

## Dieta cetogênica como estratégia terapêutica na doença de Alzheimer: uma revisão integrativa de literatura.

Ketogenic diet as a therapeutic strategy in Alzheimer's disease: an integrative literature review.

Ana Beatriz Lopes Gomes<sup>1</sup>  
Clara Giovana Dantas de Oliveira<sup>1</sup>  
Eni Barbosa Ferraz Sales<sup>1</sup>  
Maria Eduarda da Silva Santos<sup>1</sup>  
Maria Eloisa Souza dos Santos<sup>1</sup>  
Taís Viana Lédo de Oliveira<sup>2</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa da literatura publicada nos últimos cinco anos acerca da dieta cetogênica e seus efeitos no tratamento da Doença de Alzheimer, com ênfase nos desfechos cognitivos. **Métodos:** Revisão integrativa realizada nas bases PubMed, Cochrane Library e BVS, utilizando descritores MeSH relacionados à Doença de Alzheimer, dieta cetogênica e cognição, combinados por operadores booleanos. Foram incluídos estudos publicados entre 2021 e 2025, em inglês e português, com texto completo disponível. Consideraram-se ensaios clínicos e estudos observacionais com desfechos cognitivos. Após triagem por títulos, resumos e leitura completa, 13 estudos compuseram a amostra final. **Resultados e Discussão:** Os estudos demonstraram que a dieta cetogênica e a suplementação com triglicerídeos de cadeia média estão associadas à melhora de domínios cognitivos, especialmente memória e função executiva, com relação positiva entre níveis de cetonas e desempenho cognitivo.

<sup>1</sup> Discentes do curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Vitória da Conquista, Vitória da Conquista – BA – Brasil.

Ana Beatriz Lopes Gomes - ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0852-7143>

Clara Giovana Dantas de Oliveira - ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5059-8672>

Eni Barbosa Ferraz Sales - ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9833-531X>

Maria Eduarda da Silva Santos - ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5564-9237>

Maria Eloisa Souza dos Santos - ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6490-3950>

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Vitória da Conquista, Vitória da Conquista – BA – Brasil.

Taís Viana Lédo de Oliveira - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6507-5842>

Também foram observadas alterações metabólicas e moleculares relevantes, incluindo modulação de biomarcadores da doença e redução de processos inflamatórios. Entretanto, a adesão variável e a heterogeneidade metodológica limitam a generalização dos achados. **Considerações finais:** Conclui-se que a dieta cetogênica configura uma estratégia promissora no contexto da Doença de Alzheimer, atuando de forma multifatorial sobre aspectos cognitivos. Apesar dos resultados encorajadores, a variabilidade dos estudos e limitações metodológicas indicam a necessidade de ensaios clínicos de longo prazo para consolidar sua eficácia, segurança e aplicabilidade clínica como abordagem terapêutica e preventiva.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Dieta Cetogênica; Cognição; Comprometimento Cognitivo.

### **Abstract**

**Objective:** To conduct an integrative literature review of studies published in the last five years on the ketogenic diet and its effects on the treatment of Alzheimer's disease, with emphasis on cognitive outcomes. **Methods:** An integrative review was carried out using the PubMed, Cochrane Library, and Virtual Health Library (BVS) databases. MeSH descriptors related to Alzheimer's disease, ketogenic diet, and cognition were used, combined with Boolean operators. Studies published between 2021 and 2025, in English and Portuguese, with full-text availability were included. Clinical trials and observational studies reporting cognitive outcomes were considered eligible. After screening titles, abstracts, and full texts, 13 studies were included in the final sample. **Results and Discussion:** The findings indicate that the ketogenic diet and supplementation with medium-chain triglycerides are associated with improvements in cognitive domains, particularly memory and executive function, with a positive correlation between ketone levels and cognitive performance. Relevant metabolic and molecular changes were also observed, including modulation of disease biomarkers and reduction of inflammatory processes. However, variability in adherence and methodological heterogeneity limit the generalizability of the findings. **Conclusion:** The ketogenic diet emerges as a promising strategy in the context of Alzheimer's disease, acting through multifactorial mechanisms related to cognitive outcomes. Despite encouraging results, variability among studies and methodological limitations highlight the need for long-term clinical trials to establish its efficacy, safety, and clinical applicability as a therapeutic and preventive approach.

**Keywords:** Alzheimer's Disease; Ketogenic Diet; Cognition; Cognitive Impairment.

## **INTRODUÇÃO**

A doença de Alzheimer é reconhecida como a principal forma de demência em nível global, sendo responsável por cerca de 60% a 70% dos diagnósticos dessa condição (WHO, 2019). Trata-se de uma condição neurodegenerativa de natureza multifatorial e progressiva, caracterizada por prejuízos significativos na memória e em outras funções cognitivas superiores. Esses déficits comprometem a independência do indivíduo e afetam diretamente sua qualidade de vida, assim como a de seus familiares e cuidadores. Com o aumento da expectativa de vida, a prevalência da Doença de Alzheimer tende a crescer, o que reforça a urgência por abordagens terapêuticas mais eficazes do que os tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis, cuja efetividade permanecem limitadas (De Strooper; Karran, 2016).

