

Dietas Cetogénicas e Doença de Parkinson – papel atual

Vera Cristina Sousa Marques

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Professor Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

Maio de 2022

Agradecimentos

Ao finalizar o meu percurso agradeço a todos os que fizeram parte direta ou indiretamente desta jornada.

Ao meu orientador, o Professor Doutor José Themudo Barata, pela orientação e disponibilidade durante o desenvolvimento deste trabalho.

À Covilhã por me ter acolhido nestes 6 anos e por me ter permitido crescer tanto a nível pessoal como a nível profissional.

Aos amigos que fiz ao longo destes seis anos, aos colegas de estágio, às colegas de casa, em especial, à Beatriz e à Ana por partilharem comigo estes últimos anos, por todo o apoio e bons momentos que me proporcionaram.

Aos meus pais, pela dedicação e apoio incondicional independentemente das minhas decisões, obrigada por sempre terem acreditado em mim.

Aos meus avós, por todo o carinho e atenção que sempre me deram, pelo exemplo que são, por todos os ensinamentos e por me mostrarem constantemente que com esforço tudo se consegue.

À pessoa mais importante no culminar deste percurso, à minha irmã, por estar sempre presente e disponível, pela paciência, obrigada simplesmente por existires.

Resumo

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa que afeta o controlo dos movimentos, caracterizando-se por sintomas motores como tremor em repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural, assim como sintomas não motores. Em Portugal, um estudo publicado em 2017 estima uma prevalência de quase 20 mil indivíduos afetados pela doença.

Atualmente, existem medicamentos utilizados na gestão do doente com Parkinson, no entanto, se por um lado a sua eficácia vai diminuindo com a progressão da doença, por outro a sua utilização não consegue atrasar ou travar o processo neurodegenerativo, não existindo ainda nenhum tratamento que modifique a história natural da doença.

Neste contexto, há um interesse crescente na abordagem dietética, surgindo evidências da sua influência nos sintomas na doença de Parkinson, tendo-se vindo a investigar cada vez mais o papel das dietas cetogénicas.

O principal objetivo das dietas cetogénicas é atingir um estado de cetose nutricional, sendo caracterizado pela formação e acumulação de corpos cetónicos através da oxidação excessiva de ácidos gordos por diminuição da ingestão de hidratos de carbono.

Nesta revisão, pretende-se reunir evidência no que respeita à influência das dietas cetogénicas na doença de Parkinson, objetivando-se numa primeira fase compreender e aprofundar os efeitos destas na doença de Parkinson e, seguidamente, analisar os mecanismos subjacentes a esta relação, mais concretamente em que medida os efeitos na doença poderão ser mediados por alterações na microbiota intestinal.

Palavras-chave

Dieta Cetogénica; Doença de Parkinson; microbiota intestinal; corpos cetónicos; cetose nutricional

Abstract

Parkinson's disease is a neurodegenerative disease that affects movement control, characterized by motor symptoms such as resting tremor, bradykinesia, rigidity, and postural instability, as well as non-motor symptoms. In Portugal, a study published in 2017 estimated a prevalence of almost 20 thousand individuals affected by the disease.

Currently, there are drugs used in the management of patients with Parkinson's, however, if on one hand, their effectiveness decreases with the progression of the disease, on the other hand, their use cannot delay or stop the neurodegenerative process and therefore there is still no treatment that modifies the natural history of the disease.

In this context, there is a growing interest in the dietary approach, as evidence of its influence on Parkinson's disease symptoms emerge, and with ketogenic diets being increasingly investigated.

The main goal of ketogenic diets is to reach a state of nutritional ketosis, which is characterized by the generation and accumulation of ketone bodies through excessive oxidation of fatty acids by decreasing carbohydrate intake.

This review aims to gather evidence regarding the influence of ketogenic diets on Parkinson's disease, by firstly focusing on understanding and deepen their effects on Parkinson's disease and then, in analyzing the mechanisms underlying this relationship, more specifically to what extent the effects on disease may be mediated by changes in the gut microbiota.

Keywords

Ketogenic Diet; Parkinson's disease; intestinal microbiota; ketone bodies; nutritional ketosis

Índice

Introdução	1
Metodologia.....	3
Capítulo I - As dietas cetogénicas.....	5
1.1. Mecanismo de ação das dietas cetogénicas.....	5
1.1.1. Visão geral do metabolismo.....	5
1.1.2. Oxidação de ácidos gordos e cetogénese	6
1.1.3. Metabolismo dos ácidos gordos	8
1.1.4. Distinção de cetose patológica	9
1.2. Tipos de dietas cetogénicas.....	9
1.3. Efeitos adversos e riscos	11
Capítulo II - A Doença de Parkinson.....	13
2.1. Apresentação clínica	13
2.2. Fisiopatologia da doença de Parkinson.....	14
2.3. Fatores de risco e protetores	15
2.4. Tratamento	16
Capítulo III - Efeitos das DC na DP.....	17
3.1. Processos celulares associados à doença de Parkinson	17
3.2. Estudos pré-clínicos	17
3.3. Ensaio clínicos	18
3.4. Considerações finais	20
Capítulo IV - Associação entre DC e a DP	23
4.1. A microbiota intestinal.....	23
4.2. Influência das dietas cetogénicas na microbiota intestinal.....	25
4.3. A microbiota intestinal na doença de Parkinson.....	26
Capítulo V - Problemas na aplicabilidade das dietas	29
Limitações da pesquisa.....	31
Conclusões e perspetivas futuras	33
Referências bibliográficas	35

Lista de acrónimos

α -Syn	Alfa-sinucleína (<i>alpha-synuclein</i>)
Acetil-CoA	Acetil-coenzima A
AGCC	Ácido gordo de cadeia curta
AGCM	Ácido gordo de cadeia média
AGCL	Ácido gordo de cadeia longa
ATP	Adenosina trifosfato
DC	Dietas cetogénicas
DP	Doença de Parkinson
gr	Gramma
HC	Hidratos de carbono
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina6
IMC	Índice massa corporal
Kcal	Quilocaloria
kg	Quilograma
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MCTDC	Dietas cetogénicas suplementadas com triglicéridos de cadeia média
MCT	Triglicéridos de cadeia média
MI	Microbiota intestinal
MoCA	<i>Montreal cognitive assessment</i>
MPP	1-metil-4-fenilpiridínio
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropiridina
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SNC	Sistema nervoso central
TCA	Ciclo do ácido cítrico
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UPDRS	Escala unificada de classificação da doença de Parkinson (<i>Unified Parkinson's disease rating scale</i>)
VET	Valor energético total

Introdução

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente. Entre 1990 e 2015, a população mundial com DP duplicou afetando cerca de 6 milhões de pessoas. Considerando o aumento da longevidade e, conseqüentemente o aumento da população envelhecida, estima-se que este número duplique afetando cerca de 12 milhões em 2040. (1) Em Portugal, apesar da dificuldade em conduzir estudos epidemiológicos, um estudo publicado em 2017 estima uma prevalência de 180 por 100 mil habitantes, afetando cerca de 20 mil portugueses. (2)

Ademais do impacto direto na doença no próprio doente pela morbidade inerente, a DP tem simultaneamente um considerável efeito nos cuidadores. De facto, estima-se que os cuidadores, mais especificamente os cônjuges de pessoas com Parkinson, despendam semanalmente em média 22 horas a cuidar dos parceiros. (3) De acordo com o estudo Global Burden of Disease, os distúrbios neurológicos são atualmente a principal fonte de incapacidade em todo o mundo, sendo a DP a doença que apresenta um crescimento mais rápido. Ora naturalmente, para além do impacto social a doença acarreta assim um grande impacto financeiro. (1)

A DP é uma doença progressiva com uma etiologia multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Para além dos sintomas motores cardinais característicos, como a bradicinesia, a rigidez e tremor de repouso, a doença associa-se a um espectro heterogêneo de sintomas não motores que contribuem consideravelmente para a carga geral da doença. (4)

As intervenções terapêuticas atualmente disponíveis apenas melhoram os sintomas da doença, não impedindo ou atrasando o processo neurodegenerativo, estando assim longe de satisfazer as necessidades clínicas.

Revela-se assim essencial apostar no desenvolvimento de novos tratamentos, sendo para isso importante compreender a fisiopatologia da doença. Apesar dos avanços recentes nesta área existem ainda algumas lacunas, surgindo cada vez mais evidências que identificam um potencial papel desempenhado pelo eixo-microbiota-cérebro. De facto, os microrganismos intestinais têm sido associados à patogénese de vários distúrbios do sistema nervoso central (SNC), incluindo a DP.

Certos estilos de vida, como alterações na dieta ou a falta de exercício físico, influenciam a microbiota intestinal (MI). Por sua vez, a dieta determina a diversidade microbiana e, conseqüentemente, a função metabólica da microbiota existindo vários mecanismos pelos quais as bactérias intestinais e os seus metabolitos podem influenciar a neuroinflamação e os processos neurodegenerativos. (5)

Assim, a investigação relativa à possível influência de algumas dietas na prevenção de doenças neurológicas surge após a ineficácia perante as terapêuticas farmacológicas existentes, aliadas ao benefício face à implementação de um tratamento mais natural.

Particularmente, estudos recentes têm demonstrado a influência das dietas cetogénicas (DC) na microbiota intestinal, mais especificamente, por promover efeitos protetores em vários distúrbios neurológicos. Assim, considerando o sucesso das DC no tratamento da epilepsia e outras condições neurológicas, parece promissor considerar o seu potencial uso em doenças neurodegenerativas, nomeadamente na DP. (5)

As DC mimetizam o jejum assegurando o consumo necessário de macronutrientes de modo a sustentar o crescimento e o desenvolvimento. Baseiam-se no aumento de ingestão de gordura, diminuindo a ingestão de fontes de hidratos de carbono (HC), promovendo a utilização de vias metabólicas alternativas. (6) Deste modo, o principal objetivo das DC é atingir um estado de cetose nutricional, sendo caracterizado pela formação e acumulação de corpos cetónicos através da oxidação excessiva de ácidos gordos na ausência de HC. (7)

Nesta revisão, pretende-se reunir evidência no que respeita à influência das DC na DP, objetivando-se numa primeira fase compreender os efeitos destas na doença, seguidamente analisar os mecanismos subjacentes a esta relação, mais concretamente em que medida os efeitos na doença poderão ser mediados pelos efeitos das dietas na microbiota intestinal.

Metodologia

O presente trabalho baseia-se numa revisão bibliográfica. Tendo por base os objetivos delineados, procedeu-se à pesquisa bibliográfica de artigos de revisão, ensaios clínicos e estudos de investigação *in vivo* e *in vitro*.

Numa primeira fase, foram excluídos artigos com base na leitura do título, seguidamente foram excluídos artigos com base na análise dos resumos. Por fim, foram selecionados 82 artigos para leitura, dos quais foram selecionados os artigos para a elaboração desta revisão. Adicionalmente, foram também referenciados alguns artigos presentes nos artigos de revisão por conterem informação pertinente à redação desta dissertação. A pesquisa foi realizada em inglês e português tendo sido consultados artigos em ambas as línguas. Foram também consultados livros de texto, websites e guidelines nacionais.

A pesquisa foi efetuada entre os meses de setembro de 2021 e fevereiro de 2022, incluindo artigos publicados até fevereiro de 2022.

