

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE NUTRIÇÃO

Fernanda Silveira da Mota

Doença de Alzheimer: efeitos da dieta Cetogenica

São Paulo

2024

Fernanda Silveira da Mota

Doença de Alzheimer: efeitos da dieta Cetogenica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.
Orientador: Prof^a. Lucy Aintablian Tchakmakian

São Paulo

2024

M871d Mota, Fernanda Silveira da
Doença de Alzheimer: efeitos da dieta cetogênica /
Fernanda Silveira da Mota. – São Paulo, 2024.
30 p. : il., P&B.
Orientador: Lucy Aintablian Tchakmakian.
TCC Graduação. (Curso Superior em Nutrição) -
Universidade Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.
1. Doença de Alzheimer. 2. Dieta cetogênica. 3. Ketogenic
diet and Alzheimer. I. Tchakmakian, Lucy Aintablian, orient. II.
Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 613.83

Fernanda Silveira da Mota

Doença de Alzheimer: efeitos da dieta Cetogenica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Prof^ª. Lucy Aintablian Tchakmakian

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Orientador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Conceito Final

RESUMO

INTRODUÇÃO: Doença Alzheimer é uma condição neurodegenerativa caracterizada por declínio cognitivo, perda de memória e mudanças comportamentais, com fatores de risco como idade, genética e condições cardiovasculares. Embora não haja cura, tratamentos com medicamentos e abordagens nutricionais, têm sido utilizados para retardar a progressão da doença ao melhorar aspectos metabólicos e reduzir a neuroinflamação.

OBJETIVO: Descrever o efeito da dieta Cetogênica na prevenção e no tratamento da DA. **METODOLOGIA:** Pesquisa do tipo revisão bibliográfica com busca nas bases de dados eletrônicas LILACS, *SciELO*, *MEDLINE* e *PubMed*, nacionais e internacionais, publicados nos últimos 10 anos, onde obtiveram-se ao final da seleção onze artigos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Dieta Cetogênica, é caracterizada pela elevada ingestão de gorduras boas e baixo consumo de carboidratos, utilizando a gordura como principal fonte de energia. Embora, os neurônios não possam metabolizar diretamente as gorduras, o fígado as transforma em cetonas, que fornecem uma alternativa energética eficaz para essas células. Pesquisas recentes mostram que a dieta cetogênica pode beneficiar pacientes com Alzheimer, melhorando a função cognitiva, a conectividade cerebral e a qualidade de vida. Essa dieta favorece a captação de cetonas pelo cérebro, reduz a inflamação e melhora o perfil cardiovascular e metabólico dos pacientes. A suplementação com triglicerídeos de cadeia média, também, auxilia na proteção cerebral contra os efeitos da doença, apontando para o potencial terapêutico da cetose. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que, o uso da dieta cetogênica e a suplementação de corpos cetônicos, apresenta-se como uma alternativa promissora para mitigar os sintomas e reduzir o avanço da DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Nutrição. Corpos Cetônicos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Alzheimer's disease is a neurodegenerative condition characterized by cognitive decline, memory loss, and behavioral changes, with risk factors such as age, genetics, and cardiovascular conditions. Although there is no cure, drug treatments and nutritional approaches have been used to slow the progression of the disease by improving metabolic aspects and reducing neuroinflammation. **OBJECTIVE:** To describe the effect of the ketogenic diet in the prevention and treatment of AD. **METHODOLOGY:** This was a literature review with searches in the electronic databases LILACS, SciELO, MEDLINE, and PubMed, national and international, published in the last 10 years, where eleven articles were obtained at the end of the selection. **RESULTS AND DISCUSSION:** The ketogenic diet is characterized by a high intake of good fats and low carbohydrate consumption, using fat as the main source of energy. Although neurons cannot directly metabolize fats, the liver transforms them into ketones, which provide an effective energy alternative for these cells. Recent research shows that the ketogenic diet can benefit Alzheimer's patients by improving cognitive function, brain connectivity, and quality of life. This diet promotes the uptake of ketones by the brain, reduces inflammation, and improves the cardiovascular and metabolic profile of patients. Supplementation with medium-chain triglycerides also helps protect the brain against the effects of the disease, indicating the therapeutic potential of ketosis. **CONCLUSION:** It is concluded that the use of the ketogenic diet and ketone body supplementation is a promising alternative to mitigate symptoms and reduce the progression of AD.

Keywords: Alzheimer's disease. Nutrition. Ketone bodies.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. METODOLOGIA.....	10
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	12
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
REFERÊNCIAS.....	26

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Alzheimer's Disease Internacional, a demência afeta mais de 55 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo a mais comum a Doença de Alzheimer (DA), que afeta 50-60% das pessoas com demência¹.

