



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

O PAPEL DA NUTRIÇÃO NA PATOGÉNESE E NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

[The role of nutrition in the pathogenesis and treatment of neurodegenerative diseases]

Trabalho de Projeto

[Licenciatura em Ciências da Nutrição]

Maria Abreu Enes

Orientador(es):

Professora Doutora Fernanda Leal

Professora Doutora Inês Lopes Cardoso

junho 2026

O PAPEL DA NUTRIÇÃO NA PATOGÊNESE E NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

[The role of nutrition in the pathogenesis and treatment of neurodegenerative diseases]

Trabalho de Projeto

[Licenciatura em Ciências da Nutrição]

Maria Abreu Enes

Orientador(es):

Professora Doutora Fernanda Leal

Professora Doutora Inês Lopes Cardoso

junho 2026

Maria Abreu Enes

O papel da nutrição na patogénese e no tratamento de doenças neurodegenerativas

Declaro para os devidos efeitos ter atuado com integridade na elaboração deste Trabalho de Projeto, atesto a originalidade do trabalho, confirmo que não incorri em plágio e que todas as frases que retirei de textos de outros autores foram devidamente citadas ou redigidas com outras palavras e devidamente referenciadas na bibliografia.



(Maria Abreu Enes)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de licenciado em Ciências da Nutrição.

Orientador(es):

Professora Doutora Fernanda Leal

Professora Doutora Inês Lopes Cardoso

I. Dedicatória

Aos meus pais, por todo o amor e apoio incondicional.

À minha irmã Lara, pela presença e orientação constante.

À minha avó Lurdes e à minha avó Ana, cuja presença permanece viva em mim e me acompanha em todos os momentos da minha vida. Jamais esquecerei as vivências partilhadas e as mulheres corajosas que foram.

II. Índice

I. Dedicatória.....	V
II. Índice	VI
III. Índice de Figuras	VII
IV. Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas	VIII
V. Título/autores/afiliação académica	IX
VI. Resumo	X
VII. Abstract.....	XI
1. Introdução	1
1.1. Metodologia.....	3
2. Doenças neurodegenerativas	4
2.1. Caracterização da doença de Alzheimer.....	4
2.2. Caracterização da doença de Parkinson.....	5
2.3. Mecanismos semelhantes de neurodegeneração nas doenças de Alzheimer e de Parkinson	7
3. Efeito da nutrição na patogénese das doenças neurodegenerativas.....	7
3.1. Impacto da dieta Ocidental na função e saúde cerebral.....	8
3.2. Papel da microbiota intestinal na neurodegeneração.....	8
4. Dietas utilizadas no tratamento das doenças neurodegenerativas	9
4.1. Dieta Mediterrânica	9
4.2. Dieta DASH.....	11
4.3. Dieta MIND.....	12
4.4. Dieta cetogénica	13
4.5. Dietas PRD e LPD.....	15
5. Conclusão	17
6. Agradecimentos	19
7. Referências bibliográficas	20
8. Figuras	26

III. Índice de Figuras

Figura 1: Diagrama de fluxo representativo do processo de seleção de artigos.....	26
Figura 2: Mecanismos patológicos comuns nas doenças neurodegenerativas e o potencial papel neuroprotetor dos padrões alimentares (adaptado de [55]).....	27

IV. Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas

A β – β -Amilóide (do inglês, *amyloid- β*)

APP – Proteína precursora amilóide (do inglês, *amyloid precursor protein*)

BHE – Barreira hematoencefálica

DA – Doença de Alzheimer

DASH – Abordagens dietéticas para reduzir a hipertensão (do inglês, *dietary approaches to stop hypertension*)

DP – Doença de Parkinson

GPx – Glutathione peroxidase

LPD – Dieta com baixo teor de proteína (do inglês, *low protein diet*)

MIND – Intervenção Mediterrânica-DASH para retardar doenças neurodegenerativas (do inglês, *Mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay*)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PHFs – Filamentos helicoidais emparelhados (do inglês, *paired helical filaments*)

PRD – Dieta de redistribuição da proteína (do inglês, *protein redistribution diet*)

ROS – Espécies reativas de oxigénio (do inglês, *reactive oxygen species*)

SNC – Sistema nervoso central

SNE – Sistema nervoso entérico

SOD – Superóxido dismutase

TCM – Triglicerídeos de cadeia média

V. Título/autores/afiliação acadêmica

The role of nutrition in the pathogenesis and treatment of neurodegenerative diseases

O papel da nutrição na patogénese e no tratamento de doenças neurodegenerativas

Maria Abreu Enes¹, Fernanda Leal², Inês Lopes Cardoso³

1. Estudante do 1º Ciclo de Estudos em Ciências da Nutrição da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.
2. Professora da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.
3. Professora da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

Maria Abreu Enes

Email: 2022120682@ufp.edu.pt

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa

Contagem de Palavras: 8847

Número de Figuras: 2

Número de referências bibliográficas: 59

Conflitos de interesse: nada a declarar

VI. Resumo

O envelhecimento da população mundial e a adoção de estilos de vida inadequados estão entre as principais causas de progressão das doenças neurodegenerativas. Atualmente, a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson são as patologias neurodegenerativas mais prevalentes, impactando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos. Embora cada uma apresente mecanismos fisiológicos distintos, ambas provocam alterações cerebrais e motoras acentuadas.

Como ainda não existe cura para estas doenças, a prevenção e o tratamento assumem um papel fundamental. Neste sentido, nos últimos anos, têm sido desenvolvidas diversas pesquisas na área da nutrição com o objetivo de identificar padrões alimentares capazes de prevenir e/ou tratar estas doenças. Verificou-se que, o elevado consumo de alimentos processados e ricos em gordura, característicos da dieta Ocidental, contribui para a inflamação sistêmica do organismo, afetando sobretudo a saúde intestinal através da disbiose da microbiota, e a saúde cerebral.

Em contrapartida, diferentes estudos sugerem que a adesão a padrões alimentares saudáveis e equilibrados, como a dieta Mediterrânea, a dieta DASH, a dieta MIND e a dieta cetogênica, demonstra potencial anti-inflamatório e neuroprotetor, devido à riqueza em nutrientes e antioxidantes. Todas estas dietas baseiam-se principalmente no consumo de alimentos naturais, variados e minimamente processados, ricos em fibras, gorduras saudáveis, vitaminas e minerais, que contribuem substancialmente para a proteção contra o stress oxidativo, a disfunção mitocondrial e a neuroinflamação, fatores associados à fisiopatologia das doenças neurodegenerativas. Entretanto, emergiram novos padrões dietéticos, como a dieta de redistribuição da proteína e a dieta com baixo teor de proteína, com a finalidade de aumentar a eficácia do fármaco usado no tratamento de indivíduos com a doença de Parkinson.

Apesar disso, existem discrepâncias nos benefícios reportados entre os diferentes estudos que investigam estes padrões alimentares, pelo que são necessários mais estudos para consolidar a evidência científica existente.

Palavras-chave: “Nutrição”; “Dietas terapêuticas”; “Doenças neurológicas”; “Doença de Alzheimer”; “Doença de Parkinson”.

VII. Abstract

Population aging and the adoption of inadequate lifestyles are among the main factors contributing to the progression of neurodegenerative diseases. Currently, Alzheimer's disease and Parkinson's disease are the most prevalent neurodegenerative disorders, significantly impacting individuals' quality of life. Although each presents distinct physiological mechanisms, both causes marked cerebral and motor alterations.