Foram utilizadas fontes de pesquisa científicas como o PubMed e o GoogleScholar. As palavras utilizadas na pesquisa bibliográfica foram: dieta cetogénica, corpos cetónicos, doenças neurodegenerativas, doença Parkinson e microbiota intestinal.

Capítulo I - As dietas cetogénicas

A utilização de regimes alimentares no tratamento de doenças remonta a 500 a.C., época onde o jejum foi introduzido no tratamento da epilepsia. Em 1921, verificou-se em doentes em jejum ou sobre dietas pobres em HC e ricas em gordura, um aumento dos níveis de corpos cetónicos, tendo sido proposto que os efeitos do jejum poderiam ser obtidos caso fosse obtido um estado de cetose. Nos anos seguintes, inúmeros estudos comprovaram os benefícios das DC, particularmente no tratamento da epilepsia refratária em idade pediátrica. Contudo, com a explosão de novos fármacos antiepiléticos eficazes, as dietas caíram em desuso verificando-se uma diminuição nos profissionais habilitados para instituí-las e inclusive, à instituição da ideia de que estas seriam ineficazes. (6)

Atualmente, está comprovado que as DC induzem uma rápida perda de peso, sendo potencialmente benéficas no controlo glicémico, na redução dos triglicéridos e na diminuição da lipoproteína de baixa densidade (LDL). (8)

As DC são compostas por uma variedade de macronutrientes sendo a gordura a fonte energética predominante, minimizando a ingestão de HC e promovendo o consumo de proteína adequado. Deste modo, os indivíduos devem consumir 65-90% do valor energético total (VET) sob a forma de gordura, ou seja, o dobro da gordura ingerida tipicamente na dieta ocidental. As refeições consistem maioritariamente em alimentos ricos em gordura, como a manteiga, a maionese ou óleos, sendo a quantidade de carne, peixe, ovos ou queijo manifestamente insuficiente para assegurar a ingestão adequada de proteína. Adicionalmente, a quantidade de vegetais ou saladas é também reduzida, minimizando a ingestão de HC. (9)

1.1. Mecanismo de ação das dietas cetogénicas

1.1.1. Visão geral do metabolismo

A natureza da alimentação estabelece o padrão básico de metabolismo. Os HC, os lípidos e as proteínas obtidas através da alimentação são metabolizados em diferentes produtos, principalmente em glicose, ácidos gordos e aminoácidos, respetivamente. Todos os produtos da digestão são metabolizados num produto comum, a acetil-coenzima A (acetil-CoA) que é oxidada pelo ciclo do ácido cítrico (TCA) originando adenosina trifosfato (ATP), a principal forma de energia química. (10)

Numa dieta comum e após uma refeição existe um grande suprimento de HC, assim, a fonte de energia metabólica na maioria dos tecidos consiste na glicose. A manutenção de uma concentração adequada de glicose no sangue é vital para os tecidos, particularmente naqueles em que constitui o principal substrato energético, como no cérebro, ou o único substrato, no caso dos glóbulos vermelhos. Os níveis de glicose sérica são controlados por um conjunto de hormonas, nomeadamente a insulina e o glucagon, assegurando os níveis necessários para o funcionamento celular. (11)

Mais especificamente, a insulina diminui a glicemia ao promover a entrada de glicose nas células que, após a absorção pode ser encaminhada para dois processos distintos, a glicogénese ou a lipogénese. Na glicogénese, a glicose é convertida no polissacarídeo glicogénio, o polímero de armazenamento no músculo esquelético e no fígado. Por sua vez, na lipogénese a glicose é convertida em gordura, nomeadamente, triglicéridos, moléculas compostas por uma cadeia de glicerol e três cadeias de ácidos gordos, processo que ocorre no tecido adiposo e no fígado. (11)

O glucagon, contrariamente à insulina, promove o aumento da glicemia estimulando processos distintos, a glicogénólise e a gliconeogénese. Na glicogénólise o glicogénio armazenado é convertido em glicose, entrando na circulação sanguínea. Na gliconeogénese, a glicose é formada através de fontes diferentes dos HC, nomeadamente, componentes dos triglicéridos, como o glicerol, ou produtos da degradação proteica como os aminoácidos, provenientes da massa muscular, sendo um processo que ocorre maioritariamente no fígado. (11)

Na dieta comum, após a ingestão de HC, estes são convertidos em glicose que circula no sangue sendo fundamental como fonte energética no cérebro. Com a diminuição dos níveis de glicose, o glucagon estimula a lipólise que consiste na metabolização dos triglicéridos, libertando os ácidos gordos na corrente sanguínea. Por sua vez, os ácidos gordos após a beta oxidação mitocondrial geram acetil-CoA que pode ser metabolizada no TCA gerando ATP. (10) Apesar de os ácidos gordos poderem ser oxidados na maioria das células, existem algumas exceções, como os glóbulos vermelhos, pela ausência de mitocôndrias, ou SNC, uma vez que os ácidos gordos são incapazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica, necessitando, neste último caso de ser metabolizados em componentes capazes de a ultrapassar. (12)

1.1.2. Oxidação de ácidos gordos e cetogénese

No jejum, a diminuição da concentração de glicose no sangue diminui a secreção de insulina levando a uma menor captação de glicose pelo músculo esquelético e o tecido adiposo. Em resposta, o aumento na secreção de glucagon inibe a glicogénese e ativa a

glicogenólise, aumentando a quantidade de glicogénio. Apesar disto, o glicogénio muscular não pode contribuir diretamente para a glicose plasmática, sendo a sua principal finalidade a produção de energia de energia no próprio músculo. (11)

No tecido adiposo, a diminuição da insulina e o aumento do glucagon inibem a lipogénese promovendo a lipólise. Isso leva à libertação pelo tecido adiposo, de quantidades aumentadas de glicerol (um substrato para a gliconeogénese) e de ácidos gordos livres, que são utilizados pelo fígado, coração e músculo esquelético. A acetil-CoA formada pela oxidação dos ácidos gordos no músculo inibe a piruvato desidrogenase levando a um acúmulo de piruvato, igualmente um importante substrato para a gliconeogénese hepática. (11)

Apesar de o músculo captar e metabolizar preferencialmente ácidos gordos livres no estado de jejum, não é o suficiente de modo a suprir todas as necessidades energéticas pela beta oxidação. Em contrapartida, o fígado apresenta uma maior capacidade oxidativa do que a necessária para satisfazer as suas próprias necessidades energéticas, e, à medida que o jejum se torna mais prolongado o fígado produz acetil-CoA em grandes quantidades. (11) O aumento da beta oxidação dos ácidos gordos afeta o equilíbrio entre os compostos intermediários no TCA, nomeadamente o oxaloacetato e o malato, verificando-se uma queda na concentração de oxaloacetato. Igualmente contribuindo para este desequilíbrio surge o aumento da gliconeogénese promovida pela hipoglicemia, originando um aumento na concentração de acetil-CoA. Este aumento satura a capacidade oxidativa, assim não sendo possível a metabolização pelo TCA, a acetil-CoA é desviada para outra via metabólica sendo utilizada na síntese de corpos cetónicos. Estes são maioritariamente oxidados no tecido cardíaco, no tecido muscular e no cérebro, podendo suprir até 20% das necessidades energéticas do cérebro. (13)

O cérebro, tal como todos os órgãos, está dependente do metabolismo da glicose para suprir as suas necessidades energéticas, sendo incapaz de recorrer diretamente a ácidos gordos ou aminoácidos exógenos para a obtenção de ATP. Assim, quando a glicose é insuficiente, pode recorrer alternativamente, ao metabolismo dos corpos cetónicos. (14) Isto porque, contrariamente aos ácidos gordos, os corpos cetónicos são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e substituir a glicose como fonte de energética no cérebro.

Deste modo, em condições metabólicas associadas a uma elevada taxa de oxidação de ácidos gordos, o fígado produz quantidades consideráveis de acetoacetato e β -hidroxibutirato. O acetoacetato sofre descarboxilação contínua e espontânea produzindo acetona. Estas três substâncias são coletivamente conhecidas como corpos cetónicos. Por sua vez, o acetoacetato e o β -hidroxibutirato, sofrem interconversão por ação de uma

enzima mitocondrial. O principal corpo cetónico produzido é o β -hidroxibutirato, sendo o aceto acetato e a acetona produzidas em quantidades menos significativas.

De um modo geral, o fígado é incapaz de metabolizar diretamente os corpos cetónicos, assim, o fluxo efetivo de corpos cetónicos do fígado para os tecidos extra-hepáticos resulta da síntese hepática acoplada a uma utilização muito reduzida. Quando atingem os tecidos extra-hepáticos, os corpos cetónicos são posteriormente metabolizados em acetil-CoA e seguidamente em ATP.

Os corpos cetónicos exibem um efeito antioxidante intracelular levando a uma menor produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) comparativamente à metabolização dos ácidos gordos. Teoricamente, esta função dos corpos cetónicos liberta as mitocôndrias para se envolverem mais eficientemente na desintoxicação de outras toxinas, diminuindo a resposta inflamatória desencadeada pelos radicais livres tóxicos diminuindo a inflamação sistémica. (15)

1.1.3. Metabolismo dos ácidos gordos

As gorduras são substâncias complexas constituídas por variadas combinações de ácidos gordos, alguns essenciais uma vez que só podem ser obtidos na alimentação. Relativamente à sua composição química, os ácidos gordos são constituídos por cadeias de carbono, hidrogénio e oxigénio. (16)

As propriedades físicas e químicas das gorduras dependem do comprimento da cadeia de carbonos, influenciando o seu processamento e metabolização pelo organismo. Os ácidos gordos podem ser classificados de acordo com o comprimento da cadeia carbónica como ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), de cadeia média (AGCM) ou ainda de cadeia longa (AGCL).

As gorduras são apenas ligeiramente solúveis na água, necessitando de ser emulsionadas com o auxílio dos ácidos biliares, formando micelas com os produtos de digestão da gordura. Posteriormente, as micelas difundem-se entre as microvilosidades intestinais do duodeno e do jejuno, onde são reconvertidas em triglicerídeos para serem incorporadas nas quilomicra, grandes partículas lipoproteicas ricas em triglicerídeos. Seguidamente, as quilomicra são secretadas para o sistema linfático, alcançando a circulação sanguínea e posteriormente os tecidos. A lipoproteína lipase hidrolisa os triglicerídeos das quilomicra, libertando os ácidos gordos que são captados pelas células. Os ácidos gordos são então armazenados, essencialmente no tecido adiposo, novamente sob a forma de triglicerídeos. (16)

Considerando as diferentes composições químicas, o processo de degradação metabólica dos diferentes ácidos gordos, apresenta algumas diferenças. Os AGCM são

hidrolisados mais rapidamente no trato gastrointestinal sendo absorvidos diretamente como ácidos gordos livres na corrente sanguínea e transportados pela circulação portal até ao fígado, onde são rapidamente metabolizados, não necessitando de ser incorporados em quilomicra.

Por sua vez, os AGCL são esterificados em triglicédeos nos enterócitos, sendo incorporados em quilomicra, entrando depois no sistema linfático. (17) Deste modo, enquanto os ácidos gordos de cadeia média se conseguem difundir livremente até a mitocôndria, os ácidos gordos de cadeia longa não são capazes, necessitando de ser esterificados no citoplasma com o auxílio do complexo carnitina palmitoiltransferase I.