Estudos indicam que, em 2016, havia cerca de 5,4 milhões de pessoas com Doença de Alzheimer (DA) nos Estados Unidos, com uma taxa de aproximadamente 11% entre indivíduos com 65 anos ou mais e 32% entre aqueles com 85 anos ou mais. As projeções para 2050 sugerem que cerca de 7 milhões de pessoas com 85 anos poderão ser afetadas pela D.A nesse país, representando cerca de 51% da população com 65 anos ou mais diagnosticada com a doença².

No Brasil, um estudo com uma amostra de idosos em comunidade de Catanduva-SP, mostrou que a taxa de prevalência de demência entre pessoas com mais de 65 anos foi de 7,1%, onde a Doença de Alzheimer é responsável por 55% desses casos³. Levando em conta a prevalência de demência no Brasil e a população idosa, que é de aproximadamente 15 milhões de pessoas, estima-se que 1,1 milhão de brasileiros sejam afetados pela demência. Uma revisão sistemática recente identificou taxas de demência variando entre 5,1% e 17,5% na população brasileira, sendo a Doença de Alzheimer a causa mais comum⁴.

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa, progressiva e letal, caracterizada pelo declínio cognitivo e da memória, deterioração gradual na capacidade de realizar as atividades diárias e pela presença de diversos sintomas neuropsiquiátricos e mudanças comportamentais⁵.

Embora, ainda, não entendamos completamente por que algumas pessoas desenvolvem a Doença de Alzheimer e outras não, as pesquisas têm proporcionado uma compreensão mais clara sobre os fatores que aumentam o risco de desenvolver a doença, como a idade avançada, genética, membros da família com a doença, doença cardiovascular e traumatismo craniano. Dentre os sintomas da DA, podemos citar a perda de memória recente, dificuldades para resolver problemas e para completar tarefas fáceis, alterações visuais, com problemas para entender imagens, mudanças de personalidade e humor. O

diagnóstico da DA é difícil, exigindo uma ampla avaliação médica, que inclui exames bioquímicos e neurológicos, testes cognitivos, para avaliar a memória, Imagiologia Cerebral e histórico médico familiar⁶.

A Doença de Alzheimer, geralmente, se inicia de forma discreta e evolui de maneira lenta e contínua ao longo de vários anos. É reconhecido que o fragmento de 42 aminoácidos da proteína precursora beta-amiloide desempenha um papel crucial na formação das placas senis, e que a maioria das formas familiares da Doença de Alzheimer está associada à superprodução dessa proteína. Algumas proteínas presentes nos emaranhados neurofibrilares, especialmente, a proteína Tau hiperfosforilada e a ubiquitina, foram identificadas, embora a relação exata entre a formação das placas, a criação dos emaranhados neurofibrilares e o dano celular permaneça incerta. Sabe-se que o alelo E4 do gene da apolipoproteína E (ApoE) é cerca de três vezes mais comum em pessoas com DA em comparação com controles pareados por idade, e que indivíduos homozigotos para esse gene têm um risco significativamente maior de desenvolver a doença em relação aos não homozigotos⁷.

Atualmente, não existe cura para o Alzheimer, mas há tratamentos disponíveis para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, como o uso de medicamentos, o consumo de determinados alimentos e nutrientes, com capacidade neuroprotetora, como peixes, ricos em ômega 3, frutas e vegetais, ricos em vitamina B12, folato, vitamina D e antioxidantes (vitamina C, vitamina E, carotenoides), assim como, o uso de estratégias nutricionais, como a Dieta do Mediterrâneo, *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH), *Mediterranean DASH* e a dieta Cetogênica, para melhorar a resistência insulínica, a neuroinflamação, o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial, que são mecanismos patogênicos na DA⁸.

A influência dos padrões alimentares, apesar de demonstrarem resultados promissores na modulação da DA, ainda, não apresentam resultados consistentes. Assim, o presente trabalho tem como objetivo descrever o efeito da dieta Cetogênica na prevenção e no tratamento da DA.