A eficácia clínica da dieta cetogênica, padrão alimentar caracterizado pela ingestão elevada de gorduras, moderada de proteínas e restrição significativa de carboidratos, em pacientes com Alzheimer vem sendo avaliada por meio de ensaios clínicos controlados. Um estudo randomizado cruzado demonstrou que a intervenção com dieta cetogênica resultou em melhora modesta, porém significativa, em parâmetros cognitivos de indivíduos com Doença de Alzheimer leve a moderada, reforçando sua segurança e viabilidade clínica sob supervisão adequada (Phillips et al., 2021). Em consonância, a dieta mediterrânea e suas versões modificadas, caracterizada pelo elevado consumo de frutas, vegetais, grãos integrais, leguminosas, oleaginosas, peixes e azeite de oliva como principal fonte de gordura, além de baixo consumo de carnes vermelhas e alimentos ultraprocessados têm sido amplamente associado a benefícios à saúde. No contexto das doenças neurodegenerativas, evidências recentes indicam que maior adesão à dieta mediterrânea está associada à redução do risco de declínio cognitivo e doença de Alzheimer (Nucci et al., 2024). Resultados semelhantes foram observados em estudos de viabilidade e eficácia publicados recentemente, indicando que, apesar dos desafios de adesão, a dieta pode ser implementada com sucesso em pacientes idosos com orientação especializada (Fortier et al., 2021; Krikorian et al., 2023).

Diante do crescente interesse por abordagens não farmacológicas no tratamento da doença de Alzheimer, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa

da literatura publicada nos últimos cinco anos acerca da dieta cetogênica e seus efeitos no tratamento da Doença de Alzheimer, com ênfase nos desfechos cognitivos, ampliando o repertório de evidências disponíveis para o enfrentamento dessa condição de impacto global.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

### **Aspectos epidemiológicos da Doença de Alzheimer e o envelhecimento populacional.**

A Doença de Alzheimer é uma das demências mais comuns em todo o mundo, afetando aproximadamente 50 milhões de indivíduos. Por esse motivo, representa um importante desafio de saúde pública, especialmente entre os idosos (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2018). Além disso, em 2019, o custo global estimado da demência foi de 614,7 bilhões de dólares. As projeções indicam que esses valores podem ultrapassar 2,5 trilhões de dólares até 2050, considerando o aumento da prevalência e a sobrecarga dos sistemas de saúde. No Brasil, o envelhecimento populacional também intensifica os impactos da Doença de Alzheimer sobre o Sistema Único de Saúde (SUS), elevando os custos assistenciais, a demanda por acompanhamento multiprofissional e a necessidade de cuidados prolongados aos idosos acometidos (BRASIL, 2024). Diante desse cenário, destaca-se a necessidade urgente de ampliar o investimento em pesquisa, de forma proporcional ao impacto social da doença, priorizando estratégias de prevenção, tratamento, cuidado e cura (Lastuka et al., 2024).

### **Alimentação e expressão gênica**

Evidências epidemiológicas demonstram que o genoma humano responde de forma sensível ao ambiente nutricional, o que faz com que a expressão gênica possa variar conforme mudanças na dieta. Estudos experimentais mostram que certos nutrientes podem induzir moléculas com ação neuroprotetora, modular a inflamação, aumentar a resistência celular ao estresse oxidativo e à apoptose, além de estimular a neurogênese e a função cognitiva, inclusive reduzindo o acúmulo de placas amiloides — características relevantes no contexto da doença de Alzheimer (Arata; Bellabarba, 2015). Além disso, essa estratégia alimentar é significativa porque induz processos metabólicos que contribuem para homeostase da glicose e ação da insulina, já que a

Doença de Alzheimer também está associada com desregulação metabólica e resistência insulínica (Akter et al., 2011).

### **A dieta cetogênica e a produção de corpos cetônicos: substratos alternativos de energia**

De acordo com (Rusek et al., 2019), os corpos cetônicos influenciam os processos inflamatórios ao inibir a ativação de fatores nucleares específicos das células B, o que leva à redução da expressão da enzima COX-2 e do óxido nítrico sintase — elementos associados ao aumento da resposta imune. Além disso, ocorre uma diminuição na produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$ .

Somado a isso, os corpos cetônicos apresentam propriedades neuroprotetoras, atuando na modulação do estresse oxidativo e na redução da neuroinflamação, processos intimamente relacionados à fisiopatologia da DA (Baliatti et al., 2023). O  $\beta$ -hidroxibutirato, por exemplo, é reconhecido por sua capacidade de inibir a ativação do inflamassoma NLRP3, mecanismo chave na amplificação da resposta inflamatória no sistema nervoso central (Youm et al., 2015).