Assim, os AGCM por se metabolizarem mais rapidamente em corpos cetónicos, são mais facilmente oxidados no fígado, sendo tendencialmente um substrato mais cetogénico comparativamente aos AGCL. (18)

1.1.4. Distinção de cetose patológica

O aumento da produção dos corpos cetónicos pode ser uma complicação na diabetes mellitus, a cetoacidose diabética, importando assim diferenciar esta do conceito de cetose que ocorre nas DC.

A concentração de corpos cetónicos em pessoas sem doenças que afetem o metabolismo de HC atinge um valor máximo de 8 mmol/L, sem influenciar o valor do pH sanguíneo que permanece inalterado no valor de 7,4. Assim, a cetose resultante do jejum ou de uma dieta muito pobre em HC, é um mecanismo completamente fisiológico, consequência da diminuição do nível de glicose e insulina. Por sua vez, a cetoacidose observada em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1, é uma condição patológica com concentrações de corpos cetónicos superiores a 25 mmol/L, resultante de um défice de insulina com, simultaneamente um aumento da concentração de glicose e diminuição do pH sanguíneo para níveis inferiores a 7,3, que pode levar a complicações fatais. (19)

1.2. Tipos de dietas cetogénicas

As DC mimetizam o estado de jejum pela diminuição da ingestão de HC. Assim, na hipoinsulinemia, independentemente de ser secundária à baixa glicemia ou desencadeada pela diabetes descompensada, os corpos cetónicos surgem como um substrato para a obtenção de energia. (20)

O principal objetivo das DC é atingir um estado de cetose nutricional, sendo caracterizado pela formação e acumulação de corpos cetónicos como consequência da oxidação excessiva de ácidos gordos.

Após vários dias a cumprir a DC, o organismo esgota as reservas de glicose e, eventualmente de glicogénio, deste modo, com a abundância de ácidos gordos e a escassez de HC, é obrigado a recorrer a outros processos metabólicos recorrendo, alternativamente, aos ácidos gordos. (10) Por sua vez, as fontes de gordura tanto podem ser endógenas, armazenadas no tecido adiposo, ou exógenas quando são obtidas através da alimentação. Com o aumento da oxidação de ácidos gordos e com a contribuição da estimulação da gliconeogénese ocorre a produção de grandes quantidades de acetil-CoA que acaba por ser desviada para um processo metabólico alternativo, a cetogénese, originando os corpos cetónicos. Fundamentalmente, o organismo substitui a glicose como principal fonte energética pelos corpos cetónicos. (21)

A dieta cetogénica clássica (CDC) pressupõe a ingestão de alimentos ricos em gordura como principal fonte energética, em detrimento dos HC e proteína. A CDC é calculada através de uma razão entre a quantidade de gordura, em gramas (gr), e o somatório das quantidades de proteínas e HC, também em gr. As razões normalmente utilizadas são de 3:1 ou 4:1, ou seja, devem ser ingeridas 3 ou 4 gr de gordura, para cada 1 gr de proteínas e HC, respetivamente. Os macronutrientes têm diferentes valores calóricos, assim, enquanto 1 gr de proteína ou de hidratos de carbono fornece 4 quilocalorias (kcal), 1 gr de gordura fornece 9 kcal. Deste modo, aproximadamente 90% do VET provém da gordura, enquanto os restantes 10% provém da combinação entre proteína e HC. A CDC necessita de ser controlada minuciosamente sendo as quantidades permitidas calculadas especificamente a nível individual, podendo os protocolos diferir. A dieta deve ser implementada num centro multidisciplinar, sendo imprescindível o acompanhamento do médico e do nutricionista. (18)

A CDC tem alguns problemas relacionados com a tolerabilidade, sendo a excessiva restrição comparativamente à dieta comum assim como a intolerância devido aos efeitos adversos gastrointestinais, razões comuns para a descontinuação da dieta em adultos. (22)

Assim tem surgido algumas variações desta dieta nas quais a proporção entre gordura e o somatório de proteína e HC difere, como exemplo, a dieta cetogénica de baixo índice glicémico, a dieta modificada de Atkins e a dieta cetogénica suplementada com triglicéridos de cadeia média (MCTDC). (23)

Esta última surgiu na década de 70 pela necessidade de uma dieta mais apelativa em termos de variabilidade alimentar. Como referido anteriormente, os ácidos gordos de cadeia média têm maior potencial cetogénico, comparativamente aos de cadeia longa. Apesar disto, os alimentos ingeridos são constituídos maioritariamente por AGCL sendo a gordura

consequentemente armazenada nessa mesma forma. (24) Assim, a MCTDC baseia-se em suplementos de triglicéridos de cadeia média (MCT), geralmente o óleo de MCT, como principal fonte de corpos cetónicos. Deste modo, considerando que a suplementação de MCT supre metade do VET diário, culmina na diminuição da necessidade de ingestão de gordura no geral, possibilitando o aumento da ingestão de proteína e HC, coincidente com uma maior variabilidade alimentar. (22) Independentemente do exposto, está comprovado por múltiplos estudos, uma eficácia semelhante entre ambas. (25)

1.3. Efeitos adversos e riscos

O interesse crescente na utilização das DC no tratamento de distúrbios neurológicos em adultos obriga ao reconhecimento e à gestão de potenciais efeitos adversos e contraindicações.

Os efeitos adversos agudos são maioritariamente gastrointestinais, incluindo sintomas como a obstipação, náuseas, vómitos, diarreia, fadiga e fome. Estes sintomas parecem ser piores com a utilização de MCT, contudo, uma titulação de dose tem demonstrado tornar estes efeitos mais toleráveis. (25)

Foram também reportadas complicações crónicas incluindo a formação de cálculos renais, consequência do aumento da taxa cálcio/creatinina, o atraso de crescimento, a perda de peso, a anorexia, a perda de conteúdo mineral ósseo, o aumento dos níveis de colesterol, uma maior suscetibilidade a infeção e deficiências de vitaminas ou minerais, como por exemplo o selénio. Está também relatado um risco, apesar de raro, de pancreatite fatal em indivíduos com metabolismo lipídico anormal. (22) De facto, a possibilidade de deficiências de vitaminas e de minerais é expectável quando os HC são restringidos em demasia, apesar disto, a implementação de suplementação diária consegue ultrapassar este obstáculo. Isto tem particular importância em mulheres pós-menopáusicas e em doentes com mobilidade reduzida, uma vez que, a cetonemia prolongada pode causar osteopenia e osteoporose. (7)

Existem algumas contraindicações absolutas, incluindo algumas doenças metabólicas, existindo também algumas contraindicações relativas como litíase renal, dislipidemia, historial de pancreatite aguda ou anorexia. (22)

Adicionalmente, as DC devem ser utilizadas com cautela em indivíduos com diabetes pelo risco acrescido de cetoacidose diabética e hipoglicemia, provocado pelo aumento dos corpos cetónicos no sangue. Na generalidade das pessoas sem patologia metabólica, o aumento de corpos cetónicos é baixo não sendo acompanhado de hiperglicemia, portanto o risco global de cetoacidose é reduzido. (25)

Independentemente do exposto, os efeitos adversos podem melhorar com a manutenção da dieta e com alguns ajustes mínimos sendo raramente necessário

intervenções farmacológicas ou a descontinuação da dieta. Alguns nutricionistas recomendam a ingestão de múltiplas refeições, diminuindo assim a ingestão em cada uma delas ao longo do dia, recomendando também o aumento do consumo de fibra, de sódio e da ingestão de fluidos promovendo a prática de atividade física. (7)

Capítulo II - A Doença de Parkinson

2.1. Apresentação clínica

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva, irreversível e incurável que resulta da influência de fatores ambientais num indivíduo predisposto geneticamente para a doença, tendo sido descrita pela primeira vez há mais de dois séculos pelo médico James Parkinson (26) como “*Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace* “. (27) Desde então, apesar desta definição ter sofrido algumas alterações, o exposto ainda é universalmente aceite.

A doença surge quando os neurónios da *substância nigra* degeneram, sendo que, quando surgem os primeiros sintomas já há perda de 70 a 80% destas células. Em condições normais os neurónios produzem dopamina, um neurotransmissor responsável por controlar o sistema motor. Assim, com a diminuição destes neurónios, os níveis de dopamina diminuem significativamente dificultando o controlo do tónus muscular e dos movimentos musculares, afetando os músculos em atividade e mesmo em repouso. (28)

Deste modo, a doença cursa caracteristicamente com uma tríade de sintomas motores, nomeadamente, tremor em repouso, rigidez e bradicinesia, estando também muito associada a instabilidade postural. Para além destes, são também comuns sintomas não motores, tais como, anosmia, deterioração do paladar, obstipação, disfunção autonómica, depressão e distúrbios do sono. Apesar dos sintomas motores se apresentarem como a principal característica clínica da doença, é atualmente aceite que os sintomas não motores geralmente antecedem em vários anos os sintomas motores. (29) Exemplo disso é a obstipação, o sintoma gastrointestinal mais comum reportado em até 90% dos pacientes com DP e a inflamação gastrointestinal. (30)

A avaliação de sintomas característicos é atualmente o mecanismo *standard* de avaliação da DP sendo utilizada a Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson (UPDRS). Este tipo de escala centra-se no registo de observações realizadas durante a avaliação clínica neurológica, associado ao relato dos doentes e/ou cuidadores. A UPDRS é composta por 42 patamares, divididos em quatro partes, sendo que cada parte avalia diferentes fatores. Assim, a parte I avalia os aspetos não motores da vida diária, a parte II avalia os aspetos motores da vida diária, a parte III corresponde à avaliação motora, sendo que por último, a parte IV avalia as complicações motoras associadas à terapia farmacológica. Cada patamar é pontuado entre 0 e 4, sendo que uma maior pontuação está associada a um maior comprometimento pela doença. Deste modo, a UPDRS avalia a

gravidade e a progressão da DP sendo imprescindível tanto na prática clínica como no contexto de investigação. (31)

2.2. Fisiopatologia da doença de Parkinson

A DP caracteriza-se pela degeneração de neurónios dopaminérgicos na *substância nigra* do mesencéfalo com conseqüente défice de dopamina e pela acumulação intraneuronal de depósitos de α -sinucleína (α -Syn), também denominados de corpos de Lewy. (26) Por sua vez, as alterações neuropatológicas sob a forma de agregados de α -Syn podem também ser encontrados em tecidos periféricos (pele, trato gastrointestinal e bulbo olfativo) previamente ao início dos sintomas motores. Deste modo, tanto alguns dos sintomas não motores como os depósitos de α -Syn podem auxiliar num diagnóstico mais precoce levando, conseqüentemente, a intervenções mais efetivas. (32) Contudo, apesar da deteção de α -Syn na retina, pele, urina, plasma e líquido cefalorraquidiano (LCR) estar a ser estudada como potencial biomarcador da doença, os resultados obtidos ainda não permitem a sua aplicação na prática clínica. (33)

