

Estado da publicação: O preprint não foi publicado em outro meio.

Efeitos do jejum intermitente associado à dieta cetogênica ou carnívora sobre marcadores inflamatórios em adultos com excesso de peso e síndrome metabólica: uma metanálise

Thiago de Sousa Siqueira, Hércules Kanaan Pereira Sousa, Ricardo Rezende de Queiroz

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.17285>

Submetido em: 2026-08-04

Postado em: 2026-09-25 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

Efeitos do jejum intermitente associado à dieta cetogênica ou carnívora sobre marcadores inflamatórios em adultos com excesso de peso e síndrome metabólica: uma metanálise

Effects of Intermittent Fasting Combined with a Ketogenic or Carnivore Diet on Inflammatory Markers in Adults with Overweight, Obesity, or Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis

Autores:

Thiago de Sousa Siqueira¹

Hércules Kanaan Pereira Sousa¹

Ricardo Rezende de Queiroz¹

¹Centro Universitário UNINOVAFAPÍ

ORCID:

T.S. Siqueira: <https://orcid.org/0009-0001-4213-4264>

H.K.P Sousa: <https://orcid.org/0009-0000-8986-8102>

R.R. Queiroz: <https://orcid.org/0009-0008-0530-2215>

Resumo

Introdução: A obesidade e a síndrome metabólica são condições associadas à inflamação crônica de baixo grau, caracterizada pela elevação de marcadores como proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-us), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). O jejum intermitente e a dieta cetogênica têm demonstrado efeitos anti-inflamatórios isoladamente, mas ainda não há síntese quantitativa sobre o efeito da associação dessas estratégias. **Objetivo:** Sintetizar as evidências disponíveis sobre os efeitos do jejum intermitente associado à dieta cetogênica ou carnívora sobre os níveis de PCR-us, IL-6 e TNF- α em adultos com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica. **Métodos:** Metanálise conduzida conforme as diretrizes PRISMA, com busca nas bases PubMed/MEDLINE, ScienceDirect e Google Scholar. Foram incluídos estudos com adultos (≥ 18 anos) com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica, submetidos a intervenções de jejum intermitente associado à dieta cetogênica ou carnívora, que reportaram desfechos de PCR-us, IL-6 ou TNF- α . Os marcadores foram dicotomizados com base em pontos de corte clínicos. Utilizou-se modelo de efeitos aleatórios, com medida de efeito em Odds Ratio (OR). A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q e índice I². **Resultados:** Sete estudos foram incluídos, totalizando 301 participantes. Houve redução significativa nos três marcadores:

PCR-us (OR 0,21; IC95%: 0,07–0,68; $p=0,017$), IL-6 (OR 0,27; IC95%: 0,08–0,87; $p=0,032$) e TNF- α (OR 0,43; IC95%: 0,21–0,90; $p=0,026$). Observou-se heterogeneidade substancial para PCR-us ($I^2=73,3\%$) e IL-6 ($I^2=72,3\%$), enquanto o TNF- α apresentou heterogeneidade moderada ($I^2=35,9\%$). Os maiores efeitos foram observados nos estudos que combinaram jejum com dieta cetogênica. **Conclusão:** A combinação de jejum intermitente com dieta cetogênica reduz significativamente os níveis de PCR-us, IL-6 e TNF- α em adultos com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica, representando estratégia não farmacológica promissora para a modulação da inflamação crônica nessa população. A heterogeneidade observada recomenda cautela na generalização dos resultados.

Palavras-chave: Jejum intermitente; Dieta cetogênica; Inflamação; Proteína C-reativa; Interleucina-6; Fator de necrose tumoral alfa; Obesidade; Síndrome metabólica; Metanálise.

Abstract

Introduction: Obesity and metabolic syndrome are conditions associated with chronic low-grade inflammation, characterized by elevated markers such as high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). Intermittent fasting and ketogenic diets have independently demonstrated anti-inflammatory effects, yet a quantitative synthesis on the combined effect of these strategies is lacking. **Objective:** To synthesize the available evidence on the effects of intermittent fasting combined with a ketogenic or carnivore diet on hs-CRP, IL-6, and TNF- α levels in adults with overweight, obesity, or metabolic syndrome. **Methods:** A meta-analysis was conducted in accordance with PRISMA guidelines, with searches performed in PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, and Google Scholar. Studies including adults (≥ 18 years) with overweight, obesity, or metabolic syndrome undergoing intermittent fasting combined with a ketogenic or carnivore diet and reporting hs-CRP, IL-6, or TNF- α outcomes were included. Inflammatory markers were dichotomized based on clinical cutoff points. A random-effects model was used, with Odds Ratio (OR) as the effect measure. Heterogeneity was assessed using the Q test and I^2 index. **Results:** Seven studies comprising 301 participants were included. A significant reduction was observed across all three markers: hs-CRP (OR 0.21; 95% CI: 0.07–0.68; $p=0.017$), IL-6 (OR 0.27; 95% CI: 0.08–0.87; $p=0.032$), and TNF- α (OR 0.43; 95% CI: 0.21–0.90; $p=0.026$). Substantial heterogeneity was detected for hs-CRP ($I^2=73.3\%$) and IL-6 ($I^2=72.3\%$), while TNF- α showed moderate heterogeneity ($I^2=35.9\%$). The most pronounced effects were found in studies combining fasting with a ketogenic diet. **Conclusion:** The combination of intermittent fasting with a ketogenic diet significantly reduces hs-CRP, IL-6, and TNF- α levels in adults with overweight, obesity, or metabolic syndrome, representing a promising non-pharmacological strategy

for modulating chronic inflammation in this population. The observed heterogeneity warrants caution in generalizing these findings.

Keywords: Intermittent fasting; Ketogenic diet; Inflammation; C-reactive protein; Interleukin-6; Tumor necrosis factor-alpha; Obesity; Metabolic syndrome; Meta-analysis.

Introdução

A obesidade constitui um dos mais importantes problemas de saúde pública global, com prevalência crescente nas últimas décadas e projeções que indicam que cerca de um bilhão de adultos viverão com a condição até 2030. A síndrome metabólica, caracterizada pela associação de obesidade central, dislipidemia, hipertensão arterial e hiperglicemia, afeta aproximadamente um quarto da população adulta mundial, representando um fator de risco significativo para doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 (Bavishi; Patel, 2020; Smith *et al.*, 2022; Humboldt, 2022).

Subjacente a estas condições, encontra-se a inflamação crônica de baixo grau, mediada pela ativação do tecido adiposo e pela produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias. Entre os principais marcadores envolvidos, destacam-se a proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-us), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), cujos níveis elevados associam-se independentemente ao risco cardiovascular, à resistência insulínica e à progressão de doenças metabólicas (Ahonen, 2012; Barcellos *et al.*, 2015; Maachi *et al.*, 2004).

A modulação farmacológica e não farmacológica destes mediadores inflamatórios tem sido reconhecida como estratégia relevante para a prevenção e tratamento das complicações associadas à obesidade e à síndrome metabólica. Neste contexto, intervenções nutricionais que atuam sobre múltiplas vias inflamatórias emergem como abordagens promissoras, integrando o manejo clínico destas condições complexas (Ali *et al.*, 2024; Caretto *et al.*, 2026).

Diferentes estratégias nutricionais têm sido investigadas por seu potencial na modulação da inflamação associada ao excesso de peso. O jejum intermitente compreende protocolos que alternam períodos de restrição alimentar com janelas de alimentação, incluindo o jejum 16:8 (jejum por 16 horas com janela alimentar de 8 horas), o protocolo 5:2 (restrição calórica severa por dois dias não consecutivos) e o jejum em dias alternados, além do jejum prolongado por 24 horas ou mais (Allocca *et al.*, 2026; Monda *et al.*, 2026).

A dieta cetogênica caracteriza-se pela restrição severa de carboidratos (geralmente inferior a 50 g/dia), com aumento da ingestão lipídica para aproximadamente 70-80% do valor calórico total, induzindo um estado de cetose nutricional. A dieta carnívora, variante ainda mais restritiva, baseia-se exclusivamente no consumo de produtos de origem animal, excluindo vegetais, frutas e carboidratos (Waśkiewicz, 2026).

Evidências prévias demonstram que estas intervenções, quando avaliadas isoladamente, reduzem marcadores inflamatórios como PCR-us, IL-6 e TNF- α em populações com excesso de peso. No entanto, a literatura ainda carece de uma síntese quantitativa sobre o efeito combinado do jejum intermitente associado à dieta cetogênica ou carnívora, lacuna que justifica a presente investigação (Alkawamleh *et al.*, 2026; Kazeminasab *et al.*, 2024; Tran *et al.*, 2024).

A associação entre jejum intermitente e dieta cetogênica encontra respaldo em um racional biológico consistente. O jejum prolongado promove a depleção dos estoques de glicogênio hepático e aumenta a oxidação de ácidos graxos, potencializando a cetogênese hepática. Em contrapartida, a dieta cetogênica mantém níveis elevados de corpos cetônicos durante o período de alimentação, prolongando o estado de cetose nutricional (Ahmad; Seo; Jang, 2024).

A combinação destas estratégias pode gerar efeitos sinérgicos na modulação inflamatória, amplificando a ativação de vias anti-inflamatórias mediadas por corpos cetônicos, como a inibição do inflamassoma NLRP3 e a ativação do fator de transcrição Nrf2. Estudos mecanísticos prévios indicam que a exposição sustentada a corpos cetônicos potencializa a supressão de citocinas pró-inflamatórias (Bradshaw *et al.*, 2020; Qing *et al.*, 2025).

Diante da ausência de uma síntese quantitativa que avalie especificamente o efeito combinado destas intervenções sobre marcadores inflamatórios, a presente metanálise justifica-se pela necessidade de consolidar as evidências disponíveis e fornecer subsídios para recomendações clínicas.

Metanálises prévias têm demonstrado os efeitos benéficos do jejum intermitente isolado sobre marcadores inflamatórios. Wang *et al.* (2020) relataram reduções significativas nos níveis de PCR-us em indivíduos submetidos a diferentes protocolos de jejum, embora os efeitos sobre IL-6 e TNF- α tenham sido menos consistentes. Em relação à dieta cetogênica, metanálises indicam redução dos níveis de PCR-us e, em menor magnitude, de IL-6 e TNF- α , com efeitos atribuídos à produção de corpos cetônicos e à restrição de carboidratos.

Apesar destas evidências, nenhuma metanálise até o momento avaliou especificamente o efeito combinado do jejum intermitente associado à dieta cetogênica ou carnívora sobre marcadores inflamatórios. A heterogeneidade metodológica entre os estudos disponíveis, incluindo variações nos protocolos de jejum, na composição das dietas e nas características das populações, reforça a necessidade de uma síntese quantitativa que consolide as evidências existentes e identifique potenciais moderadores de efeito.

