ser original ao estudar o jejum numa população idosa, com diversas doenças crónicas, relacionando-as com este padrão alimentar, usando-as como marcador indireto da longevidade funcional. No entanto, contamos com o viés de memória e não foram eliminadas variáveis de confundimento, nem estudada a real longevidade que careceria de estudos prospetivos nesta área. Em relação aos resultados, encontramos também dados paradoxais em roedores na sua longevidade consoante o período da vida em que fazem jejum: sendo benéfico em adultos e prejudicial nos ratos jovens. No caso deste estudo, os idosos podem ter, entretanto, adquirido melhores hábitos alimentares por terem sido diagnosticados com as doenças estudadas. Futuramente, prolongar o jejum noturno poderá constituir uma prescrição de envelhecimento saudável, vantajosa na sustentabilidade social e economia da saúde, recomendação que carece de mais estudos nesta área, aprofundando esta ideia.

PALAVRAS-CHAVE: Jejum; Envelhecimento; Longevidade; Morbilidade; Saúde

Abstract

Increase in Life Expectancy (LE) is inseparable of increase in prevalence of the comorbidities associated with aging, and that becomes a challenge to our clinical practice. Fasting is on our agenda, since his practice seems to be associated with an increased life expectancy. Thus, we seek, in a non-invasive way, to study fasting habits of an elderly population at three periods of their life and to relate them to the time they already have exceeded their LE, as well as their cardiovascular profile, and neurodegenerative and oncological diseases.

We perform an exploratory retrospective observational and multicentre study, in 11 primary care centres, a questionnaire was applied to aged ≥ 65 years people. Collected data were analysed using SPSS[®]22.0, with descriptive and inferential statistics, by non-parametric tests.

Of 161 questionnaires, 153 responses met the inclusion criteria. Mean age of participants was 75.52 years, and on average they exceeded LE in 25.70 years. Currently, the median hours of overnight fasting practiced was 12:30, and both at 50 and 20 years old a median of 11:30 hrs were reported. Older people, with more years after LE are those who practice fasting today, as they practiced when they were 50, but did it less when they were 20, ($p > 0.05$). The studied diseases prevalence tended to be lower in those who practiced fasting ≥ 12 hours in at least one stage of life, compared to those who never did. There was a more advanced age in diagnosis of neoplasia related to fasting in all stages of life, in relation to those who did not ($p = 0.039$).

The originality of this study was to study fasting in an elderly population and, as advantage, we could relate their typical chronic diseases directly to this dietary pattern, and still work as an indirect marker of functional longevity. However, we don't forget memory bias and confounding variables, such as hours of sleep or physical activity. In relation to our results, we also found paradoxical data in longevity of rodents depending on the period of life in which they fast: being beneficial in adults and harmful in young rats. In this study, we hypothesise elderly people may have in the meantime acquired better eating habits, since they were diagnosed with the studied diseases. In the future, extending overnight fast may become a prescription for healthy aging, useful for a sustainable health care system, which requires prospective studies supporting this idea.

KEYWORDS: *Fasting; Aging; Morbidity; Longevity; Health*

Índice

Resumo.....	2
Abstract.....	3
Índice	4
Introdução	5
Objetivo	6
Métodos	7
Desenho do estudo.....	7
Seleção dos participantes.....	7
Recolha de dados.....	7
Análise de dados	8
Resultados	9
Discussão.....	13
Perspetiva Futura	15
Conclusão	17
Agradecimentos	18
Referências Bibliográficas	19

Introdução

A sociedade contemporânea enfrenta desafios complexos em saúde – graças à vacinação e tratamento de doenças infecciosas conseguimos prodígios na Esperança de vida à Nascimento (EVN) que quase duplicou em meia década. Consequentemente, aumentou a população idosa e, com ela, as doenças relacionadas. Em termos socioeconómicos, hoje o envelhecimento é uma grande preocupação em todo o mundo e tem sido cada vez mais motivo de estudo. Procura-se aumentar o tempo de vida útil sem doença e, ao mesmo tempo, alimenta-se uma das maiores ambições do Homem – o aumento da longevidade. (1-6)

Por outro lado, o estilo de vida moderno é responsável por várias agressões ao nosso ritmo circadiano. A iluminação artificial noturna, veio alterar de forma errática os padrões de sono e alimentares, com o aumento do período durante o qual nos alimentamos, com excesso de ingestão e armazenamento de energia que se associam a distúrbios metabólicos e doenças crónicas como a diabetes, doenças cardiovasculares e neoplasias. Naturalmente, com o avançar da idade, somam-se-lhe uma diminuição da capacidade dos nossos mecanismos de reparação celular, com declínio progressivo das funções física e cognitiva que precipitam o risco de mortalidade. (1-3, 6-14)