A etiologia e os mecanismos da neurodegeneração do SNC ainda não são totalmente compreendidos, contudo, um número considerável de estudos demonstrou que a microglia, composta pelas células imunológicas do cérebro, é responsável pela mediação da neuroinflamação, desempenhando um papel importante na patogénese e progressão do processo neurodegenerativo da DP. Estas células, sob condições fisiológicas normais, são imunologicamente ativas perante infeção. Exames *post mortem* e imagens de Tomografia por Emissão de Positrões de doentes com DP comprovam a existência de microglia ativa, estando já descrita uma associação entre microglia ativa e os neurónios dopaminérgicos mortos ou danificados. Por sua vez, a agregação de α -Syn pode desencadear neuroinflamação através da microglia ativa. (34)

Na microglia ativa ocorre sobreprodução de interleucina-1beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), sendo estes os principais mediadores da resposta inflamatória que causam toxicidade celular contribuindo para a degeneração de neurónios dopaminérgicos. Apoiando o exposto foi demonstrado em modelos de roedores que terapias anti-inflamatórias atrasam a neurodegeneração de neurónios dopaminérgicos aliviando a disfunção motora. (35)

Atualmente, existe algum conhecimento relativamente à fisiopatologia da doença, apesar disto existem ainda algumas lacunas. Evidências sugerem que uma possível modificação da microbiota intestinal, pode desempenhar um papel importante na patogénese da DP. Esta associação poderá dever-se a diferentes mecanismos, destacando-se o papel ao facilitar a propagação ascendente de agregados de α -Syn do sistema nervoso entérico para o cérebro. (36) Por sua vez, estes agregados induzem a ativação de células

imunes, incluindo a microglia, contribuindo para a neuroinflamação do SNC. (37) Contudo, apesar destes resultados preliminares do envolvimento do eixo microbiota-intestino-cérebro, está ainda por determinar o papel exato deste no desenvolvimento da doença. (38)

2.3. Fatores de risco e protetores

Tendo já sido identificados consideráveis fatores de risco para a DP, estes podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis. Entre os não modificáveis, destacam-se a idade avançada, o sexo masculino, os antecedentes de traumatismo crânio encefálico, a história familiar e os fatores genéticos. (8)

Relativamente aos fatores de risco modificáveis, tem sido reportada alguma evidência que associa o consumo de produtos lácteos, alguns pesticidas e o uso de metanfetaminas. Por outro lado, apesar de não ter sido encontrada uma associação direta com o índice de massa corporal (IMC) ou a diabetes, foi documentado um maior risco em indivíduos com aumento da espessura da dobra cutânea do tríceps e aumento da relação cintura-anca. Outro fator sobre o qual existem também alguns estudos, apesar de contraditórios, é o colesterol sérico, havendo uma associação por um lado, da diminuição de risco em doentes com valor elevado, tendo sido, por outro lado, documentada uma associação entre um baixo nível de colesterol total e o aumento do risco de DP, apesar deste último resultado apenas se ter verificado num estudo na população feminina. (39) Num outro estudo verificou-se que, em homens nipo-americanos, os baixos níveis de LDL se associaram ao aumento de risco de DP. (40) Apesar de existir evidência que demonstra frequentemente uma associação entre o consumo de produtos lácteos, esta parece ser mais derivada a contaminação com pesticida neurotóxico e pelo efeito hipouricemiante e não tanto devido aos constituintes do leite como o cálcio, a vitamina D ou a gordura. Independentemente da causalidade, considerando o nível de evidência, a limitação do consumo de leite não deverá ser recomendada. (41)

A evidência existente sobre os fatores protetores é mais escassa assentando sobretudo em estudos de caso-controlo, sugerindo que níveis mais elevados de ácido úrico sérico, o consumo de café, chá preto e de tabaco se associam a um menor risco de DP. (33) Alguns estudos longitudinais demonstraram também que atividade física, moderada ou vigorosa, poderá estar associada a um menor risco de doença, sendo tida como o melhor fator de prevenção primária. (39)

Considerando a complexidade e heterogeneidade da DP, é difícil estimar o prognóstico individualmente. A idade mais avançada, o género masculino, a existência de comorbilidades (como fatores de risco vascular, cancro, síndrome metabólico, baixo IMC), o atingimento motor axial, a deterioração cognitiva e disfunção autonómica precoces têm sido apontados como fatores preditores independentes de pior prognóstico. Recentemente,

também baixos níveis de vitamina B12 foram associados a um pior prognóstico. (33) Por outro lado, os níveis elevados de ácido úrico, quer sérico quer no LCR associam-se a uma menor taxa de declínio clínico. (42)

2.4. Tratamento

O tratamento da DP baseia-se na abordagem farmacológica, sendo utilizadas diversas classes farmacológicas, podendo incluir: o uso de precursores da dopamina, os inibidores da catecol-O-metiltransferase, os inibidores da monoamina oxidase B, os inibidores da dopa descarboxilase, os anticolinérgicos e os agonistas da dopamina.

Atualmente, também estão disponíveis estratégias não farmacológicas, nomeadamente a estimulação cerebral profunda, estando já comprovada a sua eficácia na diminuição ou eliminação de alguns dos sintomas. No entanto, não é um procedimento recomendado universalmente, sendo uma estratégia de último recurso utilizada apenas quando as terapias farmacológicas não obtêm resultados ou provocam efeitos adversos intoleráveis. (43)

Sendo a diminuição de produção de dopamina central na DP, o tratamento farmacológico assenta na utilização de um precursor da dopamina, geralmente a levodopa, associado com um inibidor da dopa descarboxilase, como a carbidopa. Contudo, apesar de ser inicialmente eficaz no controlo sintomático, a efetividade da levodopa diminui gradualmente associando-se a sérios efeitos adversos. (28)

De facto, a levodopa produz vários efeitos agudos, como náuseas e vômitos, hipotensão e efeitos psicológicos, podendo estes ser desde sintomas como a desorientação e a insónia até delírios e alucinações. Apesar de estes efeitos serem experimentados pela maioria dos pacientes no início, tendem a desaparecer depois de algumas semanas.

Todavia, existem alguns efeitos adversos de desenvolvimento lento que se vão instalando no decorrer do tratamento, sendo mais problemáticos. Estes podem provocar complicações a nível motor, nomeadamente as discinesias e as rápidas flutuações no estado clínico (efeito *on-off*). (43)

As intervenções terapêuticas atualmente disponíveis apenas têm a capacidade de melhorar alguns dos sintomas da doença, com uma maior eficácia comprovada nos sintomas motores. Deste modo, ainda não estão disponíveis terapêuticas capazes de atrasar ou impedir o processo neurodegenerativo, ou seja, agentes capazes de modificar o curso da doença, nem de recuperar os neurónios perdidos. (33)

Capítulo III - Efeitos das DC na DP

3.1. Processos celulares associados à doença de Parkinson

A mitocôndria é um organelo celular essencial na produção de energia estando a disfunção mitocondrial e o stress oxidativo intimamente implicados na patogénese da DP.

As primeiras evidências de disfunção mitocondrial surgiram após observação de um grupo de toxicodependentes expostos acidentalmente a 1-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidropiridina (MPTP), um contaminante utilizado na produção ilegal de um substituto da heroína, responsável por induzir um síndrome parkinsoniana ao provocar a destruição irreversível dos neurónios dopaminérgicos nigroestriados. Após administração sistémica, o MPTP atravessa a barreira hematoencefálica entrando no cérebro onde é metabolizado em 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridínio (MPDP+) pela monoamina oxidase B, localizada na membrana externa da mitocôndria. O MPDP+ é espontaneamente oxidado em 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP+) a neurotoxina ativa. (44)

A MPP+ tem uma grande afinidade pelos transportadores de dopamina, sendo captada por estes, agindo seletivamente nos recetores dopaminérgicos nigroestriatais. O MPP+ também se acumula na mitocôndria inibindo o complexo I (NADH-quinona oxidoreductase) interrompendo o transporte de eletrões. (45) Este processo tem várias consequências prejudiciais para a célula, nomeadamente: um aumento da produção de ROS, levando ao stress oxidativo; uma diminuição da produção de ATP; um aumento intracelular da concentração de cálcio e danos celulares relacionados com o aumento de óxido nítrico. (44) Ora, níveis excessivos de ROS livres podem desencadear ainda mais inflamação e agregação de α -Syn, assim, a produção crónica de ROS correlaciona-se com a morte de neurónios dopaminérgicos. A MPTP parece ser seletiva na destruição dos neurónios nigroestriados, não afetando os neurónios dopaminérgicos em mais nenhum local apesar de a razão para tal ainda ser desconhecida. (43)

Deste modo, a DP pode ser induzida por MPTP ou pelo seu metabolito tóxico o MPP+. Independentemente de ainda não ser certo se a ação da MPTP reflete a patogénese natural da DP, a sua utilização tem sido crucial na investigação de possíveis tratamentos, possibilitando o desenvolvimento de diversos estudos em animais.

3.2. Estudos pré-clínicos

Num estudo conduzido por Kashiwaya et al, culturas de neurónios do mesencéfalo foram expostas a MPP+, tendo sido demonstrado que a adição de 4 mM do corpo cetónico β -hidroxibutirato desempenhava um papel protetor nestas células. (14)

Yang e Cheng conduziram estudos em roedores após a administração de MPTP, dividindo a amostra em 2 grupos, um grupo alimentado com uma DC e um grupo de controlo. Neste modelo, a DC foi administrada durante 1 semana previamente ao tratamento e 1 semana após a injeção de MPTP, tendo-se verificado a atenuação da disfunção motora e a perda neuronal no sistema nervoso. Reportaram ainda, no grupo de roedores injetados com MPTP e alimentados com a DC, uma redução da ativação da microglia e uma diminuição no nível das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) comparativamente ao grupo controlo de roedores injetados com MPTP. Concluíram que, tal como na doença em humanos, a neuroinflamação pode contribuir para a degeneração de neurónios dopaminérgicos no sistema nervoso. (35)

Um outro estudo experimental em roedores, demonstrou que a DC é significativamente eficaz em melhorar a função motora em animais com parkinsonismo e, simultaneamente, quando combinada com o fármaco pramipexol (um agonista da dopamina) poderá melhorar consideravelmente a função motora. Os resultados foram superiores no grupo de roedores com parkinsonismo que seguiram a DC comparativamente com o grupo que seguiu uma dieta diferente. Contudo, apesar dos resultados, não foi encontrada uma diferença estatística significativa. (46)

Os estudos pré-clínicos em roedores previamente mencionados revelaram que a infusão de β -hidroxibutirato ou a instituição de uma DC, diminuem a degeneração de neurónios dopaminérgicos, melhorando os défices motores e reduzindo a ativação da microglia diminuindo, conseqüentemente, a expressão de citocinas pró-inflamatórias. (47) Efetivamente, é possível que o aumento dos corpos cetónicos providencie neuroprotecção no tratamento e prevenção da DP na qual a eficácia da levodopa diminui gradualmente com a progressão da doença.

Considerando os resultados promissores mencionados e tendo sido demonstrado alguns benefícios na implementação da dieta em roedores têm surgido nos últimos anos ensaios que visam reportar as conseqüências da instituição da dieta, a fim de concluir se os benefícios observados em roedores têm paralelismo no ser humano.