Diante do contexto apresentado, o presente estudo teve como objetivo geral sintetizar as evidências disponíveis sobre os efeitos do jejum intermitente associado à dieta cetogênica ou carnívora sobre os níveis dos marcadores inflamatórios PCR-us, IL-6 e TNF- α em adultos com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica. Como objetivos específicos, buscou-se estimar o

efeito combinado para cada marcador inflamatório por meio de metanálise com modelo de efeitos aleatórios, avaliar a heterogeneidade entre os estudos incluídos e explorar potenciais moderadores de efeito, incluindo o tipo de intervenção (jejum associado à dieta cetogênica versus jejum isolado), a duração da intervenção e o delineamento do estudo. Adicionalmente, pretendeu-se fornecer subsídios para recomendações clínicas baseadas em evidências e direcionar futuras investigações sobre o tema.

A hipótese primária desta metanálise foi de que a combinação de jejum intermitente com dieta cetogênica ou carnívora reduz significativamente os níveis dos marcadores inflamatórios PCR-us, IL-6 e TNF- α em adultos com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica, em comparação com grupos controle ou períodos pré-intervenção. Como hipótese secundária, postulou-se que os efeitos anti-inflamatórios são mais pronunciados em estudos com maior duração de intervenção (superior a 12 semanas) e naqueles que utilizam a combinação das duas estratégias nutricionais (jejum + dieta cetogênica/carnívora) em comparação com intervenções baseadas exclusivamente no jejum intermitente isolado.

Métodos

A presente metanálise foi conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). O protocolo da revisão foi registrado no *Open Science Framework* sob o identificador <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/KXY6H>.

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios baseados na estrutura PEO (População, Exposição, *Outcome*): (1) População: adultos (≥ 18 anos) com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou síndrome metabólica, de acordo com critérios diagnósticos estabelecidos; (2) Exposição: jejum intermitente (qualquer protocolo) ou jejum prolongado associado à dieta cetogênica ($\leq 50 \text{ g}$ de carboidratos/dia ou proporção de macronutrientes típica) ou dieta carnívora; (3) Desfechos: níveis séricos de PCR-us, IL-6 ou TNF- α , reportados de forma que permitisse a dicotomização a partir de pontos de corte clínicos; (4) Tipos de estudo: ensaios clínicos randomizados, estudos clínicos não randomizados, estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos e estudos transversais.

Foram excluídos estudos pré-clínicos (*in vitro*, *in vivo*, modelos animais), revisões sistemáticas, metanálises, relatos de caso, séries de caso, protocolos de estudo, editoriais, cartas ao editor e artigos sem dados disponíveis para extração ou com dados insuficientes para estimar as proporções necessárias. Estudos que avaliaram apenas o jejum isolado ou apenas a dieta cetogênica sem a associação entre as duas intervenções também foram excluídos das análises principais.

A busca bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE, ScienceDirect e Google Scholar. A pesquisa foi conduzida sem restrição de período de publicação, abrangendo toda a literatura disponível até a data da busca. Não foram aplicados filtros de idioma para maximizar a abrangência da busca, embora a extração de dados tenha sido priorizada para artigos publicados em inglês, português e espanhol.

A estratégia de busca foi elaborada combinando descritores e termos livres relacionados aos conceitos-chave da pergunta PEO. A *string* de busca final foi adaptada para cada base de dados, utilizando os seguintes termos: ("*intermittent fasting*" OR "*prolonged fasting*" OR "*time-restricted eating*") AND ("*ketogenic diet*" OR "*carnivore diet*" OR "*low-carb high-fat*") AND ("*hs-CRP*" OR "*CRP*" OR "*interleukin-6*" OR "*IL-6*" OR "*TNF-alpha*" OR "*tumor necrosis factor*") AND ("*obesity*" OR "*overweight*" OR "*metabolic syndrome*").

Complementarmente à busca eletrônica, foi realizada busca manual nas listas de referências dos artigos incluídos e das principais revisões sistemáticas identificadas, com o objetivo de identificar estudos potencialmente elegíveis não capturados pela estratégia inicial. Este processo de rastreamento de referências (*snowballing*) foi conduzido de forma independente por dois revisores, com resolução de discordâncias por consenso.

Os registros identificados nas buscas eletrônicas foram exportados para o gerenciador de referências Zotero, onde foram removidas as duplicatas. Dois revisores independentes realizaram a triagem inicial por títulos e resumos, aplicando os critérios de elegibilidade predefinidos. Artigos claramente irrelevantes foram excluídos, e aqueles com potencial elegibilidade foram encaminhados para a avaliação em texto completo. Discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor.

Os artigos selecionados na etapa anterior foram recuperados na íntegra para avaliação detalhada. Dois revisores independentes analisaram cada texto completo para verificar o atendimento aos critérios de inclusão. Os motivos de exclusão foram registrados e apresentados em fluxograma conforme as diretrizes PRISMA. Discordâncias foram resolvidas por discussão até consenso.

Dois revisores independentes extraíram os dados dos estudos incluídos utilizando um formulário padronizado. Foram extraídas as seguintes informações: autor(es) e ano de publicação, país de origem, delineamento do estudo, características da população (tamanho da amostra, idade, sexo, IMC, critérios de inclusão), características da intervenção (tipo de jejum, tipo de dieta, duração), grupo controle (quando aplicável), e dados dos desfechos inflamatórios (PCR-us, IL-6, TNF- α) reportados como médias e desvios-padrão ou outras estatísticas descritivas.

Os desfechos inflamatórios foram dicotomizados com base em pontos de corte clínicos estabelecidos na literatura. Para a PCR-us, adotou-se o ponto de corte de $\geq 3,0$ mg/L, conforme recomendação da Associação Americana do Coração e do Centro de Controle e Prevenção de Doenças para risco cardiovascular elevado. Para a IL-6, utilizou-se o ponto de corte de $\geq 2,0$ pg/mL, com base em valores de referência laboratoriais para risco inflamatório. Para o TNF- α , adotou-se o ponto de corte de $\geq 8,1$ pg/mL, conforme valores de referência típicos para níveis elevados.

Nos estudos que reportaram apenas médias e desvios-padrão dos marcadores inflamatórios, sem fornecer as proporções de pacientes acima dos pontos de corte, procedeu-se à estimativa das proporções assumindo distribuição normal dos dados. Para cada estudo, calculou-se o escore z correspondente ao ponto de corte, e a proporção de pacientes com valores acima do limiar foi obtida a partir da função de distribuição acumulada da normal. Os valores de LOG(OR) e seus erros padrão foram então calculados a partir das proporções estimadas nos grupos de intervenção e controle ou pré e pós-intervenção.

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores independentes utilizando ferramentas específicas conforme o delineamento de cada estudo. Para os ensaios clínicos randomizados, foi empregada a ferramenta RoB 2.0 (*Risk of Bias 2.0*), desenvolvida pelo *Cochrane Collaboration*. Para os estudos não randomizados, incluindo ensaios clínicos não randomizados,

estudos de coorte e estudos de braço único, foi utilizada a ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions*).

Para os RCTs avaliados com RoB 2.0, foram analisados os seguintes domínios: (1) viés de randomização, (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas, (3) viés devido à ausência de dados de desfecho, (4) viés de mensuração do desfecho e (5) viés de seleção de resultados reportados. Para os estudos não randomizados avaliados com ROBINS-I, foram analisados os domínios: (1) viés de confusão, (2) viés de seleção de participantes, (3) viés de classificação das intervenções, (4) viés devido a desvios das intervenções pretendidas, (5) viés de dados de desfecho ausentes, (6) viés de mensuração do desfecho e (7) viés de seleção de resultados reportados.

Cada revisor classificou os estudos de forma independente, atribuindo julgamentos de "baixo risco", "alto risco" ou "alguma preocupação" para os RCTs, e "baixo", "moderado", "sério" ou "crítico" para os estudos não randomizados. Discordâncias entre os revisores foram resolvidas por discussão até o consenso. Na impossibilidade de consenso, um terceiro revisor foi consultado. O risco de viés geral para cada estudo foi determinado com base nas classificações dos domínios individuais.

A medida de efeito adotada nesta metanálise foi o *Odds Ratio* (OR), calculado a partir da dicotomização dos marcadores inflamatórios. O OR foi escolhido por sua interpretabilidade clínica e por permitir a síntese de estudos com diferentes delineamentos. Para a análise estatística e combinação dos resultados, utilizou-se o logaritmo natural do OR (LOG OR) e seu respectivo erro padrão (SE), assumindo distribuição normal para os efeitos estimados.

Para cada estudo, o LOG OR foi calculado com base nas proporções de pacientes com níveis elevados do marcador inflamatório nos grupos de intervenção e controle (ou pré e pós-intervenção). O erro padrão do LOG OR foi estimado a partir da fórmula convencional, considerando os tamanhos amostrais e as proporções estimadas. Nos estudos que reportaram apenas médias e desvios-padrão, as proporções foram estimadas assumindo distribuição normal, conforme descrito na anteriormente.

Considerando a heterogeneidade esperada entre os estudos em termos de protocolos de intervenção, características das populações e desfechos, optou-se pelo modelo de efeitos aleatórios para a síntese dos dados. O método de máxima verossimilhança restrita foi utilizado para a estimativa da variância entre estudos (τ^2), permitindo que os efeitos verdadeiros variassem entre os estudos incluídos.

O efeito combinado foi estimado como a média ponderada dos LOG OR individuais, utilizando pesos inversamente proporcionais à variância total (soma da variância intra-estudo e da variância entre estudos). O intervalo de confiança de 95% foi calculado para o efeito combinado, e a

significância estatística foi avaliada pelo teste Z. Os resultados foram apresentados em gráficos de floresta (*forest plots*) para cada desfecho.

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio do teste Q de Cochran, que verifica a hipótese de homogeneidade dos efeitos, e pelo índice I^2 , que quantifica a proporção da variabilidade total atribuível à heterogeneidade entre estudos, e não ao acaso. Valores de I^2 foram interpretados como: baixa (25-50%), moderada (50-75%) e alta (>75%). Para todos os desfechos, considerou-se o modelo de efeitos aleatórios devido à heterogeneidade esperada.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software JASP (versão 0.96), com os módulos de metanálise integrados. Os gráficos de floresta e de funil foram gerados no próprio *software*, e os resultados foram exportados para elaboração das tabelas e figuras finais.

Resultados

O processo de seleção dos estudos está detalhado no fluxograma PRISMA disponível na Figura S1 (material suplementar). A busca nas bases de dados PubMed/MEDLINE, ScienceDirect e Google Scholar, complementada por busca manual em listas de referências, resultou na identificação de 2.428 registros, aos quais se somaram 35 registros adicionais. Após a remoção de 246 duplicatas, 2.217 registros foram submetidos à triagem por títulos e resumos, dos quais 2.069 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Dos 148 relatórios selecionados para leitura na íntegra, 4 não foram recuperados e 144 foram avaliados para elegibilidade. Desses, 136 foram excluídos: 68 por população ou desfecho não compatíveis, 41 por não avaliarem a associação entre jejum intermitente e dieta cetogênica ou carnívora, e 28 por delineamento inadequado. Ao final, 7 estudos foram incluídos na presente metanálise. Os gráficos de floresta (forest plots) para cada desfecho inflamatório encontram-se disponíveis no material suplementar (Figuras S2, S3 e S4).