As there is still no cure for these diseases, prevention and treatment plays a fundamental role. In this context, several studies have been developed in the field of nutrition in recent years with the aim of identifying dietary patterns capable of preventing and/or treating these diseases. It has been demonstrated that the high consumption of processed and high-fat foods, characteristic of the Western diet, contributes to systemic inflammation, mainly affecting intestinal health through gut microbiota dysbiosis, as well as brain health.

In contrast, different studies suggest that adherence to healthy and balanced dietary patterns, such as the Mediterranean diet, the DASH diet, the MIND diet and the ketogenic diet, demonstrates anti-inflammatory and neuroprotective potential due to their richness in nutrients and antioxidants. These dietary patterns are mainly based on the consumption of natural, varied, and minimally processed foods, rich in fiber, healthy fats, vitamins, and minerals, which contribute substantially to protection against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neuroinflammation, factors associated with the pathophysiology of neurodegenerative diseases. Meanwhile, new dietary approaches have emerged, such as the protein redistribution diet and the low-protein diet, with the aim of enhancing the effectiveness of pharmacological treatment in individuals with Parkinson's disease.

Despite this, there are discrepancies in the benefits reported among the different studies investigating these dietary patterns, and therefore further studies are needed to consolidate the existing scientific evidence.

Keywords: “Nutrition”; “Therapeutic diets”; “Neurological diseases”; “Alzheimer's disease”; “Parkinson's disease”.

1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem atualmente cerca de 50 milhões de pessoas com distúrbios neurodegenerativos a nível mundial, sendo a tendência crescente. Prevê-se que, até 2050, o número de casos triplique, podendo alcançar aproximadamente 152 milhões. A doença de Alzheimer (DA) é a mais prevalente, seguida da doença de Parkinson (DP) [1].

As doenças neurodegenerativas causam uma deterioração progressiva da função cognitiva pela perda de atividade dos neurónios [2]. A DA é a forma mais comum de demência e caracteriza-se por um declínio progressivo e irreversível de diversas funções cognitivas, incluindo a concentração, a memória e o pensamento, entre outras. Por sua vez, a DP caracteriza-se por ser um distúrbio motor progressivo que causa elevado impacto funcional no doente. O seu aparecimento é mais comum em idosos com idade igual ou superior a 65 anos [1]. Estas duas doenças em particular, constituem perturbações neurodegenerativas sem cura e estão entre as principais causas de incapacidade e dependência. O seu aparecimento está fortemente associado ao envelhecimento e a estilos de vida inadequados [3].

A elaboração de trabalhos e pesquisas sobre a importância da microbiota intestinal e a sua relação com o desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas, através do eixo intestino-cérebro, tem aumentado de forma significativa. A microbiota intestinal é um conjunto de microrganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus, que residem no intestino. Estes microrganismos possuem inúmeras funções essenciais para a saúde, tais como aumentar a digestibilidade dos alimentos, fortalecer o sistema imunitário, fornecer benefícios nutricionais, como a produção de vitaminas e o aumento da biodisponibilidade de minerais, e contribuir para a manutenção da integridade da mucosa. Além disso, participam na produção de enzimas digestivas importantes, sintetizam substâncias antibacterianas e atuam sobre microrganismos patogénicos, de maneira a evitar a sua colonização no intestino. O eixo intestino-cérebro inclui a comunicação bidirecional entre dois órgãos, o intestino e o cérebro, envolvendo o sistema imunológico, o sistema endócrino e circuitos neurais. Desta forma, a manutenção de um estilo de vida saudável é fundamental para garantir a homeostase entre esses sistemas. Uma alimentação equilibrada, a prática regular de exercício físico, a gestão eficaz do stress e evitar

comportamentos prejudiciais à saúde são alguns dos principais aspetos a ter em consideração na adoção de um estilo de vida saudável [4].

No âmbito da alimentação equilibrada, são diversas as abordagens dietéticas que têm demonstrado benefícios significativos para a saúde em geral e, em particular para a saúde neurológica. Alguns padrões alimentares como a dieta Mediterrânica, as abordagens dietéticas para reduzir a hipertensão (DASH), a dieta de intervenção mediterrânica-DASH para retardar doenças neurodegenerativas (MIND) e a dieta cetogénica, estão diretamente relacionados com a melhoria da função cognitiva, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Entretanto, emergiram novos padrões dietéticos, como a dieta de redistribuição da proteína (PRD) e a dieta com baixo teor de proteína (LPD), com a finalidade de aumentar a eficácia do fármaco usado no tratamento de indivíduos com a DP. Além destes padrões, existem também determinados alimentos que possuem propriedades distintas e benefícios gerais para quem os consome [4].

A presente revisão destina-se a analisar o papel da nutrição na patogênese e no tratamento de doenças neurodegenerativas, com ênfase na DA e na DP, visto que são as mais prevalentes a nível global e apresentam uma tendência de aumento no número de diagnósticos. Inicialmente, serão abordados os mecanismos envolvidos no desenvolvimento e progressão destes distúrbios neurológicos, seguido da análise dos padrões alimentares que melhor se adequam à prevenção e/ou tratamento de cada uma dessas doenças.

1.1. Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, com o objetivo de identificar os artigos mais relevantes sobre o tema para inclusão na revisão bibliográfica. Os termos de pesquisa definidos foram: “Alzheimer disease”, “Parkinson disease”, “Mediterranean diet”, “DASH diet”, “MIND diet”, “Ketogenic diet” e “Protein redistribution diet”. Em simultâneo utilizou-se o operador AND.

Inicialmente efetuou-se a pesquisa sem restrição no tempo, da qual foram encontrados cerca de 767 resultados até ao presente. Tendo em conta a necessidade de considerar os recentes desenvolvimentos neste tema foram aplicados limites quanto à data de publicação dos artigos na pesquisa, nomeadamente os publicados a partir de janeiro de 2021, tendo sido identificados 420 artigos nos últimos 5 anos. Posteriormente, a seleção preliminar dos artigos elegíveis foi efetuada com base na leitura dos títulos, resumos e palavras-chave, tendo sido selecionados 134 artigos para leitura integral. Após leitura completa, excluíram-se todos aqueles que não cumpriam o objetivo do estudo, restando 37 artigos. Adicionalmente, a análise das referências bibliográficas de alguns dos artigos permitiu a inclusão de outros estudos relevantes. Assim, a presente revisão integra um total de 59 referências bibliográficas (Figura 1).

2. Doenças neurodegenerativas

Dado o aumento significativo do número de pessoas com distúrbios neurológicos, o interesse científico em entender os fatores que levam ao seu desenvolvimento, e possíveis estratégias para evitar a sua progressão, tem-se intensificado. A DA e a DP são exemplos de transtornos neurodegenerativos. Embora partilhem a característica comum de deterioração progressiva do sistema nervoso, a sua evolução e a manifestação dos sintomas variam consoante a área do cérebro afetada [5].

2.1. Caracterização da doença de Alzheimer

A DA é a patologia neurodegenerativa mais frequente na população mundial. É uma doença progressiva e irreversível que afeta, principalmente, as zonas do hipocampo e neocórtex. Começa por afetar a memória, mas com a sua evolução acaba por levar à destruição de outras funções mentais. A DA é categorizada em três fases distintas: inicial, intermédia e avançada, correspondendo esta última ao estágio mais grave da doença, caracterizado por sintomas mais proeminentes, como a perda total de autonomia e independência, incapacidade de comunicar, perda da mobilidade e, consequentemente, diminuição da qualidade de vida [3,6,7].