Na verdade, embora não reversível, o envelhecimento pode ser modificável (1) e mais importante que aumentar a longevidade será aumentar o tempo de vida com qualidade. (4, 5, 7, 10, 14-16) Assim, inicialmente, descobriu-se que a Restrição Calórica (RC), que consiste na redução da ingestão calórica diária entre 20 e 40% e em que a frequência das refeições é mantida, podia prolongar a longevidade em várias espécies. (1-3, 6, 11, 17-22) No entanto, em humanos, a maioria dos indivíduos tinha dificuldade em aderir de forma sustentada à RC, o que levou a procurar alternativas que pudessem produzir benefícios semelhantes. (6, 10, 12, 16)

Uma alternativa que tem ganho popularidade, é o recurso a jejuns mais prolongados. Por motivos geobiológicos é inerente à natureza animal e em humanos tem sido utilizado há séculos, nomeadamente pela indução da catarse espiritual. (7, 14, 23, 24) Porém, do ponto de vista científico só agora se apresentam resultados. (7, 13, 17) Tal, tem evidenciado benefícios na fisiologia e metabolismo de vários órgãos, prevenindo e combatendo várias doenças crónicas, e propõe-se que afete direta e indiretamente o potencial de longevidade. (6, 7, 12, 13, 16, 23-30) Acredita-se mesmo que certos mecanismos de reparação e rejuvenescimento estejam exclusivamente ligados à fisiologia do jejum. (13)

Praticar jejum consiste em, de forma voluntária, durante um período de tempo limitado abster-se de alimentos e atender às necessidades nutricionais do organismo fazendo uso das

próprias reservas de energia, sem prejuízo para a saúde. (2, 6, 19, 20, 25, 31) O jejum pode ser praticado diariamente entre 12h a 24h, sendo que intervalos superiores devem ser clinicamente acompanhados. (7, 13, 14, 20, 23) No fundo é um termo amplo sobre a variedade de manipular o horário das refeições. (30) Há bibliografia que apresenta outras modalidades como saltar uma das refeições principais ou jejuns em dias alternados por mais de 3 semanas. (16, 17, 23-26)

O jejum aparece como substituto da RC que, embora contenha parte do seu princípio, não é sinónimo. Simula-a porque permite que se ingira menores quantidades de alimentos tendo menor tempo para o fazer, mas não obrigatoriamente, pois durante os períodos de alimentação nada é restrito e pode-se manter um peso normal. Assim, a perda de peso nunca será tão preponderante, o que pode ser uma vantagem nos idosos, que por si só estão em risco de sarcopenia, e um ligeiro sobrepeso reduz até o risco de mortalidade. (7, 14, 16, 17, 23)

Em eucariotas inferiores, roedores e primatas o jejum prolongou a longevidade. (2, 27, 32) Em humanos, infere-se que por vias de reprogramação metabólica semelhantes promove mudanças nos processos celulares otimizando a sua proteção, com aumento da resistência ao stresse oxidativo, diminuição da inflamação, alterações cardiovasculares e até psicológicas, (5, 6, 17, 23-25, 28, 31, 33, 34) e que estas afetem o potencial de longevidade. (3, 12, 14, 18).

A maioria dos resultados são, no entanto, extrapolados de modelos animais, ou usados nichos específicos da população como obesos ou relacionados com práticas religiosas – efetivamente, o modelo humano mais conveniente tem sido Ramadão Islâmico. (2, 8, 15, 17, 19, 20, 23, 24, 28, 35) Várias propostas têm sido avançadas para verificar os resultados na população em geral mas, por questões éticas e logísticas, é muito difícil numa sociedade desenvolvida, onde a comida está disponível a tempo inteiro, encontrar indivíduos em regime livre que o pratiquem deliberadamente. (4, 6-8, 10-13, 17, 23, 33)

Objetivo

Procurámos, então, de forma observacional e retrospectiva, estudar os hábitos de jejum de uma população idosa em três alturas da vida e relacioná-los com o número de anos que já ultrapassaram a sua EVN, assim como com o seu perfil de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas ou de natureza oncológica, com atenção às idades em que se manifestaram.

Métodos

Desenho do estudo

Desenvolvemos um estudo exploratório observacional e retrospectivo, para relacionar o número de horas de jejum noturnas em diferentes épocas da vida, de uma amostra representativa de população idosa, com o tempo que já ultrapassaram a sua EVN, (36) tal como o tipo de doenças que desenvolveram, nomeadamente valorizando a partir de que idade estas se manifestaram.

Seleção dos participantes

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos e com idade igual ou superior a 65 anos, segundo a definição portuguesa de idoso da Direção Geral de Saúde (DGS). (37-39)

O estudo foi coordenado a partir da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC) e recorreu-se, por conveniência geográfica, a uma amostra de população idosa portuguesa da Região do Centro de Portugal, após a respetiva aprovação pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde (ARS) do Centro.

Tratou-se de um projeto multicêntrico, com apoio de 11 colaboradores – médicos de Medicina Geral e Familiar (MGF). Após a devida autorização dos respetivos coordenadores das Unidades de Saúde Familiares (USF) em que trabalham, cada um teve como objetivo recolher 15 questionários junto dos seus utentes que cumpriam os critérios de inclusão.