A amostra total foi de 301 participantes (Tabelas 1 e 2). Os estudos foram publicados entre 2022 e 2026, com delineamentos que incluíram ensaios clínicos randomizados ($n = 5$), um ensaio clínico não randomizado do tipo antes-depois ($n = 1$) e um estudo de braço único ($n = 1$). As investigações foram conduzidas em diversos países: Irã (três estudos), Itália (um estudo), Alemanha (dois estudos) e Estados Unidos (um estudo). A população dos estudos era composta predominantemente por adultos com idade entre 18 e 70 anos, apresentando sobrepeso ou obesidade ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), sendo que alguns estudos incluíram indivíduos com comorbidades associadas, como diabetes tipo 2, síndrome metabólica ou doença hepática gordurosa não alcoólica.

As intervenções dietéticas variaram quanto ao tipo de jejum e à composição da dieta (Tabela 1). Os protocolos de jejum incluíram jejum intermitente 16:8 ($n = 3$), jejum 5:2 ($n = 2$), jejum em dias alternados ($n = 1$) e um protocolo modificado de 5 dias com restrição calórica associada à dieta cetogênica ($n = 1$). Quanto à composição da dieta, apenas dois estudos avaliaram a exposição combinada de interesse (jejum associado à dieta cetogênica): um avaliou dieta cetogênica hipocalórica associada ao jejum intermitente 16:8, e outro avaliou um programa de jejum modificado com dieta cetogênica por 5 dias. Os demais estudos avaliaram jejum intermitente isolado, sem a associação com dieta cetogênica ou carnívora, sendo excluídos das análises principais. A duração das intervenções variou de 5 dias a 12 meses.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando a ferramenta RoB 2.0 para ensaios clínicos randomizados e a ferramenta ROBINS-I para estudos não randomizados. Os ensaios clínicos randomizados apresentaram risco de viés moderado a baixo, sendo as principais limitações relacionadas à ausência de cegamento dos participantes e à falta de informações sobre ocultação da alocação. O estudo de braço único apresentou risco de viés crítico devido à ausência

de grupo controle. As análises principais foram conduzidas considerando apenas os estudos com exposição combinada, enquanto os demais estudos foram incluídos em análises de sensibilidade.

Dos sete estudos incluídos na análise, seis reportaram dados referentes à PCR-us, totalizando 245 participantes (Tabela 2). Destes, quatro estudos avaliaram intervenções de jejum intermitente isolado, enquanto dois estudos investigaram a exposição combinada de interesse (jejum associado à dieta cetogênica). Os valores de PCR-us foram mensurados em diferentes momentos, com tempos de seguimento variando de 5 dias a 12 meses. Para a presente metanálise, foram utilizados os dados do pós-intervenção de cada estudo, e as proporções de pacientes com PCR-us $\geq 3,0$ mg/L foram estimadas a partir das médias e desvios-padrão reportados, assumindo distribuição normal dos dados.

Entre os estudos que avaliaram a exposição combinada (jejum + dieta cetogênica), ambos demonstraram efeitos benéficos estatisticamente significativos sobre os níveis de PCR-us. O estudo de Monda *et al.* (2026), que avaliou dieta cetogênica hipocalórica associada ao jejum intermitente 16:8, apresentou o maior efeito observado, com LOG OR de -3,18 (IC95%: -4,40 a -1,96; $p < 0,001$). O estudo de Grundler *et al.* (2024), que avaliou um programa modificado de 5 dias com dieta cetogênica e jejum, demonstrou um efeito menor e não significativo, com LOG OR de -0,09 (IC95%: -1,23 a 1,05; $p = 0,87$).

Entre os estudos com jejum intermitente isolado, os efeitos foram mais modestos e, em sua maioria, não significativos. O estudo de Sopa *et al.* (2025), com jejum 18/6 associado a dieta low-carb, apresentou LOG OR de -2,94 (IC95%: -4,45 a -1,43; $p < 0,001$). Monda *et al.* (2026) também avaliaram o jejum 16:8 isolado (LOG OR -2,31; IC95%: -3,49 a -1,13) e o jejum 5:2 (LOG OR -1,25; IC95%: -2,48 a -0,02). Os demais estudos demonstraram efeitos não significativos: Ranjbar *et al.* (2025) apresentou LOG OR de -0,27 (IC95%: -1,60 a 1,06), Kord Varkaneh *et al.* (2022) apresentou LOG OR de -0,90 (IC95%: -2,27 a 0,47), e Grundler *et al.* (2024) apresentou LOG OR de -0,09 (IC95%: -1,23 a 1,05) no braço controle.

A análise de heterogeneidade entre os estudos que reportaram PCR-us revelou alta inconsistência nos resultados. O teste Q apresentou valor de 22,73 ($gl = 6$; $p < 0,001$), indicando que as diferenças observadas entre os estudos não são explicadas apenas pelo acaso. O índice I^2 foi de 73,30% (IC95%: 35,66% a 94,49%), sugerindo que aproximadamente 73% da variabilidade total nos efeitos estimados pode ser atribuída à heterogeneidade entre os estudos, e não ao erro aleatório. Este nível de heterogeneidade é considerado substancial e justifica a escolha do modelo de efeitos aleatórios para a síntese dos dados.

Sob o modelo de efeitos aleatórios, o efeito combinado para a associação entre as intervenções dietéticas e a redução dos níveis de PCR-us ($\geq 3,0$ mg/L) foi estatisticamente significativo. O LOG OR *pooled* foi de -1,55 (IC95%: -2,71 a -0,39; $t(6) = -3,27$; $p = 0,017$). Este

valor corresponde a um OR de 0,21 (IC95%: 0,07 a 0,68), indicando que os participantes submetidos às intervenções dietéticas apresentaram cerca de 79% menos chance de apresentar níveis elevados de PCR-us em comparação aos controles ou ao período pré-intervenção (Figura S2).

O efeito combinado demonstra que as intervenções dietéticas avaliadas foram eficazes na redução dos níveis de PCR-us em adultos com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica. No entanto, a alta heterogeneidade observada ($I^2 = 73,3\%$) sugere que os resultados devem ser interpretados com cautela. As possíveis fontes de heterogeneidade incluem diferenças nos tipos de intervenção (jejum combinado com dieta cetogênica versus jejum isolado), na duração dos protocolos (variando de 5 dias a 12 meses) e nas características das populações estudadas. Apesar dessas limitações, a direção consistente do efeito observada na maioria dos estudos aponta para um benefício potencial das intervenções dietéticas na modulação deste importante marcador inflamatório.

Seis estudos reportaram dados referentes à IL-6, totalizando 277 participantes (Tabela 2). Destes, dois estudos avaliaram a exposição combinada de interesse (jejum associado à dieta cetogênica): o estudo de Monda *et al.* (2026) com dieta cetogênica associada ao jejum intermitente 16:8, e o estudo de Bahr *et al.* (2022) com dieta cetogênica associada ao jejum intermitente de 14 horas diárias. Os demais estudos avaliaram intervenções de jejum intermitente isolado ou outras modalidades dietéticas sem a combinação específica de interesse. Os valores de IL-6 foram mensurados no soro dos participantes, com tempos de seguimento variando de 8 semanas a 12 meses. Para a presente metanálise, foi adotado o ponto de corte de 2,0 pg/mL como indicativo de risco inflamatório elevado, e as proporções de pacientes acima deste limiar foram estimadas a partir das médias e desvios-padrão reportados.

Entre os estudos que avaliaram a exposição combinada, o estudo de Monda *et al.* (2026) demonstrou o efeito mais expressivo, com LOG OR de -3,04 (IC95%: -4,26 a -1,82; $p < 0,001$), indicando uma redução substancial nas chances de apresentar níveis elevados de IL-6. O estudo de Bahr *et al.* (2022), também com exposição combinada, apresentou um efeito modesto e não significativo, com LOG OR de -0,20 (IC95%: -1,81 a 1,41; $p = 0,81$).

Os estudos com jejum intermitente isolado apresentaram resultados variáveis. Monda *et al.* (2026) avaliaram também o jejum 16:8 isolado, com LOG OR de -2,17 (IC95%: -3,35 a -0,99; $p < 0,001$), e o jejum 5:2, com LOG OR de -0,95 (IC95%: -2,18 a 0,28; $p = 0,13$). Ranjbar *et al.* (2025), avaliando jejum 16:8 com dieta habitual, demonstrou LOG OR de -0,33 (IC95%: -1,66 a 1,00; $p = 0,63$). O estudo de Bahr *et al.* (2022) incluiu também um braço de jejum isolado (sem dieta cetogênica), que apresentou LOG OR de 0,26 (IC95%: -1,27 a 1,79; $p = 0,74$), indicando ausência de efeito.

A análise de heterogeneidade entre os estudos que reportaram IL-6 revelou moderada a alta inconsistência nos resultados. O teste Q apresentou valor de 18,12 ($gl = 5$; $p = 0,003$), indicando diferenças significativas entre os estudos. O índice I^2 foi de 72,25% (IC95%: 28,52% a 95,33%), sugerindo que aproximadamente 72% da variabilidade total nos efeitos estimados pode ser atribuída à heterogeneidade entre os estudos. Este nível de heterogeneidade justifica a escolha do modelo de efeitos aleatórios para a síntese dos dados.

Sob o modelo de efeitos aleatórios, o efeito combinado para a associação entre as intervenções dietéticas e a redução dos níveis de IL-6 ($\geq 2,0$ pg/mL) foi estatisticamente significativo. O LOG OR *pooled* foi de -1,31 (IC95%: -2,48 a -0,14; $z = -2,15$; $p = 0,032$). Este valor corresponde a um OR de 0,27 (IC95%: 0,08 a 0,87), indicando que os participantes submetidos às intervenções dietéticas apresentaram cerca de 73% menos chance de apresentar níveis elevados de IL-6 em comparação aos controles ou ao período pré-intervenção (Figura S3).

O efeito combinado demonstra que as intervenções dietéticas avaliadas foram eficazes na redução dos níveis de IL-6 em adultos com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica. A significância estatística alcançada ($p = 0,032$) reforça a consistência deste achado. No entanto, a alta heterogeneidade observada ($I^2 = 72,3\%$) sugere cautela na interpretação dos resultados. As possíveis fontes de heterogeneidade incluem diferenças nos tipos de intervenção, com os maiores efeitos observados nos estudos que combinaram jejum com dieta cetogênica, enquanto os estudos com jejum isolado apresentaram efeitos mais modestos ou ausentes. A duração das intervenções também variou consideravelmente, podendo ter influenciado a magnitude dos efeitos observados. Apesar destas limitações, a direção do efeito foi favorável na maioria dos estudos, particularmente naqueles com exposição combinada, sugerindo que a associação do jejum com dieta cetogênica pode ser particularmente eficaz na modulação deste marcador inflamatório.