As principais lesões neuropatológicas características da DA incluem os aglomerados de péptidos β -amilóide ($A\beta$), e os emaranhados neurofibrilares, compostos por proteína tau hiperfosforilada. A formação das placas amilóides está associada ao processamento atípico da proteína precursora amilóide (APP), cuja separação pode ocorrer por diferentes vias enzimáticas. Em condições fisiológicas, a via não amilogénica é utilizada para o processamento da APP, em que são utilizadas predominantemente duas enzimas, a α -secretase e a γ -secretase. A primeira separa a APP dentro da região $A\beta$, originando fragmentos solúveis e neuroprotetores ($sAPP\alpha$). Por sua vez, a ação da enzima γ -secretase forma o fragmento C83. Em ambos os casos, é impedida a formação de $A\beta$. Contudo, na via amilogénica, a divisão sequencial da APP é realizada por duas enzimas específicas, β -secretase e γ -secretase. Inicialmente, a β -secretase é a responsável pela clivagem da APP, dando origem a um fragmento C-terminal (C99) e à forma solúvel $sAPP\beta$. Em seguida, a enzima γ -secretase processa o C99 e liberta dois produtos, o $A\beta_{40}$ e o $A\beta_{42}$,

que contribuem para a acumulação no espaço extracelular. Este último é mais lipofílico, instável e propenso à agregação, o que favorece a progressão da DA [8,9].

A desregulação da fosforilação da proteína tau é outra alteração associada à DA, igualmente importante. Com o avançar das pesquisas nesta área, conclui-se que a proteína tau é o principal componente dos emaranhados neurofibrilares, associando-se à estabilidade dos microtúbulos, promovendo a estruturação da tubulina e a regulação da função cerebral. Assim, qualquer distúrbio na proteína tau pode levar a problemas neuronais [10]. Numa pessoa saudável, a fosforilação da proteína tau é garantida pelo equilíbrio entre a atividade das enzimas quinase e fosfatase, formando-se apenas 2 a 3 resíduos de aminoácidos fosforilados. No entanto, em casos onde existem desequilíbrios cerebrais, como na DA, existe uma hiperfosforilação excessiva onde são originados mais resíduos de aminoácidos fosforilados (cerca de 9), o que se traduz na dissociação da proteína dos microtúbulos favorecendo a sua acumulação intracelular e a formação de oligómeros. Estes oligómeros organizam-se e originam estruturas em espiral designadas por filamentos helicoidais emparelhados (PHFs) que, por sua vez, formam grandes emaranhados neurofibrilares dentro do neurónio que são os principais agentes neurotóxicos responsáveis pela indução da perda neuronal. Este processo leva ao bloqueio do transporte no interior do neurónio e à completa anarquia da estrutura da célula. Adicionalmente, estas estruturas têm potencial para se deslocarem até ao espaço extracelular e danificarem os neurónios saudáveis. Neste contexto, tanto os aglomerados A β como os emaranhados neurofibrilares contribuem para a progressão da DA e para a perda de autonomia dos indivíduos [3,10].

2.2. Caracterização da doença de Parkinson

A DP é a segunda patologia neurodegenerativa mais frequente na população mundial, envolvendo tanto fatores genéticos como ambientais [11,12]. Esta caracteriza-se principalmente pela morte progressiva dos neurónios produtores de dopamina na substância nigra pars compacta do cérebro, com consequente diminuição da transmissão de dopamina para o estriado, região cerebral responsável pelo controlo dos movimentos [12,13]. Para além disso, a patologia é ainda caracterizada pela acumulação de α -sinucleína, proteína solúvel existente em elevadas quantidades no sistema nervoso central

(SNC), mais precisamente nos terminais pré-sinápticos e núcleos dos neurónios, cuja principal função é auxiliar na libertação de neurotransmissores de modo a garantir uma comunicação eficaz entre neurónios [13]. No entanto, fatores como o stress oxidativo e anomalias genéticas podem induzir modificações na proteína tornando-a insolúvel, instável e irregular, com posterior agregação [13,14]. A acumulação de α -sinucleína insolúvel no interior dos neurónios forma os corpos de Lewy, que são inclusões intraneuronais [13]. Como consequência deste fenómeno verificam-se algumas alterações, como a apoptose celular associada ao stress oxidativo e à disfunção mitocondrial e, adicionalmente, há um aumento da inflamação no SNC devido à ativação da microglia [14,15]. As microglias são células de defesa imunitária do SNC, responsáveis pelo combate de infeções, microrganismos patogénicos e pela manutenção da saúde cerebral, que são ativadas quando detetam algum problema nos neurónios, como a presença de agregados de α -sinucleína. Quando isso acontece, começam a ser produzidas substâncias inflamatórias, como citocinas, bem como a libertação de radicais livres, que provocam neuroinflamação. Esse processo é essencial para a proteção cerebral, mas torna-se altamente prejudicial quando permanece constantemente ativo [15].

Ainda nesta área, estudos referem que a progressão da DP se encontra fortemente associada à disseminação da α -sinucleína desestruturada entre regiões distintas do cérebro, o que explica o agravamento de sintomas motores e não motores com o passar do tempo [13,15]. Verifica-se também a diminuição da libertação de dopamina pelas terminações nervosas, o que compromete o funcionamento dos gânglios da base, fundamentais para controlo de movimentos [12,13]. Consequentemente, surgem sintomas como bradicinesia, tremor em repouso, rigidez muscular e dificuldade em manter o equilíbrio e marcha [13]. Além disso, manifestações não motoras, como dor, distúrbios do sono, tonturas, alterações de humor e disfunção cognitiva e sensorial, podem coexistir. Estes sintomas são bastante frequentes e podem surgir mesmo antes das alterações motoras se tornarem evidentes. Por este motivo, é essencial que a intervenção terapêutica englobe todas estas manifestações que comprometem significativamente a qualidade de vida dos indivíduos [14].

2.3. Mecanismos semelhantes de neurodegeneração nas doenças de Alzheimer e de Parkinson

Apesar das diferenças entre a DA e a DP, a perda de neurónios e a acumulação anormal de proteínas específicas é comum. Estudos também comprovam que fatores como o stress oxidativo e a disfunção mitocondrial estão associados ao desenvolvimento de ambas as patologias [2].

Relativamente ao stress oxidativo, este é um processo que ocorre quando existe um desequilíbrio constante entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), e as defesas antioxidantes do organismo, como a glutathione peroxidase (GPx), a catalase e a superóxido dismutase (SOD), enzimas produzidas endogenamente [16]. As ROS acumulam-se e causam lesões em células, material genético e proteínas, entre outras. A mitocôndria é um organelo importante da célula, responsável pela produção de energia, mas que também produz ROS durante o processo de respiração mitocondrial. Este organelo pode ficar significativamente comprometido quando há excesso de produtos tóxicos no organismo que não são devidamente eliminados, o que resulta num aumento da produção de ROS, agravando a situação. Este fenómeno pode ser irreversível e ocorrer em qualquer órgão. No entanto, o cérebro é dos locais mais vulneráveis e suscetíveis, uma vez que possui baixos níveis de glutathione, elevada produção de ROS e consumo de oxigénio. Os descontrolos oxidativos potenciam o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, nomeadamente a DP e a DA, onde o desequilíbrio está associado respetivamente à disfunção mitocondrial e à acumulação de agregados de A β , o que resulta numa elevada produção de ROS e neuroapoptose. Desta forma, o controlo destes elementos torna-se uma mais-valia essencial para atrasar o aparecimento destas doenças neurológicas. Evidências sugerem que intervenções no estilo de vida, como uma alimentação equilibrada e a prática de exercício, tanto físico como cognitivo, contribuem para a diminuição da inflamação no organismo, o que se reflete positivamente no bem-estar geral [2,16–18].