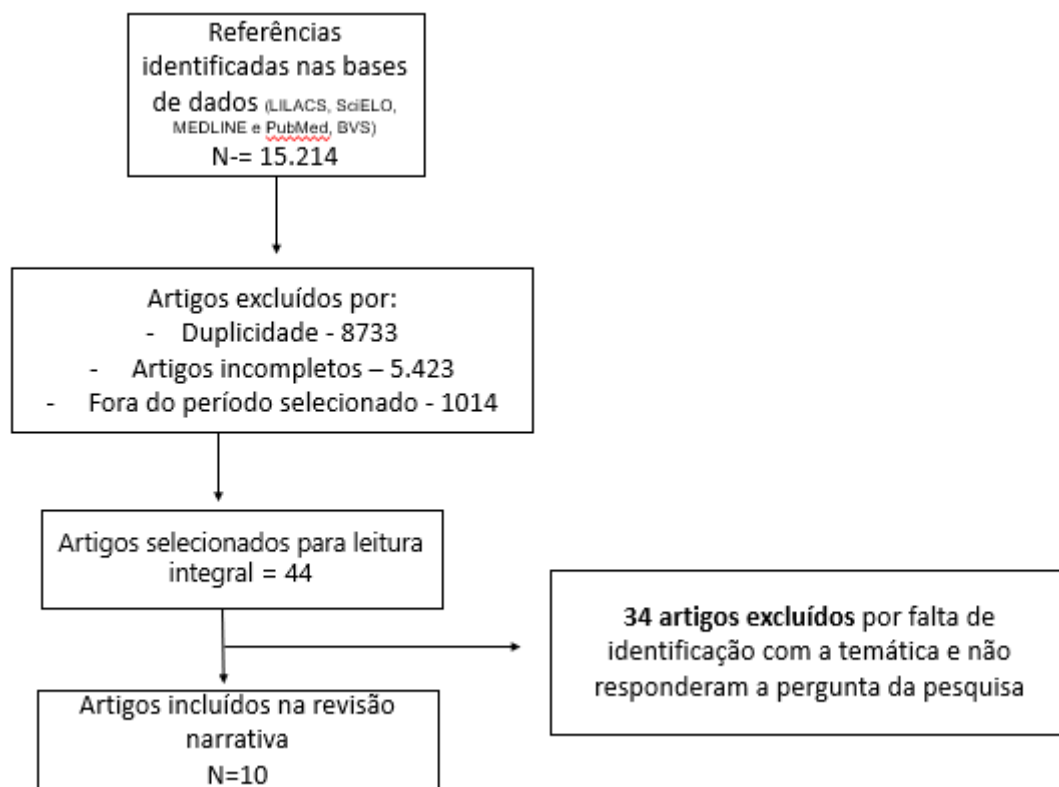
2 METODOLOGIA

A presente pesquisa é do tipo revisão de literatura, que consiste em abordar um tema relevante para a área de Alimentação e Nutrição, usando as técnicas de exploração nas bases de dados bibliográficos existentes, para localização e recuperação de material publicado.

Para a elaboração dessa pesquisa, no primeiro momento identificou-se o tema e selecionou-se a hipótese de verificar a análise dos efeitos da Dieta Cetogênica, como uma abordagem terapêutica na progressão e sintomas da Doença de Alzheimer. Depois, se estabeleceu os critérios de inclusão e exclusão das publicações, definição das informações a serem extraídas dos estudos, como por exemplo, o nome da publicação, nome do autor, local e ano de publicação, objetivo do estudo, tipo de estudo, principais resultados e informações importantes dos estudos incluídos e, finalmente, fez-se a apresentação da revisão realizada, ou seja, a síntese do conhecimento.

Para a busca dos artigos foram utilizadas as bases de dados eletrônicas LILACS, SciELO, MEDLINE e PubMed, adotando-se os seguintes critérios de inclusão: artigos originais disponíveis na íntegra, referentes à temática do estudo, publicados em português e inglês, nos últimos dez anos (2014 a 2024).

Foram excluídos artigos repetidos em uma das bases de dados consultadas e que estivessem fora do período abordado. Os descritores utilizados para a busca dos artigos foram: “Doença de Alzheimer”, “nutrition” AND “Alzheimer”, “corpos cetônicos”.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Dieta Cetogênica, é caracterizada por uma alta ingestão de gorduras boas e um baixo consumo de carboidratos. Ela ajusta o metabolismo corporal para utilizar a gordura, como principal fonte de energia. Embora, os neurônios não possam metabolizar diretamente as gorduras, o fígado as transforma em cetonas, que fornecem uma alternativa energética eficaz para essas células⁹.

Em comparação com a glicose, as cetonas geram mais energia por quantidade de oxigênio utilizada. O metabolismo das cetonas no cérebro se mantém normal em casos de doença de Alzheimer (DA), podendo até compensar a resistência à insulina e o metabolismo prejudicado da glicose nessa condição. A dieta cetogênica, também, tende a estimular o crescimento de novas mitocôndrias e a ativação de genes envolvidos no ciclo do ácido cítrico e na cadeia respiratória, aumentando, assim, a capacidade energética dos neurônios⁹.