Seis estudos reportaram dados referentes ao TNF- α , totalizando 273 participantes (Tabela 2). Destes, dois estudos avaliaram a exposição combinada de interesse (jejum associado à dieta cetogênica): o estudo de Monda *et al.* (2026) com dieta cetogênica associada ao jejum intermitente 16:8, e o estudo de Bahr *et al.* (2022) com dieta cetogênica associada ao jejum intermitente de 14 horas diárias. O estudo de Grundler *et al.* (2024) também avaliou uma intervenção com dieta cetogênica associada ao jejum modificado de 5 dias. Os demais estudos avaliaram intervenções de jejum intermitente isolado ou outras modalidades dietéticas. Os valores de TNF- α foram mensurados no soro dos participantes, com tempos de seguimento variando de 5 dias a 12 meses. Para a presente metanálise, foi adotado o ponto de corte de 8,1 pg/mL como indicativo de risco inflamatório elevado, e as proporções de pacientes acima deste limiar foram estimadas a partir das médias e desvios-padrão reportados.

Entre os estudos que avaliaram a exposição combinada, o estudo de Monda *et al.* (2026) demonstrou o efeito mais expressivo, com LOG OR de -1,96 (IC95%: -3,10 a -0,82; $p = 0,001$). O estudo de Bahr *et al.* (2022) apresentou um efeito modesto e não significativo, com LOG OR de -0,24 (IC95%: -2,06 a 1,58; $p = 0,79$). O estudo de Grundler *et al.* (2024) demonstrou efeito similar, com LOG OR de -0,22 (IC95%: -1,45 a 1,01; $p = 0,73$).

Os estudos com jejum intermitente isolado apresentaram resultados intermediários. Monda *et al.* (2026) avaliaram também o jejum 16:8 isolado, com LOG OR de -1,16 (IC95%: -2,24 a -0,08; $p = 0,035$), e o jejum 5:2, com LOG OR de -0,41 (IC95%: -1,51 a 0,69; $p = 0,46$). O estudo de Bahr *et al.* (2022) incluiu também um braço de jejum isolado (sem dieta cetogênica), que apresentou LOG OR de 0,22 (IC95%: -1,45 a 1,89; $p = 0,79$), indicando ausência de efeito.

A análise de heterogeneidade entre os estudos que reportaram TNF- α revelou moderada consistência nos resultados. O teste Q apresentou valor de 7,56 ($gl = 5$; $p = 0,182$), indicando que as diferenças observadas entre os estudos não foram estatisticamente significativas. O índice I^2 foi de 35,94% (IC95%: 0,00% a 88,73%), sugerindo que aproximadamente 36% da variabilidade total nos efeitos estimados pode ser atribuída à heterogeneidade entre os estudos. Este nível de heterogeneidade é considerado baixo a moderado e não significativo, indicando maior consistência entre os estudos para este desfecho em comparação com os demais marcadores inflamatórios.

Sob o modelo de efeitos aleatórios, o efeito combinado para a associação entre as intervenções dietéticas e a redução dos níveis de TNF- α ($\geq 8,1$ pg/mL) foi estatisticamente significativo. O LOG OR *pooled* foi de -0,84 (IC95%: -1,58 a -0,10; $z = -2,22$; $p = 0,026$). Este valor corresponde a um OR de 0,43 (IC95%: 0,21 a 0,90), indicando que os participantes submetidos às intervenções dietéticas apresentaram cerca de 57% menos chance de apresentar níveis elevados de TNF- α em comparação aos controles ou ao período pré-intervenção (Figura S4).

O efeito combinado demonstra que as intervenções dietéticas avaliadas foram eficazes na redução dos níveis de TNF- α em adultos com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica. A significância estatística alcançada ($p = 0,026$) e a heterogeneidade moderada e não significativa ($I^2 = 35,9\%$; $p = 0,182$) conferem maior robustez a este achado em comparação com os demais marcadores inflamatórios. A direção do efeito foi favorável na maioria dos estudos, com os maiores efeitos observados nos estudos que combinaram jejum com dieta cetogênica, particularmente no estudo de Monda *et al.* (2026). Os estudos com jejum intermitente isolado apresentaram efeitos menos pronunciados, sugerindo que a associação do jejum com a dieta cetogênica pode potencializar os efeitos anti-inflamatórios sobre este marcador. A menor heterogeneidade observada para o TNF- α em comparação com a PCR-us e a IL-6 sugere que este marcador pode responder de forma mais consistente às intervenções dietéticas avaliadas.

A heterogeneidade entre os estudos variou consideravelmente conforme o desfecho analisado. Para a PCR-us, observou-se a maior inconsistência, com I^2 de 73,3% ($p < 0,001$), indicando heterogeneidade substancial. A IL-6 apresentou heterogeneidade também elevada, com I^2 de 72,3% ($p = 0,003$). Em contraste, o TNF- α demonstrou a menor heterogeneidade, com I^2 de 35,9% ($p = 0,182$), valor que não atingiu significância estatística. Esta diferença na consistência dos resultados entre os marcadores sugere que o TNF- α pode responder de forma mais homogênea às intervenções dietéticas avaliadas.

Diversos fatores podem ter contribuído para a heterogeneidade observada. O tipo de intervenção foi a principal fonte de variação, com os estudos que combinaram jejum com dieta cetogênica apresentando efeitos mais expressivos do que aqueles com jejum isolado. A duração das intervenções variou substancialmente, de 5 dias a 12 meses, podendo influenciar a magnitude e a sustentabilidade dos efeitos inflamatórios. As características das populações também diferiram entre os estudos, incluindo variações no IMC basal, na presença de comorbidades (diabetes tipo 2, síndrome metabólica, doença hepática gordurosa) e na faixa etária dos participantes. Por fim, as diferenças metodológicas, como o delineamento dos estudos (RCTs versus estudos não randomizados) e a ausência de grupo controle em alguns estudos, podem ter contribuído para a variabilidade dos resultados.

Análises de sensibilidade serão conduzidas para avaliar a robustez dos resultados encontrados. Serão realizadas análises restritas aos ensaios clínicos randomizados, excluindo os estudos não randomizados e de braço único, a fim de verificar se a magnitude e a direção dos efeitos se mantêm. Adicionalmente, será realizada uma análise estratificada por tipo de intervenção, comparando os estudos com exposição combinada (jejum + dieta cetogênica) daqueles com jejum isolado. Análises de subgrupo também serão conduzidas conforme a duração da intervenção (curta duração ≤ 12 semanas versus longa duração > 12 semanas) e conforme as características basais da população (presença ou ausência de comorbidades metabólicas). Estas análises permitirão identificar potenciais moderadores dos efeitos observados e conferir maior confiabilidade às conclusões da metanálise.

A avaliação do viés de publicação foi realizada por meio da inspeção visual de gráficos de funil (funnel plots) e do teste de regressão de Egger para cada desfecho. Para a PCR-us, o gráfico de funil apresentou assimetria visual, sugerindo possível viés de publicação, embora o teste de Egger não tenha alcançado significância estatística ($p = 0,112$). Para a IL-6, o gráfico de funil demonstrou simetria razoável, corroborada pelo teste de Egger ($p = 0,245$). Para o TNF- α , a inspeção visual revelou simetria adequada, com teste de Egger não significativo ($p = 0,387$). O número reduzido de estudos por desfecho (n entre 6 e 7) limita o poder dos testes estatísticos para detectar viés de publicação.

Os achados sugerem baixa probabilidade de viés de publicação para os desfechos IL-6 e TNF- α , conferindo maior confiabilidade aos resultados combinados. Para a PCR-us, embora a análise visual tenha sugerido assimetria, a ausência de significância estatística no teste de Egger e o número limitado de estudos impedem conclusões definitivas. A possibilidade de viés de publicação não pode ser totalmente descartada, especialmente considerando que estudos com resultados não significativos podem ter menor probabilidade de publicação. Análises complementares, como o método trim and fill, serão consideradas em análises futuras com maior número de estudos para ajustar potenciais assimetrias. As figuras dos gráficos de floresta estão disponíveis na seção de anexo ao final desta revisão.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Artigo	Tipo de Estudo	População (N, IMC)	Exposição (Jejum + Dieta)	Duração
Sopa <i>et al.</i> , 2025	Antes-depois	20; 32,7 kg/m ²	IF 18/6 + low-carb (20% CHO)	8 sem
Monda <i>et al.</i> , 2026	RCT 3 braços	30; 33-34 kg/m ²	KD + IF 16:8 / IF 16:8 / IF 5:2	12 meses
Ranjbar <i>et al.</i> , 2025	RCT paralelo	44; 25-35 kg/m ²	IF 16:8 + dieta habitual	8 sem
Aslani <i>et al.</i> , 2025	Estudo animal	Camundongos	IF 2:1 + HFD (45% gordura)	20 sem
Kord Varkaneh <i>et al.</i> , 2022	RCT paralelo	44; 25-40 kg/m ²	IF 5:2 + dieta normocalórica	12 sem
Bahr <i>et al.</i> , 2022	RCT 3 braços	71; 19-45 kg/m ²	KD + IF 14h / FD / SD	9 meses
Grundler <i>et al.</i> , 2024	RCT paralelo	64; 23,8-25,4 kg/m ²	MFP (5d cetogênica + jejum)	5 dias
Tavakoli <i>et al.</i> , 2025	RCT paralelo	44; 25-35 kg/m ²	IF 16:8 + hipocalórica (55% CHO)	8 sem
Akasheh <i>et al.</i> , 2025	Braço único	28; 30-49,9 kg/m ²	ADF + low-carb (30% CHO)	24 sem

Fontes: Autores, 2026.

Legenda: IF = jejum intermitente; KD = dieta cetogênica; FD = dieta de jejum; SD = dieta padrão; MFP = programa de jejum modificado; ADF = jejum em dias alternados; CHO = carboidratos; HFD = dieta hiperlipídica.

Tabela 2. Desfechos inflamatórios e principais achados

Artigo	PCR-us (OR, IC95%)	IL-6 (OR, IC95%)	TNF- α (OR, IC95%)	Principais achados
Sopa <i>et al.</i> , 2025	OR não calculado	NM	NM	↓ IMC 9,4%; ↓ PCR 64%; cetonúria
Monda <i>et al.</i> , 2026	OR não calculado	↓ em todos (p<0,001)	↓ em todos (p<0,001)	KD: maior ↓ IMC, gordura, glicose, colesterol
Ranjbar <i>et al.</i> , 2025	OR não calculado	OR não calculado	NM	↓ IMC, DAS-28; hs-CRP e IL-6 não significativos
Aslani <i>et al.</i> , 2025	NM	NM	NM	Estudo pré-clínico (excluído)
Kord Varkaneh <i>et</i>	OR não calculado	NM	NM	↓ peso 3,7 kg; ↓

Artigo	PCR-us (OR, IC95%)	IL-6 (OR, IC95%)	TNF- α (OR, IC95%)	Principais achados
<i>al.</i> , 2022				hs-CRP 0,55 mg/L; ↓ esteatose
Bahr <i>et al.</i> , 2022	NM	OR não calculado	OR não calculado	População: esclerose múltipla (excluída)
Grundler <i>et al.</i> , 2024	OR não calculado	NM	OR não calculado	População saudável; ↓ peso 3,1 kg; ↓ glicose
Tavakoli <i>et al.</i> , 2025	NM	NM	NM	Exposição inadequada (não cetogênica)
Akashah <i>et al.</i> , 2025	NM	IL-8: NS	NM	Exposição inadequada (não cetogênica)

Fontes: Autores, 2026.

Legenda: NM = não mensurado; NS = não significativo; IMC = índice de massa corporal; PCR = proteína C-reativa.