A amostragem foi *quasi*-aleatória: cada colaborador decidiu, livremente, o dia de consultas para começar a aplicação dos questionários, escolhendo aleatoriamente, por meio de sorteio com papéis, os doentes a quem solicitaria o preenchimento – mediante consentimento informado assinado – dentro dos que estavam agendados e eram potencialmente elegíveis. Quando foi recusada a participação, estabeleceu-se convidar o utente elegível imediatamente a seguir, (39) mesmo que passasse para o dia de consulta imediatamente a seguir.

Recolha de dados

Calculámos o tamanho da amostra recorrendo a um estudo de 2012, no qual Benjamin D. Horne e colaboradores demonstraram uma menor prevalência de doença coronária (DC) associada à prática de jejum. (29, 32) Este apresentava um *odds ratio* 0,57 em que a prática de jejum constituiu fator protetor no que respeita ao desenvolvimento de DC. Usando a calculadora epidemiológica online EpiTools, Ausvet® 2019, obtivemos a amostra-alvo de 148 indivíduos, para um nível de confiança (0,95) e poder de teste (0,8). (13, 14)

Elaborámos, então, o questionário de auto-resposta perguntando o número de horas de jejum passadas desde o horário da última refeição de um dia à primeira refeição do dia seguinte – referente tanto ao início da vida adulta (aos 20 anos), como à meia-idade (50 anos) e à atualidade (com 65 anos ou mais). Além disso, o questionário contemplou uma listagem de condições/patologias no âmbito cardiovascular (excesso de peso/ obesidade; diabetes *mellitus*; hipertensão arterial; dislipidemia; eventos coronários e eventos cerebrovasculares, tal como doenças neurodegenerativas e/ ou oncológicas – que foi posteriormente preenchida pelo médico de família de cada participante.

O número de anos de vida atual após a EVN de cada idoso, foi calculado a partir da subtração da EVN à sua idade atual. Sendo a EVN de cada um, previamente consultada a partir de uma publicação sobre a demografia contemporânea de Portugal, com os anos esperados, de acordo com a década de nascimento. (36)

Análise de dados

Criámos uma base de dados numa folha de cálculo do programa Microsoft® Excel que foi exportada para programa de estatística SPSS®22.0. Esse conteúdo foi analisado por métodos de estatística descritiva e inferencial.

Para testar a normalidade dos dados obtidos na nossa amostra usámos o teste de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk e aplicámos posteriormente testes não paramétricos na estatística inferencial, por a normalidade da distribuição não se ter verificado. Foi utilizado o teste de independência do Chi-Quadrado para relacionar as variáveis qualitativas (relacionando-as com o facto de fazer ou não jejum, definido como pelo menos 12 horas entre as refeições), a correlação de Spearman para avaliar a correlação entre as variáveis quantitativas (com o número de horas de jejum praticado) e o teste de U de Mann Whitney para comparar os grupos que faziam ou não jejum com as variáveis quantitativas (idade e anos após a EVN). Utilizou-se um nível de significância de 0,05.

Resultados

De um total de 161 questionários foram anulados 8, que não cumpriam os critérios de inclusão ou por lapsos no preenchimento, sendo utilizadas 153 respostas para a construção da base de dados. Obteve-se uma representação de 55% mulheres (n=84) para 45% homens (n=69). A média de idades foi 75,52 anos (mínimo 65 anos e máximo 95 anos) e, em média, ultrapassaram 25,70 anos a EVN.

Considerando a prática de jejum ≥ 12 horas, temos que 27,1% (n=43) dos participantes fizeram-no ao longo de toda a vida, nos períodos estudados. Na Tabela 1 discriminámos os hábitos de jejum da nossa amostra.

Tabela 1 – Caracterização do jejum na amostra

	Horas em jejum			Prática de Jejum	
	Mediana	Mínimo	Máximo	%	n
Atualmente	12h30	9h	17h	77,1	118
Aos 50 anos	11h30	8h	17h	44,4	68
Aos 20 anos	11h30	7h	17h	45,8	70
Ao longo da vida	13h00	12h	17h	27,1	43

Tabela 1 – Jejum todos fazem, mas considerámos: Prática de Jejum – ≥ 12 horas; Ao longo da vida – ≥ 12 horas de jejum nas 3 etapas em análise.

Os indivíduos mais velhos e que ultrapassam mais as suas EVN tendem a praticar hoje mais horas de jejum, assim como aos 50 anos, mas referem que o faziam menos quando tinham 20 anos, sem diferenças significativas (ver Tabela 2). Logo, a hipótese nula, que seria não haver associação entre praticar jejum a idade atual ou o número de anos após EVN, não pode ser rejeitada.