Recentes estudos também destacam que a DC pode melhorar a função mitocondrial, aumentar a biogênese de mitocôndrias e otimizar a eficiência energética neuronal, fatores que contribuem para a preservação da integridade e funcionalidade cerebral em modelos experimentais de neurodegeneração (Norwitz; Hu; Clarke, 2020). Tais efeitos sugerem que, além de suprir o déficit energético, os corpos cetônicos podem exercer funções reguladoras sobre vias metabólicas e sinalizadoras críticas para a sobrevivência neuronal.

## **METODOLOGIA**

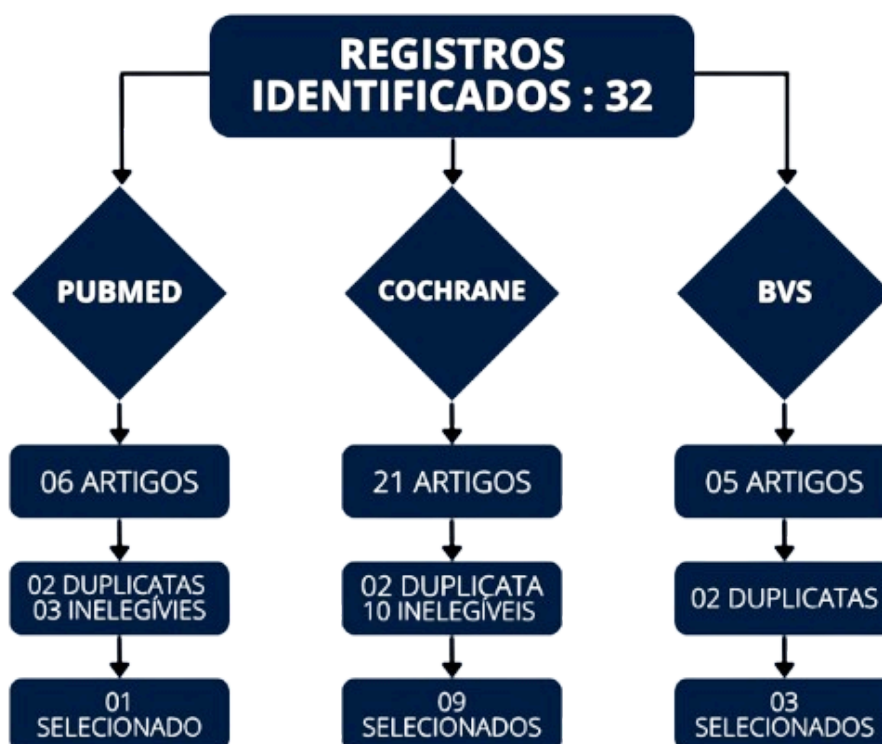
A estratégia metodológica foi fundamentada nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e BVS. Para a formulação da estratégia de busca, foram utilizados os seguintes descritores do MeSH (Medical Subject Headings): “Alzheimer Disease”, “Diet, Ketogenic” e “Cognition”, combinados com termos livres, de modo a ampliar a sensibilidade da busca. A estratégia de busca foi realizada da seguinte forma: (“Alzheimer Disease”[MeSH] OR “Alzheimer\*”) AND (“Diet, Ketogenic”[MeSH] OR “ketogenic diet” OR “low carbohydrate diet”) AND (“Cognition”[MeSH] OR “cognitive function” OR “cognitive decline” OR “memory”). Os termos selecionados

tiveram o intuito de abranger estudos que investigassem a relação entre dietas cetogênicas e alterações cognitivas em pacientes com Doença de Alzheimer. Foram incluídos artigos publicados entre 2021 e 2025, nos idiomas inglês e português, desde que estivessem disponíveis na íntegra. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que apresentassem desfechos relacionados à função cognitiva. Foram excluídas publicações que não tinham a cognição como variável principal de análise, bem como revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, editoriais e resumos de conferência. O processo de triagem foi realizado em duas etapas. Na primeira, foi feita a leitura de títulos e resumos para avaliação da pertinência ao tema. Na segunda, os artigos potencialmente relevantes foram lidos integralmente para confirmação da elegibilidade.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Na base PubMed, a busca inicial resultou em 6 registros. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e a remoção de 2 duplicatas, restou 1 artigo, que foi selecionado para compor a amostra. Na base Cochrane Library, foram inicialmente identificados 21 registros. Durante a etapa de triagem, foram identificadas 02 duplicatas, que foram excluídas do processo de seleção e 10 artigos foram inelegíveis. Dessa forma, 09 artigos foram considerados adequados e incluídos nesta revisão de literatura, sendo posteriormente analisados quanto aos seus principais achados e contribuições científicas para o tema investigado. Já na BVS, foram encontrados 05 artigos, devido a 02 duplicatas somente 03 foram incluídos. Assim, a amostra final foi composta por 13 estudos que atenderam integralmente aos critérios de inclusão e que foram analisados qualitativamente, conforme apresentado no fluxograma.

