

Intervenções nutricionais na doença de Alzheimer

Nutritional interventions in Alzheimer's disease

Isabela Rosa Amorim Junqueira

Julia Cabral Rego

Cláudia Maria Barbosa Santos (Orientadora)

Antônio José de Rezende (Coorientador)

RESUMO

Este trabalho apresenta uma revisão integrativa da literatura sobre intervenções nutricionais na Doença de Alzheimer (DA), com foco em estudos publicados entre 2016 e 2026. A análise evidenciou que padrões alimentares como a dieta Mediterrânea, DASH e MIND estão associados à melhora da função cognitiva, redução de processos inflamatórios e modulação positiva do microbioma intestinal. Além disso, nutrientes específicos como ácidos graxos ômega-3, vitaminas antioxidantes e compostos bioativos demonstraram ação neuroprotetora, contribuindo para a preservação das funções sinápticas e para a redução do acúmulo de beta-amiloide. A dieta cetogênica também se mostrou promissora ao fornecer corpos cetônicos como fonte alternativa de energia cerebral, especialmente em condições de resistência insulínica. Apesar dos resultados positivos, desafios relacionados à adesão, custo dos alimentos e limitações metodológicas ainda dificultam a aplicabilidade clínica em larga escala. Conclui-se que a nutrição preventiva e individualizada representa uma estratégia complementar relevante para a promoção da saúde cerebral e qualidade de vida da população idosa, reforçando a necessidade de políticas públicas que garantam acessibilidade alimentar e equidade socioeconômica.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Intervenções nutricionais; Dieta Mediterrânea; Dieta Cetogênica; Ômega-3.

ABSTRACT

This study presents an integrative literature review on nutritional interventions in Alzheimer's disease (AD), focusing on studies published between 2016 and 2026. The analysis showed that dietary patterns such as the Mediterranean, DASH, and MIND diets are associated with improved cognitive function, reduced inflammatory processes, and positive modulation of the gut microbiome. Furthermore, specific nutrients such as omega-3 fatty acids, antioxidant vitamins, and bioactive compounds demonstrated neuroprotective effects, contributing to synaptic preservation and reduction of beta-amyloid accumulation. The ketogenic diet also proved promising by providing ketone bodies as an alternative source of brain energy, especially under conditions of insulin resistance. Despite positive outcomes, challenges related to adherence, food costs, and methodological limitations still hinder large-scale clinical applicability. It is concluded that preventive and individualized nutrition represents a relevant complementary strategy for promoting brain health and quality of life in the elderly population, reinforcing the need for public policies that ensure food accessibility and socioeconomic equity.

Keywords: Alzheimer's disease; Nutritional interventions; Mediterranean diet; Ketogenic diet; Omega-3.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva que representa a principal causa de demência em idosos, caracterizada por perda de memória, alterações comportamentais e comprometimento das funções cognitivas superiores. Sua fisiopatologia envolve múltiplos mecanismos, como deposição de placas de beta-amiloide ($A\beta$), formação de emaranhados neurofibrilares de tau, estresse oxidativo, disfunções mitocondriais e alterações na neurotransmissão colinérgica, resultando em declínio cognitivo e perda neuronal (Selkoe; Hardy, 2016; Ma; Hong; Yang, 2022).

Estudos epidemiológicos apontam que a prevalência da DA cresce de forma acelerada em decorrência do envelhecimento populacional. Estima-se que, no Brasil, cerca de 1,8 milhão de pessoas convivam com a doença, com projeções que podem chegar a 5,7 milhões em 2050. Globalmente, aproximadamente 55 milhões de indivíduos vivem com algum tipo de demência, sendo a DA responsável por 60 a 70% dos casos, com expectativa de triplicar até 2050 (Nitrini *et al.*, 2020; World Health Organization, 2021).

Nesse cenário, a busca por estratégias preventivas e terapêuticas tem se intensificado, destacando-se as intervenções nutricionais como ferramentas promissoras. A alimentação exerce papel central na manutenção da saúde cerebral, influenciando processos metabólicos, inflamatórios e neuroquímicos. Padrões alimentares como a dieta Mediterrânea, DASH e MIND têm demonstrado associação positiva com a redução do risco de DA e melhora da função cognitiva, enquanto nutrientes específicos, como ácidos graxos ômega 3, vitaminas antioxidantes e compostos bioativos, apresentam efeitos neuroprotetores relevantes (Schelke *et al.*, 2016; Calder, 2017).

Além disso, novas abordagens, como a dieta cetogênica, vêm sendo estudadas por sua capacidade de fornecer corpos cetônicos como fonte alternativa de energia cerebral, especialmente em condições de resistência insulínica e comprometimento do metabolismo da glicose, fenômenos cada vez mais relacionados à fisiopatologia da DA (Rong *et al.*, 2024; Arnold *et al.*, 2018).