3.3. Ensaio clínico

Um estudo pioneiro conduzido por VanItallie et al., seguiu uma amostra de sete voluntários previamente diagnosticados com DP, na qual cinco foram capazes de cumprir uma DC no domicílio durante 28 dias. Estes seguiram um regime hipercetogénico, distinguindo-se por ser mais restritivo comparativamente à dieta cetogénica com baixo teor em HC, utilizada maioritariamente em programas de controlo de peso corporal. O regime utilizado neste estudo foi dividido em percentagens considerando o consumo energético total diário, correspondendo a percentagem de gordura a 90%, a de HC a 2% e a de proteína

a 8%. Verificou-se nestes uma melhoria na pontuação na UPDRS, com uma marcada melhoria na capacidade motora. Algo também destacado foi a diminuição do peso corporal, com uma perda média de 6,1 kg.

No entanto, apesar destes resultados serem animadores, há que ter em consideração alguns aspetos, nomeadamente, o pequeno número da amostra, a falta de grupo de controlo, o curto intervalo do estudo (apenas 4 semanas) salientando-se também o possível efeito placebo.

Adicionalmente, é necessário considerar que a perda considerável de peso corporal poderá ter aumentado a farmacodinâmica da levodopa, o que poderá ter contribuído para o aumento na dosagem cumulativa de levodopa por quilograma de peso corporal. Deste modo, considerando um peso corporal mais baixo e sob forte restrição proteica, a mesma dose oral de levodopa levaria a níveis sistêmicos mais altos, podendo assim ser expectável uma maior eficácia contribuindo para uma melhoria nos sintomas parkinsonianos e nas flutuações motoras. Independentemente, apesar da diminuição do peso poder ter contribuído para o aumento da eficácia da medicação, um dos indivíduos do estudo não estaria medicado com nenhum fármaco anti parkinsoniano tendo igualmente demonstrando melhoria na sintomatologia. (48)

Um importante ensaio clínico controlado e randomizado acompanhou 47 sujeitos diagnosticados com DP por um período de 8 semanas. Os indivíduos elegíveis tinham idades compreendidas entre os 40 e os 75 anos, IMC superior a 18,5, uma pontuação superior a 20 no Montreal cognitive assessment (MoCA) assim como capacidade e disponibilidade para seguir as orientações alimentares das dietas implementadas. Do estudo foram excluídos sujeitos com dificuldades de comunicação na língua inglesa, estádios 0 ou 5 na escala de Hoehn and Yahr, história pessoal de abuso de substâncias ou outras condições médicas que, de acordo com os investigadores, pudessem dificultar a conclusão do estudo. Antes da dieta ser iniciada, um neurologista avaliou a UPDRS, o peso corporal, o IMC, assim como parâmetros analíticos, incluindo o nível de hemoglobina glicada, os triglicédeos, a lipoproteína de alta densidade, a lipoproteína de baixa densidade, o colesterol total, o ácido úrico e a proteína C reativa.

Posteriormente, os pacientes foram randomizados e distribuídos equitativamente por 2 grupos com dietas distintas. A dieta de baixa gordura fornecia diariamente 1750 kcal (42 gr de gordura, 75 gr de proteína, 246 gr de HC e 33 gr de fibra) com acréscimo de receitas de 500 kcal (4 gr de gordura, 6 gr de proteína, 102 gr HC e 13 gr fibra) *ad libitum*. A DC fornecia de igual modo, diariamente 1750 kcal (152 gr gordura, 75 gr de proteína, 16 gr de HC e 11 gr de fibra) com receitas de 500 kcal (50 gr de gordura, 6 gr de proteína, 5 gr de HC e 4 gr de fibras) *ad libitum*. Ambos os planos das dietas continham detalhadamente as listas de compras assim como os menus diários.

Os resultados foram avaliados considerando as pontuações na UPDRS sendo que ambos os grupos diminuíram significativamente as pontuações da parte I, II e III. Relativamente à parte IV, enquanto o grupo com a dieta pobre em gordura não mostrou alterações, verificou-se uma diminuição das complicações motoras nos doentes sobre a DC. Não obstante, no grupo da DC verificou-se uma maior magnitude na diminuição dos aspetos da parte I.

Apesar de ambos os grupos melhoraram significativamente os sintomas motores e não motores, a DC mostrou uma melhoria mais significativa nos sintomas não motores, podendo ser uma estratégia contra os sintomas incapacitantes e não responsivos à levodopa. De um modo geral, os efeitos adversos foram ligeiros, tendo-se concluído que é plausível e seguro manter a DC por 8 semanas. (49)

Mais recentemente, Krikorian et al. acompanhou uma coorte de 14 indivíduos com DP e défice cognitivo ligeiro, comparando os efeitos entre duas dietas distintas seguidas durante 6 semanas. Enquanto um grupo cumpriu uma dieta com baixo teor em HC, assemelhando-se assim à DC, o outro grupo cumpriu uma dieta com alto teor de HC. Os 14 participantes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos, 7 no grupo com a dieta de baixo teor de HC, podendo ingerir proteína em quantidade ilimitada e devendo ingerir diariamente menos de 20 gr de HC, e os restantes 7 no grupo com alto teor de HC. Infelizmente, o grupo com baixo teor de HC teve uma ingestão média diária de HC de 36 g (acima de 20 g) alcançando apenas uma cetose de baixo nível.

Independentemente dos baixos valores de cetose, detetou-se uma melhoria da memória de curto prazo e fluência verbal no grupo com baixo teor de HC comparativamente com a dieta rica em HC, apesar de não haver diferenças motoras na parte III da UPDRS ou na velocidade no teste Finger Tapping Task. O teste consiste na contabilização dos movimentos de toque dos dedos das mãos dominantes e não dominantes exigindo um nível rudimentar de destreza motora.

Em suma, mostrou que a cetose nutricional a curto prazo é capaz de melhorar o desempenho cognitivo, nomeadamente a memória verbal, em pacientes com DP e défice cognitivo ligeiro. (50)

3.4. Considerações finais

Embora os três estudos piloto mencionados previamente tenham demonstrado uma melhoria nos scores motores, de acordo com a UPDRS, ou nos testes cognitivos de memória/fluência, existem ainda inúmeras lacunas no conhecimento do curso de tempo e dos mecanismos envolvidos. Não obstante, estes estudos apenas se referem à dieta cetogénica clássica, enquanto, como exposto anteriormente, existem variações, nomeadamente a dieta cetogénica suplementada com óleo de MCT que aumenta a indução

de cetose, existindo ainda outras adaptações que visam melhorar a tolerabilidade e o conteúdo de micronutrientes.

Neste sentido, um importante estudo está a ser iniciado nos Estados Unidos da América, estando atualmente na fase de recrutamento dos participantes. Este pretende recrutar 32 pacientes com DP, sendo o recrutamento baseado no teste de mobilidade Timed Up and Go. O teste mede o tempo que um indivíduo demora para se levantar de uma cadeira, caminhar 3 metros, virar, caminhar de volta para a cadeira e voltar a sentar-se, tendo demonstrando ser válido na previsão da queda. O objetivo principal consiste em testar a hipótese de que a cetose nutricional suplementada por óleo de MCT numa coorte de DP é viável por um período de três semanas. O objetivo secundário é mostrar que a cetose nutricional melhora a sintomatologia da DP na cognição (melhoria da atenção, memória e função executiva), mobilidade e função motora (bradicinesia, acinesia e tremor) em três semanas.

Caso os resultados demonstrem benefício na DP, este estudo piloto pode conduzir a um estudo subsequente com uma maior amostra, avaliando a viabilidade e os efeitos a longo prazo nos biomarcadores e na progressão da doença. Os autores pressupõem que, comparativamente com a dieta usual, nos doentes que sigam a MCTDC ocorra uma melhoria na mobilidade no teste Timed Up and Go, assim como na acinesia, no tremor e nos testes de memória/função executiva, reduzindo tanto as flutuações motoras como as não motoras. (51)

Capítulo IV - Associação entre DC e a DP

As DC são cada vez mais aceites como uma terapia iminente no tratamento de doenças metabólicas e neurológicas, sendo os benefícios na atividade convulsiva os mais descritos. Ainda assim, o mecanismo exato pelo qual as DC promovem os seus efeitos metabólicos benéficos relativamente à atividade convulsiva permanece desconhecido. Apesar disto, algo já estabelecido é que um mecanismo isolado provavelmente não será suficiente, o pressuposto transpõe-se para as propriedades anti-inflamatórias das DC com a implicação de múltiplos mecanismos. (52)

Evidências recentes apontam para um papel crucial da MI, existindo estudos que a destacaram como um dos principais fatores intrínsecos necessários para os efeitos benéficos das DC. (5) De facto, as DC demonstraram alterar a composição da MI em vários distúrbios neurológicos, nomeadamente na epilepsia e na doença de Alzheimer. (53) Assim, à medida que as DC ganham consenso no tratamento de alguns destes distúrbios, o impacto na saúde da microbiota ainda é pouco compreendido.

4.1. A microbiota intestinal

A MI humana compreende os diversos tipos de organismos presentes no habitat intestinal, sendo constituída por triliões de células microbianas e milhares de espécies bacterianas. Engloba entre 10^{14} - 10^{15} microrganismos pertencentes aos três domínios da vida *Bacteria*, *Archaea* e *Eukarya*, estando envolvida em diversas funções. A MI é estabelecida entre o nascimento e os três anos de idade, porém, fatores como a dieta, a antibioterapia, o *stress*, o metabolismo, a idade, a localização geográfica e as características genéticas podem influenciar o padrão de colonização. (54)

Em indivíduos saudáveis, a MI é composta por 70-75% dos filos *Fermicutes* e *Bacteroides*, por outro lado, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia* estão presentes em quantidades reduzidas. Assim, o intestino é colonizado por bactérias comensais que atuam no sistema imunológico e no metabolismo de macrorganismos conferindo uma barreira protetora contra bactérias patogênicas. A relação simbiótica entre os microrganismos intestinais e o hospedeiro é necessária para o desenvolvimento saudável do cérebro, a proliferação neuronal fetal e a neurogênese. (5)

A MI influencia a saúde e a atividade da rede neuronal, sendo responsável pela absorção de nutrientes, vitaminas, como o folato e a tiamina, medicamentos e produtos tóxicos assim como regular as respostas imunológicas locais. A microbiota, para além de impedir a colonização do intestino por agentes patogênicos garantindo a homeostase, é responsável pela síntese de moléculas, nomeadamente, os AGCC sendo independentemente

capaz de sintetizar neurotransmissores como a dopamina, a noradrenalina, a serotonina e o ácido γ -aminobutírico. Os neurotransmissores, por sua vez, regulam o fluxo sanguíneo, afetam a motilidade intestinal e a absorção de nutrientes, além de influenciarem o sistema imunológico inato gastrointestinal. Exemplificando a importância do seu papel, a síntese de dopamina no cérebro é mediada por enzimas controladas pela MI através do eixo microbiota-cérebro, produzindo metade da dopamina necessária. Assim, esta rede intrincada compartilha um papel crucial na manutenção da interação fisiológica vital entre o trato gastrointestinal e o cérebro. (36)

Deste modo, um intestino saudável mantém um equilíbrio positivo entre bactérias comensais e patogênicas, assegurando a produção normal de neurotransmissores e AGCC. A produção de AGCC resulta da fermentação microbiana de hidratos de carbono não digeríveis da dieta, sendo afetada por vários fatores, incluindo a fonte e a quantidade de substratos disponíveis, o tempo de trânsito intestinal e fatores ecológicos. (5)