**FIGURA 1 – Fluxograma da seleção dos artigos científicos incluídos no Estudo**



A interpretação dos achados foi realizada com o propósito de reconhecer regularidades, evidências científicas e direcionamentos terapêuticos relacionados ao papel da dieta cetogênica na doença de Alzheimer, contemplando desfechos como desempenho cognitivo, progressão da doença, segurança e impacto na qualidade de vida. O Quadro 1 sintetiza, de maneira objetiva, os estudos que compuseram a amostra final, reunindo informações referentes aos autores, ano de publicação, delineamento metodológico e principais conclusões observadas.

**Tabela 1 – Artigos selecionados para análise**

<b>Autores e ano</b>	<b>Título</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Principais resultados</b>
FORTIER, M. et al., 2021	A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: Results of a 6-month RCT	Ensaio controlado randomizado	O estudo demonstrou melhora significativa em testes cognitivos no grupo que recebeu triglicerídeos de cadeia média com efeito cetogênico em comparação

			<p>ao placebo, incluindo recordação livre e com pistas, fluência verbal por categorias, desempenho no Boston Naming Test e redução de erros no Trail-Making Test. Alguns desfechos cognitivos apresentaram correlação positiva com os níveis de cetonas plasmáticas, enquanto o perfil metabólico plasmático e a resposta cetônica permaneceram inalterados.</p>
<p>KAWAS, M. I. et al., 2021</p>	<p>Modified Mediterranean ketogenic diet resolves default mode network connectivity differences between adults with normal and impaired cognition</p>	<p>Estudo crossover randomizado</p>	<p>No início do estudo, indivíduos com comprometimento cognitivo leve apresentaram alterações significativas na conectividade da Default Mode Network (DMN), rede de modo padrão, responsável por processos como memória e autorreferência associadas ao desempenho de memória. Após as intervenções, não foram observadas diferenças entre os grupos. Entretanto, a dieta</p>

			mediterrânea-cetogênica modificada demonstrou maior redução da hiperconectividade da DMN em comparação à dieta controle, sugerindo possível benefício na modulação de redes cerebrais relacionadas à cognição.
KUMAR, A. et al., 2021	Assessing the effect of modified Mediterranean-ketogenic diet on mild cognitive impairment patients through plasma neuron-derived exosomes	Estudo crossover randomizado	A dieta mediterrânea-cetogênica modificada (MMKD) reduziu significativamente biomarcadores associados à doença de Alzheimer no grupo com comprometimento cognitivo leve, incluindo A $\beta$ 1-42, pTau181 e neurofilamento leve. Também reduziu produtos finais de glicação avançada (AGEs) e aumentou os níveis de glutamato em vesículas extracelulares derivadas de neurônios. Além disso, a MMKD modulou a expressão de receptores de glutamato e reduziu a atividade do fator inflamatório NF- $\kappa$ B, sugerindo efeito

			neuroprotetor e anti-inflamatório.
MYETTE-CÔTÉ, É. et al., 2021	The effect of a 6-month ketogenic medium-chain triglyceride supplement on plasma cardiometabolic and inflammatory markers in mild cognitive impairment	Ensaio controlado randomizado	A suplementação de 30 g/dia de triglicerídeos de cadeia média com efeito cetogênico por seis meses aumentou significativamente os níveis de cetonas, dos ácidos graxos 8:0 e 10:0 e da citocina IL-8 no grupo intervenção. Também houve mudanças ao longo do tempo nos níveis de insulina, triglicerídeos e ácidos graxos não esterificados. No entanto, apresentou efeito mínimo sobre a maioria dos marcadores cardiometabólicos e inflamatórios em comparação ao placebo, sugerindo segurança em indivíduos com comprometimento cognitivo leve.
PHILLIPS, M. C. L. et al., 2021	Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease	Ensaio cruzado de dois períodos em fase única, cegado pelo avaliador.	Pacientes submetidos à dieta cetogênica alcançaram cetose fisiológica sustentada durante 12 semanas. Em comparação à dieta

			habitual, houve melhora significativa na capacidade funcional (ADCS-ADL) e na qualidade de vida (QOL-AD). O escore cognitivo (ACE-III) também aumentou, porém sem significância estatística. Alterações nos fatores de risco cardiovasculares foram majoritariamente favoráveis e os efeitos adversos foram leves.
CUNNANE, S., 2022	Brain energy rescue with ketones improves cognitive outcomes in MCI	Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo	No ensaio clínico randomizado e controlado por placebo de 6 meses, indivíduos com comprometimento cognitivo leve receberam suplemento de triglicerídeos de cadeia média cetogênica ou placebo. O grupo kMCT apresentou melhorias significativas em todas as cinco áreas cognitivas: memória episódica, função executiva, linguagem, velocidade de processamento e atenção. O aumento da cognição correlacionou-se com maior