Assim, no quadro a seguir, está demonstrado os artigos encontrados a respeito do uso da Dieta Cetogênica na Doença de Alzheimer e seus efeitos:

Quadro nº 1 - Estudos selecionados, analisados, organizados por ordem de publicação.

Autoria	Ano	Título	Tipo de Estudo (delineamento do estudo)	Objetivo	População (amostra estudada)	Principais resultados do artigo	Conclusão do artigo
Miho Ota et al. 11	2019	Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease	O estudo foi um ensaio piloto conduzido em um desenho cruzado randomizado.	Examinar o possível efeito de administrações únicas e crônicas (12 semanas) desta fórmula na função cognitiva em pacientes com DA leve a moderada.	Foram 20 pacientes japoneses (11 homens, 9 mulheres, idade média de $73,4 \pm 6,0$ anos), com DA leve a moderada	Às 8 semanas após o início do estudo, os pacientes apresentaram melhora significativa em seus testes de memória lógica imediata e tardia em comparação com suas pontuações iniciais, e às 12 semanas mostraram melhorias significativas no teste de codificação de dígitos e símbolos e no teste de memória lógica imediata em comparação com o teste de memória lógica imediata. linha de base.	Embora não tenhamos conseguido detectar um efeito agudo de uma fórmula cetogênica em qualquer função cognitiva, sugeriu-se que o consumo crônico (2–3 meses) da fórmula cetogênica tem efeitos positivos na memória de trabalho, memória de curto prazo e velocidade de processamento em pacientes com DA leve a moderada. No entanto, os resultados devem ser interpretados

							com cautela porque o estudo foi limitado pelo pequeno tamanho da amostra e pelo desenho de braço único do estudo que mede o efeito crônico.
Bryan J Neth et al. ¹⁸	2020	Modified ketogenic diet is associated with improved cerebrospinal fluid biomarker profile, cerebral perfusion, and cerebral ketone body uptake in older adults at risk for Alzheimer's disease: a pilot study	Ensaio clinico cruzado, randomizado	estudar os efeitos de uma dieta cetogênica mediterrânea modificada (MMKD) e uma dieta de controle da American Heart Association (AHAD) com baixo teor de gordura em biomarcadores de DA no LCR, medidas de neuroimagem, medidas metabólicas periféricas e cognição.	23 adultos com risco de demência da DA	Ambas as dietas MMKD e AHAD alcançaram boa adesão média (> 90%) e segurança. Apenas o MMKD melhorou o perfil metabólico periférico, a perfusão cerebral e a captação cerebral de corpos cetônicos. Ambas as dietas alteraram os biomarcadores da DA no LCR, mas de maneiras diferentes.	Os resultados demonstram que a intervenção MMKD foi bem tolerada com boa adesão e associada à melhora do perfil do biomarcador de DA no LCR, melhora do metabolismo periférico de lipídios e glicose, aumento da perfusão cerebral e aumento da captação cerebral de corpos cetônicos.

Qing Xu et al. ¹⁷	2020	Medium-chain triglycerides improved cognition and lipid metabolomics in mild to moderate Alzheimer's disease patients with APOE4-/-: A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial	Ensaio clinico randomizado	Investigar os efeitos do MCT na capacidade cognitiva em pacientes com DA leve a moderada e explorar as mudanças na metabolômica do sangue periférico	53 pacientes com DA leve a moderada	<p>Este estudo mostrou uma redução significativa ($p < 0,01$) nos escores ADAS-Cog-C entre as intervenções MCT (2,62 pontos abaixo da linha de base) e placebo (2,57 pontos acima da linha de base).</p> <p>Foram analisados dados de 46 (86,8%) indivíduos APOE4-/- que completaram todo o estudo.</p> <p>As alterações nos escores de AVD não foram significativamente diferentes entre as intervenções MCT e placebo ($p > 0,05$).</p> <p>As concentrações de CT, HDL-C, β-hidroxibutirato e acetoacetato foram significativamente maiores no grupo MCT do que no grupo placebo ($p < 0,05$).</p>	O MCT teve efeitos positivos na capacidade cognitiva em pacientes com DA leve a moderada com APOE4-/- . Esses efeitos do MCT podem estar relacionados ao metabolismo do LysoPC, ácido oleico, ácido linoléico e ácido palmítico, além do efeito cetogênico.
Daniel C Shippy et al. ¹⁵	2020	β -Hydroxybutyrate	pesquisas básicas em macrófagos	Testar se a inibição do	Dados de amostras de autópsia	Em nosso estudo, encontramos BHB	Trabalhos anteriores