Os AGCC desempenham inúmeras funções, entre elas asseguram a integridade da barreira hematoencefálica assim como o desenvolvimento neuro vascular sendo essenciais na maturação e funcionamento da microglia. Os AGCC influenciam a resolução da inflamação na resposta a agentes patogênicos, contribuindo para a regulação da função imune sistémica, sendo ainda responsáveis por modular a atividade do sistema nervoso entérico aumentando a motilidade gastrointestinal. (55) Igualmente importante na homeostasia da microbiota, a produção de AGCC reduz o pH intestinal evitando o crescimento de bactérias patogênicas sensíveis ao pH. (53)

Os principais AGCC presentes no lúmen do cólon consistem no acetato, no propionato e no butirato sendo utilizados pelos hospedeiros como substrato energético e como molécula sinalizadora. Mais especificamente, o butirato é a principal fonte de energia para as células do cólon sendo importante na regulação da integridade da barreira epitelial intestinal, sendo também importante ao inibir a proliferação celular, induzir a diferenciação celular e promover a apoptose celular. Além disso, o butirato inibe a ativação do fator de transcrição nuclear kappa B e, conseqüentemente, a produção de citocinas pró-inflamatórias. Por outro lado, vários estudos demonstraram que o propionato e o acetato podem influenciar o metabolismo dos glicolípidos, inibindo a síntese hepática de colesterol e melhorando a sensibilidade à insulina. (53)

Relativamente à inervação, o intestino é inervado por ramos do nervo vago e várias outras vias, possibilitando assim a comunicação entre o intestino e o SNC. A comunicação bidirecional pode ser afetada por qualquer distúrbio na MI que leve à disbiose diminuindo, conseqüentemente, a produção de AGCC e de neurotransmissores aumentando os níveis de lipopolissacarídeos. A disbiose é também responsável pela rutura da barreira epitelial prejudicando a integridade e funcionalidade do intestino, alterando a permeabilidade

intestinal e a inflamação intestinal com o conseqüente aumento de lipopolissacarídeos e citocinas circulantes. (5)

4.2. Influência das dietas cetogénicas na microbiota intestinal

Estudos referentes a diversos tipos de dietas demonstraram que os alimentos ingeridos podem alterar rapidamente a composição da microbiota. Assim, a dieta é inegavelmente um dos principais fatores que influencia a diversidade da microbiota, sendo responsável por modificar a quantidade de determinadas espécies, afetando conseqüentemente a produção de metabolitos no ambiente intestinal, podendo desempenhar um papel benéfico ou prejudicial. (56)

Apesar da dieta ser o influenciador mais preponderante nas comunidades bacterianas intestinais, estudos clínicos de diferentes tipos de intervenções dietéticas na microbiota intestinal humana são ainda escassos. Ainda assim, existem atualmente alguns estudos experimentais que procuraram a relação entre as DC e a MI, investigando como as dietas afetam a composição e as características dos microrganismos intestinais. Assim, os efeitos foram explorados em roedores e humanos com resultados mistos e por vezes contraditórios. (54)

Ma et.al. desenvolveu um estudo que pretendia identificar a influência da DC na microbiota intestinal nomeadamente, se poderia beneficiar a função neuro vascular e a composição da MI em murganhos jovens e saudáveis. A amostra foi dividida em dois grupos, um grupo que cumpriu a DC e um grupo de controlo, sendo posteriormente, avaliada a microbiota de amostras fecais, tendo observado diferenças significativas, nomeadamente, uma diminuição da diversidade microbiana no grupo que seguiu uma DC. Identificou-se um aumento significativo nos microrganismos intestinais *Akkermansia muciniphila* e *Lactobacillus*, ambos potencialmente benéficos por serem produtores de AGCC. Por outro lado, foi detetada uma diminuição nos microrganismos potencialmente pró-inflamatórios, incluindo as bactérias dos géneros *Desulfovibrio* e *Turicibacter*. A *Desulfovibrio* é um microrganismo produtor de sulfeto de hidrogénio provocando danos na barreira da mucosa intestinal, sendo considerada uma bactéria nociva. Em suma, verificou que a DC altera significativamente a composição da microbiota fecal, afetando tanto a diversidade microbiológica como promovendo a mudança significativa na composição da comunidade microbiana. (57)

Contrariamente, um outro estudo que visava caracterizar os efeitos da DC na microbiota fecal em crianças com epilepsia, demonstrou um aumento significativo no género *Desulfovibrio*. (58) Igualmente contrastando com os resultados anteriores, um estudo conduzido em modelos de roedores com autismo detetou uma diminuição da

Akkermansia muciniphila no grupo alimentado com a DC, achado coincidente com a quantidade encontrada no grupo de controlo. (54)

Olson et al. investigou em murganhos os efeitos da DC na microbiota intestinal, assim como o seu papel no controlo da epilepsia. Concluiu que, apesar da dieta diminuir a diversidade microbiana intestinal alfa, aumentava táxons específicos como *Akkermansia muciniphila*. Além disso, reportou a alteração do metaboloma sanguíneo e cerebral, resultando no aumento dos aminoácidos ácido γ -aminobutírico/glutamato no cérebro. Apesar dos efeitos da *Akkermansia muciniphila* na redução de convulsões ainda não estarem totalmente esclarecidos, tem sido apontado como responsável o aumento da capacidade de formar metabólitos benéficos, nomeadamente os SCCA. (59)

Considerando a provável influência das DC na produção AGCC, um estudo conduzido em doentes epiléticos, investigou os efeitos de uma DC mantida durante um mês, analisando a produção de ácidos gordos de cadeia curta em amostras fecais. Contrastando com as evidências anteriormente descritas, este estudo relatou a diminuição significativa da produção de AGCC. (53)

Um outro estudo demonstrou que uma dieta com alto conteúdo em gordura aumentou a espécie *Bacteroides* enquanto reduziu os microrganismos produtores de butirato como *Faecalibacterium* e *Blautia*. (54)

De um modo geral, parece que as DC exercem o seu efeito diminuindo a diversidade alfa, ou seja, a variedade de espécies bacterianas, assim como o número de espécies. A diminuição provavelmente será provocada pela diminuição de ingestão de HC, o que diminui a quantidade de polissacarídeos, fonte energética de muitas bactérias intestinais. Não obstante, o aumento de espécies benéficas como *Akkermansia muciniphila*, poderá indicar que a diversidade global pode ser menos importante do que o aumento de táxons específicos. (54)

Assim, globalmente, parece que apesar de diminuir a diversidade de microrganismos, as DC aumentam a abundância relativa da microbiota possivelmente habilitada na promoção da integridade neuro vascular, enquanto diminuem a presença de microrganismos que podem contribuir para a inflamação. (57)

4.3. A microbiota intestinal na doença de Parkinson

Atualmente, a disbiose está associada a doenças relacionadas com o sistema imunológico, como a doença inflamatória intestinal, o cancro colorretal, a obesidade e a diabetes. Do mesmo modo, a disbiose da microbiota foi reportada em indivíduos diagnosticados com várias doenças neurológicas, existindo estudos recentes que demonstraram que os doentes com DP apresentam alterações na microbiota e nos metabólitos microbianos. Mais especificamente, verificou-se que os microrganismos

intestinais fecais e os microrganismos associados à mucosa diferem entre indivíduos com a doença e indivíduos saudáveis.

Considerando as múltiplas ações dos AGCC, a alteração da sua produção parece afetar negativamente a saúde do hospedeiro no intestino e a nível sistêmico. Assim, a falta de AGCC pode provocar um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica afetando o funcionamento do sistema neuronal. Os AGCC são também responsáveis por aumentar a motilidade gastrointestinal, desta forma, a diminuição da concentração pode contribuir para a dismotilidade na DP. (55) Estas alterações podem favorecer a ocorrência de supercrescimento bacteriano no intestino delgado, achado apoiado por um estudo prospetivo que demonstrou uma maior prevalência de supercrescimento bacteriano em pacientes com DP comparativamente com indivíduos saudáveis. (30)

Os indivíduos com DP apresentam inflamação intestinal e manifestações gastrointestinais, como a obstipação, que geralmente precede os sintomas motores em alguns anos. Uma das teorias propõe que a acumulação de a-Syn se inicia no intestino e se propaga através do nervo vago até ao cérebro. Essa hipótese é apoiada por evidências fisiopatológicas, nomeadamente pela presença de agregados de a-Syn que aparecem precocemente no sistema nervoso entérico e nos nervos glossofaríngeo e vago. Além disso, os indivíduos vagotomizados apresentam risco reduzido de DP. (60)

Um estudo conduzido por Sampson et al., concluiu que a microbiota intestinal é necessária para provocar os défices motores, ativar a microglia e promover a agregação de α -Syn. Os autores conduziram estudos em murganhos que sobre expressavam α -Syn, verificando que após tratamento antibiótico a sintomatologia melhorava enquanto a recolonização microbiana do intestino promovia a fisiopatologia da doença, sugerindo que a sinalização pós-natal entre o intestino e o cérebro é capaz de influenciar a DP. Adicionalmente, ao comparar dois grupos de roedores que sobre expressavam α -Syn, um colonizado com a microbiota de indivíduos diagnosticados com DP e outro grupo transplantado com microbiota de doadores saudáveis, demonstraram o aumento das manifestações motoras no grupo colonizado com a microbiota de indivíduos afetados com a doença. Estas descobertas revelam que a MI regula os distúrbios do movimento em roedores sugerindo que alterações na microbiota intestinal representam um fator de risco para a DP. (60)

Scheperjans analisou a microbiota fecal de doentes com DP comparando-a com a microbiota de controlos saudáveis, tendo observado uma diminuição da abundância da família de bactérias *Prevotellaceae* nos doentes com DP. O aumento da presença de *Lactobacillaceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Bradyrhizobiaceae* foram independentemente associados à DP. Adicionalmente, observou uma maior abundância de *Enterobacteriaceae* nos doentes com fenótipo mais grave de instabilidade postural e dificuldade na marcha,

comparativamente com aqueles que apresentavam apenas tremor, surgindo a hipótese de que poderá haver uma associação entre a abundância de *Enterobacteriaceae* e os sintomas mais severos da DP. As *Enterobacteriaceae* induzem mais inflamação e morte neuronal, como consequência do aumento das endotoxinas em doentes com DP promovendo a liberação de citocinas inflamatórias no corpo alcançando a barreira hematoencefálica através da circulação sanguínea. (61)

Um outro estudo baseado na análise do microbioma fecal de doentes com DP encontrou achados semelhantes. Identificou igualmente uma redução de *Prevotellaceae* e um aumento de *Enterobacteriaceae*, embora não tenham sido detetadas diferenças na concentração de *Enterobacteriaceae* entre os diferentes fenótipos dos doentes. Contudo, contrariamente ao estudo anterior, observou-se uma redução nas *Lactobacillaceae*. (62)

Unger e colaboradores demonstraram que havia uma redução de *Faecalibacterium prausnitzii* nas biópsias do colón dos doentes com DP, tendo associado a presença de *Faecalibacterium prausnitzii* aos efeitos anti-inflamatórios e benéficos sobre a barreira epitelial intestinal. (55)

Deste modo, tanto a diminuição no *Faecalibacterium prausnitzii* juntamente com o aumento de *Enterobacteriaceae* na MI dos doentes com DP pode comprometer a barreira epitelial intestinal tornando o sistema nervoso mais suscetível a agentes patogénicos do lúmen.