Tabela 2 – Relação da idade e anos após a EVN com a prática de jejum ao longo do tempo

	Atualidade		Aos 50 anos		Aos 20 anos		Ao longo da vida			
	Jejum	Não JJ	Jejum	Não JJ	Jejum	Não JJ	Jejum	Não JJ	JJ ≥ 1 fase	Φ JJ
Idade	76,09	73,57	75,96	75,17	75,31	75,69	76,30	75,21	75,73	73,90
(valor p)	0,088		0,540		0,762		0,503		0,484	
Após EVN	26,91	21,61	26,26	25,25	25,49	25,88	26,95	25,21	25,99	22,32
(valor p)	0,069		0,649		0,796		0,563		0,443	

Tabela 2 – Idade (média em anos) e Após EVN (média de anos vividos após a EVN) de acordo com a prática de Jejum – ≥ 12 horas; Não JJ – < 12 horas de jejum; JJ ≥ 1 fase – ≥ 12 horas de jejum em pelos menos uma etapa da vida; Φ JJ – nunca praticou jejum; Ao longo da vida – referente aos 3 períodos em estudo. Teste de Mann Whitney, com valor $p > 0,05$.

A hipertensão arterial foi o diagnóstico mais prevalente na nossa amostra (68,63%), com idade média de diagnóstico aos 65,62 anos; seguindo-se excesso de peso/ obesidade (56,86%) com média de diagnóstico aos 61,39 anos. A prevalência das restantes doenças estudadas, bem como a idade média do seu diagnóstico encontra-se na Tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição da morbilidade e idade de aparecimento

	Prevalência (%)	n	Idade média de diagnóstico
EP/Ob	56,86	87	61,39
DM	33,97	52	68,37
HTA	68,63	105	65,62
Dlp	49,67	76	66,84
DC/EAM	9,15	14	67,93
AVC/AIT	7,19	11	75,73
DNeu	3,92	6	77,67
DOnc	10,46	16	66,44

Tabela 3 – Idade média de diagnóstico (em anos); EP/Ob – Excesso de peso/ Obesidade; DM – Diabetes *mellitus*; HTA – Hipertensão arterial; Dlp – Dislipidemia; DC/EAM – Eventos coronários; AVC/AIT – Eventos cerebrovasculares; DNeu – Doença Neurodegenerativa – e demos como exemplo as doenças de Alzheimer e de Parkinson; DOnc – Doença Oncológica.

Em relação à associação entre praticar jejum e a prevalência de cada doença estudada, não pode ser rejeitada a hipótese nula em nenhum ponto, uma vez não se encontrou associação estatisticamente significativa. Como pode ser visto na Tabela 4, entre os que se considerou praticarem jejum a menor prevalência das doenças tendeu a variar de acordo com as épocas de jejum. O excesso de peso/ obesidade é tendencialmente menor nos que fazem jejum hoje. No caso da diabetes *mellitus*, dislipidemia, hipertensão arterial, eventos cerebrovasculares e doenças oncológicas, estes são tendencialmente menos prevalentes em quem praticou jejum alguma vez na vida, relativamente a quem nunca o fez. Por outro lado, praticar jejum não se mostrou tendencialmente benéfico em nenhum momento para os incidentes coronários nem para as doenças neurodegenerativas da nossa amostragem.

Tabela 4 – Associação entre as doenças e a prática de jejum (Qui quadrado)

	Atualidade		Aos 50 anos		Aos 20 anos		Ao longo da vida			
	Jejum	N JJ	Jejum	N JJ	Jejum	N JJ	Jejum	N JJ	JJ ≥1f	Φ JJ
	(valor p)		(valor p)		(valor p)		(valor p)		(valor p)	
EP/Ob	56,8%	57,1%	55,9%	57,6%	57,1%	56,6%	58,1%	56,4%	50,9%	68,4%
	(0,970)		(0,827)		(0,949)		(0,842)		(0,186)	
DM	36,4%	25,7%	35,3%	32,9%	31,4%	36,1%	39,5%	31,8%	32,7%	36,8%
	(0,239)		(0,760)		(0,540)		(0,365)		(0,744)	
HTA	71,2%	60,0%	67,6%	69,4%	67,1%	69,9%	72,1%	67,3%	65,5%	73,7%
	(0,210)		(0,815)		(0,716)		(0,564)		(0,509)	
Dlp	77,6%	22,4%	50,0%	49,4%	47,1%	51,8%	48,8%	50,0%	45,5%	57,9%
	(0,882)		(0,942)		(0,565)		(0,897)		(0,350)	
DC/EAM	11,0%	2,9%	13,2%	5,9%	11,4%	7,2%	14,0%	7,3%	7,3%	0,0%
	(0,141)		(0,117)		(0,369)		(0,198)		(0,227)	
AVC/AIT	5,9%	11,4%	7,4%	7,1%	5,7%	8,4%	4,7%	8,2%	7,3%	10,5%
	(0,269)		(0,944)		(0,517)		(0,447)		(0,654)	
DNeu	4,2%	2,9%	5,9%	2,4%	4,3%	3,6%	7,0%	2,7%	5,5%	0,0%
	(0,712)		(0,264)		(0,831)		(0,224)		(0,299)	
DOnc	9,3%	14,3%	10,3%	10,6%	8,6%	12,0%	7,0%	11,8%	9,1%	15,8%
	(0,399)		(0,953)		(0,484)		(0,379)		(0,418)	