		te inhibits inflammasome activation to attenuate Alzheimer's disease pathology	humanos e de camundongos	inflamassoma NLRP3 por BHB reduz a patologia geral da DA no modelo de camundongo 5XFAD da DA.	mantido sob os auspícios do Centro de Pesquisa da Doença de Alzheimer de Wisconsin	em níveis significativamente mais baixos nos glóbulos vermelhos de pacientes com DA quando comparados com controles sem DA (P = 0,0002; teste t de Student bicaudal). Também descobrimos que os níveis de BHB foram significativamente reduzidos no tecido cerebral de pacientes com DA quando comparados com controles sem DA (P = 0,0036; teste t de Student bicaudal), com uma forte correlação entre os níveis de BHB no cérebro e nos glóbulos vermelhos.	demonstraram que níveis circulantes mais elevados de BHB em pacientes com DA estão correlacionados com pontuações aumentadas em testes cognitivos.
Melaine Fortier et al. ¹²	2021	A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: Results of a 6-month RCT	Ensaio clínico controlado randomizado	Relatar os resultados cognitivos completos do ensaio BENEFIC. Os objetivos secundários	83 participantes da comunidade, acima de 55 anos, presença de uma queixa subjetiva de memória, (2) evidência objetiva de	Um total de 122 participantes foram inscritos, dos quais 39 completaram o braço kMCT e 44 completaram o braço placebo. No início do estudo, ambos os grupos	Esta bebida kMCT melhorou os resultados cognitivos no MCI, pelo menos em parte, aumentando o nível de cetona

				<p>são relatar cetonas plasmáticas; níveis de ácidos caprílico (C8) e cáprico (C10) livres; bem como a resposta metabólica, segurança e tolerabilidade após a intervenção de 6 meses.</p>	<p>comprometimento cognitivo (3) ausência de problemas graves depressão e (4) plena autonomia da vida diária com base em uma pontuação $\leq 15/24$ nas atividades instrumentais da vida diária.</p>	<p>tinham idade, escolaridade, proporção de mulheres para homens e status APOEϵ4 semelhantes.</p> <p>Os resultados do MoCA e do MEEM também foram semelhantes Os participantes de ambos os grupos apresentaram nível semelhante de atividade física e baixo índice de depressão. Todos os participantes apresentaram autonomia funcional normal (dados não mostrados). A pressão arterial e o perfil químico geral do sangue não foram diferentes entre os dois grupos.</p>	<p>no sangue. Estes dados apoiam uma avaliação mais aprofundada da progressão do DCL para a doença de Alzheimer</p>
Matthew C L Phillips et al. ⁹	2021	Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet	Ensaio Clínico Randomizado	Determinar se uma dieta cetogênica modificada de 12 semanas	Os pacientes e parceiros, um hospital terciário	Randomizamos 26 pacientes, dos quais 21 (81%) completaram a dieta cetogênica; apenas uma retirada foi	Este é o primeiro ensaio randomizado a investigar o

		in Alzheimer's disease		melhorou a cognição, a função diária ou a qualidade de vida em uma clínica hospitalar de pacientes com DA.	em Hamilton, Nova Zelândia.	atribuída à dieta cetogênica. Durante a dieta cetogênica, os pacientes alcançaram cetose fisiológica sustentada (nível médio de beta-hidroxibutirato em 12 semanas: $0,95 \pm 0,34$ mmol/L). Em comparação com a dieta habitual, os pacientes na dieta cetogênica aumentaram sua média individual de ADCS-ADL ($+ 3,13 \pm 5,01$ pontos, $P = 0,0067$) e QV-AD ($+ 3,37 \pm 6,86$ pontos, $P = 0,023$); o ACE-III também aumentou, mas não significativamente ($+2,12 \pm 8,70$ pontos, $P = 0,24$). As alterações nos fatores de risco cardiovascular foram em sua maioria favoráveis e os efeitos adversos foram leves.	impacto de uma dieta cetogênica em pacientes com diagnóstico uniforme de DA. Altas taxas de retenção, adesão e segurança parecem ser alcançáveis na aplicação de uma dieta cetogênica modificada de 12 semanas em pacientes com DA.
--	--	------------------------	--	--	-----------------------------	---	---