As *Prevotellaceae* são bactérias comensais que participam na síntese da camada de mucina na mucosa intestinal assim como na produção de AGCC. Consequentemente, a diminuição da concentração de *Prevotellaceae* pode aumentar a permeabilidade intestinal, permitindo uma maior exposição da mucosa intestinal às endotoxinas bacterianas. (55) Estas podem desencadear a acumulação excessiva de α -Syn no intestino ou até mesmo promover a agregação desta proteína. (34) Esta hipótese foi ainda mais reforçada após se ter identificado que as alterações inflamatórias da DP também ocorrem nos modelos de animais da doença, associando-se a um aumento da permeabilidade intestinal. (63)

Todas as evidências concluem que a alteração na composição e na diversidade da MI desempenha um papel crítico na patogénese da DP, o que pode contribuir para o desenvolvimento sintomático da DP. Os distúrbios na microbiota levam à desregulação da barreira epitelial intestinal, deste modo, vários fatores inflamatórios sistêmicos, bem como o aumento de depósitos de α -Syn no intestino, atuam como mediadores que levam à progressão da DP mediada pela disbiose intestinal. (5)

Capítulo V - Problemas na aplicabilidade das dietas

As DC têm um grande potencial clínico, contudo, é necessário considerar alguns problemas inerentes à sua implementação. Não obstante, têm surgido igualmente estratégias no sentido de ultrapassar estes obstáculos de modo a potenciar a implementação clínica futura.

Facilmente compreensível, as DC são verdadeiramente restritas, requerendo sempre o cuidado adicional de considerar os HC ingeridos sobre a forma de líquidos, o que pode gerar alguns constrangimentos na vida diária. Exemplificando, ao invés do uso de açúcar ou semelhantes recomenda-se o uso de creme de leite, que tem uma maior percentagem de gordura e menor de HC. (12) Adicionalmente, também é necessário contabilizar a utilização de açúcares em medicações, fluídos intravenosos ou suplementos de modo a assegurar que o indivíduo permaneça num estado de cetose.

Deste modo, a manutenção das dietas é bastante exigente necessitando de um alto grau de compromisso, motivação e uma boa rede de apoio para manter a dieta com sucesso. Efetivamente, dificuldades com a adesão, a complexidade do regime, a palatabilidade e a dificuldade com a tolerância à ingestão de alto teor de gordura, combinadas com a escassez de nutricionistas especializados já foram previamente identificadas como barreiras para a sua implementação, particularmente em adultos. Apesar do exposto, investigações e o consequente desenvolvimento de suplementos médicos específicos para as DC, assim como recursos para educação, incluindo programas de computador *user friendly* com instruções de receitas, listas de compras e planeamento de refeições poderão ser estratégias eficazes. (9)

Uma das estratégias desenvolvidas de modo a melhorar a variabilidade alimentar baseou-se no desenvolvimento de regimes dietéticos semelhantes à CDC com algumas modificações, surgindo a MCTCD. Nesta alternativa, recomenda-se a suplementação com óleo de MCT, apesar disto é necessário considerar alguns aspetos, nomeadamente o facto de ser uma alternativa relativamente dispendiosa, sendo que para a sua utilização terapêutica é necessário um nutricionista com experiência prática. (18)

As DC podem não ser adequadas em adultos, uma vez que considerando o aumento da ingestão de gordura podem estar associadas a um potencial aterogénico, apesar disto, o desenvolvimento de fontes de corpos cetónicos adquiridas por biotecnologia poderá ultrapassar esta limitação, podendo oferecer os benefícios da dieta minimizando os constrangimentos inerentes. (14)

Por requerer limitações na alimentação, as DC não são consideradas dietas equilibradas. Os grandes fornecedores de vitaminas e minerais, como a fruta, os hortícolas e os cereais, bem como os alimentos ricos em cálcio são escassos. Consequentemente, sendo uma dieta nutricionalmente incompleta, requer suplementação multivitamínica, nomeadamente com vitaminas do complexo B, de vitamina D e de cálcio. Independentemente disto, algo bastante comum na prática, consiste em recorrer a um suplemento multivitamínico com minerais de modo a cobrir todas as necessidades em micronutrientes. (22)

Importa também salientar potenciais interações com outros tratamentos farmacológicos, embora a informação clínica relativamente a interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas significativas seja ainda escassa. Apesar disto, considerando que as DC podem provocar acidose metabólica assintomática, particularmente no início da implementação da dieta, é necessária cautela quando utilizada concomitantemente com inibidores da anidrase carbónica, como a acetazolamida ou o topiramato, que podem agravar a acidose. (7)

Como exposto anteriormente, é sempre necessário ponderar os efeitos adversos tendo sido inclusive reportado num ensaio clínico a presença de tremor exacerbado e/ou rigidez no grupo que seguiu a DC. (49)

Embora os estudos preliminares publicados demonstrem que os efeitos das DC na sintomatologia da DP sejam benéficos é necessária precaução durante o desenvolvimento de ensaios clínicos em humanos por poderem desencadear modificações prejudiciais na microbiota. Efetivamente, um estudo recente demonstrou que a DC tem o potencial de aumentar o défice cognitivo em roedores, tendo sido associado a uma microbiota enriquecida em *Bilophila wadsworthia*. (64)

Limitações da pesquisa

Em fase de termino desta revisão foram delineadas algumas limitações encontradas ao longo da pesquisa.

Uma das limitações iniciais prendeu-se com uma dificuldade na uniformização dos parâmetros de pesquisa. As DC são uma definição geral, existindo múltiplas definições de dietas baseadas na indução de cetose, por exemplo, a dieta cetogénica suplementada com triglicéridos de cadeia média, a dieta de baixo índice glicémico e a dieta de Atkins modificada. Cada dieta difere na composição em termos de macronutrientes podendo, por conseguinte, ter diferentes efeitos metabólicos. Para identificar todos os estudos relevantes que analisaram o efeito combinado das DC na MI relativamente à saúde metabólica, verificou-se que a maioria dos estudos foi feita usando a dieta cetogénica “clássica”. Assim sendo, é importante enfatizar que estudos que utilizem diferentes protocolos alimentares, mas que possam induzir cetose, podem fornecer diferentes resultados.

Outra limitação encontrada relaciona-se com a falta de estudos direcionados à população alvo identificada. De facto, a maioria dos estudos disponíveis relativamente aos efeitos das DC está associada à população pediátrica, sendo que a idade média de início da DP é de cerca de 60 anos. (28)

Por outro lado, nos ensaios clínicos conduzidos na população adulta, existe alguma dificuldade na manutenção da adesão aos protocolos dietéticos das DC, verificando-se uma taxa de desistência considerável, com 40% a 50% a abandonar o estudo entre 3 a 12 meses após o início, diminuindo assim a amostra final e a possibilidade de resultados estatísticos mais significativos. (65)

Simultaneamente, a investigação atual carece de ensaios clínicos randomizados de maior dimensão que estudem os efeitos da DC na composição e função da MI em relação à saúde metabólica. Os dados humanos que apoiam os achados dos roedores são principalmente ensaios clínicos piloto utilizando pequenas amostras com resultados microbianos intestinais e métodos de análise mal definidos. Seria relevante estudar esta relação em diferentes populações, nomeadamente em pacientes saudáveis e em indivíduos com DP, de modo a obter mais informações sobre a resposta (pato)fisiológica das DC na microbiota e na saúde metabólica. (23)

A condução de estudos relativos à microbiota está associada a várias adversidades, primeiramente, considerando a grande variabilidade existente entre as diferentes composições da microbiota, é verdadeiramente difícil identificar como a microbiota pode ser alterada mediante um padrão alimentar específico. Ademais, a constituição global da

microbiota é principalmente influenciada pelo consumo dietético a longo prazo, sendo que as intervenções estudadas costumam ser conduzidas a curto prazo. (66)

Conclusões e perspetivas futuras

Os efeitos benéficos das DC na saúde metabólica e nas doenças neurológicas foram demonstrados por múltiplos estudos estando já comprovado que os efeitos são, pelo menos parcialmente, mediados pela microbiota intestinal.

A microbiota em indivíduos com DP está modificada, nomeadamente no que diz respeito à diversidade e à abundância de determinados microrganismos, de facto, por um lado parece haver uma diminuição de microrganismos protetores, e por outro lado, verificou-se um aumento dos microrganismos patogénicos, podendo ainda estar presentes ambas as condições simultaneamente. A disbiose, ou seja, o perfil alterado da microbiota normal, provoca uma alteração na produção de moléculas microbianas no intestino. Estes metabolitos podem entrar na circulação e no cérebro, influenciando a função neurológica. Inclusivamente, atualmente existe a teoria de que a DP poderá ter início no intestino ao facilitar a propagação ascendente de agregados de α -Syn do sistema nervoso entérico até ao cérebro através do nervo vago. Por sua vez, estes agregados induzem a ativação de células imunes, incluindo a microglia, contribuindo para a neuroinflamação do SNC.

Deste modo, a identificação de espécies bacterianas ou dos metabolitos microbianos alterados na DP podem ser estratégias na intervenção terapêutica a fim de corrigir a disbiose, tentando alterar a progressão de uma doença tão incapacitante e debilitante fisicamente.

A microbiota pode ser alterada por fatores como alterações na absorção intestinal, a diminuição da motilidade gástrica ou os hábitos alimentares. Neste sentido, múltiplas evidências demonstraram que as DC influenciam o SNC pela alteração da diversidade e abundância de determinados microrganismos na microbiota e consequentemente, a alteração dos metabolitos produzidos por estes, resultando numa alteração na produção de AGCC, um aumento de sulfeto de hidrogénio e uma diminuição de lactato.

Considerando as evidências de que as DC podem influenciar e modificar a microbiota, esta representa uma abordagem terapêutica promissora. Contudo, são necessários mais estudos para saber se, e em que medida, as DC modulam a diversidade e a taxonomia da microbiota na prática clínica.

Em suma, de acordo com os ensaios clínicos consultados parece possível que as DC exerçam um papel benéfico na gestão do doente com DP, nomeadamente na melhoria sintomática quer de sintomas motores quer de sintomas não motores. Contudo, apesar de tanto as dietas cetogénicas como a doença de Parkinson estarem intimamente relacionadas com a microbiota intestinal, as alterações induzidas pelas DC na microbiota não parecem ser diretamente concordantes com as alterações potencialmente benéficas na DP.

Urge apostar em ensaios clínicos bem delineados com amostras significativas de modo a investigar diretamente os efeitos das dietas cetogénicas instituídas em doentes com Parkinson, em particular, caracterizar a composição da microbiota intestinal nestes doentes previamente à implementação do regime e após o regime ser completado. Assim, é viável e desejável realizar estudos adicionais cuidadosamente controlados das DC numa maior amostra de pacientes com DP mantidos em dieta por períodos mais prolongados. Tais ensaios devem permitir determinar com segurança se a hipercetonemia terapêutica pode resultar em melhoria sintomática a curto prazo e, a longo prazo, retardar a progressão da doença.

Aquando do estabelecimento de uma sólida relação de causalidade entre as DC e a DP podemos considerar a transposição para um contexto clínico e social, sendo necessário considerar e antecipar as dificuldades da implementação da dieta na vida diária.