			<p>captação cerebral de cetonas, sugerindo que a melhora do fornecimento de energia ao cérebro está associada aos ganhos cognitivos. Os resultados indicam que a intervenção produziu benefícios clínicos relevantes, com potencial para retardar a progressão para Alzheimer.</p>
KUMAR, A. et al., 2022	<p>Small extracellular vesicles in plasma reveal molecular effects of modified Mediterranean-ketogenic diet in participants with mild cognitive impairment</p>	<p>Estudo randomizado com desenho crossover</p>	<p>A dieta mediterrânea-cetogênica modificada reduziu significativamente biomarcadores associados à doença de Alzheimer, incluindo <math>\beta</math>-amiloide 1-42, tau fosforilada e neurofilamento leve. Também houve aumento de glutamato e modulação de receptores glutamatérgicos, além de redução de produtos finais de glicação avançada e atividade inflamatória. As vesículas extracelulares neuronais demonstraram potencial como biomarcadores para avaliar a resposta à intervenção dietética em indivíduos com</p>

			comprometimento cognitivo leve.
SANDERLIN, A. H. et al., 2022	Ketogenic dietary lifestyle intervention effects on sleep, cognition, and behavior in mild cognitive impairment: study design	Estudo longitudinal intervencional	Os pesquisadores hipotetizaram que a dieta cetogênica modificada de estilo mediterrâneo, com baixo teor de carboidratos, possa promover benefícios na saúde do sono em indivíduos com comprometimento cognitivo leve. O estudo avalia mudanças nas medidas objetivas e subjetivas do sono antes e após a intervenção dietética, comparando os grupos MMKD e dieta americana saudável com baixo teor de gordura.
BATRA, R. et al., 2023	A modified Mediterranean-ketogenic diet favorably modulates the metabolic profiles of mild cognitively impaired individuals	Ensaio piloto randomizado crossover	A dieta mediterrânea-cetogênica modificada (MMKD) promoveu alterações metabólicas e lipidômicas significativas no soro de indivíduos com comprometimento cognitivo leve, incluindo correção de desregulações em aminoácidos de cadeia ramificada, triglicerídeos e plasmalogênios. Essas

			<p>mudanças foram associadas à reversão de alterações metabólicas previamente relacionadas à doença de Alzheimer em grandes coortes. Em contraste, a dieta da American Heart Association esteve associada apenas à redução dos níveis séricos de glutamina.</p>
HANSON et al., 2023	<p>Cerebrospinal Fluid Metabolomics: Pilot Study of Using Metabolomics to Assess Diet and Metabolic Interventions in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment.</p>	<p>Estudo crossover randomizado</p>	<p>Neste estudo piloto com idosos cognitivamente normais e com comprometimento cognitivo, foram analisados metabólitos no líquido cefalorraquidiano após infusão de triglicédeos ou solução salina. Dos 215 metabólitos avaliados, 99 foram detectados no líquido cefalorraquidiano, porém apenas um apresentou alteração significativa entre as intervenções: o corpo cetônico 3-hidroxiacetato, que aumentou após a infusão de triglicédeos. Esse aumento foi mais de três vezes maior em indivíduos com comprometimento</p>

			cognitivo em comparação aos cognitivamente normais. Os resultados sugerem que intervenções que elevam corpos cetônicos podem aumentar a disponibilidade de cetonas no cérebro de indivíduos em risco para doença de Alzheimer.
BUCHHOLZ, A. et al., 2024	A randomized feasibility trial of the modified Atkins diet in older adults with mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease	Ensaio clínico controlado de viabilidade	Apesar da baixa adesão e perdas durante o acompanhamento, a dieta Atkins modificada promoveu mudanças metabólicas relevantes e tendência de melhora da memória em indivíduos com comprometimento cognitivo leve associado à doença de Alzheimer. Análises metabolômicas e lipidômicas mostraram alterações significativas em diversos metabólitos e lipídios circulantes, incluindo triacilgliceróis, esfingomielinas, acetoacetato, acilcarnitinas e glicerol-3-fosfato.
SHEFFLER, J. L. et al., 2025	Preliminary Results: Examining Outcomes	Ensaio clínico randomizado piloto.	A dieta cetogênica mediterrânea modificada pode oferecer benefícios

	Associated with Adherence to a Mediterranean Diet compared to a Mediterranean Ketogenic Diet Using the ICAN Program		adicionais na redução do risco de demência relacionada à doença de Alzheimer, e o programa ICAN mostrou ser viável para implementação dessas intervenções em 31 adultos idosos (idade média de 69,7 anos), principalmente de áreas rurais.
SVART, M. et al., 2025	A 3-Week Ketogenic Diet Increases Global Cerebral Blood Flow and Brain-Derived Neurotrophic Factor	Ensaio randomizado e crossover	A dieta cetogênica aumentou significativamente os níveis plasmáticos de $\beta$ -hidroxibutirato ( $\beta$ -OHB), elevou o fluxo sanguíneo cerebral em 22% e aumentou os níveis de Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), proteína relacionada à neuroplasticidade e à sobrevivência neuronal) em 47% em comparação à dieta padrão. Além disso, foi observada correlação positiva entre os níveis de $\beta$ -OHB e o fluxo sanguíneo cerebral.