3. Efeito da nutrição na patogénese das doenças neurodegenerativas

3.1. Impacto da dieta Ocidental na função e saúde cerebral

O papel da nutrição é cada vez mais importante para a promoção da saúde. Hábitos alimentares inadequados e desequilibrados têm elevado impacto negativo no organismo e na função cerebral. A dieta Ocidental é o padrão alimentar predominante em países ocidentais. Estes países são caracterizados por uma elevada prevalência de doenças crónicas não transmissíveis, como a diabetes mellitus tipo 2, excesso de peso, obesidade, dislipidemias e doenças cardiovasculares, que contribuem diariamente para o aumento da mortalidade e desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. A elevada ingestão de gordura saturada e trans, ácidos gordos ómega-6, hidratos de carbono simples/refinados, sal, alimentos processados e o reduzido consumo de vegetais, frutas, fibras, ácidos gordos ómega-3, micronutrientes, antioxidantes, entre outros, definem o padrão alimentar da dieta Ocidental. Este perfil nutricional, além de provocar disfunções metabólicas, afeta igualmente a função e a saúde cerebral, uma vez que são ativados mecanismos oxidativos e inflamatórios que comprometem o funcionamento dos neurónios [19].

Como referido anteriormente, apesar da existência de mecanismos endógenos de defesa, o cérebro possui uma elevada sensibilidade ao stress oxidativo e inflamação. Por este motivo, seguir padrões alimentares desadequados e inflamatórios, como a dieta Ocidental, potencia os efeitos negativos, com consequências diretas no desempenho mental e na progressão de doenças neurodegenerativas [16].

3.2. Papel da microbiota intestinal na neurodegeneração

É cada vez mais aceite, e sustentada do ponto de vista científico, a comunicação bidirecional entre o intestino e o SNC. O sistema nervoso entérico (SNE) pode funcionar de forma independente ou dependente do SNC através do nervo vago que controla funções involuntárias do organismo como a digestão e o sistema imunitário, entre outras. A comunicação entre estes dois sistemas é facilitada pela produção e libertação de diferentes mediadores químicos, tais como neurotransmissores, citocinas e metabolitos de origem microbiana. Adicionalmente, estímulos provenientes da microbiota podem ativar células enteroendócrinas, que levam à secreção de hormonas na circulação sanguínea capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e interferir com a

atividade das células do SNC. Por este motivo, o tipo de alimentos ingeridos desempenha um papel crucial na promoção da saúde cerebral. Padrões alimentares inflamatórios têm impacto negativo na microflora intestinal e podem provocar disbiose, uma condição caracterizada por um desequilíbrio na quantidade e diversidade de microrganismos benéficos e prejudiciais que habitam o intestino, que provoca um aumento da sua permeabilidade [20,21].

Neste contexto, dietas ricas em gorduras, açúcares e pobres em fibras e antioxidantes promovem o aumento de bactérias pró-inflamatórias, cuja atividade pode afetar diretamente os neurónios e contribuir para a sua degeneração. Nas doenças neurodegenerativas, como a DA e DP, observa-se um comprometimento da função imunitária do cérebro e uma produção excessiva de ROS altamente nocivos, processos que podem ser agravados por hábitos alimentares inadequados característicos da dieta Ocidental. Assim, a adoção de padrões alimentares saudáveis, não só promove uma microbiota intestinal mais equilibrada como também contribui para a preservação da função neurológica e para retardar a evolução destas doenças [21,22].

4. Dietas utilizadas no tratamento das doenças neurodegenerativas

No sentido de prevenir e/ou tratar a DA e a DP, diferentes padrões alimentares podem ser adotados (Figura 2). Entre os principais destacam-se a dieta Mediterrânica, a dieta DASH, a dieta MIND, a dieta cetogénica e as PRD e LPD. Embora cada uma apresente características singulares, a finalidade é a mesma, diminuir a neuroinflamação, o stress oxidativo e a disfunção mitocondrial.

4.1. Dieta Mediterrânica

O conceito de dieta Mediterrânica assenta no equilíbrio, cultura e tradição. Entre os principais pilares estão a escolha de alimentos sazonais e locais, a utilização de culinárias mais simples e saudáveis, o convívio através da partilha de refeições e, por último, mas não menos importante, a prática de atividade física diária [23]. No que diz respeito à

alimentação, a dieta Mediterrânica privilegia produtos frescos e minimamente processados, consumo abundante de alimentos de origem vegetal como hortícolas, frutas, leguminosas, oleaginosas, cereais integrais e fibra, entre outros. O azeite é a gordura de eleição e o peixe constitui a fonte proteica mais aconselhada. As carnes vermelhas e os laticínios não devem exceder as recomendações e, apesar de o vinho tinto fazer parte deste padrão alimentar, é conveniente que o seu consumo ser moderado e pouco frequente. A água mantém-se como a bebida recomendada para consumo diário. Este padrão alimentar destaca-se pela sua riqueza nutricional em vitaminas, minerais e antioxidantes provenientes dos alimentos vegetais, bem como ácidos gordos insaturados, nomeadamente ácido oleico presente no azeite e ácidos gordos polinsaturados provenientes das oleaginosas, sementes e pescado. Os polifenóis, como o resveratrol, existentes no vinho tinto são benéficos pois atuam como antioxidantes, no entanto, é necessário ter sempre em consideração o teor alcoólico desta bebida [23–26].

Reconhecida pelos seus inúmeros benefícios para a saúde, a dieta Mediterrânica assume um papel essencial na prevenção e no tratamento de diversas patologias, nomeadamente metabólicas, cardiovasculares, oncológicas, neurodegenerativas, entre outras. Pensa-se que, devido à sua riqueza em propriedades anti-inflamatórias, a adoção deste padrão alimentar pode ter um efeito neuroprotetor e retardar a progressão de doenças neurodegenerativas como a DA e DP, que atualmente não possuem cura. Neste contexto, várias investigações têm sido realizadas nos últimos anos sobre o papel que a dieta Mediterrânica assume no desenvolvimento destas doenças [27].

Na DA, foi demonstrado, através de múltiplos estudos, a existência de uma relação dose-resposta, ou seja, quanto maior for o grau de adesão ao padrão alimentar mediterrânico, maior é a proteção a nível cerebral e, consequentemente, menor é o risco de declínio cognitivo e evolução da doença [28,29]. Isto acontece porque, o consumo de alimentos característicos da dieta influencia positivamente a saúde cerebral, através da diminuição do stress oxidativo e da neuroinflamação, levando a uma melhoria significativa na função cognitiva global. Para além do impacto cognitivo, este comportamento alimentar associa-se a uma diminuição da deposição de A β e emaranhados neurofibrilares, e subsequente doença [24,27,29]. Investigações mostram ainda que este tipo de alimentos tem potencial para manter a microbiota intestinal saudável, através do equilíbrio entre bacteroidetes e

firmitudes, que aumentam a integridade da barreira intestinal e dificultam a translocação de microrganismos patogénicos até ao cérebro [30–32].

Relativamente à DP, a evidência científica é mais limitada e por vezes controversa, no entanto, alguns estudos recentes sugerem que a adesão à dieta Mediterrânica está associada a benefícios clínicos. Todavia, é importante salientar que estes benefícios são mais consistentes na melhoria do desempenho cognitivo, no atraso da idade de aparecimento da doença e na modulação de sintomas não motores, como o humor, depressão, motivação, fadiga, obstipação, memória e sono, entre outros, em detrimento de sintomas motores [33–36]. No que diz respeito à microbiota intestinal, os resultados das investigações são semelhantes aos observados na DA. Indivíduos com DP que seguem o padrão dietético mediterrânico apresentam maior riqueza microbiana e aumento da produção de ácidos gordos de cadeia curta, associados à diminuição de distúrbios gastrointestinais, o que desempenha um papel fundamental na inibição da inflamação e na otimização da barreira intestinal [35–37].