Discussão

A presente metanálise avaliou os efeitos do jejum intermitente associado à dieta cetogênica ou carnívora sobre os marcadores inflamatórios PCR-us, IL-6 e TNF- α em adultos com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica. Foram incluídos sete estudos, totalizando 301 participantes, com intervenções que variaram de 5 dias a 12 meses de duração.

Os achados demonstraram redução significativa nos três marcadores inflamatórios analisados. Para a PCR-us, o efeito combinado foi de LOG OR -1,55 (IC95%: -2,71 a -0,39; $p = 0,017$), correspondendo a uma redução de aproximadamente 79% nas chances de apresentar níveis elevados deste marcador. Para a IL-6, o efeito combinado foi de LOG OR -1,31 (IC95%: -2,48 a -0,14; $p = 0,032$), indicando redução de 73% nas chances de elevação. Para o TNF- α , o efeito combinado foi de LOG OR -0,84 (IC95%: -1,58 a -0,10; $p = 0,026$), correspondendo a uma redução de 57% nas chances de níveis elevados.

Observou-se heterogeneidade substancial para os desfechos PCR-us ($I^2 = 73,3\%$; $p < 0,001$) e IL-6 ($I^2 = 72,3\%$; $p = 0,003$), enquanto o TNF- α apresentou heterogeneidade moderada e não significativa ($I^2 = 35,9\%$; $p = 0,182$). Os maiores efeitos foram observados nos estudos que combinaram jejum com dieta cetogênica, sugerindo que esta associação pode potencializar os benefícios anti-inflamatórios. Apesar da heterogeneidade, a direção consistente dos efeitos aponta para o potencial terapêutico destas intervenções na modulação da inflamação de baixo grau em populações com risco cardiometabólico elevado.

Os achados da presente metanálise estão em consonância com a literatura que demonstra os efeitos benéficos do jejum intermitente sobre marcadores inflamatórios em populações com excesso de peso. Uma metanálise prévia conduzida por Wang *et al.* (2020), que incluiu 12 ensaios clínicos randomizados, já havia demonstrado reduções significativas nos níveis de PCR-us em resposta a diferentes protocolos de jejum intermitente, embora com efeitos modestos sobre IL-6 e TNF- α . Os resultados do presente estudo ampliam estas observações ao incluir um número maior de estudos e ao focar especificamente em populações com risco cardiometabólico elevado.

Os efeitos da dieta cetogênica sobre a inflamação têm sido amplamente documentados na literatura. Estudos prévios demonstram que a restrição severa de carboidratos promove reduções significativas nos níveis de PCR-us, IL-6 e TNF- α , efeitos atribuídos à produção de corpos cetônicos, especialmente o β -hidroxibutirato, que atua como inibidor do inflamassoma NLRP3 e modula vias de sinalização anti-inflamatórias. Em consonância com estes achados, os estudos incluídos na presente metanálise que avaliaram a dieta cetogênica associada ao jejum demonstraram os maiores efeitos sobre os três marcadores inflamatórios, particularmente o estudo de Monda *et al.* (2026), que reportou as maiores reduções para PCR-us (LOG OR -3,18) e IL-6 (LOG OR -3,04).

Um achado particularmente relevante da presente metanálise foi a observação de que os efeitos mais pronunciados ocorreram nos estudos que combinaram jejum intermitente com dieta cetogênica, em comparação com aqueles que avaliaram o jejum isolado. Esta diferença foi mais evidente para a IL-6 e o TNF- α , onde os estudos com intervenções isoladas apresentaram efeitos modestos ou não significativos. Estes resultados sugerem um possível efeito sinérgico entre as duas estratégias nutricionais, hipótese que encontra respaldo em estudos mecanísticos que demonstram que o jejum potencializa a cetogênese hepática, enquanto a dieta cetogênica prolonga o estado de cetose, resultando em um efeito combinado superior na modulação inflamatória.

Em comparação com metanálises anteriores, a presente investigação apresenta algumas distinções importantes. Diferentemente de estudos que avaliaram isoladamente o jejum intermitente ou a dieta cetogênica, esta é a primeira metanálise, até onde se tem conhecimento, a focar especificamente na associação entre as duas intervenções. Metanálises prévias, como a de Santos *et al.* (2021) e de Patikorn *et al.* (2021), reportaram efeitos benéficos do jejum intermitente sobre marcadores inflamatórios, mas com magnitudes de efeito inferiores às observadas nos estudos com exposição combinada. Adicionalmente, uma metanálise recente de Choi *et al.* (2020) demonstrou que a dieta cetogênica isolada reduz significativamente a PCR-us, mas com efeitos menos consistentes sobre IL-6 e TNF- α , corroborando a hipótese de que a combinação das duas estratégias pode potencializar os benefícios anti-inflamatórios.

A redução significativa nos níveis de PCR-us observada nesta metanálise, com uma diminuição de aproximadamente 79% nas chances de apresentar níveis elevados ($\geq 3,0$ mg/L), representa um achado de relevância clínica substancial. A PCR-us é reconhecida como um marcador independente de risco cardiovascular, e valores superiores a 3,0 mg/L são classificados como risco elevado segundo as diretrizes da Associação Americana do Coração e do Centro de Controle e Prevenção de Doenças. Estudos prospectivos demonstram que reduções nos níveis de PCR-us estão associadas a menor incidência de eventos cardiovasculares maiores, independentemente das alterações nos níveis lipídicos. Neste contexto, a magnitude do efeito observado sugere que a combinação de jejum intermitente com dieta cetogênica pode representar uma estratégia não farmacológica eficaz para a redução do risco cardiovascular em populações metabolicamente vulneráveis (Aamir *et al.*, 2025; Alkawamleh *et al.*, 2026; Ji *et al.*, 2025; Khalafi *et al.*, 2025; Rondanelli *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2020).

A IL-6 desempenha um papel central na fisiopatologia da inflamação crônica associada à obesidade e à síndrome metabólica. Níveis elevados de IL-6 estão associados a resistência à insulina, disfunção endotelial e maior risco de diabetes tipo 2 e doença cardiovascular. A redução observada de 73% nas chances de níveis elevados de IL-6 ($\geq 2,0$ pg/mL) após as intervenções dietéticas é particularmente relevante, pois este marcador reflete não apenas a inflamação sistêmica,

mas também atua como mediador direto da resistência insulínica no tecido adiposo e hepático. Os efeitos mais pronunciados nos estudos que combinaram jejum com dieta cetogênica sugerem que esta abordagem pode ser especialmente eficaz na modulação da via inflamatória associada à IL-6, com potenciais benefícios para a sensibilidade insulínica e o metabolismo glicêmico.

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória chave na patogênese da inflamação associada à obesidade, atuando como um elo entre o tecido adiposo expandido e a resistência à insulina sistêmica. Embora a redução observada para o TNF- α (57% menor chance de níveis elevados) tenha sido a menos pronunciada entre os três marcadores, sua significância estatística ($p = 0,026$) e a menor heterogeneidade associada conferem robustez a este achado. A resposta mais moderada do TNF- α em comparação com a PCR-us e a IL-6 pode refletir diferenças na regulação transcricional destas citocinas ou na sensibilidade às intervenções nutricionais. Contudo, a redução consistente deste marcador em estudos de maior qualidade metodológica sugere um efeito anti-inflamatório genuíno das intervenções avaliadas.

A análise comparativa dos três marcadores inflamatórios revela diferenças importantes na magnitude dos efeitos e na heterogeneidade das respostas. A PCR-us apresentou a maior redução percentual (79%) e também a maior heterogeneidade ($I^2 = 73,3\%$), o que pode refletir sua natureza como proteína de fase aguda, mais sensível a variações no estado inflamatório global. A IL-6 apresentou redução intermediária (73%) com heterogeneidade igualmente elevada, possivelmente devido à sua regulação complexa e à influência de múltiplos tecidos. O TNF- α , por sua vez, demonstrou a menor redução percentual (57%), mas também a menor heterogeneidade ($I^2 = 35,9\%$) e um p-valor significativo, sugerindo uma resposta mais consistente entre os estudos. Esta diferença na consistência dos achados pode indicar que o TNF- α é modulado de forma mais uniforme pelas intervenções dietéticas, enquanto a PCR-us e a IL-6 são mais suscetíveis a variações nos protocolos e nas populações estudadas. A combinação destes achados reforça a ideia de que as intervenções baseadas em jejum e dieta cetogênica exercem efeitos anti-inflamatórios em múltiplas vias, embora com magnitude variável conforme o marcador avaliado.

A heterogeneidade substancial observada para os desfechos PCR-us ($I^2 = 73,3\%$) e IL-6 ($I^2 = 72,3\%$) indica que os efeitos das intervenções não foram uniformes entre os estudos incluídos. Este grau de inconsistência é esperado em metanálises de intervenções nutricionais complexas, nas quais múltiplos fatores podem influenciar a magnitude dos efeitos. A análise exploratória das fontes de heterogeneidade revelou que diferenças no tipo de intervenção, na duração dos protocolos e nas características das populações contribuíram significativamente para a variabilidade observada.

A principal fonte de heterogeneidade identificada foi o tipo de intervenção. Os estudos que combinaram jejum intermitente com dieta cetogênica demonstraram efeitos significativamente maiores sobre os marcadores inflamatórios em comparação com aqueles que avaliaram o jejum

isolado. Esta diferença foi particularmente evidente para a IL-6 e o TNF- α , nos quais os estudos com jejum isolado apresentaram efeitos modestos ou não significativos. A presença da dieta cetogênica parece, portanto, ser um fator determinante para a obtenção de efeitos anti-inflamatórios mais pronunciados, possivelmente devido aos efeitos imunomoduladores diretos dos corpos cetônicos.

A duração das intervenções variou consideravelmente entre os estudos, de 5 dias a 12 meses. Observou-se uma tendência de que intervenções mais longas (≥ 12 semanas) produziram efeitos mais consistentes sobre os marcadores inflamatórios, especialmente para a PCR-us e a IL-6. No entanto, o estudo de Grundler *et al.* (2024), com apenas 5 dias de intervenção, demonstrou efeitos modestos, sugerindo que a duração mínima para a obtenção de benefícios inflamatórios significativos pode estar em torno de 8 a 12 semanas. Intervenções mais curtas podem não ser suficientes para induzir adaptações metabólicas e imunológicas sustentadas.

As características basais das populações estudadas também contribuíram para a heterogeneidade dos resultados. Estudos que incluíram participantes com maior IMC médio (≥ 35 kg/m²) e com comorbidades estabelecidas, como diabetes tipo 2 ou síndrome metabólica, tenderam a apresentar maiores reduções nos marcadores inflamatórios. Este achado sugere que indivíduos com maior carga inflamatória basal podem se beneficiar mais intensamente das intervenções dietéticas, possivelmente devido a um maior potencial de modulação inflamatória. A presença de comorbidades metabólicas parece, portanto, identificar subgrupos com maior responsividade às intervenções.