A síntese integrada dos estudos incluídos sugere, de modo predominante, que a dieta cetogênica apresenta potencial terapêutico relevante no contexto da doença de Alzheimer, com efeitos favoráveis sobre mecanismos fisiopatológicos associados ao declínio cognitivo. Evidências oriundas de ensaios clínicos indicam que essa intervenção nutricional pode contribuir para a melhora do desempenho cognitivo, da

função cerebral e do metabolismo energético neuronal, bem como para possíveis repercussões positivas na progressão da doença e na qualidade de vida dos pacientes.

### **Efeitos cognitivos e funcionais das intervenções cetogênicas**

Os estudos que avaliaram intervenções cetogênicas em indivíduos com comprometimento cognitivo leve e Doença de Alzheimer apresentam resultados promissores, especialmente em desfechos relacionados à cognição, funcionalidade e qualidade de vida. De modo geral, os achados apontam para melhora em domínios cognitivos específicos, como memória, linguagem, atenção e funções executivas, reforçando o potencial terapêutico dessas intervenções no contexto das doenças neurodegenerativas.

Fortier et al. (2021) demonstraram que a suplementação com triglicerídeos de cadeia média com efeito cetogênico promoveu melhora significativa em parâmetros cognitivos de indivíduos com comprometimento cognitivo leve, sendo os benefícios associados ao aumento da disponibilidade cerebral de corpos cetônicos. Corroborando esse mecanismo, o ensaio clínico de Cunnane (2022) evidenciou que a suplementação com triglicerídeos de cadeia média promoveu melhora significativa em múltiplos domínios cognitivos, incluindo memória, função executiva, linguagem, atenção e velocidade de processamento, sendo esses ganhos diretamente associados ao aumento da captação cerebral de cetonas.

Em consonância com esses achados, o ensaio cruzado conduzido por Phillips et al. (2021) demonstrou que pacientes com doença de Alzheimer submetidos à dieta cetogênica, em comparação à dieta habitual, apresentaram melhora significativa na capacidade funcional, avaliada pelo ADCS-ADL, e na qualidade de vida, mensurada pelo QOL-AD. Embora o desempenho cognitivo, avaliado pelo ACE-III, tenha apresentado aumento, esse resultado não atingiu significância estatística. Adicionalmente, foram observadas alterações majoritariamente favoráveis nos fatores de risco cardiovasculares, com ocorrência de efeitos adversos leves.

Em conjunto, esses achados sugerem que os benefícios das intervenções cetogênicas não se restringem à melhora de parâmetros cognitivos isolados, mas também podem impactar positivamente aspectos funcionais e de qualidade de vida, considerados desfechos clinicamente relevantes no contexto da doença de Alzheimer.

## **Evidências neurobiológicas e metabólicas**

Além dos efeitos observados sobre a cognição e a funcionalidade, os estudos analisados demonstram que as intervenções cetogênicas podem promover alterações neurobiológicas e metabólicas potencialmente relevantes para a fisiopatologia do Alzheimer. Os achados sugerem que essas estratégias alimentares atuam em mecanismos relacionados ao metabolismo energético cerebral, à conectividade neuronal e à modulação de biomarcadores associados à neurodegeneração.

Nesse contexto, Kawas et al. (2021) demonstraram que indivíduos com comprometimento cognitivo leve apresentam alterações na conectividade da Default Mode Network (DMN), uma rede cerebral frequentemente afetada nos estágios iniciais da doença de Alzheimer. Os autores observaram que a dieta mediterrânea-cetogênica modificada foi capaz de reduzir a hiperconectividade da DMN, sugerindo uma possível normalização funcional cerebral. De forma semelhante, Buchholz et al. (2024) evidenciaram que a dieta Atkins modificada promoveu alterações metabólicas e lipídômicas associadas ao metabolismo energético, acompanhadas de tendência à melhora cognitiva.

Complementando esses achados, os estudos de Batra et al. (2023) e Kumar et al. (2021) reforçam o impacto da dieta mediterrânea-cetogênica modificada (MMKD) em múltiplos níveis fisiopatológicos da doença de Alzheimer. Batra et al. demonstraram que a MMKD promoveu alterações metabólicas e lipídômicas significativas, incluindo a correção de desregulações em aminoácidos de cadeia ramificada, triglicerídeos e plasmalogênios, alterações previamente associadas à fisiopatologia da doença. De forma convergente, Kumar et al. evidenciaram que a MMKD reduziu biomarcadores centrais da doença de Alzheimer e neurofilamento leve, além de diminuir produtos finais de glicação avançada e modular vias inflamatórias, com redução da atividade do NF- $\kappa$ B e alterações na sinalização glutamatérgica.

Em conjunto, esses resultados sugerem que os benefícios das intervenções cetogênicas podem estar relacionados não apenas à oferta de substrato energético alternativo ao cérebro, mas também à modulação de mecanismos metabólicos, inflamatórios e neurobiológicos envolvidos na progressão da doença de Alzheimer, reforçando seu potencial efeito neuroprotetor.