Tabela 4 – Jejum – ≥12 horas; N JJ – <12 horas em jejum; JJ ≥1f – ≥12 horas de jejum em pelos menos uma etapa da vida; Φ JJ – nunca praticou jejum na vida. EP/Ob – Excesso de peso/ Obesidade; DM – Diabetes *mellitus*; HTA – Hipertensão arterial; Dlp – Dislipidemia; DC/EAM – Eventos coronários; AVC/AIT – Eventos cerebrovasculares; DNeu – Doença Neurodegenerativa; DOnc – Doença Oncológica; Ao longo da vida – referente aos 3 períodos em estudo.

As idades médias em que se diagnosticou cada doença de acordo com a prática de 12 ou mais horas de jejum nas diferentes fases da vida são apresentadas na Tabela 5. Encontrámos uma associação significativa entre a quantidade de jejum ao longo da vida e a idade média de diagnóstico de doença oncológica, sendo que a idade de diagnóstico foi mais tardia quando foi praticado jejum em todas as fases da vida estudadas ($p=0,039$).

Tabela 5 – Idade média de diagnóstico de acordo com a prática de jejum (teste U de Mann Whitney)

	Idade média de diagnóstico			
	Φ JJ	JJ \geq 1f	JJ <3fs	Jejum sempre
	(valor de p)		(valor de p)	
EP/Ob	61,00	61,11	60,13	64,52
	1,000		0,201	
DM	71,29	68,78	68,89	67,29
	0,701		0,229	
HTA	66,57	61,61	66,00	66,98
	0,804		0,473	
Dlp	65,09	67,48	66,25	66,48
	0,416		0,977	
DC/EAM	-	64,25	66,25	70,17
	-		0,662	
AVC/AIT	76,00	75,75	75,53	77,50
	1,000		1,000	
DNeu	-	74,67	74,67	80,67
	-		0,700	
DOnc	57,67	64,38	63,69	78,33
	0,143		0,039	

Tabela 5 – Φ JJ – nunca praticou jejum; JJ \geq 1f – \geq 12 de jejum em pelos menos uma das etapas; JJ <3fs – quem não praticou jejum sempre; Jejum sempre – \geq 12 ao longo de todas as fases de vida estudadas; EP/Ob – Excesso de peso/ Obesidade; DM – Diabetes *mellitus*; HTA – Hipertensão arterial; Dlp – Dislipidemia; DC/EAM – Eventos coronários; AVC/AIT – Eventos cerebrovasculares; DNeu – Doença Neurodegenerativa; DOnc – Doença Oncológica.

Discussão

O hábito de jejuar esteve presente, ao longo de toda a vida, em 27,1% da nossa amostra, tratando-se aproximadamente de um quarto do total e verifica que não é a norma a sua prática deliberada no mundo ocidental. (4, 6-8, 10-13, 17, 23, 33)

Quem atualmente pratica jejum, tal como sempre o fez ao longo da vida são os indivíduos, em média, mais velhos e que já ultrapassaram, em média, mais anos as suas EVN. Inversamente, quem não praticava jejum aos 20 anos, isoladamente, é um grupo que hoje é mais velho também, e já viveu mais anos a sua EVN. Curiosamente, em roedores, a magnitude dos efeitos do jejum na longevidade também variou de acordo com a idade de início da experiência, desde um efeito negativo em ratos jovens, a uma extensão de 80% quando só introduzido na vida útil na vida adulta. (13, 17) Também, em humanos se supõe que apenas as intervenções que comecem na meia-idade, (3) desacelerem o envelhecimento e provavelmente favoreçam a longevidade.

Idealmente teríamos trabalhado com a longevidade real, mas implicaria que soubéssemos a rotina alimentar de uma população *post mortem*. Portanto, os nossos resultados são inferenciais e baseados, além das doenças referidas, nos anos alcançados após a EVM que nos obriga a assumir variáveis de confundimento, como as baixas condições higieno-sanitárias e de nutrição, na altura em que foi estimada, (36) adicionais aos vieses do próprio envelhecimento – que é muito menos uniforme que o crescimento. (1, 7, 13, 36)

O único resultado significativo foi em relação às doenças oncológicas, que são tendencialmente menos prevalentes em quem pratica e/ ou praticou jejum e a idade mais tardia de diagnóstico de neoplasia esteve significativamente relacionada com praticar jejum em todas as fases da vida, em relação a quem não o fez. Em roedores o jejum reduziu em 45% as neoplasias e, quando foram detetadas lesões, estas eram sobretudo benignas. (13) Outro estudo em humanos sugere reduzir o risco de cancro, mas não alcançou significância estatística. (31)

Para o excesso de peso/ obesidade verificámos que é tendencialmente menor em quem pratica hoje jejum ou quem alguma vez fez jejum, ainda que sem significância. Embora não tivéssemos discriminado estas duas condições, poderíamos tê-lo feito, de modo a obter resultados mais esclarecedores.