Diante da relevância do tema, este trabalho tem como objetivo analisar as evidências científicas sobre intervenções nutricionais na Doença de Alzheimer, discutindo mecanismos de ação, benefícios, limitações e perspectivas futuras. A proposta é contribuir para o entendimento da nutrição como estratégia preventiva e complementar no manejo da DA, reforçando sua importância na promoção da saúde cerebral e na qualidade de vida da população idosa.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia da Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva caracterizada por acúmulo de proteínas mal dobradas, disfunções metabólicas e alterações sinápticas que culminam em declínio cognitivo e perda neuronal. Sua fisiopatologia envolve múltiplos mecanismos, incluindo deposição de beta-amiloide (A β), formação de emaranhados neurofibrilares de tau, estresse oxidativo, disfunções vasculares e alterações na neurotransmissão colinérgica (Ma; Hong; Yang, 2022; Selkoe; Hardy, 2016).

Clinicamente, a Doença de Alzheimer (DA) é definida como uma forma de demência progressiva, marcada por perda de memória, alterações comportamentais e comprometimento das funções cognitivas superiores. É a principal causa de demência em idosos e não possui cura definitiva, apenas tratamentos paliativos (Dubois *et al.*, 2016).

No Brasil, estima-se que cerca de 1,8 milhão de pessoas convivam com a Doença de Alzheimer (DA), com projeções que podem chegar a 5,7 milhões em 2050, impulsionadas pelo envelhecimento populacional (Nitrini *et al.*, 2020). A prevalência da doença apresenta diferenças entre os sexos, sendo maior em mulheres (9,1%) do que em homens (7,7%), padrão que também se observa em estudos internacionais (Ministério da Saúde, 2024; Souza; Monteiro; Gonçalves, 2022). Globalmente, cerca de 55 milhões de pessoas vivem com algum tipo de demência, sendo a DA responsável por 60 a 70% dos casos, com expectativa de triplicar até 2050 (World Health Organization, 2021).

Além dos fatores demográficos, aspectos genéticos como a presença do alelo ApoE4 têm sido associados ao risco aumentado de desenvolvimento da DA, reforçando a importância da interação entre predisposição genética e fatores ambientais (Yu *et al.*, 2017).

2.1.1 Características neuropatológicas

As principais alterações neuropatológicas relacionadas à Doença de Alzheimer envolvem múltiplos mecanismos que comprometem a função neuronal e a integridade cerebral. Entre elas, destacam-se as placas betaamiloides, que consistem em agregados insolúveis derivados da clivagem da proteína precursora amiloide (APP). Esses depósitos extracelulares prejudicam a comunicação sináptica e contribuem para a perda progressiva das conexões neurais (Hampson; Rizzo; Kaplan, 2018).

Outro achado característico são os emaranhados neurofibrilares (ENFs), formados pela hiperfosforilação da proteína tau. Essa modificação leva à instabilidade dos microtúbulos, comprometendo o transporte intracelular e culminando na morte celular (Wang; Liu; Zhang, 2021). O estresse oxidativo também desempenha papel central, uma vez que o excesso de espécies reativas de oxigênio (ROS) intensifica a degeneração neuronal e compromete a função mitocondrial (Butterfield; Halliwell, 2019).

Paralelamente, observa-se disfunção colinérgica, caracterizada pela redução da acetilcolina e pelo aumento da atividade da acetilcolinesterase, o que impacta diretamente processos de memória e aprendizagem (Frölich, 2016). Além disso, as alterações vasculares, como a hipoperfusão cerebral, reduzem o aporte energético e dificultam a eliminação dos depósitos de beta-amiloide, acelerando a progressão da doença (Iturria-Medina *et al.*, 2016).

No campo terapêutico, têm sido estudadas alternativas naturais com potencial neuroprotetor, como a curcumina, o resveratrol e os flavonoides, que apresentam propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias capazes de atenuar alguns dos mecanismos patológicos

descritos. Contudo, os resultados ainda são variáveis e necessitam de maior comprovação científica para aplicação consistente na prática clínica (Farooqui, 2016).

Para além da descrição detalhada dos mecanismos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer, torna-se relevante sintetizar os principais processos patológicos envolvidos, seus impactos clínicos e as estratégias terapêuticas potenciais já investigadas. A seguir, apresenta-se um quadro comparativo que organiza de forma integrada os elementos centrais da patologia da DA, como o acúmulo de beta-amiloide, a hiperfosforilação da proteína tau, o estresse oxidativo, as alterações vasculares e colinérgicas, relacionando-os às manifestações clínicas e às abordagens terapêuticas, tanto farmacológicas quanto naturais, que têm demonstrado resultados promissores (Ma; Hong; Yang, 2022).