## **Efeitos metabólicos sistêmicos e segurança clínica**

Além dos efeitos observados sobre a cognição e os biomarcadores relacionados à doença de Alzheimer, alguns estudos investigaram o impacto das intervenções cetogênicas sobre parâmetros metabólicos sistêmicos e sua segurança clínica.

Nesse contexto, o ensaio clínico de Myette-Côté et al. (2021) demonstrou que a suplementação com 30 g/dia de kMCT por seis meses resultou em aumento significativo dos níveis de cetonas plasmáticas, bem como dos ácidos graxos de cadeia média e da citocina inflamatória IL-8 no grupo intervenção. Esse aumento pode estar associado a uma resposta metabólica adaptativa ou à ativação de vias imunometabólicas induzidas pelo aumento da oxidação de ácidos graxos e da cetogênese, não necessariamente refletindo agravamento inflamatório sistêmico.

Além disso, foram observadas alterações ao longo do tempo nos níveis de insulina, triglicerídeos e ácidos graxos não esterificados. Contudo, a intervenção apresentou efeito mínimo sobre a maioria dos marcadores cardiometabólicos e inflamatórios quando comparada ao placebo. Apesar de alterações em alguns parâmetros, como insulina e triglicerídeos, não foram observadas repercussões clínicas adversas relevantes, o que sugere um perfil de segurança favorável em indivíduos com comprometimento cognitivo leve.

Esses achados, em conjunto com estudos prévios, indicam que, embora a dieta cetogênica e a suplementação com kMCT promovam alterações metabólicas relevantes, seus efeitos sistêmicos são limitados, sugerindo que os principais benefícios dessas intervenções possam estar mais diretamente relacionados ao metabolismo energético cerebral.

### **Viabilidade e aplicabilidade clínica das intervenções cetogênicas**

Adicionalmente, o estudo piloto randomizado de Sheffler et al. (2025) reforça a viabilidade e aplicabilidade das intervenções cetogênicas em contextos reais, ao demonstrar que a dieta cetogênica mediterrânea modificada foi factível em uma amostra de 31 adultos idosos, majoritariamente residentes em áreas rurais. Além disso, os achados sugerem que essa abordagem pode oferecer benefícios adicionais na redução do risco de demência relacionada à doença de Alzheimer quando comparada à dieta mediterrânea tradicional. Esses resultados dialogam com os estudos anteriores ao evidenciar que, para além dos efeitos metabólicos e moleculares, a adesão e a

implementação prática dessas estratégias alimentares são aspectos fundamentais para sua efetividade, especialmente em populações idosas.

De forma integrada, os estudos de Sanderlin et al. (2022), Hanson et al. (2023) e Cunnane (2022) ampliaram a compreensão dos efeitos das intervenções cetogênicas ao abordarem desfechos funcionais, metabólicos e energéticos no contexto do comprometimento cognitivo leve. Sanderlin et al. (2022) propõem que a dieta cetogênica mediterrânea modificada pode exercer efeitos benéficos não apenas sobre a cognição, mas também sobre a qualidade do sono, ao investigar mudanças em medidas objetivas e subjetivas do sono em comparação à dieta controle, destacando a relevância de fatores comportamentais no manejo da doença.

Em semelhança com o papel central do metabolismo energético cerebral, Hanson et al. (2023) demonstraram que intervenções capazes de elevar corpos cetônicos aumentam significativamente os níveis de 3-hidroxiacetil-CoA no líquido cefalorraquidiano, sobretudo em indivíduos com comprometimento cognitivo, sugerindo maior disponibilidade de substrato energético no cérebro em populações de risco. Corroborando esse mecanismo, o ensaio clínico de Cunnane (2022) evidenciou que a suplementação com triglicerídeos de cadeia média com efeito cetogênico promoveu melhora significativa em múltiplos domínios cognitivos, incluindo memória, função executiva, linguagem, atenção e velocidade de processamento, sendo esses ganhos diretamente associados ao aumento da captação cerebral de cetonas.

Em conjunto, esses achados sugerem que a aplicabilidade das intervenções cetogênicas depende não apenas de seus efeitos biológicos, mas também da viabilidade de implementação, adesão e manutenção a longo prazo. Dessa forma, aspectos relacionados à aceitação da dieta e à sua incorporação na rotina dos indivíduos tornam-se elementos fundamentais para a efetividade dessas estratégias no contexto do comprometimento cognitivo leve e da doença de Alzheimer.

## **Considerações finais**

Em síntese, os achados desta revisão integrativa evidenciam que a dieta cetogênica e suas variações configuram uma estratégia promissora no contexto da doença de Alzheimer, atuando de forma multifatorial sobre aspectos cognitivos, metabólicos e neurobiológicos. A consistência dos resultados, ainda que com variações metodológicas e limitações como baixa adesão e tamanhos amostrais reduzidos, reforça

o potencial dessas intervenções na melhora do metabolismo energético cerebral, na modulação de biomarcadores da doença e em desfechos clinicamente relevantes, como cognição, funcionalidade e qualidade de vida. Além disso, a diversidade de abordagens, incluindo suplementação com kMCT e diferentes padrões dietéticos cetogênicos, sugere possibilidades de adaptação conforme o perfil do paciente, ampliando sua aplicabilidade clínica. No entanto, a heterogeneidade dos estudos e a necessidade de maior padronização metodológica indicam que mais ensaios clínicos de longo prazo são essenciais para consolidar a eficácia, segurança e viabilidade dessas intervenções como parte integrante das estratégias terapêuticas e preventivas na doença de Alzheimer.