Maggie Roy et al. ¹⁴	2022	A ketogenic diet improves metabolic health in the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. <i>Journal of Internal Medicine</i> 2024	Ensaio clínico randomizado	Avaliar o impacto de 6 meses de intervenção dietética em uma coorte de participantes de repouso e sua relação com melhores resultados cognitivos no estudo leve ou BENEFIC. cognitivamente normal.	Os critérios de inclusão foram participantes com risco de DA com idade entre 55 e 65 anos e presença de comprometimento objetivo leve	O kMCT foi associado a melhorias estatísticas de função executiva e de atenção do PWC (DAN) e de MCT, o que se refletiu nos testes reativos séricos de glicose na área de atenção. A carga de acetona de 1g/min no PET (PET) não foi associada a melhorias nas regiões corticais. Portanto, a intervenção com MCT foi associada a níveis elevados de atividade da cadeia ramificada (BCAAs) e à diminuição da estrutura revelou aumento da	As cetonas em MCT a melhoraram as funções parciais da glicose, a MCT levou a alterações significativas tanto no cerebral, a conectividade e funcional e a integridade axonal.
						densidade da fibra dentro do DAN após o kMCT	
Angela G Juby et al. ¹⁶	2022	Use of medium chain triglyceride (MCT) oil in	Estudo cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por	Usar a suplementação de óleo MCT para abordar algumas das	Indivíduos com provável DA, em uso de	Uma diferença estatisticamente significativa nas pontuações do Cognigram® 1	No geral, houve uma estabilidade acentuada da função cognitiva

		subjects with Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study, with an open-label extension	placebo, com extensão aberta	lacunas na literatura atual, incluindo o seu efeito na cognição em indivíduos com DA leve a moderada, o efeito de maior duração (> 6 meses) e a tolerância e segurança (peso, perfil lipídico) com terapia de maior duração.	medicamentos estáveis.	(atenção e função psicomotora) entre os dois grupos na conclusão do estudo (após os 7 meses adicionais de óleo MCT aberto), $P = 0,003$, ocorreu naqueles que começaram com o placebo óleo (ou seja, indivíduos que tiveram 11 meses de consumo ininterrupto de óleo MCT versus aqueles interrompidos por óleo placebo). No entanto, não ocorreu diferença estatisticamente significativa nas pontuações do Cognigram® 2 entre os dois grupos.	ao longo dos 15 meses do ensaio.
Annalise Schweickart et al ¹⁰	2023	A Modified Mediterranean Ketogenic Diet mitigates modifiable risk factors of Alzheimer's Disease: a	Ensaio piloto cruzado randomizado	Explorar o impacto metabólico da dieta cetogênica, especialmente e no sangue e no líquido	O estudo envolveu participantes com risco de DA, cognitivamente normais ou com	Nossas descobertas mostram que o MMKD teve um impacto metabólico generalizado tanto no soro quanto no LCR, enquanto o AHAD teve impacto mínimo.	Nossas descobertas destacam que a MMKD pode melhorar os fatores de risco relacionados à DA, reverter alguns

		serum and CSF-based metabolic analysis		cefalorraquidiano (LCR).	comprometimento cognitivo leve.	Curiosamente, o impacto metabólico da MMKD foi independente do estado cognitivo dos indivíduos. A seguir, discutimos as principais conclusões do nosso estudo, indicando o impacto positivo da MMKD.	distúrbios metabólicos associados à DA e alinhar as alterações metabólicas através da barreira sangue-LCR. Nossas descobertas mostram que o MMKD teve um impacto metabólico generalizado tanto no soro quanto no LCR, enquanto o AHAD teve impacto mínimo.
--	--	--	--	--------------------------	---------------------------------	--	---

Em 2019, Ota e colaboradores realizaram um estudo piloto para testar a administração de doses únicas de fórmula cetogênica, baseada em triglicerídeos em pacientes com DA. Puderam observar, após 12 semanas, que houve o aumento da cognição, embora o aumento dos níveis de corpos cetônicos não tenha sido estatisticamente significativo¹¹.

Corroborando com o estudo anterior, Neth et al, em 2020, realizaram ensaio clínico que verificaram o efeito da dieta cetogênica versus dieta controle na DA. Puderam observar que ambas as intervenções atingiram boa conformidade, porém somente a dieta cetogênica melhorou o perfil metabólico periférico, a perfusão cerebral e a captação de corpos cetônicos cerebrais¹⁸. Ainda em 2020, Xu et al, em ensaio clínico, que investigou os efeitos da dieta cetogênica na capacidade cognitiva em pacientes com DA leve e moderada, obtiveram resultados positivos em relação à capacidade cognitiva dos pacientes com DA, o que, também, corrobora com os resultados anteriores¹⁷.