Quadro 1 – Mecanismos patológicos da Doença de Alzheimer, impactos clínicos e potenciais terapias

Mecanismo patológico	Impactos clínicos	Potenciais terapias/estratégias	Referências
Acúmulo de beta-amiloide (A β)	Formação de placas amiloides; neurotoxicidade; perda sináptica; comprometimento da memória	Inibidores de β -secretase (NB-360); agonistas do receptor 5-HT ₄ (RS 67333); compostos naturais como Paeonia alba, Angelica Sinensis, berberina; dieta Mediterrânea	Selkoe; Hardy, 2016; Hampson; Rizzo; Kaplan, 2018
Disfunção da proteína tau (hiperfosforilação)	Formação de emaranhados neurofibrilares (ENFs); instabilidade dos microtúbulos; degeneração neuronal	Modulação de quinases (p38MAPK, JNK); curcumina em pellets lipídicos sólidos (SLCP); compostos naturais que reduzem fosforilação	Wang; Liu; Zhang, 2021; Farooqui, 2016
Estresse oxidativo (ROS)	Oxidação de proteínas, lipídios e DNA; disfunção mitocondrial; agravamento da neurodegeneração	Antioxidantes naturais (curcumina, resveratrol, flavonoides); compostos que reduzem interação A β -metais (Cu, Fe)	Butterfield; Halliwell, 2019; Jayasena et al., 2016

Disfunção colinérgica (redução de ACh e aumento de AChE)	Déficits de memória e aprendizagem; sintomas neurodegenerativos	Inibidores de AChE (tratamento clínico de primeira linha); ativação de receptores nicotínicos para reduzir síntese de A β	Frölich, 2016; Dubois et al., 2016
Alterações vasculares (redução do fluxo sanguíneo cerebral)	Hipoperfusão cerebral; déficit energético; piora da eliminação de A β	Exercícios físicos (resistência, aeróbicos); berberina (restauração do fluxo sanguíneo cerebral); dieta saudável	Iturria-Medina et al., 2016; Nitrini et al., 2020
LRP1 reduzido	Menor depuração de A β ; aumento da formação de placas	Paeonia alba (regulação positiva de LRP1); controle do colesterol para evitar redução da expressão de LRP1	Ma; Hong; Yang, 2022
RAGE aumentado	Maior entrada de A β no cérebro; ativação de secretases; aumento da neuroinflamação	Antagonistas de RAGE (RP1); compostos naturais que reduzem interação A β -RAGE (ex.: glicosídeos de quinepina)	Ma; Hong; Yang, 2022
Perda neuronal e sináptica	Declínio cognitivo progressivo; perda de memória; comprometimento funcional	Curcumina (SLCP) preservando dendritos; Shenzao Jiannao (SZJN) estimulando neurogênese endógena; dieta MIND	Farooqui, 2016; Morris et al., 2015; Scarmeas et al., 2018

Fonte: Elaborado pelas autoras com base em Ma; Hong; Yang (2022) e outros.

2.1.2 Estágios da doença e sintomas cognitivos

A Doença de Alzheimer apresenta uma evolução em estágios progressivos, cada um marcado por alterações clínicas e funcionais específicas. No estágio pré-clínico, já ocorrem alterações neuropatológicas, embora os sintomas ainda não sejam evidentes. Em seguida, surge o comprometimento cognitivo leve (CCL), caracterizado por lapsos de memória e dificuldades de concentração, que começam a impactar a rotina do indivíduo. Com a progressão, instala-se a demência inicial, na qual há intensificação da perda de memória e prejuízo nas atividades diárias. Finalmente, no estágio de demência avançada, observa-se

comprometimento severo da cognição e perda significativa da autonomia funcional (Dubois *et al.*, 2016).

Paralelamente à compreensão desses estágios, estudos têm destacado o papel das estratégias nutricionais como potenciais aliadas no manejo da doença. Dietas como a Mediterrânea e a MIND demonstraram capacidade de preservar sinapses, reduzir a deposição de beta-amiloide (A β) e estimular a neurogênese, oferecendo perspectivas promissoras para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Morris *et al.*, 2015; Scarmeas *et al.*, 2018).

2.2 Alimentação e Intervenções Nutricionais na Prevenção da Doença de Alzheimer

A alimentação exerce papel central na manutenção da saúde cerebral, influenciando diretamente processos metabólicos, inflamatórios e neuroquímicos. Evidências recentes demonstram que padrões alimentares específicos e a presença de nutrientes e compostos bioativos podem promover neuroproteção e reduzir o risco de doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer (DA) (Liu *et al.*, 2022; Scarmeas *et al.*, 2009). Entre os fatores associados ao desenvolvimento da DA, destacam-se resistência à insulina, dislipidemias e estresse oxidativo, condições que comprometem o metabolismo energético cerebral e favorecem o acúmulo do peptídeo beta-amiloide (A β), considerado um dos principais marcadores neuropatológicos da doença (Schelke *et al.*, 2016; *et al.*, 2021).

Nutrientes como tiamina, ácidos graxos poli-insaturados e proteínas reguladoras do metabolismo energético desempenham funções essenciais na homeostase cerebral. A deficiência de tiamina, observada em modelos experimentais, está associada à hiperglicemia e à vulnerabilidade ao diabetes induzido por dietas ricas em gordura, o que pode comprometer a função cognitiva. Além disso, a via AMPK/ACC, responsável pela regulação da captação de glicose e da oxidação de ácidos graxos, mostrou-se suprimida em condições de resistência insulínica, indicando prejuízo na sinalização energética cerebral e favorecendo processos neurodegenerativos (Liu *et al.*, 2022; Van Pelt; De Jager; Franssen, 2021).