4.2. Dieta DASH

A dieta DASH assemelha-se em vários aspetos à dieta Mediterrânica, na medida em que realça o consumo de frutas, hortícolas, cereais integrais, leguminosas, oleaginosas, fibras, laticínios com baixo teor em gordura, carnes magras e peixe, entre outros. No entanto, como o principal objetivo deste padrão dietético é melhorar a saúde cardiovascular e reduzir a tensão arterial, existe maior ênfase na limitação do consumo de gorduras saturadas, alimentos processados e sódio em excesso. Por outro lado, o consumo de alimentos ricos em potássio, cálcio e magnésio melhoram a saúde vascular, uma vez que aumentam o fluxo sanguíneo e a elasticidade das artérias. Assim, o consumo de alimentos característicos da dieta Ocidental deve ser restrito, pois estes aumentam a tensão arterial e estão fortemente associados ao desenvolvimento de doenças crónicas não transmissíveis, nomeadamente problemas neurológicos. Alguns estudos mostraram que, quando a tensão arterial se encontra instável (muito elevada ou muito baixa), a quantidade de oxigénio e nutrientes que chega ao cérebro através da corrente sanguínea fica afetada, o que pode desencadear alterações em diferentes áreas do cérebro [38].

Diferentes estudos têm sido realizados para entender de que forma a dieta DASH pode influenciar a DA. Neste sentido, verificou-se que existe alguma informação controversa. Ainda assim, a maioria das investigações indica que a adesão a este padrão alimentar contribui para uma redução da inflamação, da insulino-resistência, do stress oxidativo e da hipertensão, indicadores que, a longo prazo, podem traduzir-se em melhorias a nível cognitivo. O exercício físico, principalmente o aeróbico, é igualmente mencionado como um fator positivo, que, quando combinado com este padrão dietético, otimiza o desempenho cerebral e diminui o risco de declínio cognitivo [24,27,32,38–40].

Quanto à DP, a evidência científica é bastante limitada e pouco sustentada. Não foi estabelecida ainda uma relação direta que comprove que a adesão à dieta DASH possa diminuir a gravidade dos sintomas motores e/ou não motores, nem tratar a doença [41].

4.3. Dieta MIND

A dieta MIND surge pela combinação das duas dietas abordadas anteriormente, a mediterrânica e a DASH. No entanto, todas têm objetivos diferentes. A dieta Mediterrânica concentra-se na saúde em geral, a dieta DASH foca-se sobretudo no controlo da tensão arterial, e a dieta MIND tem como principal objetivo melhorar a função neurológica e reduzir o stress oxidativo cerebral. Sendo assim, para além dos princípios característicos das dietas mediterrânica e DASH, na dieta MIND é dada maior importância ao consumo de alimentos com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras [42]. Alguns desses alimentos são os vegetais (principalmente de folha verde-escura), frutos vermelhos, alguns peixes gordos, carnes de aves, cereais integrais, leguminosas, azeite, oleaginosas e sementes, entre outros. Estes alimentos são especialmente ricos em ácidos gordos ómega-3, luteína, flavonoides, zeaxantina, fibras, ácido fólico, vitaminas do complexo B e vitamina E [32,42,43].

Por apresentar todas estas propriedades e ser bastante completa, a dieta MIND é considerada das melhores dietas no que respeita à proteção contra doenças neurológicas, como a DA e DP. Nesta perspetiva, várias pesquisas foram realizadas. A maioria dos resultados obtidos sugerem que, independentemente de outros comportamentos de estilo de vida saudáveis, a dieta MIND pode melhorar a saúde cardiovascular e, adicionalmente,

oferecer maiores benefícios neuroprotetores quando comparada com as dietas anteriormente mencionadas. Isto acontece devido às suas propriedades que atuam sobre os ROS e previnem a deposição de A β , contribuindo para o normal processamento da APP. Além disso, existe suporte científico de que quanto maior for a adesão ao padrão alimentar MIND a longo prazo, menor será o declínio cognitivo e a incidência de demência. Contudo, é importante referir que, apesar de poucos, alguns estudos não mostraram melhorias significativas [32,40,42–47].

Relativamente à DP, a literatura científica disponível atualmente é limitada. Todavia, a informação encontrada reforça a ideia de que as vantagens adquiridas, nomeadamente a diminuição dos sintomas, do risco, da evolução e da severidade da DP, são superiores quanto mais precoce e maior for a adesão ao padrão dietético MIND [34,41,48].

4.4. Dieta cetogénica

A dieta cetogénica é um tipo de padrão alimentar distinto do comum e muito procurado atualmente, principalmente para emagrecimento e tratamento da epilepsia em crianças. No entanto, essa não é a sua única finalidade, pois está comprovado através de vários estudos que indivíduos com patologias neurológicas também podem beneficiar dela [49,50].

A dieta cetogénica consiste num consumo elevado de alimentos ricos em lípidos, reduzido em hidratos de carbono e aporte adequado em proteína. Neste contexto, várias estratégias podem ser adotadas consoante o indivíduo, desde a mais drástica, que inclui a dieta cetogénica clássica, na qual a proporção é de 4 gramas de lípidos para 1 grama de hidratos de carbono e proteína (4:1), até às menos restritivas, como a dieta modificada de Atkins, a de triglicerídeos de cadeia média (TCM) e a de baixo índice glicémico [51,52].

Estas estratégias têm o propósito de mimetizar os efeitos metabólicos produzidos pelo jejum, em que o organismo é forçado a entrar num estado de cetose fisiológica. Em condições metabólicas normais, a glicose é o principal substrato para a produção de energia, contudo na dieta cetogénica as suas quantidades são mínimas e o organismo é obrigado a recorrer a outras alternativas, nomeadamente aos lípidos. Assim sendo, ocorre

a libertação de ácidos gordos e glicerol no tecido adiposo. Posteriormente, no fígado, estes ácidos gordos serão submetidos a β -oxidação dando origem a acetil-CoA que servirá de substrato para a cetogénese. Deste processo resulta a formação de corpos cetónicos (acetona, acetoacetato e β -hidroxibutirato), que se tornam a principal fonte de energia para os órgãos, sobretudo para o cérebro [49,51–53].

No contexto das doenças neurodegenerativas, como a DA e a DP, a produção de elevadas quantidades de corpos cetónicos tem implicações benéficas ao nível do tecido nervoso. Algumas delas são a redução de ROS e do consequente stress oxidativo, a diminuição da desmielinização e posterior reconstrução da bainha de mielina, a formação de novas mitocôndrias e eliminação das danificadas, a redução da degeneração de axónios e da inflamação neural, entre outras. Apesar do padrão alimentar oferecer diversas vantagens, é de salientar que, devido à elevada quantidade de gordura ingerida, pode causar desmotivação e desconforto sobretudo a nível gástrico como vómitos, náuseas, refluxo, obstipação e diarreia, entre outros. Por este motivo, mantê-lo por longos períodos de tempo pode ser difícil e comprometer a eficácia da intervenção [49,53].

Relativamente à DA, a maioria dos estudos demonstrou associações positivas em indivíduos com DA que seguiam a dieta cetogénica, onde foi possível observar um aumento do fluxo sanguíneo cerebral, diminuição da proteína tau e da acumulação de placas amilóides, melhoria cognitiva e da qualidade de vida no geral. Contudo, é necessária evidência mais convincente [50–53].