Shippy e colaboradores em 2020, realizaram um estudo em camundongo para testar a inibição do inflamossoma, através do corpo cetônico Beta-hidroxiacetato (BHB). Os corpos cetônicos podem ser usados como fonte de energia alternativa em casos de redução de glicose. Puderam observar que nos indivíduos com DA, os níveis de BHB no tecido cerebral se mantiveram em níveis significativamente mais baixos quando comparados com os não doentes. Estudos evidenciam que as cetonas podem melhorar a homeostase da glicose, o que reduz a resistência a insulina cerebral local, indicando um papel importante para o BHB na limitação da Doença de Alzheimer¹⁵.

Em 2021, Fortier et al, realizaram ensaio clínico randomizado que investigaram o efeito de uma bebida cetogênica na melhora da cognição, em casos leves, e puderam observar que, após 6 meses da ingestão da bebida, os pacientes apresentaram melhora na memória episódica, função cognitiva e linguagem em relação ao grupo placebo. Relacionaram esta melhora com o aumento dos níveis de cetonas plasmática, bem como o aumento da captação de cetona pelo cérebro, o que demonstra uma ligação entre cetose leve, resgate de energia cerebral por cetonas e melhores resultados cognitivos¹².

Ainda em 2021, Phillips et al, realizaram ensaio clínico que investigou o uso da dieta cetogênica durante 12 semanas, em pacientes com DA. Após 12 semanas, seus resultados sugerem alta adesão de aplicabilidade de uma dieta cetogênica. Quando comparada com uma dieta usual, com baixo teor de gordura, os pacientes na dieta cetogênica melhoraram a função diária e a qualidade de vida. As mudanças nos fatores de risco cardiovascular foram favoráveis e efeitos adversos leves⁹.

Corroborando com estudo anterior, Roy e colaboradores, em 2022, também, em ensaio clínico, avaliaram o impacto de uma intervenção cetogênica de 6 meses nas redes cerebrais e melhora cognitiva em pacientes com DA. Após 6 meses de suplementação de triglicerídeos de cadeia média cetogênicos (KMCT), houve o aumento da conectividade funcional, e melhor captação de cetonas nas regiões corticais. A atenção, também, melhorou, melhor suprimento de energia da substância branca e houve o aumento de quase 3 vezes na captação de cetonas e aumento de 8% na captação de glicose¹³.

Em ensaio clínico realizado por Juby et al, em 2022, foi verificado o efeito de uma suplementação de óleo de triglicerídeo de cadeia média, em paciente com DA, durante 11 meses. Após este período, os pacientes apresentaram melhor desempenho cognitivo, quando comparado com grupo placebo¹⁶.

Já em 2023, Schweickart et al, realizaram ensaio clínico que explorou o impacto metabólico da dieta cetogênica em pacientes com DA. Suas descobertas mostram que a dieta cetogênica teve impacto metabólico generalizado no soro e no líquido cefalorraquidiano (LCR), impacto este, que foi independente do status cognitivo dos indivíduos. Os resultados mostraram que a dieta cetogênica reduz o marcador inflamatório GlycA, indicando uma diminuição na inflamação sistêmica, devido à dieta, e estes marcadores inflamatórios têm relação inversa com as habilidades cognitivas. Além disso, obtiveram alterações no microbioma intestinal e aumento de níveis circulantes de valina. Relatam que estes resultados sugerem uma vantagem terapêutica da dieta cetogênica ao reverter os níveis de marcadores vinculados à doença¹⁰.

O mesmo grupo de estudo de Schweickart et al, em 2024, realizaram estudo piloto que caracterizavam os efeitos metabólicos periféricos e centrais em

intervenções dietéticas em paciente com comprometimento cognitivo leve. Relatam que a dieta cetogênica possui o potencial de mitigar fatores de risco modificáveis da DA, incluindo aqueles associados a doenças cardiovasculares e Índices de Massa Corporal (IMC) elevado. Observaram um aumento nos níveis de HDL-C após a intervenção, fator que melhora a saúde cardiovascular. Em conjunto, a dieta cetogênica reduz a inflamação sistêmica e diminui o peso, o que pode favorecer a proteção contra o desenvolvimento de DA¹⁴.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos revisados, observa-se um crescente interesse nas intervenções cetogênicas como uma estratégia terapêutica para a Doença de Alzheimer (DA). Diversos ensaios clínicos demonstram que a dieta cetogênica podem melhorar a cognição, a memória, a função cognitiva geral e a qualidade de vida dos pacientes com DA.

Além disso, intervenções cetogênicas mostram-se eficazes em melhorar o perfil metabólico periférico, a captação de cetonas pelo cérebro e reduzir a inflamação sistêmica, o que, também, pode influenciar positivamente os sintomas da doença.