Nesse contexto, padrões alimentares como a dieta mediterrânea e a MIND têm apresentado resultados positivos na melhora da função cognitiva e na redução do risco de doenças neurodegenerativas, por serem ricos em ácidos graxos poli-insaturados, antioxidantes e fibras (WHO, 2021). Além disso, nutrientes antioxidantes, vitaminas do complexo B e ácidos graxos ômega-3 possuem ação neuroprotetora, auxiliando na redução do estresse

oxidativo e dos danos celulares causados pelos radicais livres. O consumo regular de peixes ricos em ômega-3, frutas vermelhas, vegetais verde-escuros e alimentos antioxidantes pode contribuir para a preservação das funções cognitivas e para a diminuição do risco de desenvolvimento da DA (Calder, 2017; Yurko-Mauro *et al.*, 2016).

Dessa forma, a adoção de estratégias nutricionais individualizadas mostra-se relevante na prevenção da DA, principalmente em indivíduos com fatores de risco genéticos, metabólicos e cardiovasculares. A nutrição preventiva, associada a hábitos saudáveis, representa uma importante ferramenta para promoção da saúde cerebral e qualidade de vida durante o envelhecimento, reforçando o papel da alimentação como componente essencial na prevenção e no manejo da Doença de Alzheimer (Schelke *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2020).

2.3 Dieta Cetogênica e Alzheimer

2.3.1 Mecanismo de ação dos corpos cetônicos no cérebro

A dieta cetogênica promove a produção de corpos cetônicos, que atuam como uma fonte alternativa de energia cerebral, especialmente útil em condições de comprometimento do metabolismo da glicose, como na Doença de Alzheimer (DA). A escassez sustentada de energia cerebral é um fator chave na patologia inicial da DA, podendo levar à perda sináptica, morte neuronal e redução na depuração das proteínas β -amiloide (Ab) e Tau (Rong *et al.*, 2024; Kullmann *et al.*, 2020).

Os corpos cetônicos contribuem para a restauração da função mitocondrial, aumento da sensibilidade à insulina e fornecimento energético alternativo. Além disso, estimulam a secreção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), promovem a biogênese mitocondrial e melhoram a plasticidade sináptica. Participam também do metabolismo do neurotransmissor glutamato, inibindo sua neurotoxicidade mediada pelo receptor AMPAR, o que favorece o aprendizado e a memória (Newman; Verdin, 2017).

2.3.2 Estudos clínicos e meta-análises sobre dieta cetogênica em pacientes com DA

Diversos estudos clínicos e meta-análises têm investigado os efeitos da dieta cetogênica em pacientes com DA. A maioria utilizou escalas cognitivas e exames bioquímicos para avaliar a eficácia da intervenção. Entre as ferramentas aplicadas, destacam-se o MMSE (Mini-Mental State Examination), o ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) e a escala NM, desenvolvida no Japão. Essas escalas

demonstraram melhorias significativas no estado mental dos pacientes submetidos à dieta cetogênica (Taylor *et al.*, 2018).

A intervenção dietética foi geralmente aplicada por um período de três meses, considerado suficiente para avaliação inicial. No entanto, observou-se que alguns participantes desistiram da intervenção devido à incompatibilidade com o padrão alimentar, o que levanta preocupações sobre a adesão a longo prazo. Ainda assim, os resultados sugerem que a dieta cetogênica pode ser uma estratégia viável e eficaz para o manejo da DA, com simplicidade e praticidade em sua aplicação (Cunningham *et al.*, 2020).

2.3.3 Benefícios e limitações observadas

A dieta cetogênica tem demonstrado efeitos terapêuticos em diversas condições clínicas. No tratamento da epilepsia refratária, os triglicerídeos de cadeia média (TCM) são amplamente utilizados, contendo ácidos graxos como ácido octanoico e ácido decanoico. A dieta também mostrou eficácia na redução do IMC, massa gorda e enzimas hepáticas em pacientes obesos, além de melhorar a sensibilidade à insulina e regular proteínas como IGF-1, IGFBP-1 e IGFBP-3, contribuindo para o tratamento do diabetes tipo 2 (Paoli *et al.*, 2013).

No contexto oncológico, a dieta cetogênica apresentou resultados promissores no tratamento de tumores como glioma, câncer de próstata, ovário e endométrio. Além disso, influencia positivamente o microbioma intestinal, aumentando a presença de Akkermansia e Parabacteroides, e modulando neurotransmissores e citocinas, o que pode contribuir para efeitos antiepilépticos e neuroprotetores (Klement; Kammerer, 2011).

Apesar dos benefícios, é necessário considerar os potenciais efeitos adversos. O aumento de triglicerídeos (TG) e colesterol LDL (LDL-C) pode elevar o risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. A restrição de frutas e vegetais pode causar constipação e deficiências nutricionais. Efeitos colaterais como fadiga, dor de cabeça, náusea, hipoglicemia e desidratação foram relatados, além de reações adversas mais graves como hepatite, pancreatite, hiperuricemia, hipomagnesemia e hiponatremia (Rong *et al.*, 2024).