## Referências

AKTER, K. et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 3, p. 365–376, 2011.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **World Alzheimer report 2018: the state of the art of dementia research: new frontiers**. London: Alzheimer's Disease International, 2018.

ARATA, G.; BELLABARBA, S. A. M. Genômica nutricional y enfermedad de Alzheimer. **Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo**, v. 13, n. 1, p. 1–3, 2015.

BALIETTI, Marta et al. Early benefits with potential long-term risks of a comprehensive intervention on serum cortisol levels and cognitive performance in patients with Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease Reports**, v. 7, n. 1, p. 1445–1453, 2023.

BATRA, R. et al. A modified Mediterranean-ketogenic diet favorably modulates the metabolic profiles of mild cognitively impaired individuals. **Alzheimer's & Dementia**, v. 15, p. 32, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório nacional sobre a demência: sumário executivo**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024.

BUCHHOLZ, Alison et al. A randomized feasibility trial of the modified Atkins diet in older adults with mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1182519, 2024.

CUNNANE, Stephen. Brain energy rescue with ketones improves cognitive outcomes in MCI. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 18, n. S4, p. e059627, 2022.

DE STROOPER, B.; KARRAN, E. The cellular phase of Alzheimer's disease. **Cell**, v. 164, n. 4, p. 603–615, 2016.

FORTIER, M. et al. A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: results of a 6-month RCT. **Alzheimer's & Dementia**, v. 17, n. 3, p. 543–552, 2021.

HANSON, A. J. et al. Cerebrospinal fluid metabolomics: pilot study of using metabolomics to assess diet and metabolic interventions in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Metabolites**, v. 13, p. 569, 2023. DOI: 10.3390/metabo13040569.

KAWAS, M. I. et al. Modified Mediterranean ketogenic diet resolves default mode network connectivity differences between adults with normal and impaired cognition. **Alzheimer's & Dementia**, v. 17, n. S1, p. e056711, 2021.

KRIKORIAN, Robert; SHIDLER, Marcelle D.; SUMMER, Suzanne S. Early intervention in cognitive aging with strawberry supplementation. **Nutrients**, v. 15, n. 20, p. 4431, 2023.

KUMAR, A. et al. Assessing the effect of modified Mediterranean-ketogenic diet on mild cognitive impairment patients through plasma neuron-derived exosomes. **Alzheimer's & Dementia**, v. 17, suppl. 10, p. e057891, 2021. DOI: 10.1002/alz.057891.

KUMAR, Ashish et al. Small extracellular vesicles in plasma reveal molecular effects of modified Mediterranean-ketogenic diet in participants with mild cognitive impairment. **Brain Communications**, v. 4, n. 6, p. fcac262, 2022.

LASTUKA, A. et al. Societal costs of dementia: 204 countries, 2000–2019. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 101, n. 1, p. 277–292, 2024.

MYETTE-CÔTÉ, É. et al. The effect of a 6-month ketogenic medium-chain triglyceride supplement on plasma cardiometabolic and inflammatory markers in mild cognitive impairment. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 169, p. 102236, 2021.

NORWITZ, N. G.; HU, M. T.; CLARKE, K. The mechanisms by which the ketone body D-beta-hydroxybutyrate may improve the multiple cellular pathologies of Parkinson's disease. **Frontiers in Nutrition**, v. 6, p. 63, 2019.

NUCCI, D. et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 16, n. 6, p. 836, 2024

PHILLIPS, M. C. L. et al. Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 1, 2021.

RUSEK, M. et al. Ketogenic diet in Alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 16, p. 3892, 2019.

SANDERLIN, A. H. et al. Ketogenic dietary lifestyle intervention effects on sleep, cognition, and behavior in mild cognitive impairment: study design. **Contemporary Clinical Trials Communications**, v. 26, p. 100878, 2022.

SHEFFLER, J. L. et al. Preliminary results: examining outcomes associated with adherence to a Mediterranean diet compared to a Mediterranean ketogenic diet using the ICAN program. **Alzheimer's & Dementia**, v. 21, suppl. 6, p. e105075, 2025.

SVART, M. et al. A 3-week ketogenic diet increases global cerebral blood flow and brain-derived neurotrophic factor. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 110, n. 4, p. e1136–e1147, 2025. DOI: 10.1210/clinem/dgae807.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines**. Geneva: WHO, 2019.

YOUM, Y. H. et al. The ketone metabolite  $\beta$ -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. **Nature Medicine**, v. 21, n. 3, p. 263–269, 2015.