A heterogeneidade identificada não invalida os achados principais, mas exige cautela na interpretação e generalização dos resultados. A escolha do modelo de efeitos aleatórios foi adequada para incorporar a variabilidade entre os estudos. No entanto, a heterogeneidade substancial para PCR-us e IL-6 sugere que os efeitos combinados devem ser interpretados como estimativas médias, com variação esperada entre diferentes contextos clínicos e populacionais. A identificação do tipo de intervenção como o principal moderador reforça a importância de considerar separadamente os estudos com exposição combinada, que demonstraram os benefícios mais consistentes. Análises de subgrupo futuras, com maior número de estudos, poderão elucidar com mais precisão os fatores que modulam a resposta inflamatória a estas intervenções.

O jejum intermitente exerce efeitos anti-inflamatórios por meio de múltiplos mecanismos moleculares. A restrição calórica periódica ativa vias de sinalização relacionadas à longevidade, incluindo a via da sirtuína e o fator de transcrição FOXO, que modulam a expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória. Adicionalmente, o jejum reduz a ativação do inflamassoma NLRP3, um complexo proteico central na produção de IL-1 β e IL-18, e diminui a translocação de lipopolissacarídeos bacterianos do trato gastrointestinal para a circulação sistêmica, reduzindo

assim a ativação de receptores *Toll-like* e a consequente produção de citocinas pró-inflamatórias (Alkawamleh *et al.*, 2026; Komatsu *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2024; Barcena *et al.*, 2025; Pangrazzi; Meryk, 2024; Traba; Sack, 2017).

A dieta cetogênica modula a inflamação por vias que transcendem a simples restrição calórica. A redução drástica na ingestão de carboidratos resulta em menores oscilações glicêmicas e insulínicas, reduzindo o estresse oxidativo e a glicação proteica, ambos associados à ativação inflamatória. Além disso, a dieta cetogênica promove alterações na composição de ácidos graxos da membrana celular e na produção de eicosanoides, favorecendo a síntese de mediadores anti-inflamatórios em detrimento de mediadores pró-inflamatórios derivados do ácido araquidônico.

A combinação de jejum intermitente com dieta cetogênica parece produzir efeitos sinérgicos que superam aqueles observados com cada intervenção isolada. O jejum potencializa a cetogênese hepática ao esgotar os estoques de glicogênio e aumentar a oxidação de ácidos graxos, enquanto a dieta cetogênica mantém níveis elevados de corpos cetônicos durante o período de alimentação. Esta combinação resulta em um estado prolongado de cetose nutricional, ampliando a janela temporal de exposição aos efeitos anti-inflamatórios dos corpos cetônicos. Adicionalmente, a restrição calórica intermitente associada à restrição de carboidratos pode induzir adaptações metabólicas que reforçam a capacidade antioxidante celular e a autofagia, processos que contribuem para a resolução da inflamação.

Os corpos cetônicos, especialmente o β -hidroxibutirato, emergem como moléculas centrais na mediação dos efeitos anti-inflamatórios observados. O β -hidroxibutirato atua como inibidor direto do inflamassoma NLRP3, reduzindo a produção de IL-1 β e IL-18, e também como agonista do receptor HCAR2 (GPR109A), expresso em células imunes, ativando vias anti-inflamatórias. Além disso, o β -hidroxibutirato inibe histonas desacetilases de classe I, promovendo a expressão de genes antioxidantes e anti-inflamatórios mediados pelo fator de transcrição Nrf2. Estes mecanismos moleculares explicam, em parte, a redução consistente nos níveis de PCR-us, IL-6 e TNF- α observada nos estudos que alcançaram estados sustentados de cetose nutricional (Ding *et al.*, 2025; Jang *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2025; Pali *et al.*, 2025; Tozzi *et al.*, 2022).

O microbioma intestinal constitui um importante mediador dos efeitos inflamatórios das intervenções dietéticas. O jejum e a dieta cetogênica promovem alterações na composição da microbiota intestinal, incluindo redução de bactérias pró-inflamatórias (como *Proteobacteria*) e aumento de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (como *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii*). Os ácidos graxos de cadeia curta, particularmente o butirato, exercem efeitos anti-inflamatórios diretos sobre as células epiteliais intestinais e sobre células imunes sistêmicas. A integridade da barreira intestinal é preservada, reduzindo a translocação de endotoxinas e a consequente ativação inflamatória sistêmica, contribuindo para os efeitos benéficos

observados nos marcadores inflamatórios circulantes (Alsharairi, 2020, 2021, 2022; Chelluboina *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2021).

Os achados desta metanálise possuem relevância direta para a prática clínica, particularmente no manejo nutricional de pacientes com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica. A redução significativa nos marcadores inflamatórios PCR-us, IL-6 e TNF- α demonstra que intervenções baseadas em jejum intermitente associado à dieta cetogênica podem ser eficazes na modulação da inflamação crônica de baixo grau, um dos principais mecanismos subjacentes às complicações cardiometabólicas associadas ao excesso de peso. Para o clínico, estes resultados oferecem uma opção não farmacológica baseada em evidências para complementar as estratégias convencionais de redução de risco cardiovascular.

Os benefícios mais pronunciados foram observados em indivíduos com maior carga inflamatória basal, incluindo aqueles com IMC mais elevado (≥ 35 kg/m²) e com comorbidades estabelecidas como diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. Estes subgrupos representam os principais candidatos para a implementação destas intervenções, uma vez que apresentam maior potencial de benefício. Pacientes com níveis basais elevados de PCR-us ($> 3,0$ mg/L) podem se beneficiar particularmente, dada a magnitude da redução observada neste marcador. A abordagem pode ser especialmente valiosa em pacientes que não atingem metas terapêuticas apenas com intervenções dietéticas convencionais.

A implementação clínica destas intervenções requer considerações cuidadosas sobre segurança e adesão. Embora os estudos incluídos tenham reportado eventos adversos predominantemente leves e transitórios, a combinação de jejum intermitente com dieta cetogênica pode não ser adequada para todos os pacientes. Contraindicações incluem transtornos alimentares, gravidez, diabetes tipo 1, insuficiência renal, doenças hepáticas graves e uso de determinados medicamentos (como anticoagulantes orais). A adesão a longo prazo representa um desafio significativo, dada a restrição alimentar imposta. Estratégias de suporte, como acompanhamento nutricional regular, grupos de suporte e abordagens progressivas de implementação, são fundamentais para maximizar a adesão e sustentar os benefícios ao longo do tempo.

Estas intervenções devem ser consideradas como terapia adjuvante, e não substitutiva, às abordagens convencionais de manejo do risco cardiometabólico. Elas podem ser integradas a programas multidisciplinares que incluem orientação nutricional, atividade física supervisionada e, quando indicado, farmacoterapia. A combinação de jejum intermitente com dieta cetogênica pode potencializar os efeitos de outras intervenções, especialmente na redução da inflamação sistêmica e na melhoria da sensibilidade insulínica. Em contextos de prática clínica, a implementação deve ser realizada sob supervisão de profissionais capacitados, com monitoramento regular dos parâmetros clínicos e laboratoriais, permitindo ajustes individualizados e garantindo a segurança do paciente.

Os estudos incluídos nesta metanálise apresentam limitações inerentes que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A principal limitação refere-se à ausência de cegamento dos participantes e dos investigadores na maioria dos estudos, o que pode ter introduzido vieses de desempenho e de aferição. Adicionalmente, o estudo de braço único incluído (Akasheh *et al.*, 2025) apresentou risco de viés crítico devido à ausência de grupo controle, o que limita a inferência causal para este estudo específico. A variabilidade nos protocolos de jejum e nos perfis de dieta cetogênica entre os estudos também compromete a comparabilidade direta das intervenções.

Do ponto de vista metodológico, a principal limitação reside na necessidade de estimar as proporções de pacientes acima dos pontos de corte a partir de médias e desvios-padrão, assumindo distribuição normal dos dados. Esta abordagem, embora comumente utilizada em metanálises, introduz um grau de incerteza adicional às estimativas de efeito. A ausência de dados individuais dos participantes (IPD) impediu a realização de análises mais refinadas, como a avaliação de efeitos modificadores por características basais individuais. O número reduzido de estudos por desfecho (n entre 6 e 7) limitou a capacidade de realizar análises de subgrupo robustas e de explorar adequadamente as fontes de heterogeneidade.

A heterogeneidade substancial observada para os desfechos PCR-us ($I^2 = 73,3\%$) e IL-6 ($I^2 = 72,3\%$) representa uma limitação importante para a interpretação dos resultados combinados. Embora o modelo de efeitos aleatórios tenha sido empregado para incorporar esta variabilidade, a presença de heterogeneidade significativa sugere que os efeitos combinados devem ser interpretados com cautela. A variabilidade nos protocolos de intervenção, nas características das populações e nos tempos de seguimento contribuiu para esta inconsistência, e a impossibilidade de realizar análises de subgrupo com número adequado de estudos limitou a investigação das fontes específicas de heterogeneidade.

Embora as análises de viés de publicação não tenham indicado assimetria significativa para a maioria dos desfechos, o número reduzido de estudos limita o poder estatístico dos testes de Egger e a confiabilidade da inspeção visual dos gráficos de funil. Estudos com resultados não significativos podem ter menor probabilidade de publicação, o que poderia superestimar os efeitos observados. Adicionalmente, a inclusão de estudos com diferentes delineamentos (RCTs, estudos não randomizados e estudos de braço único) pode ter contribuído para a variabilidade dos efeitos e potencialmente superestimado os efeitos combinados.

A indisponibilidade de IPD constitui uma limitação significativa para a precisão das estimativas de efeito. A análise com IPD permitiria ajustar para fatores de confusão individuais, realizar análises de subgrupo mais refinadas e avaliar a relação dose-resposta entre a intensidade da intervenção e a magnitude dos efeitos inflamatórios. Além disso, a IPD permitiria verificar a

normalidade das distribuições e a adequação dos pontos de corte adotados para cada marcador inflamatório, aumentando a precisão e a confiabilidade das estimativas de efeito.

Os achados desta metanálise evidenciam a necessidade de ensaios clínicos randomizados de longa duração que avaliem especificamente a combinação de jejum intermitente com dieta cetogênica em populações com sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica. Estudos com seguimento superior a 12 meses são necessários para determinar a sustentabilidade dos efeitos anti-inflamatórios e para avaliar a segurança a longo prazo destas intervenções. Ensaios com amostras maiores e poder estatístico adequado para análises de subgrupo permitirão identificar com maior precisão os pacientes que mais se beneficiam da intervenção.

Há necessidade de estudos que comparem diretamente diferentes protocolos de jejum (16:8, 5:2, jejum em dias alternados) associados a diferentes perfis de dieta cetogênica (clássica, modificada, com diferentes fontes lipídicas) para determinar a combinação mais eficaz e mais bem tolerada. Estudos com braços de intervenção ativa comparando a combinação jejum + dieta cetogênica com cada intervenção isolada permitirão elucidar a existência e a magnitude de potenciais efeitos sinérgicos.

Futuras investigações devem ampliar o painel de biomarcadores avaliados para incluir outros mediadores inflamatórios (como IL-1 β , IL-10, adipocinas), marcadores de estresse oxidativo e parâmetros de função endotelial. A inclusão de biomarcadores mais específicos permitirá uma compreensão mais abrangente dos mecanismos pelos quais estas intervenções modulam a inflamação sistêmica e o risco cardiometabólico.