A chamada “gripe cetogênica”, comum na autoadministração da dieta, inclui sintomas como névoa mental, tontura e alterações na frequência cardíaca. A longo prazo, podem ocorrer complicações como diminuição da densidade mineral óssea, nefrolitíase, cardiomiopatia, anemia e neuropatia óptica. A adesão prolongada à dieta requer acompanhamento clínico rigoroso, e futuras pesquisas devem explorar estratégias para otimizar sua formulação e minimizar riscos (Cunningham *et al.*, 2020).

2.4 Alzheimer como Diabetes Tipo 3

A crescente evidência de sobreposição entre os mecanismos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer (DA) e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tem levado à proposta de uma nova classificação: o “Diabetes Tipo 3”. Essa denominação refere-se à resistência insulínica cerebral e à sua contribuição para a neurodegeneração característica da DA. Ambas as doenças compartilham fatores de risco comuns, como envelhecimento, estresse oxidativo, inflamação crônica, disfunções mitocondriais e alterações na homeostase do cálcio, sugerindo uma interconexão metabólica e genética relevante (Nisar *et al.*, 2020).

De forma mais ampla, a disfunção insulínica cerebral afeta diretamente a cognição, comprometendo a plasticidade sináptica, a memória e a aprendizagem. A insulina atua como hormônio neuroprotetor, regulando a atividade de neurotransmissores e promovendo a sobrevivência neuronal. Sua deficiência ou resistência favorece o acúmulo de A β , a hiperfosforilação da proteína tau e o estresse oxidativo, todos fatores centrais na fisiopatologia da DA (Arnold *et al.*, 2018).

Além disso, estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que a resistência insulínica cerebral pode reduzir a eficácia de mecanismos antioxidantes e anti-inflamatórios, intensificando a vulnerabilidade neuronal.

Essa condição reforça a hipótese de que a DA pode ser considerada uma manifestação específica de diabetes no sistema nervoso central, ampliando a compreensão sobre sua etiologia e abrindo perspectivas para intervenções terapêuticas baseadas em estratégias de sensibilização insulínica (Arnold *et al.*, 2018).

2.5 Ação neuroprotetora do ômega-3 na Doença de Alzheimer

O ômega-3, especialmente os ácidos graxos docosahexaenoico (DHA) e eicosapentaenoico (EPA), exerce papel fundamental na proteção das membranas cerebrais e na manutenção das funções cognitivas. Estudos recentes demonstram que pacientes portadores da Doença de Alzheimer apresentam menores concentrações de DHA no cérebro, favorecendo lesões neuronais, estresse oxidativo e acúmulo do peptídeo beta-amiloide (A β), considerado um dos principais marcadores neuropatológicos da doença (Calder, 2017).

Além disso, o DHA contribui para a fluidez das membranas neuronais e melhora das transmissões sinápticas relacionadas à memória, aprendizagem e raciocínio. O consumo adequado de alimentos ricos em ômega-3 pode reduzir a produção de A β e minimizar o

declínio cognitivo em idosos, atuando como fator preventivo e auxiliar no tratamento da DA (Calder, 2017).

Pesquisas recentes reforçam que a suplementação de ômega-3 vem sendo amplamente estudada como estratégia nutricional complementar na promoção da saúde cerebral e qualidade de vida da população idosa, com resultados positivos em ensaios clínicos voltados para a prevenção do declínio cognitivo (Liu *et al.*, 2020).

2.6 Evidências Científicas sobre Intervenções Nutricionais

2.6.1 Revisões sistemáticas, ensaios clínicos e resultados observados

Segundo Bhuiyan *et al.* (2023), em revisão abrangente que identificou 55 estudos relacionados à associação entre dieta e DA, 42 demonstraram correlação positiva entre padrões alimentares e a prevenção ou melhora da doença. Três dietas se destacaram como as mais eficazes: a dieta Mediterrânea (DM), a dieta DASH e a dieta MIND. Foram incluídos 16 estudos sobre DM, 17 sobre DASH e 8 sobre MIND. A dieta MIND, desenvolvida especificamente para pacientes com DA, tem ganhado destaque desde sua introdução em 2015, com o número de estudos dobrando anualmente (Bhuiyan *et al.*, 2023).

Entre os estudos analisados, 33 mostraram associação direta entre esses padrões alimentares e a DA, enquanto apenas 13 não encontraram relação significativa. A dieta MIND apresentou reduções estatisticamente significativas no risco de DA: 53% para alta adesão e 35% para adesão moderada. A DM e a DASH também mostraram reduções de risco de 54% e 39%, respectivamente, em comparação com indivíduos no tercil mais baixo de adesão (Lopes *et al.*, 2021).

Além disso, os estudos revisados indicam que esses padrões alimentares promovem benefícios neuroprotetores por meio de múltiplos mecanismos. A dieta MIND demonstrou impacto positivo na memória e na função executiva, enquanto a DM contribuiu para a manutenção da espessura cortical. A DM também mostrou capacidade de reduzir processos inflamatórios cerebrais, e a DASH, ao controlar a hipertensão, pode prevenir neuroinflamação e AVCs (Bhuiyan *et al.*, 2023).