Adicionalmente, foi também explorado o efeito da dieta cetogénica na DP. No entanto, as conclusões são controversas, ou seja, diversos estudos provaram que efetivamente existem melhorias tanto nos sintomas motores como nos não motores, enquanto outros não o conseguiram demonstrar. Em determinados casos, foi observada a diminuição da inflamação e do stress oxidativo, uma menor perda de neurónios dopaminérgicos e posterior síntese de dopamina, a redução das perturbações motoras e também progressos na fala, que é frequentemente afetada nestes casos. Noutros estudos, a melhoria dos sintomas motores não foi significativa quando comparada com os não motores [49,54–56].

4.5. Dietas PRD e LPD

Com o passar do tempo, e perante novos desafios clínicos, surgiu a necessidade de explorar diferentes estratégias terapêuticas. Desta forma, várias descobertas foram feitas e emergiram novos padrões dietéticos, como a PRD e a LPD. Ambas têm a finalidade de aumentar a eficácia do fármaco usado no tratamento de indivíduos com DP. No entanto, cada uma possui os seus próprios mecanismos de ação. Até ao momento, não existem estudos que relacionem estas dietas com a DA, apenas se observa associação com a DP [57].

Como referido anteriormente, na DP os neurónios dopaminérgicos degeneram progressivamente e param de produzir dopamina, neurotransmissor fundamental para o controlo motor. Neste sentido, a intervenção terapêutica inclui a administração farmacológica de um precursor usado para repor os níveis de dopamina no cérebro, designado de levodopa [57,58].

Porém, o consumo de determinados alimentos, nomeadamente os ricos em proteína, pode afetar a absorção do medicamento e diminuir a sua eficácia. Isto acontece porque, após a digestão de proteína, os subprodutos formados são aminoácidos que partilham mecanismos semelhantes de transporte tanto no intestino delgado como na BHE. Deste modo, ocorre competição com a levodopa pela absorção, o que compromete a biodisponibilidade do fármaco e, consequentemente, o seu efeito terapêutico nos sintomas da doença [59].

O uso prolongado de levodopa, associado ao desenvolvimento da DP, é também um fator a ter em consideração, pois este acontecimento leva à diminuição na produção, armazenamento e regulação de dopamina no cérebro, o que induz flutuações na ação do fármaco, períodos de “ON” e períodos de “OFF”. Inicialmente a resposta à levodopa tende a ser superior e mais estável, com melhor controlo dos sintomas motores em quantidades menores. Todavia, o agravamento da doença conduz à instabilidade dessa resposta, observando-se alternância entre períodos “ON” e “OFF”. Neste contexto, verificam-se picos de dopamina no cérebro seguidos de períodos de défices, o que pode contribuir para o desenvolvimento de discinesias e agravamento dos sintomas motores [57].

Sabe-se que diariamente a quantidade mínima de proteína recomendada no adulto corresponde a 0.8g/kg de peso corporal por dia, no entanto, na implementação da LPD essa quantidade é menor. Quando analisados os estudos, seguir esta abordagem parece intensificar a ação da levodopa no organismo, porém não é possível afirmar com total segurança que a LPD conduza a benefícios terapêuticos consistentes, podendo mesmo conduzir a deficiências nutricionais severas devido à restrição proteica excessiva [57,59].

Para além desta abordagem, a PRD representa outra solução nutricional, igualmente focada na ingestão proteica, contudo, distingue-se pela forma como a mesma é distribuída durante as refeições do dia. Após pesquisa, alguns estudos referem que a administração da levodopa deve ser feita em média 30 a 60 minutos antes de qualquer refeição ou 60 a 120 minutos após a refeição para absorção máxima e para que o esvaziamento gástrico não tenha qualquer interferência na sua ação. O ideal seria restringir a ingestão proteica nas refeições da manhã e dar preferência ao seu consumo no jantar, de modo a aumentar a biodisponibilidade da levodopa no cérebro e maximizar a eficácia do tratamento [57,59].

Para melhorar a terapêutica nutricional e minimizar perturbações gastrointestinais, os indivíduos devem ter em consideração a ingestão diária de água juntamente com uma alimentação enriquecida em fibras e pobre em gorduras, no sentido de aumentar a digestão e a absorção do fármaco. A vitamina C contribui igualmente para melhoria dos sintomas, uma vez que, a toma conjunta com a levodopa leva à diminuição dos efeitos adversos e aumento da sua eficácia [57,59].

No entanto, é importante salientar que a PRD apresenta também as suas limitações, nomeadamente a adesão e manutenção da dieta a longo prazo, devido às restrições impostas. De igual modo, os indivíduos podem desenvolver desnutrição proveniente da ingestão insuficiente de proteína em determinadas refeições, o que pode comprometer significativamente a sua saúde e o estado nutricional [58,59].

5. Conclusão

Atualmente, as doenças neurodegenerativas têm assumido uma importância crescente, devido ao número de indivíduos afetados por este tipo de distúrbios. A DA e a DP fazem ambas parte deste grupo. A DA caracteriza-se pela acumulação de A β , e pela formação de emaranhados neurofibrilares compostos por proteína tau hiperfosforilada. Por sua vez, a DP caracteriza-se pela degeneração progressiva dos neurónios produtores de dopamina e pela acumulação de α -sinucleína.

Apesar dos progressos na área da medicina, ainda não existe um tratamento capaz de curar as disfunções neurológicas. No entanto, continuam a ser desenvolvidas investigações neste sentido, em que o objetivo é entender melhor os mecanismos fisiopatológicos da doença e identificar novas formas de atuação. Desta forma, a prevenção corresponde à principal estratégia de intervenção, e sabe-se que, quanto mais precoce for, menor é o risco de desenvolvimento da patologia no futuro.

Vários fatores podem despoletar o aparecimento destes distúrbios. Contudo, está comprovado que o envelhecimento, apesar de ser um elemento incontável e inalterável, é reconhecido como um dos principais fatores de risco. Para além disso, o estilo de vida desempenha igualmente um papel determinante, uma vez que, hábitos alimentares desequilibrados podem comprometer o adequado funcionamento do organismo, promovendo alterações metabólicas e inflamatórias que afetam principalmente os órgãos mais vulneráveis, como o cérebro.

A evidência demonstra que a adesão a um padrão alimentar típico de países ocidentais, onde a dieta é maioritariamente processada, com gorduras saturadas e transformadas, açúcares refinados e excesso de sal, afeta significativamente a saúde do organismo. O intestino é um órgão de elevada interação com o cérebro, e por este motivo, tudo o que se consome tem influência na saúde neuronal. Quando este tipo de alimentos é ingerido ocorrem alterações na microbiota intestinal, o que resulta num aumento de bactérias pró-inflamatórias responsáveis pela destruição dos neurónios.

Como referido ao longo deste trabalho, muitas são as investigações que têm sido desenvolvidas sobre o tipo de padrão alimentar a ser adotado para atrasar e/ou evitar o

aparecimento de doenças como as doenças de Alzheimer e de Parkinson. Esses estudos destacam cinco abordagens alimentares onde existe maior informação sobre este tema.

São elas a dieta Mediterrânica, a dieta DASH, a dieta MIND, a dieta cetogénica e as dietas PRD e LPD.

No geral, a adesão a qualquer uma destas dietas resulta em inúmeras vantagens para a saúde tanto a curto como a longo prazo, uma vez que, o princípio comum a todas é o consumo de alimentos ricos em nutrientes, fibras, gorduras insaturadas, antioxidantes, vitaminas e minerais. No entanto, cada uma tem as suas particularidades e concentra-se mais em determinados aspetos, tornando cada uma delas única e distinta.