Algo a considerar na sua recomendação é que apesar dos efeitos adversos mencionados previamente e mesmo sendo necessária precaução na sua recomendação generalizada, a dieta é considerada segura devido à auto regulação da produção de corpos cetónicos, com o excesso destes a ser excretado na urina.

Deste modo, caso se conclua efetivamente um benefício positivo das dietas cetogénicas poderá ser proveitoso investigar se os tratamentos que aumentam a cetonemia disponíveis comercialmente, nomeadamente as formulações baseadas em MCT, poderão ser benéficas nestes doentes sem implicar algumas das restrições das DC clássicas.

Referências bibliográficas

1. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem D BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. Vol. 8, *Journal of Parkinson's Disease*. IOS Press; 2018. p. S3–8.
2. Ferreira JJ, Gonçalves N, Valadas A, Januário C, Silva MR, Nogueira L, et al. Prevalence of Parkinson's disease: a population-based study in Portugal. *European Journal of Neurology*. 2017 May 1;24(5):748–50.
3. Yang W, Hamilton JL, Kopil C, Beck JC, Tanner CM, Albin RL, et al. Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S. *npj Parkinson's Disease*. 2020 Dec 1;6(1).
4. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021 Dec 1;7(1).
5. Rawat K, Singh N, Kumari P, Saha L. A review on preventive role of ketogenic diet (KD) in CNS disorders from the gut microbiota perspective. Vol. 32, *Reviews in the Neurosciences*. De Gruyter Open Ltd; 2021. p. 143–57.
6. Wheless JW. History of the ketogenic diet. In: *Epilepsia*. 2008. p. 3–5.
7. McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*. 2018 Oct 14;15(4):1018–31.
8. O'Neill B, Raggi P. The ketogenic diet: Pros and cons. Vol. 292, *Atherosclerosis*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 119–26.
9. Vidali S, Aminzadeh S, Lambert B, Rutherford T, Sperl W, Kofler B, et al. Mitochondria: The ketogenic diet - A metabolism-based therapy. Vol. 63, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. Elsevier Ltd; 2015. p. 55–9.
10. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, Ferdinandusse S, IJlst L, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. Vol. 19, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Springer New York LLC; 2018. p. 93–106.
11. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Rodwell VW. *Harper's illustrated biochemistry*. 29^o Edition. McGraw Hill, editor. New York; 2012.
12. Walczyk T., Jeannette Y. Wick Y. J. *The Ketogenic Diet: Making a Comeback*. *Consult Pharm* . 2017;32:388–96.

13. Bogie JFJ, Haidar M, Kooij G, Hendriks JJA. Fatty acid metabolism in the progression and resolution of CNS disorders. Vol. 159, *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V.; 2020. p. 198–213.
14. Kashiwaya Y., Takeshima T., Mori N., Nakashima K., Clarke K., Veech RL. D-beta-Hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:5440–4.
15. Davis JJ, Fournakis N, Ellison J. Ketogenic Diet for the Treatment and Prevention of Dementia: A Review. Vol. 34, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. SAGE Publications Inc.; 2021. p. 3–10.
16. Teixeira P, Barata T, Bettencourt L. *Nutrição, Exercício e Saúde*. Lidel, editor. 2008.
17. Schönfeld P, Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: The cellular perspective. Vol. 57, *Journal of Lipid Research*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc.; 2016. p. 943–54.
18. Sampaio LP de B. Ketogenic diet for epilepsy treatment. Vol. 74, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria; 2016. p. 842–8.
19. Włodarek D. Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and parkinson's disease). Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.
20. Masino SA, Rho JM. Mechanisms of Ketogenic Diet Action. 2012.
21. Abbasi J. Interest in the Ketogenic Diet Grows for Weight Loss and Type 2 Diabetes. 2018.
22. Dhamija Radhika, Eckert Susan, Wirrell Elaine. Ketogenic Diet. *Can J Neurol Sci*. 2013;40:158–157.
23. Attaye I, van Oppenraaij S, Warmbrunn M v., Nieuwdorp M. The role of the gut microbiota on the beneficial effects of ketogenic diets. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
24. Freund G, Weinsier RL. Standardized Ketosis in Man following Medium Chain Triglyceride Ingestion.
25. Liu YM, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomedical Journal*. 2013 Jan;36(1):9–15.
26. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. Vol. 103, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 337–50.

27. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy Member of the Royal College of Surgeons PREFACE. Vol. 14, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002.
28. Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo, J.Larry Jameson, Dan L. Longo, Anthony S. Fauci. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th edition. McGraw-Hill Education; 2015.
29. Sung VW, Nicholas AP. Nonmotor symptoms in parkinson's disease. Expanding the view of parkinson's disease beyond a pure motor, pure dopaminergic problem. Vol. 31, *Neurologic Clinics*. 2013.
30. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Vol. 14, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2015. p. 625–39.
31. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. MDS-UPDRS [Internet]. 2008. Available from: www.movementdisorders.orginfo@movementdisorders.org
32. Doria M, Maugest L, Moreau T, Lizard G, Vejux A. Contribution of cholesterol and oxysterols to the pathophysiology of Parkinson's disease. Vol. 101, *Free Radical Biology and Medicine*. Elsevier Inc.; 2016. p. 393–400.
33. Cabreira V, Massano J. Parkinson's disease: Clinical review and update. *Acta Medica Portuguesa*. 2019;32(10):661–70.
34. Lema Tomé CM, Tyson T, Rey NL, Grathwohl S, Britschgi M, Brundin P. Inflammation and α -synuclein's prion-like behavior in Parkinson's disease--is there a link? Vol. 47, *Molecular neurobiology*. 2013. p. 561–74.
35. Yang X, Cheng B. Neuroprotective and anti-inflammatory activities of ketogenic diet on MPTP-induced neurotoxicity. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2010 Oct;42(2):145–53.
36. Lubomski M, Tan AH, Lim SY, Holmes AJ, Davis RL, Sue CM. Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome. Vol. 267, *Journal of Neurology*. Springer; 2020. p. 2507–23.
37. Kim C, Ho DH, Suk JE, You S, Michael S, Kang J, et al. Neuron-released oligomeric α -synuclein is an endogenous agonist of TLR2 for paracrine activation of microglia. *Nature Communications*. 2013;4.
38. Rouaud T, Corbillé AG, Leclair-Visonneau L, de Guilhem de Lataillade A, Lionnet A, Preterre C, et al. Pathophysiology of Parkinson's disease: Mitochondria, alpha-synuclein and much more.... Vol. 177, *Revue Neurologique*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021. p. 260–71.

39. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. Vol. 15, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 1257–72.
40. Huang X, Abbott RD, Petrovitch H, Mailman RB, Ross GW. Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: Prospective results from Honolulu-Asia aging study. *Movement Disorders*. 2008 May 15;23(7):1013–8.
41. Boulos C, Yaghi N, Hayeck R el, Heraoui GNHA, Fakhoury-Sayegh N. Nutritional risk factors, microbiota and parkinson's disease: What is the current evidence? Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.
42. Ascherio A, Lewitt PA, Xu K, Eberly S, Watts A, Matson WR, et al. Urate as a Predictor of the Rate of Clinical Decline in Parkinson Disease [Internet]. Available from: www.archneurology.com
43. Rang HP, Dale MM. *Farmacologia*. 8ª edição. Editora Elsevier, editor. 2016.
44. Perfeito R, Cristina Rego A. Papel da alfa-sinucleína e da disfunção mitocondrial associada à doença de Parkinson. Vol. 20, *Rev Neurocienc*. 2012.
45. Tieu K, Perier C, Caspersen C, Teismann P, Wu DC, Yan SD, et al. D-β-Hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Sep 15;112(6):892–901.
46. Najmi S, Shaafi S, Aliasgharpour H, Mahmoudi J, Sadigh-Etemad S, Farhoudi M, et al. The efficacy of the ketogenic diet on motor functions in Parkinson's disease: A rat model [Internet]. Vol. 15, *Iran J Neurol*. 2016. Available from: <http://ijnl.tums.ac.ir>
47. Koppel SJ, Swerdlow RH. Neuroketotherapeutics: A modern review of a century-old therapy. Vol. 117, *Neurochemistry International*. Elsevier Ltd; 2018. p. 114–25.
48. VanItallie TB, Nonas C, di Rocco A, Boyar K, Hyams K, Heymsfield SB. Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: A feasibility study. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):728–30.
49. Phillips MCL, Murtagh DKJ, Gilbertson LJ, Asztely FJS, Lynch CDP. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Movement Disorders*. 2018 Aug 1;33(8):1306–14.
50. Krikorian R, Shidler MD, Summer SS, Sullivan PG, Duker AP, Isaacson RS, et al. Nutritional ketosis for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A controlled pilot trial. *Clinical Parkinsonism and Related Disorders*. 2019 Jan 1;1:41–7.

51. Ehrlich DJ. Acute Effects of Medium Chain Triglyceride (MCT) Nutritional Ketosis on Parkinson's Disease (PD) Symptoms and Biomarkers (MCT-PD).2020 [cited 2022 Jan 25]. In: ClinicalTrials.gov [Internet] Available from: <https://clinicalstudies.info.nih.gov/ProtocolDetails.aspx?id=2020-N-0153>. Identifier: NCT04584346.
52. Koh S, Dupuis N, Auvin S. Ketogenic diet and Neuroinflammation. Vol. 167, *Epilepsy Research*. Elsevier B.V.; 2020.
53. Ferraris C, Meroni E, Casiraghi MC, Tagliabue A, de Giorgis V, Erba D. One Month of Classic Therapeutic Ketogenic Diet Decreases Short Chain Fatty Acids Production in Epileptic Patients. *Frontiers in Nutrition*. 2021 Mar 29;8.
54. Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. Ketogenic diet and microbiota: Friends or enemies? Vol. 10, *Genes*. MDPI AG; 2019.
55. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2016 Nov 1;32:66–72.
56. Goma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. Vol. 113, *Antonie van Leeuwenhoek*, International Journal of General and Molecular Microbiology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 2019–40.
57. Ma D, Wang AC, Parikh I, Green SJ, Hoffman JD, Chlipala G, et al. Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice. *Scientific Reports*. 2018 Dec 1;8(1).
58. Lindefeldt M, Eng A, Darban H, Bjerkner A, Zetterström CK, Allander T, et al. The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2019 Dec 1;5(1).
59. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 2018 Jun 14;173(7):1728-1741.e13.
60. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016 Dec 1;167(6):1469-1480.e12.
61. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*. 2015 Mar 1;30(3):350–8.

62. Chen ZJ, Liang CY, Yang LQ, Ren SM, Xia YM, Cui L, et al. Association of Parkinson's Disease With Microbes and Microbiological Therapy. Vol. 11, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
63. Kelly LP, Carvey PM, Keshavarzian A, Shannon KM, Shaikh M, Bakay RAE, et al. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2014;29(8):999–1009.
64. Olson CA, Iñiguez AJ, Yang GE, Fang P, Pronovost GN, Jameson KG, et al. Alterations in the gut microbiota contribute to cognitive impairment induced by the ketogenic diet and hypoxia. *Cell Host and Microbe*. 2021 Sep 8;29(9):1378-1392.e6.
65. Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: A review. Vol. 83, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 1978–85.
66. Wan Y, Wang F, Yuan J, Li J, Jiang D, Zhang J, et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut*. 2019 Aug 1;68(8):1417–29.