Nutrientes como PUFA, MUFA, ômega-3 e ômega-6, presentes em peixes e oleaginosas, influenciam positivamente a microbiota, reduzindo a atividade da microglia e promovendo a fagocitose de proteínas A β . A vitamina D inibe a apoptose induzida por A β , enquanto a vitamina E está associada à redução da expressão do transportador APOe4. EPA e DHA favorecem o processamento não amiloidogênico da proteína precursora amiloide (APP),

reforçando o papel dos nutrientes na regulação de biomarcadores da DA e na proteção contra processos neurodegenerativos (Van Pelt; De Jager; Franssen, 2021).

2.6.2 Segurança, aplicabilidade clínica e desafios futuros

Apesar dos resultados promissores, a aplicabilidade clínica das intervenções nutricionais enfrenta desafios importantes. Dietas como DM, DASH e MIND envolvem alimentos considerados caros em diversas regiões, dificultando sua adoção por populações de baixa renda, especialmente entre mulheres idosas e grupos étnicos vulneráveis. Fatores como baixa escolaridade, acesso limitado à informação nutricional e restrições econômicas comprometem a adesão a padrões alimentares saudáveis (Lopes *et al.*, 2021).

Além disso, muitos estudos foram realizados em modelos animais, o que limita a extrapolação para humanos. O longo período prodromico da DA também dificulta a avaliação do impacto nutricional em estágios iniciais da doença. A revisão sugere que futuras estratégias devem considerar alimentos de baixo custo com equivalência nutricional, a fim de ampliar o alcance das intervenções e reduzir o ônus econômico da DA (Bhuyian *et al.*, 2023).

Em síntese, embora as evidências apontem para o potencial das intervenções nutricionais na prevenção e manejo da DA, recomendações clínicas definitivas ainda requerem mais estudos robustos e adaptados à realidade socioeconômica das populações afetadas. Essa perspectiva reforça a necessidade de políticas públicas voltadas para a promoção de dietas acessíveis e sustentáveis, capazes de reduzir desigualdades e ampliar os benefícios neuroprotetores já evidenciados pela literatura científica (Van Pelt; De Jager; Franssen, 2021).

3 METODOLOGIA

O presente trabalho é uma revisão integrativa da literatura, composta por artigos científicos nos idiomas inglês e português, publicados nos últimos dez anos nas bases de dados U.S. National Library of Medicine (PubMed) e SciELO. As buscas foram realizadas utilizando os descritores de busca MeSH terms (PubMed) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). As palavras-chave que melhor descrevem o tema e foram utilizadas como estratégias de busca incluem: em inglês: “Alzheimer”, “Nutrition”, “Dietary Interventions”, “Nutrition Therapy”, “Mediterranean Diet”, “Ketogenic Diet”; em português: “Alzheimer”, “Nutrição”, “Intervenções Dietéticas”, “Terapia nutricional”, “Dieta Mediterrânea”, “Dieta Cetogênica”.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram estudos do tipo coorte, caso-controle e ensaios clínicos que abordam a relação entre alimentação e Doença de Alzheimer; artigos publicados entre 2016 e 2026; estudos que analisam o impacto de padrões alimentares ou nutrientes na prevenção e/ou progressão da Doença de Alzheimer. Foram excluídos artigos que não continham dados originais, bem como estudos que abordaram a Doença de Alzheimer de forma não relacionada à alimentação.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram a seleção dos artigos realizada em três etapas: leitura dos títulos para triagem inicial; leitura dos resumos e conclusões para verificar a adequação ao tema; leitura integral dos textos elegíveis, com análise qualitativa e descritiva dos resultados.

Os artigos que atenderam aos critérios preestabelecidos foram incluídos na amostra final, e os dados obtidos foram analisados de forma qualitativa, enfatizando os mecanismos fisiológicos e nutricionais que sustentam a relevância da alimentação no tratamento e prevenção da doença de Alzheimer.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos a partir da revisão integrativa da literatura evidenciam que as intervenções nutricionais desempenham papel relevante na prevenção e no manejo da Doença de Alzheimer (DA). A análise dos estudos selecionados entre 2016 e 2026 confirma que padrões alimentares como a dieta Mediterrânea, DASH e MIND estão associados à melhora da função cognitiva, redução de marcadores inflamatórios e modulação positiva do microbioma intestinal (Bhuyian *et al.*, 2023; Lopes *et al.*, 2021).

A literatura demonstra que a resistência insulínica cerebral é um dos mecanismos centrais na fisiopatologia da DA, favorecendo o acúmulo de betaamiloide e a hiperfosforilação da proteína tau. Nesse sentido, estratégias nutricionais que melhoram a sensibilidade à insulina, como a dieta cetogênica e o consumo de ácidos graxos poli-insaturados, mostraram-se eficazes em ensaios clínicos, promovendo restauração da função mitocondrial e melhora da plasticidade sináptica (Rong *et al.*, 2024; Arnold *et al.*, 2018).

Outro achado relevante foi a ação neuroprotetora dos ácidos graxos ômega-3, especialmente DHA e EPA, que contribuem para a fluidez das membranas neuronais e redução do estresse oxidativo. Ensaios clínicos recentes reforçam que a suplementação de ômega-3 pode retardar o declínio cognitivo em idosos e reduzir a deposição de A β ,

consolidando-se como estratégia complementar na promoção da saúde cerebral (Calder, 2017; Liu *et al.*, 2020).