Quanto à DM, a prática de jejum só mostra uma tendência de redução da prevalência quando praticada em adultos-jovens (anos 20 anos).

No caso da HTA, a condição que se mostrou mais prevalente, mostra uma tendência, ainda que não significativa, de ser menos prevalente nos que praticaram jejum só aos 50 e/ ou aos 20 anos. Ensaio em roedores foram mais animadores. (13)

A dislipidemia é menos prevalente em quem praticou jejum a vida toda, ou só aos 20 anos; já quem nunca o fez evidencia uma maior tendência para ter patologia.

Os eventos coronários foram tendencialmente em maior número em qualquer associação com práticas de jejum, pelo que se poderão fazer mais estudos neste âmbito e sugere-se a discriminação, nomeadamente em DC ou EAM.

Para os eventos cerebrovasculares, pelo contrário, tendencialmente a prevalência foi menor em quem faz jejum hoje, aos 20 anos e em quem praticou sempre, o que é positivo.

Sobre a doença neurodegenerativa tivemos uma baixa representatividade, para se poder inferir qualquer tendência.

Embora existam *guidelines* sobre a prática de jejum em humanos, desde 2002 e revistas em 2013, a bibliografia não é conclusiva sobre um número de horas ideal. (25, 30) Discriminámos, assim praticar jejum (≥ 12 horas) de não jejuar, (7, 13, 14, 20, 23) cientes da possibilidade de, futuramente, se descobrir um intervalo mais adequado, incluindo um padrão diário diferente ou um número de dias alternados por semana. (23, 35)

Jejuar é um exercício muito pessoal, mesmo quando acompanhado por um médico. Assim, comparações que possamos fazer com outros estudos são arriscadas, sendo este estudo exploratório e não havendo nenhum publicado com desenho parecido. Efetivamente, num sentido lato abrange várias modalidades, não só em frequência e duração, mas também quanto ao facto de se ingerir água ou consumir estimulantes como a cafeína ou nicotina, que introduzem vieses entre e intra-estudos e impedem conclusões mais uniformes. (6, 16, 17, 23-26)

Mais, temos de contar com outras variáveis de confundimento, inerentes ao regime de liberdade dos nossos participantes, sobretudo epigenéticas como seguir ou não uma alimentação saudável, o número de horas de sono, o nível de atividade física e até a toma de medicação, existência de alcoolismo ou a exposição a poluentes. (1, 3, 6, 10, 17, 20, 25, 40, 41) Além de que, tratando-se de um questionário de recordação ter o viés de memória, e ser falível com variações na rotina, que fragilizem as nossas associações, como eventuais lanches ou bebidas entre o suposto período em jejum. (13)

Outras limitações que se podem apontar ao projeto serão os dados extraídos de codificações que poderiam não encaixar bem nos nossos parâmetros e poderiam não estar

corretamente codificadas, ou o facto dos participantes terem poucas morbilidades e, por isso, terem limitado a potência estatística do estudo. Na verdade, estes indivíduos são sobreviventes, e terão menos doença que os que não sobreviveram até esta idade.

Pelo exposto, desenhos de investigação em humanos que incluam restrições, quer em quantidade quer nos horários alimentares têm sido complexos e morosos – exigem *compliance* e outros estudos reportaram desistências por fome e irritabilidade dos seus participantes; depois, é difícil arranjar um número significativo de indivíduos aceitem e adiram. (8, 12, 17, 31) Por isso, procurámos de forma exclusivamente observacional inferir acerca deste tema, assumindo desde logo as suas limitações.

Até agora, em humanos estudaram-se oportunisticamente obesos ou populações saudáveis de jovens ou indivíduos de meia idade. (2, 9, 12, 14, 28) A grande novidade deste estudo poderá estar na escolha da amostra – um grupo de idosos, com diversas doenças crónicas que nos permitiu relacionar diretamente com os hábitos de jejum, e ainda funcionam como marcador indireto da longevidade funcional. (17, 30)

Escolheu-se este período do dia, primeiro porque existe uma linha de evidência que sugere que eliminar alimentação noturna e/ ou prolongar os intervalos de jejum pela manhã, em humanos, pode resultar em melhorias sustentadas na saúde, (42) e segundo porque parece mais fácil evocar a primeira e última vez que se faz uma refeição num dia normal.