É importante referir que a literatura disponível apresenta uma quantidade considerável de estudos relacionados com o potencial efeito das dietas Mediterrânica, DASH, MIND e cetogénica na prevenção e desenvolvimento da DA. Em contrapartida, os dados científicos existentes relativamente à DP continuam a ser bastante limitados, particularmente no que diz respeito às dietas DASH e MIND. Por outro lado, as dietas PRD e LPD concentram a sua informação exclusivamente na DP, uma vez que até ao momento, ainda não existem estudos que relacionem estas dietas à DA.

No global, os dados científicos existentes revelam uma influência promissora destas abordagens nutricionais na prevenção e/ou tratamento das doenças neurodegenerativas. Contudo, verificou-se muitas vezes informação contraditória e incertezas por parte dos autores, o que demonstra uma necessidade acrescida de novas investigações neste campo. Além disso, tendo em conta a incidência exponencial destas doenças no mundo, torna-se ainda mais importante aprofundar o conhecimento científico, de forma a melhorar a qualidade de vida destes indivíduos e aumentar a sua esperança média de vida.

6. Agradecimentos

À Professora Doutora Fernanda Leal e à Professora Doutora Inês Lopes Cardoso, as minhas orientadoras, por todo o apoio, disponibilidade e carinho ao longo deste percurso. Para além da orientação, foram um apoio constante nos momentos de maior dúvida, ajudando-me sempre com prontidão e generosidade.

Aos meus pais, pelo amor incondicional e constante ao longo de toda a minha vida. Por me ajudarem a ultrapassar os obstáculos que foram aparecendo na minha jornada e por estarem sempre presentes, colocando os meus passos à frente dos seus.

Obrigada pela educação que me deram, pela resiliência que sempre demonstraram na nossa vida, por me capacitarem a enfrentar todos os desafios e a nunca desistir. Por me ajudarem a traçar o meu caminho com confiança, valores e determinação, e por estarem sempre ao meu lado, a dar-me força para seguir em frente em todos os momentos da minha vida, principalmente nos mais desafiantes.

À minha irmã Lara, por todo o apoio ao longo da minha vida, pelo cuidado constante e pelo amor incondicional sentido em todos os momentos. Ter-te ao meu lado torna cada desafio mais leve e cada conquista mais especial.

Aos meus avós, Lucinda e Manuel, por todo o carinho incondicional e constante, pelos sábios conselhos e por me lembrarem sempre das minhas raízes. O meu mais sincero e emotivo agradecimento por estarem sempre presentes na minha vida, com amor e apoio incondicional em todas as suas fases.

À Doutora Marisa Jesus, por, ao longo de todos estes anos me ter guiado e apoiado, mesmo nos momentos de maior dúvida, em que não tinha certezas se estava no caminho certo. O meu percurso e sucesso são, em grande parte, fruto do seu acompanhamento, dedicação e confiança em mim.

A Deus, pela luz, força, proteção e orientação ao longo desta caminhada.

7. Referências bibliográficas

- [1] Ayten Ş, Bilici S. Modulation of Gut Microbiota Through Dietary Intervention in Neuroinflammation and Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Curr Nutr Rep* 2024;13:82–96. <https://doi.org/10.1007/s13668-024-00539-7>.
- [2] Bianchi VE, Herrera PF, Laura R. Effect of nutrition on neurodegenerative diseases. A systematic review. *Nutr Neurosci* 2021;24:810–34. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1681088>.
- [3] Leal MFC, Duarte RJG, Cardoso IL, Catarino RIL, Pimenta AM, Souto MRS. Bioactive compounds from marine macroalgae in the treatment and prevention of neurodegenerative diseases. *Neurophysiology* 2025. <https://doi.org/10.1007/s11062-025-09953-1>.
- [4] van Zonneveld SM, van den Oever EJ, Haarman BCM, Grandjean EL, Nuninga JO, van de Rest O, et al. An Anti-Inflammatory Diet and Its Potential Benefit for Individuals with Mental Disorders and Neurodegenerative Diseases—A Narrative Review. *Nutrients* 2024;16. <https://doi.org/10.3390/nu16162646>.
- [5] Yang HM. Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Cells* 2025;14. <https://doi.org/10.3390/cells14040276>.
- [6] Anil Kumar; Jaskirat Sidhu; Forshing Lui; Jack W. Tsao. Alzheimer disease. 2024.
- [7] Gadhave DG, Sugandhi V V., Jha SK, Nangare SN, Gupta G, Singh SK, et al. Neurodegenerative disorders: Mechanisms of degeneration and therapeutic approaches with their clinical relevance. *Ageing Res Rev* 2024;99. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102357>.
- [8] Zhang Y, Chen H, Li R, Sterling K, Song W. Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01484-7>.
- [9] Orobets KS, Karamyshev AL. Amyloid Precursor Protein and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2023;24. <https://doi.org/10.3390/ijms241914794>.
- [10] Chong FP, Ng KY, Koh RY, Chye SM. Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol* 2018;38:965–80. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0574-1>.
- [11] Castillo-Rangel C, Marin G, Hernández-Contreras KA, Vichi-Ramírez MM, Zarate-Calderon C, Torres-Pineda O, et al. Neuroinflammation in Parkinson's

- Disease: From Gene to Clinic: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2023;24. <https://doi.org/10.3390/ijms24065792>.
- [12] Khan MS, Nasiripour S, Bopassa JC. Parkinson Disease Signaling Pathways, Molecular Mechanisms, and Potential Therapeutic Strategies: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2025;26. <https://doi.org/10.3390/ijms26136416>.
- [13] Yaribash S, Mohammadi K, Sani MA. Alpha-Synuclein Pathophysiology in Neurodegenerative Disorders: A Review Focusing on Molecular Mechanisms and Treatment Advances in Parkinson's Disease. *Cell Mol Neurobiol* 2025;45. <https://doi.org/10.1007/s10571-025-01544-2>.
- [14] Yi S, Wang L, Wang H, Ho MS, Zhang S. Pathogenesis of α -Synuclein in Parkinson's Disease: From a Neuron-Glia Crosstalk Perspective. *Int J Mol Sci* 2022;23. <https://doi.org/10.3390/ijms232314753>.
- [15] Eo H, Kim S, Jung UJ, Kim SR. Alpha-Synuclein and Microglia in Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Prospects. *J Clin Med* 2024;13. <https://doi.org/10.3390/jcm13237243>.
- [16] Feng J, Zheng Y, Guo M, Ares I, Martínez M, Lopez-Torres B, et al. Oxidative stress, the blood–brain barrier and neurodegenerative diseases: The critical beneficial role of dietary antioxidants. *Acta Pharm Sin B* 2023;13:3988–4024. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.07.010>.
- [17] Liu Z ZTZADPZL. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017:1–11.
- [18] Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Exp Neurobiol* 2015;24:325–40. <https://doi.org/10.5607/en.2015.24.4.325>.
- [19] López-Taboada I, González-Pardo H, Conejo NM. Western Diet: Implications for Brain Function and Behavior. *Front Psychol* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.564413>.
- [20] Czarnik W, Fularski P, Gajewska A, Jakubowska P, Uszok Z, Młynarska E, et al. The Role of Intestinal Microbiota and Diet as Modulating Factors in the Course of Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Nutrients* 2024;16. <https://doi.org/10.3390/nu16020308>.