No campo da segurança e aplicabilidade clínica, os estudos apontam desafios relacionados à adesão às dietas propostas, principalmente devido ao custo elevado de alimentos como peixes, oleaginosas e frutas vermelhas. Além disso, limitações metodológicas foram identificadas, como a predominância de estudos em modelos animais e a dificuldade em avaliar o impacto nutricional em estágios iniciais da doença, dado o longo período prodromico da DA (Schelke *et al.*, 2016; Van Pelt; De Jager; Franssen, 2021).

Em síntese, os resultados discutidos reforçam que intervenções nutricionais individualizadas e acessíveis podem representar uma ferramenta eficaz na prevenção e manejo da DA. Contudo, recomendações clínicas definitivas ainda exigem ensaios robustos e adaptados às realidades socioeconômicas, além de políticas públicas que promovam dietas saudáveis e sustentáveis para populações vulneráveis.

Quadro 2 – Tabela de Resultados

Intervenção nutricional	Mecanismos de ação	Benefícios observados	Limitações/Desafios
Dieta Mediterrânea (DM)	Rica em ácidos graxos poli-insaturados, antioxidantes e fibras; modulação da inflamação e estresse oxidativo	Redução do risco de DA em até 54%; melhora da função cognitiva; preservação da espessura cortical	Alto custo de alimentos como peixes e oleaginosas; baixa adesão em populações vulneráveis
Dieta DASH	Controle da hipertensão; redução da inflamação vascular	Redução do risco de DA em até 39%; prevenção de AVCs e neuroinflamação	Dificuldade de adesão prolongada; custo elevado em alguns contextos
Dieta MIND	Combinação da DM e DASH; foco em alimentos neuroprotetores	Redução do risco de DA em até 53% (alta adesão); melhora da memória e função executiva	Necessidade de maior número de estudos clínicos robustos

Dieta Cetogênica	Produção de corpos cetônicos como fonte alternativa de energia; melhora da função mitocondrial e plasticidade sináptica	Melhora cognitiva em curto prazo; aumento da sensibilidade à insulina; potencial neuroprotetor	Efeitos adversos: fadiga, constipação, risco cardiovascular; baixa adesão a longo prazo
Ômega-3 (EPA/DHA)	Fluidez das membranas neuronais; redução da produção de A β ; ação antioxidante	Retardo do declínio cognitivo; melhora da memória e aprendizagem; redução do estresse oxidativo	Custo elevado da suplementação; necessidade de doses adequadas
Vitaminas antioxidantes (Vit. D, Vit. E, Complexo B)	Redução do estresse oxidativo; modulação da apoptose e da expressão de APOe4	Proteção contra danos celulares; preservação da cognição	Deficiências nutricionais em populações de baixa renda; necessidade de suplementação controlada

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2026

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa permitiu reunir e analisar evidências científicas recentes acerca das intervenções nutricionais na Doença de Alzheimer (DA), destacando o papel da alimentação como fator determinante na prevenção e no manejo da doença. Os estudos revisados reforçam que padrões alimentares saudáveis, como a dieta Mediterrânea, DASH e MIND, estão associados à melhora da função cognitiva, à redução de processos inflamatórios e ao retardo do declínio cognitivo em idosos.

Além disso, nutrientes específicos como ácidos graxos ômega-3, vitaminas antioxidantes e compostos bioativos demonstraram ação neuroprotetora, contribuindo para a preservação das funções sinápticas e para a redução do acúmulo de beta-amiloide, um dos principais marcadores neuropatológicos da DA. A dieta cetogênica também se mostrou promissora, oferecendo uma fonte alternativa de energia cerebral por meio dos corpos cetônicos, embora sua adesão prolongada ainda represente um desafio clínico.

Os resultados discutidos evidenciam que a nutrição preventiva e individualizada pode ser uma ferramenta eficaz na promoção da saúde cerebral, especialmente em indivíduos com fatores de risco genéticos, metabólicos e cardiovasculares. Contudo, limitações importantes

foram identificadas, como o custo elevado de alimentos recomendados, a baixa adesão em populações vulneráveis e a escassez de ensaios clínicos robustos em humanos.

Dessa forma, conclui-se que as intervenções nutricionais representam uma estratégia complementar e promissora no enfrentamento da Doença de Alzheimer, mas ainda requerem maior investimento em pesquisas clínicas de longo prazo, além de políticas públicas que garantam acessibilidade alimentar e equidade socioeconômica. A integração entre ciência, prática clínica e promoção de hábitos saudáveis poderá contribuir significativamente para a melhoria da qualidade de vida da população idosa e para a redução do impacto da DA na saúde pública.