Os resultados sugerem que as cetonas podem ser uma fonte alternativa de energia para o cérebro, especialmente, em condições de resistência à insulina e comprometimento da captação de glicose, como visto em muitos pacientes com DA.

O uso de dietas cetogênicas e suplementação de corpos cetônicos, portanto, apresenta-se como uma alternativa promissora para mitigar os sintomas e reduzir o avanço da DA. Contudo, mais estudos de longo prazo são necessários para elucidar os mecanismos e definir protocolos de intervenção consistentes.

REFERÊNCIAS

1. Alzheimer's Disease International (ADI) [Internet]. Alzheimer's Disease International. Available from: <https://www.alzint.org/>. Acesso em 09.nov.2024
2. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2016 Apr;12(4):459–509. Acesso em 09.nov.2024
3. Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2002 Apr;16(2):103–8. Acesso em 09.nov.2024
4. Boff MS, Sekyia FS, Bottino CM de C. Revisão sistemática sobre prevalência de demência entre a população brasileira. *Revista de Medicina*. 2015 Dec 21;94(3):154. Acesso em 09.nov.2024
5. Ministério da Saúde. Alzheimer [Internet]. Ministério da Saúde. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer> Acesso em 09.nov.2024
6. Ajuda sobre Alzheimer e demência | Brasil [Internet]. Alzheimer's Association. Available from: <https://www.alz.org/br/demencia-alzheimer-brasil.asp>. Acesso em 09.nov.2024
7. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: Supplementary exams. *Dementia & Neuropsychologia*. 2011 Sep;5(3):167–77. Acesso em 09.nov.2024
8. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* [Internet]. 2004 Aug;430(7000):631–9. Acesso em 09.nov.2024
9. Phillips MCL, Deprez LM, Mortimer GMN, Murtagh DKJ, McCoy S, Mylchreest R, et al. Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy* [Internet]. 2021 Feb 23;13(1). Acesso em 09.nov.2024

10. Schweickart A, Batra R, Neth BJ, Martino C, Liat Shenhav, Zhang AR, et al. A Modified Mediterranean Ketogenic Diet mitigates modifiable risk factors of Alzheimer's Disease: a serum and CSF-based metabolic analysis. medRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory). 2023 Nov 27; Acesso em 09.nov.2024
11. Ota M, Matsuo J, Ishida I, Takano H, Yokoi Y, Hori H, et al. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*. 2019 Jan;690:232–6. Acesso em 09.nov.2024
12. Fortier M, Castellano CA, St-Pierre V, Myette-Côté É, Langlois F, Roy M, et al. A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: Results of a 6-month RCT. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* [Internet]. 2020 Oct 26; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33103819/> Acesso em 09.nov.2024
13. Roy M, Edde M, Fortier M, Croteau E, Castellano CA, St-Pierre V, et al. A ketogenic intervention improves dorsal attention network functional and structural connectivity in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging* [Internet]. 2022 Jul 1;115:77–87. Acesso em 09.nov.2024
14. Schweickart A, Batra R, Neth BJ, Martino C, Shenhav L, Zhang AR, et al. Serum and CSF metabolomics analysis shows Mediterranean Ketogenic Diet mitigates risk factors of Alzheimer's disease. *npj Metabolic Health and Disease* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2024 Jul 8];2(1):1–11. Acesso em 09.nov.2024
15. Shippy DC, Wilhelm C, Viharkumar PA, Raife TJ, Ulland TK. β -Hydroxybutyrate inhibits inflammasome activation to attenuate Alzheimer's disease pathology. *Journal of Neuroinflammation*. 2020 Sep 21;17(1). Acesso em 09.nov.2024
16. Juby AG, Blackburn TE, Mager DR. Use of medium chain triglyceride (MCT) oil in subjects with Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study, with an open-label extension. Acesso em 09.nov.2024
17. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2022 Jan;8(1). Acesso em 09.nov.2024

18. Xu Q, Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zhou B, Mo R, et al. Medium-chain triglycerides improved cognition and lipid metabolomics in mild to moderate Alzheimer's disease patients with APOE4-/-: A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Clinical Nutrition*. 2020 Jul;39(7):2092–105. Acesso em 09.nov.2024
19. Neth BJ, Mintz A, Whitlow C, Jung Y, Sai KS, Register TC, et al. Modified Ketogenic Diet Is Associated With Improved Cerebrospinal Fluid Biomarker Profile, Cerebral Perfusion, And Cerebral Ketone Body Uptake In Older Adults At-Risk For Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Neurobiology of Aging* [Internet]. 2019 Sep;86. Acesso em 09.nov.2024