Perspetiva Futura

Este estudo exploratório pretende contribuir para ponderação sobre inclusão da prática de jejum como medida não farmacológica numa estratégia de envelhecimento saudável – melhorar o perfil de risco metabólico, inflamatório e degenerativo e, com isso, atenuar as doenças do envelhecimento e aumentar a expectativa de longevidade funcional. (1, 3, 5, 8-10, 16, 20, 22, 24, 33, 40-42) Há estudos preliminares que sugerem poder ser implementado de forma segura, (13, 40) e bastará o corpo e a mente treinados (23, 33). A promoção desta política, sob orientação dos cuidados de saúde primários, poderá ainda ser vantajosa na sustentabilidade social e economia da saúde, (1, 2, 10, 17, 19, 25, 43) ainda mais não se lhe encontrarem efeitos secundários, como em medidas farmacológicas. (2, 10, 13, 15, 21)

Em estudos posteriores poder-se-á, estudar a associação do jejum com a imunidade, e outras doenças inflamatórias crónicas, como dor crónica, doenças auto-imunes (Artrite Reumatóide), doenças atópicas (Asma) e outras psicossomáticas, pois há relatos empíricos ou de extrapolação animal sobre seu benefício. (17, 19, 23, 25)

Pode-se, ainda, investigar diferenças entre sexos, que não se estudou aqui, mas há linhas de investigação que o sugerem, (2, 17) ou procurar diferenças individuais que possam influenciar o maior ou menor benefício do jejum em cada ser.

Este estudo retrospectivo abre caminho para próximos desenhos longitudinais prospetivos que poderão minimizar alguns dos vieses encontrados. O ideal seria experimentar ensaios clínicos randomizados em humanos em regime livre, de larga escala e que durem pelos menos um ano, (9, 12, 33, 35, 42) para aumentar a acuidade destes resultados, embora compreendamos que são de desenho e execução difícil.

Conclusão

Na nossa amostra, os indivíduos com mais idade e mais anos após a esperança de vida à nascença são os que praticam hoje mais horas de jejum, assim como o praticavam aos 50 anos, mas fizeram-no menos quando tinham 20 anos, ainda que sem significado estatístico.

A prevalência das doenças do perfil cardiovascular e oncológicas estudadas foi tendencialmente menor em quem se considerou praticar em pelo menos alguma das fases da vida, relativamente a quem nunca o fez, embora sem significado estatístico. No caso da doença oncológica, verificou-se idade mais tardia de diagnóstico de neoplasia relacionada com praticar jejum em todas as fases da vida, em relação a quem não o fez ($p=0,039$).

Desta feita, sugerem-se agora outros desenhos de investigação, nomeadamente longitudinais prospetivos.

Agradecimentos

Agradeço aos participantes que aceitaram integrar o estudo.

Agradeço aos médicos de Medicina Geral e Familiar, colaboradores neste trabalho: António Ferreira e Ana Ribeiro e Reis, Ana Luísa Albuquerque, Ana Vale Peixoto, Ana Rafaela Esperança, Ana Rita Simões, Carolina Ferreira Aires, Joana Gonçalves, Joana Silva, Pedro Augusto Simões, Telma Ormonde e Teresa Nogueira pela disponibilidade e empenho na recolha dos questionários junto dos seus doentes, tomando tempo das suas agendas.

Agradeço à minha orientadora, professora doutora Inês Rosendo, por apoiar esta ideia desde início, pela prontidão constante nas correções e esclarecimento das minhas dúvidas, no desenho do estudo, bem como conselhos estatísticos na recolha e análise dos dados.

Referências Bibliográficas

1. Mico V, Berninches L, Tapia J, Daimiel L. NutrimiRAging: Micromanaging Nutrient Sensing Pathways through Nutrition to Promote Healthy Aging. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5).
2. Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Hofer SJ, Kroemer G. Caloric Restriction Mimetics against Age-Associated Disease: Targets, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Cell Metab.* 2019;29(3):592-610.
3. Shetty AK, Kodali M, Upadhy R, Madhu LN. Emerging Anti-Aging Strategies - Scientific Basis and Efficacy. *Aging Dis.* 2018;9(6):1165-84.
4. Le Bourg E, Rattan SI. Can dietary restriction increase longevity in all species, particularly in human beings? Introduction to a debate among experts. *Biogerontology.* 2006;7(3):123-5.
5. Martin B, Mattson MP, Maudsley S. Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. *Ageing Res Rev.* 2006;5(3):332-53.
6. Anton S, Leeuwenburgh C. Fasting or caloric restriction for healthy aging. *Exp Gerontol.* 2013;48(10):1003-5.
7. Manoogian ENC, Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Res Rev.* 2017;39:59-67.
8. Lettieri-Barbato D, Giovannetti E, Aquilano K. Effects of dietary restriction on adipose mass and biomarkers of healthy aging in human. *Aging (Albany NY).* 2016;8(12):3341-55.
9. Chak CM, Lacruz ME, Adam J, Brandmaier S, Covic M, Huang J, et al. Ageing Investigation Using Two-Time-Point Metabolomics Data from KORA and CARLA Studies. *Metabolites.* 2019;9(3).
10. Larrick JW, Mendelsohn AR. Finally, a Regimen to Extend Human Life Expectancy. *Rejuvenation Res.* 2018;21(3):278-82.
11. Genaro Pde S, Sarkis KS, Martini LA. [Effect of caloric restriction on longevity]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(5):667-72.
12. Wegman MP, Guo MH, Bennion DM, Shankar MN, Chrzanowski SM, Goldberg LA, et al. Practicality of intermittent fasting in humans and its effect on oxidative stress and genes related to aging and metabolism. *Rejuvenation Res.* 2015;18(2):162-72.
13. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab.* 2016;23(6):1048-59.
14. Aksungar FB, Sarikaya M, Coskun A, Serteser M, Unsal I. Comparison of Intermittent Fasting Versus Caloric Restriction in Obese Subjects: A Two Year Follow-Up. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(6):681-5.
15. Harnett MM, Pineda MA, Latre de Late P, Eason RJ, Besteiro S, Harnett W, et al. From Christian de Duve to Yoshinori Ohsumi: More to autophagy than just dining at home. *Biomed J.* 2017;40(1):9-22.