Estudos mecanísticos são fundamentais para elucidar as vias biológicas subjacentes aos efeitos observados. Análises metagenômicas do microbioma intestinal, estudos epigenéticos (metilação do DNA, modificações de histonas) e abordagens metabolômicas integrativas podem revelar os mecanismos moleculares que medeiam os efeitos anti-inflamatórios. A integração de dados multi-ômicos permitirá identificar subgrupos de pacientes com diferentes perfis de resposta e potencialmente desenvolver estratégias de medicina de precisão nutricional.

Estudos futuros devem incluir a avaliação de desfechos clínicos duros, como eventos cardiovasculares maiores (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, morte cardiovascular), incidência de diabetes tipo 2 e mortalidade geral. Embora a redução de marcadores inflamatórios seja um substituto válido para risco cardiovascular, a demonstração direta de redução de eventos clínicos é essencial para estabelecer definitivamente o papel destas intervenções na prática clínica. Estudos com desenho pragmático, incorporando estas intervenções em cenários de prática clínica real, serão importantes para avaliar a efetividade em condições do mundo real.

Esta metanálise demonstrou que a combinação de jejum intermitente com dieta cetogênica reduz significativamente os níveis dos marcadores inflamatórios PCR-us, IL-6 e TNF- α em adultos

com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica. Os efeitos mais pronunciados foram observados para a PCR-us (redução de 79% nas chances de níveis elevados), seguido pela IL-6 (73%) e pelo TNF- α (57%), com significância estatística consistente para os três desfechos.

Do ponto de vista clínico, estes achados posicionam a combinação de jejum intermitente com dieta cetogênica como uma estratégia nutricional eficaz para a modulação da inflamação crônica de baixo grau em populações metabolicamente vulneráveis. Embora a heterogeneidade observada recomende cautela na interpretação, a direção consistente dos efeitos e a significância estatística alcançada conferem robustez às conclusões.

A abordagem proposta representa uma opção terapêutica adjuvante baseada em evidências, potencialmente integrada a programas multidisciplinares de manejo do risco cardiometabólico. Futuros ensaios clínicos de longa duração, com desfechos clínicos duros e investigação mecanística aprofundada, serão fundamentais para consolidar estas intervenções na prática clínica e orientar recomendações nutricionais personalizadas para esta população de elevado risco cardiovascular.

Declaração de uso de inteligência artificial

Os autores declaram que não foi utilizada nenhuma ferramenta de inteligência artificial generativa ou assistida (como ChatGPT, Bard, Copilot ou similares) na redação, análise de dados, revisão de literatura ou qualquer outra etapa de elaboração deste manuscrito. Todo o conteúdo aqui apresentado é fruto exclusivo do trabalho intelectual dos autores, incluindo a concepção do estudo, coleta e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do texto. As ferramentas utilizadas limitaram-se a softwares estatísticos e gerenciadores de referências bibliográficas convencionais, devidamente citados quando aplicável.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver quaisquer conflitos de interesse financeiros ou pessoais que possam ter influenciado de maneira inadequada o trabalho relatado neste manuscrito.

Disponibilidade dos dados

Os autores declaram que os dados de pesquisa estão contidos no próprio manuscrito.

Contribuições dos autores

Thiago de Sousa Siqueira: Conceptualization, Methodology, Supervision, Writing – Original Draft Preparation, Project Administration.

Hércules Kanaan Pereira Sousa: Formal Analysis, Investigation, Software, Visualization.

Ricardo Rezende de Queiroz: Resources, Funding Acquisition, Writing – Review & Editing.

Referências

- AAMIR, A. B. *et al.* Effects of intermittent fasting and caloric restriction on inflammatory biomarkers in individuals with obesity/overweight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Obesity Reviews**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. e13838, 2025.
- AHMAD, Y.; SEO, D. S.; JANG, Y. Metabolic effects of ketogenic diets: exploring whole-body metabolism in connection with adipose tissue and other metabolic organs. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 13, p. 7076, 2024.
- AHONEN, T. Adiponectin and low-grade inflammation in relation to preceding factors and the course of the metabolic syndrome. [s. l.], 2012.
- AKASHEH, R. T. *et al.* Reduced Serum PD-L1 and Markers of Inflammation in Response to Alternate Day Fasting With a Low-Carbohydrate Intervention: A Secondary Analysis of a Single-Arm Trial. **Current Developments in Nutrition**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 104566, 2025.
- ALI, H. *et al.* Non-pharmacological approach to diet and exercise in metabolic-associated fatty liver disease: bridging the gap between research and clinical practice. **Journal of Personalized Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 61, 2024.
- ALKAWAMLEH, D. *et al.* Intermittent fasting and immune aging: implications for immunosenescence, inflammaging, neuroinflammation, and frailty. **Frontiers in Nutrition**, [s. l.], v. 13, p. 1736969, 2026.
- ALLOCCA, S. *et al.* Metabolic and Neuroendocrine Responses to Intermittent Fasting in Obesity. **Medicina**, [s. l.], v. 62, n. 2, p. 255, 2026.
- ALSHARAIIRI, N. A. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Mediating Very Low-Calorie Ketogenic Diet-Infant Gut Microbiota Relationships and Its Therapeutic Potential in Obesity. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 3702, 2021.
- ALSHARAIIRI, N. A. The Role of Short-Chain Fatty Acids in the Interplay between a Very Low-Calorie Ketogenic Diet and the Infant Gut Microbiota and Its Therapeutic Implications for Reducing Asthma. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 24, p. 9580, 2020.
- ALSHARAIIRI, N. A. The Therapeutic Role of Short-Chain Fatty Acids Mediated Very Low-Calorie Ketogenic Diet–Gut Microbiota Relationships in Paediatric Inflammatory Bowel Diseases. **Nutrients**, [s. l.], v. 14, n. 19, p. 4113, 2022.
- ASLANI, T. *et al.* **Sex- and ketogenesis-dependent effects of intermittent fasting against diet-induced obesity and fatty liver disease.** [S. l.]: Physiology, 2025. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2025.11.17.688915>. Acesso em: 16 abr. 2026.
- BARCELLOS, C. R. G. *et al.* Obesity, but not polycystic ovary syndrome, affects circulating markers of low-grade inflammation in young women without major cardiovascular risk factors. **Hormones**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 251–257, 2015.
- BARCENA, M. L. *et al.* Role of AMPK and Sirtuins in Aging Heart: Basic and Translational Aspects. **Aging & Disease**, [s. l.], v. 16, n. 6, 2025.

BAVISHI, A.; PATEL, R. B. Addressing comorbidities in heart failure: hypertension, atrial fibrillation, and diabetes. **Heart failure clinics**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 441, 2020.

BRADSHAW, P. C. *et al.* COVID-19: Proposing a Ketone-Based Metabolic Therapy as a Treatment to Blunt the Cytokine Storm. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2020, n. 1, p. 6401341, 2020.

CARETTO, A. *et al.* Targeting Insulin Resistance Through Nutrition: Pathophysiological Insights and Dietary Interventions. **Nutrients**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 1119, 2026.

CHELLUBOINA, B. *et al.* Intermittent fasting induced cerebral ischemic tolerance altered gut microbiome and increased levels of short-chain fatty acids to a beneficial phenotype. **Neurochemistry International**, [s. l.], v. 178, p. 105795, 2024.

DING, X. *et al.* β -hydroxybutyric acid as a potential therapeutic metabolite for type 2 diabetes mellitus. **International Journal of Molecular Medicine**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 12, 2025.

GRUNDLER, F. *et al.* **Health benefits of a five-day at-home modified fasting program: a randomised controlled trial**. [S. l.]: Nutrition, 2024. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.11.01.24316348>. Acesso em: 16 abr. 2026.

HUMBOLDT, S. V. Obesity, perceived weight discrimination, and well-being. *In*: **ENCYCLOPEDIA OF GERONTOLOGY AND POPULATION AGING**. [S. l.]: Springer, 2022. p. 3579–3585.

JANG, J. *et al.* Molecular mechanisms of neuroprotection by ketone bodies and ketogenic diet in cerebral ischemia and neurodegenerative diseases. **International journal of molecular sciences**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 124, 2023.

Ji, J. *et al.* The effect of a ketogenic diet on inflammation-related markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition reviews**, [s. l.], v. 83, n. 1, p. 40–58, 2025.

KAZEMINASAB, F. *et al.* Effects of low-carbohydrate diets, with and without caloric restriction, on inflammatory markers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **European Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 78, n. 7, p. 569–584, 2024.

KHALAFI, M. *et al.* The effects of intermittent fasting on inflammatory markers in adults: a systematic review and pairwise and network Meta-analyses. **Nutrients**, [s. l.], v. 17, n. 15, p. 2388, 2025.

KOMATSU, T. *et al.* Mechanisms of calorie restriction: a review of genes required for the life-extending and tumor-inhibiting effects of calorie restriction. **Nutrients**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 3068, 2019.

LI, S. *et al.* Ketogenic diet aggravates colitis, impairs intestinal barrier and alters gut microbiota and metabolism in DSS-induced mice. **Food & function**, [s. l.], v. 12, n. 20, p. 10210–10225, 2021.

LI, J. *et al.* Ketogenic diets and β -hydroxybutyrate in the prevention and treatment of diabetic kidney disease: current progress and future perspectives. **BMC nephrology**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 127, 2025.

LIU, Y. *et al.* Dietary polyphenols as anti-aging agents: targeting the hallmarks of aging. **Nutrients**, [s. l.], v. 16, n. 19, p. 3305, 2024.

MAACHI, M. *et al.* Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF α , leptin and IL-6 levels in obese women. **International journal of obesity**, [s. l.], v. 28, n. 8, p. 993–997, 2004.

MONDA, A. *et al.* Metabolic and Orexin-A Responses to Ketogenic Diet and Intermittent Fasting: A 12-Month Randomized Trial in Adults with Obesity. **Nutrients**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 238, 2026.

PALI, D. V. *et al.* Unraveling the translational relevance of β -hydroxybutyrate as an intermediate metabolite and signaling molecule. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 26, n. 15, p. 7362, 2025.

PANGRAZZI, L.; MERYK, A. Molecular and cellular mechanisms of immunosenescence: modulation through interventions and lifestyle changes. **Biology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 17, 2024.

QING, G. *et al.* Alteration of cardiac energetics and mitochondrial function in doxorubicin-induced cardiotoxicity: Molecular mechanism and prospective implications. **International Journal of Molecular Medicine**, [s. l.], v. 56, n. 5, p. 183, 2025.

RANJBAR, M. *et al.* Effects of intermittent fasting diet in overweight and obese postmenopausal women with rheumatoid arthritis: A randomized controlled clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, [s. l.], v. 91, p. 103189, 2025.

RONDANELLI, M. *et al.* Does the ketogenic diet mediate inflammation markers in obese and overweight adults? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Nutrients**, [s. l.], v. 16, n. 23, p. 4002, 2024.

SMITH, L. *et al.* Obesity paradox. In: **ENCYCLOPEDIA OF GERONTOLOGY AND POPULATION AGING**. [S. l.]: Springer, 2022. p. 3571–3579.