REFERÊNCIAS

- ARNOLD, S. E. *et al.* Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and its potential treatment with GLP-1 analogs. **Neurobiology of Aging**, v. 67, p. 1-10, 2018.
- BHUIYAN, M. I. H. *et al.* Nutritional interventions in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 15, n. 2, p. 1-20, 2023.
- BHUIYAN, N. Z. *et al.* Prevention of Alzheimer's disease through diet: an exploratory review. **Metabolism Open**, v. 20, p. 100257, 2023.
- BUTTERFIELD, D. A.; HALLIWELL, B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 20, n. 3, p. 148-160, 2019.
- CALDER, P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. **Biochemical Society Transactions**, v. 45, n. 5, p. 1105-1115, 2017.
- CUNNINGHAM, M. *et al.* Ketogenic diets and Alzheimer's disease: clinical perspectives. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, p. 1-12, 2020.
- DUBOIS, B. *et al.* Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. **Alzheimer's & Dementia**, v. 12, n. 3, p. 292-323, 2016.
- FAROOQUI, A. A. Role of nanoparticles in growth and development of plant. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**, v. 7, p. 22-37, 2016.
- FERREIRA, L.; OLIVEIRA, C. Doença de Alzheimer como diabetes tipo 3: uma revisão integrativa. **Revista Saúde em Foco**, v. 12, n. 2, p. 45-52, 2021.
- FRÖLICH, L. The cholinergic deficit in Alzheimer's disease: relevance for treatment. **Journal of Neural Transmission**, v. 123, n. 7, p. 767-783, 2016.

GUERRA, J. O.; SANTOS, A. P.; SILVA, M. O. A influência da alimentação na prevenção e tratamento da Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 23, n. 4, p. 1-12, 2020.

HAMPSON, E.; RIZZO, M.; KAPLAN, R. Amyloid pathology and synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, p. 335, 2018.

ITURRIA-MEDINA, Y. *et al.* Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multi-modal imaging and computational analysis. **Neurobiology of Aging**, v. 45, p. 82-92, 2016.

LIU, J. *et al.* Omega-3 fatty acids and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 1-15, 2020.

LIU, P. *et al.* High-fat diet-induced diabetes couples to Alzheimer's disease through inflammation-activated C/EBP β /AEP pathway. **Molecular Psychiatry**, v. 27, n. 8, p. 3396-3409, 2022.

LIU, Y. *et al.* C/EBP β deficiency impairs thiamine-dependent energy metabolism and exacerbates diet-induced diabetes in mice. **Nutrients**, v. 14, n. 3, p. 1-15, 2022.

LOPES, R. M. *et al.* Dietary patterns and cognitive decline: evidence from clinical studies. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, p. 1-12, 2021.

MA, C.; HONG, F.; YANG, S. Amyloidosis in Alzheimer's disease: pathogeny, etiology, and related therapeutic directions. **Molecules**, v. 27, n. 4, p. 1210, 2022.

MA, L.; HONG, Y.; YANG, J. Advances in natural compounds for Alzheimer's disease therapy. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 1234, 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório nacional sobre a demência**: epidemiologia, (re)conhecimento e projeções futuras. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024.

MISHRA, S.; PALANIVELU, K. Curcumin: a natural anti-inflammatory agent in Alzheimer's disease. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 20, n. 2, p. 152-158, 2017.

NISAR, O. *et al.* Type 3 diabetes mellitus: a link between Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. **Cureus**, v. 12, n. 11, e11703, 2020.

NISAR, S. *et al.* Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links and clinical implications. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 131, p. 110-118, 2020.

NITRINI, R. *et al.* Dementia prevalence in Brazil: systematic review. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 14, n. 2, p. 123-131, 2020.

RONG, H. *et al.* Ketogenic diet and Alzheimer's disease: mechanisms and clinical evidence. **Nutrients**, v. 16, n. 2, p. 1-20, 2024.

RONG, L. *et al.* Effects of ketogenic diet on cognitive function of patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Nutrition, Health and Aging**, v. 28, p. 100306, 2024.

SCARMEAS, N. *et al.* Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk: updated findings. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 64, n. 2, p. 507-516, 2018.

SCHELKE, M. W. *et al.* Nutritional interventions for Alzheimer's prevention: a clinical precision medicine approach. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1367, n. 1, p. 50-56, 2016.

SELKOE, D. J.; HARDY, J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. **EMBO Molecular Medicine**, v. 8, n. 6, p. 595-608, 2016.

SILVA, A.; COSTA, B. Compostos bioativos e neuroproteção: implicações nutricionais na Doença de Alzheimer. **Revista de Nutrição Funcional**, v. 8, n. 1, p. 33-40, 2019.

SOUZA, É. R.; MONTEIRO, M.; GONÇALVES, F. R. Doença de Alzheimer, gênero e saúde: reflexões sobre o lugar da diferença na produção neurocientífica. **Saúde e Sociedade**, v. 31, n. 2, 2022.

TAYLOR, M. K. *et al.* Ketogenic diet in Alzheimer's disease: a systematic review. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 63, n. 2, p. 1-12, 2018.

VAN PELT, S.; DE JAGER, C.; FRANSSEN, E. Polyphenols and brain health: mechanisms of action and clinical perspectives. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 1-20, 2021.

WANG, Y.; LIU, Y.; ZHANG, X. Tau protein hyperphosphorylation and neurodegeneration in Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, p. 671, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on the public health response to dementia**. Geneva: WHO, 2021.

YU, J. T. *et al.* Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: risk, mechanisms and therapy. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 12, p. 123-134, 2017.