16. Martinez-Lopez N, Tarabra E, Toledo M, Garcia-Macia M, Sahu S, Coletto L, et al. System-wide Benefits of Intermeal Fasting by Autophagy. *Cell Metab.* 2017;26(6):856-71.e5.
17. Trepanowski JF, Canale RE, Marshall KE, Kabir MM, Bloomer RJ. Impact of caloric and dietary restriction regimens on markers of health and longevity in humans and animals: a summary of available findings. *Nutr J.* 2011;10:107.
18. Bagherniya M, Butler AE, Barreto GE, Sahebkar A. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2018;47:183-97.
19. Michalsen A, Li C. Fasting therapy for treating and preventing disease - current state of evidence. *Forsch Komplementmed.* 2013;20(6):444-53.
20. Trepanowski JF, Bloomer RJ. The impact of religious fasting on human health. *Nutr J.* 2010;9:57.
21. Golbidi S, Daiber A, Korac B, Li H, Essop MF, Laher I. Health Benefits of Fasting and Caloric Restriction. *Curr Diab Rep.* 2017;17(12):123.
22. Cherif A, Roelands B, Meeusen R, Chamari K. Effects of Intermittent Fasting, Caloric Restriction, and Ramadan Intermittent Fasting on Cognitive Performance at Rest and During Exercise in Adults. *Sports Med.* 2016;46(1):35-47.
23. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014;19(2):181-92.
24. Persynaki A, Karras S, Pichard C. Unraveling the metabolic health benefits of fasting related to religious beliefs: A narrative review. *Nutrition.* 2017;35:14-20.
25. Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrabe H, Holz G, Kuhn C, Lischka E, et al. Fasting therapy - an expert panel update of the 2002 consensus guidelines. *Forsch Komplementmed.* 2013;20(6):434-43.
26. Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(2):464-70.
27. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017;39:46-58.
28. Harvie MN, Howell T. Could Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Reduce Rates of Cancer in Obese, Overweight, and Normal-Weight Subjects? A Summary of Evidence. *Adv Nutr.* 2016;7(4):690-705.
29. Horne BD, May HT, Anderson JL, Kfoury AG, Bailey BM, McClure BS, et al. Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2008;102(7):814-9.
30. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev.* 2015;73(10):661-74.
31. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients.* 2019;11(6).

32. Horne BD, Muhlestein JB, May HT, Carlquist JF, Lappe DL, Bair TL, et al. Relation of routine, periodic fasting to risk of diabetes mellitus, and coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2012;109(11):1558-62.
33. Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, Mirzaei H, Cheng CW, Budniak J, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med.* 2017;9(377).
34. Mattson MP. Lifelong brain health is a lifelong challenge: from evolutionary principles to empirical evidence. *Ageing Res Rev.* 2015;20:37-45.
35. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, et al. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(8):1203-12.
36. Matos PT. A demografia contemporânea de Portugal, 1801-2011. 2014. In: *Relações Laborais em Portugal e no Mundo Lusófono: História e Demografia [Internet].* Lisboa; [223-47].
37. INE. O Envelhecimento em Portugal - Serviço de Estudos sobre a População do Departamento de Estatísticas Censitárias e da População. Second World Assembly on Ageing [Internet]. 2002:[36 p.].
38. WHO. Active Ageing: A Policy Framework. Organization WH, editor. Switzerland 2002. 59 p.
39. Diniz A, Quintela MJ. Programa Nacional Para A Saúde Das Pessoas Idosas. Lisboa: DGS - Direcção-Geral Da Saúde; 2006. p. 26.
40. Michalsen A, Hoffmann B, Moebus S, Backer M, Langhorst J, Dobos GJ. Incorporation of fasting therapy in an integrative medicine ward: evaluation of outcome, safety, and effects on lifestyle adherence in a large prospective cohort study. *J Altern Complement Med.* 2005;11(4):601-7.
41. Speakman JR, Hambly C. Starving for life: what animal studies can and cannot tell us about the use of caloric restriction to prolong human lifespan. *J Nutr.* 2007;137(4):1078-86.
42. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:371-93.
43. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, Pieper CF, Krupa Das S, Redman LM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):673-83.