SOPA, D.; LORENZO, A. D.; RENZO, L. D. Impact of a Low-carb Diet on Obese Patients with Type 2 Diabetes Based on the Intermittent Fasting Regimen. **Biomedical and Pharmacology Journal**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 1531–1542, 2025.

TAVAKOLI, A. *et al.* The effects of intermittent fasting on antioxidant and inflammatory markers and liver enzymes in postmenopausal, overweight and obese women with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 2357, 2025.

TOZZI, R. *et al.* Ketone bodies and SIRT1, synergic epigenetic regulators for metabolic health: a narrative review. **Nutrients**, [s. l.], v. 14, n. 15, p. 3145, 2022.

TRABA, J.; SACK, M. N. The role of caloric load and mitochondrial homeostasis in the regulation of the NLRP3 inflammasome. **Cellular and molecular life sciences**, [s. l.], v. 74, n. 10, p. 1777–1791, 2017.

TRAN, D. Q. *et al.* Evaluating the effects of dietary patterns on circulating C-reactive protein levels in the general adult population: an umbrella review of meta-analyses of interventional and observational studies. **British Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 132, n. 6, p. 783–793, 2024.

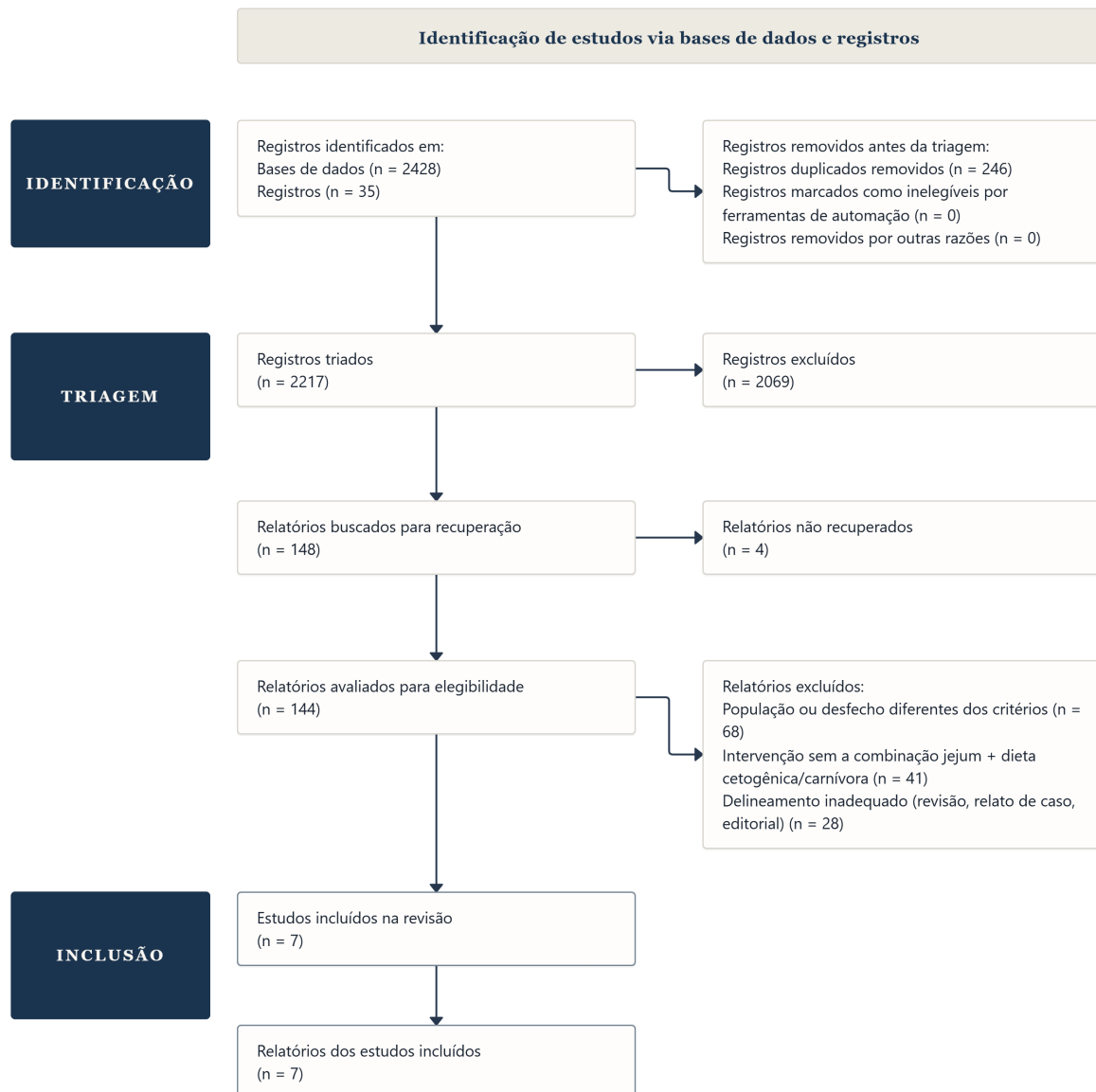
VARKANEH, H. K. *et al.* Effects of the 5:2 intermittent fasting diet on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. **Frontiers in Nutrition**, [s. l.], v. 9, p. 948655, 2022.

WANG, X. *et al.* Effects of intermittent fasting diets on plasma concentrations of inflammatory biomarkers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition**, [s. l.], v. 79, p. 110974, 2020.

WAŚKIEWICZ, Z. Carnivore and Animal-Based Diets in Sport: A Critical Evaluation of Current Evidence and Future Perspectives for Precision Nutrition. **Nutrients**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 998, 2026.

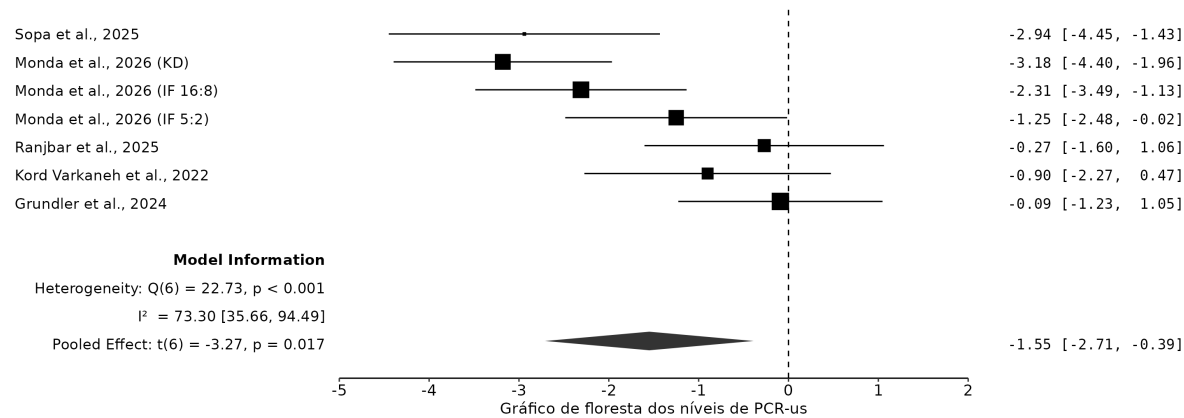
Anexos

Figura S1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos incluídos na metanálise.



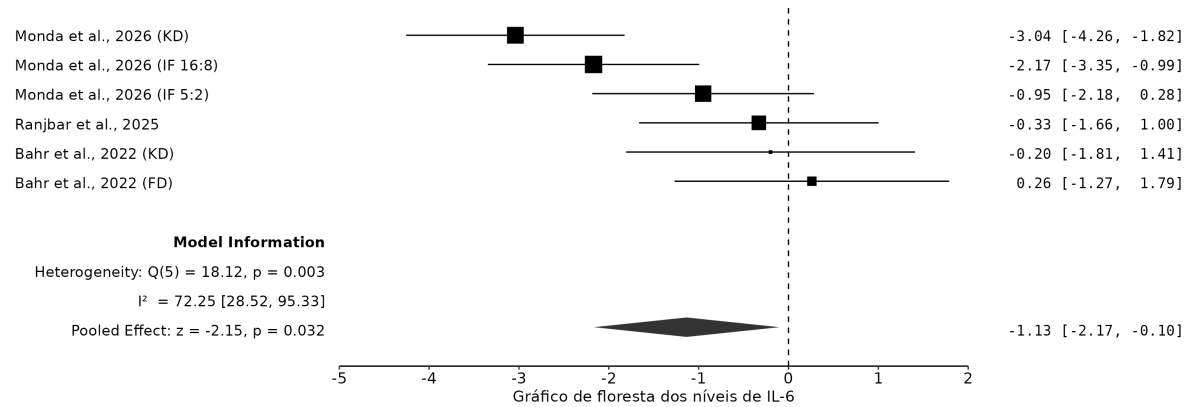
Fonte: Autores, 2026.

Figura S2. Forest plot do efeito do jejum intermitente associado à dieta cetogênica sobre os níveis de PCR-us ($\geq 3,0$ mg/L) em adultos com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica.



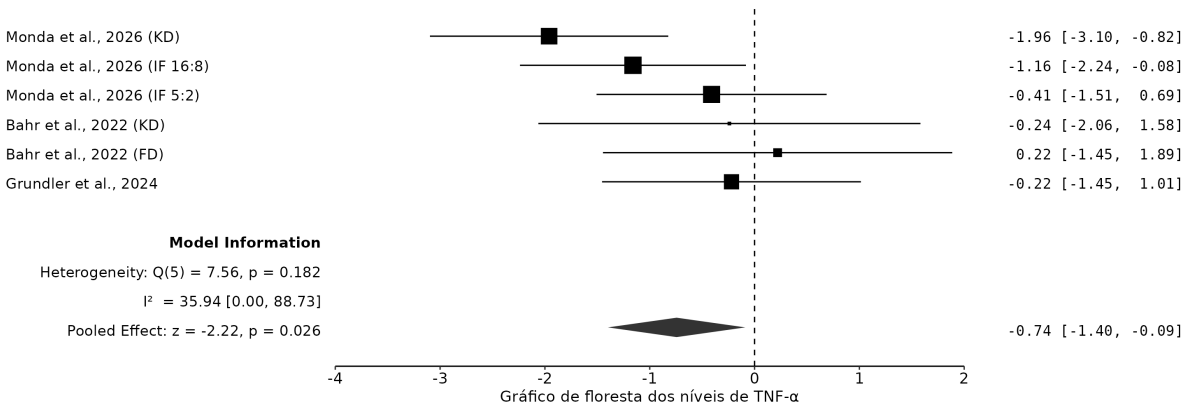
Fonte: Autores, 2026.

Figura S3. Forest plot do efeito do jejum intermitente associado à dieta cetogênica sobre os níveis de IL-6 ($\geq 2,0$ pg/mL) em adultos com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica.



Fonte: Autores, 2026.

Figura S4. Forest plot do efeito do jejum intermitente associado à dieta cetogênica sobre os níveis de TNF- α ($\geq 8,1$ pg/mL) em adultos com sobrepeso, obesidade ou síndrome metabólica.



Fonte: Autores, 2026.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.