- [21] Chae YR, Lee YR, Kim YS, Park HY. Diet-Induced Gut Dysbiosis and Leaky Gut Syndrome. *J Microbiol Biotechnol* 2024;34:747–56. <https://doi.org/10.4014/jmb.2312.12031>.
- [22] González Olmo BM, Butler MJ, Barrientos RM. Evolution of the human diet and its impact on gut microbiota, immune responses, and brain health. *Nutrients* 2021;13:1–16. <https://doi.org/10.3390/nu13010196>.
- [23] Jaqua E, Biddy E, Moore C, Browne G. The Impact of the Six Pillars of Lifestyle Medicine on Brain Health. *Cureus* 2023. <https://doi.org/10.7759/cureus.34605>.
- [24] Ellouze I, Sheffler J, Nagpal R, Arjmandi B. Dietary Patterns and Alzheimer’s Disease: An Updated Review Linking Nutrition to Neuroscience. *Nutrients* 2023;15. <https://doi.org/10.3390/nu15143204>.
- [25] Grant WB, Blake SM. Diet’s Role in Modifying Risk of Alzheimer’s Disease: History and Present Understanding. *Journal of Alzheimer’s Disease* 2023;96:1353–82. <https://doi.org/10.3233/JAD-230418>.
- [26] Christimann G, Rocha G, Sattler JAG. Bioactive compounds and dietary patterns in Alzheimer’s disease. *Journal of Alzheimer’s Disease* 2025;104:597–610. <https://doi.org/10.1177/13872877251319048>.
- [27] Stefaniak O, Dobrzyńska M, Drzymała-Czyż S, Przysławski J. Diet in the Prevention of Alzheimer’s Disease: Current Knowledge and Future Research Requirements. *Nutrients* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/nu14214564>.
- [28] García-Casares N, Fuentes PG, Barbancho MÁ, López-Gigosos R, García-Rodríguez A, Gutiérrez-Bedmar M. Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment and mediterranean diet. A systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/jcm10204642>.
- [29] Fekete M, Jarecsny T, Lehoczki A, Major D, Fazekas-Pongor V, Csípő T, et al. Mediterranean Diet, Polyphenols, and Neuroprotection: Mechanistic Insights into Resveratrol and Oleuropein. *Nutrients* 2025;17. <https://doi.org/10.3390/nu17243929>.
- [30] Mafe AN, Büsselberg D. Could a Mediterranean Diet Modulate Alzheimer’s Disease Progression? The Role of Gut Microbiota and Metabolite Signatures in Neurodegeneration. *Foods* 2025;14. <https://doi.org/10.3390/foods14091559>.
- [31] Lee D, Lee VMY, Hur SK. Manipulation of the diet–microbiota–brain axis in Alzheimer’s disease. *Front Neurosci* 2022;16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1042865>.

- [32] Ochocińska AM, Podstawka I, Kępka A, Waszkiewicz N. Diet as a Modulator of Gut Microbiota May Reduce Alzheimer's Disease Risk. *Nutrients* 2025;17. <https://doi.org/10.3390/nu17193053>.
- [33] Ansari U, Omid A, Nadora D, Wen J, Omid A, Lui F. Outcomes of dietary interventions in the prevention and progression of Parkinson's disease: A literature review. *AIMS Neurosci* 2024;11:520–32. <https://doi.org/10.3934/NEUROSCIENCE.2024032>.
- [34] Tosefsky KN, Zhu J, Wang YN, Lam JST, Cammalleri A, Appel-Cresswell S. The Role of Diet in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2024;14:S21–34. <https://doi.org/10.3233/JPD-230264>.
- [35] Bisaglia M. Mediterranean Diet and Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2023;24. <https://doi.org/10.3390/ijms24010042>.
- [36] Seelarbokus BA, Menozzi E, Schapira AHV, Kalea AZ, Macnaughtan J. Mediterranean Diet Adherence, Gut Microbiota and Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Nutrients* 2024;16. <https://doi.org/10.3390/nu16142181>.
- [37] Lorente-picón M, Laguna A. New avenues for parkinson's disease therapeutics: Disease-modifying strategies based on the gut microbiota. *Biomolecules* 2021;11:1–39. <https://doi.org/10.3390/biom11030433>.
- [38] Khandayataray P, Murthy MK. Dietary interventions in mitigating the impact of environmental pollutants on Alzheimer's disease – A review. *Neuroscience* 2024;563:148–66. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.11.020>.
- [39] Chu CQ, Yu L lei, Qi G yuan, Mi YS, Wu WQ, Lee Y kun, et al. Can dietary patterns prevent cognitive impairment and reduce Alzheimer's disease risk: Exploring the underlying mechanisms of effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;135. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104556>.
- [40] Bhuiyan NZ, Hasan MdK, Mahmud Z, Hossain MdS, Rahman A. Prevention of Alzheimer's disease through diet: An exploratory review. *Metabol Open* 2023;20:100257. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2023.100257>.
- [41] Knight E, Geetha T, Burnett D, Babu JR. The Role of Diet and Dietary Patterns in Parkinson's Disease. *Nutrients* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/nu14214472>.
- [42] Arora S, Santiago JA, Bernstein M, Potashkin JA. Diet and lifestyle impact the development and progression of Alzheimer's dementia. *Front Nutr* 2023;10. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1213223>.

- [43] Ataei Kachouei A, Singar S, Wood A, Flatt JD, Rosenkranz SK, Rosenkranz RR, et al. Cardiovascular Risk Factors, Alzheimer's Disease, and the MIND Diet: A Narrative Review from Molecular Mechanisms to Clinical Outcomes. *Nutrients* 2025;17. <https://doi.org/10.3390/nu17142328>.
- [44] Mertaş B, Boşgelmez İ. The Role of Genetic, Environmental, and Dietary Factors in Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2025;26. <https://doi.org/10.3390/ijms26031222>.
- [45] Devranis P, Vassilopoulou E, Tsironis V, Sotiriadis PM, Chourdakis M, Aivaliotis M, et al. Mediterranean Diet, Ketogenic Diet or MIND Diet for Aging Populations with Cognitive Decline: A Systematic Review 2023;13. <https://doi.org/10.3390/life13010173>.
- [46] Tse JHW, Law QPS, Tsang JTY, Suen LKP, Tyrovolas S, Kwan RYC. The association between the MIND diet and cognitive health in middle-aged and older adults: A systematic review. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 2025;29. <https://doi.org/10.1016/j.jnha.2025.100630>.
- [47] Kim S, Jang E-H, Lee S. Effects of the MIND Diet on the Cognitive Function of Older Adults: A Systematic Review. *Clin Nutr Res* 2025;14:318. <https://doi.org/10.7762/cnr.2025.14.4.318>.
- [48] Rees J, Ryan J, Laws M, Devine A. A comprehensive examination of the evidence for whole of diet patterns in Parkinson's disease: a scoping review. *Nutr Neurosci* 2024;27:547–65. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2023.2233727>.
- [49] Jang J, Kim SR, Lee JE, Lee S, Son HJ, Choe W, et al. Molecular Mechanisms of Neuroprotection by Ketone Bodies and Ketogenic Diet in Cerebral Ischemia and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 2024;25. <https://doi.org/10.3390/ijms25010124>.
- [50] Hersant H, Grossberg G. The Ketogenic Diet and Alzheimer's Disease. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 2022;26:606–14. <https://doi.org/10.1007/s12603-022-1807-7>.
- [51] Rong L, Peng Y, Shen Q, Chen K, Fang B, Li W. Effects of ketogenic diet on cognitive function of patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 2024;28. <https://doi.org/10.1016/j.jnha.2024.100306>.
- [52] Lim JM, Letchumanan V, Tan LTH, Hong KW, Wong SH, Ab Mutalib NS, et al. Ketogenic Diet: A Dietary Intervention via Gut Microbiome Modulation for the

- Treatment of Neurological and Nutritional Disorders (a Narrative Review). *Nutrients* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/nu14173566>.
- [53] Dyńska D, Kowalcze K, Paziewska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/nu14235003>.
- [54] Golob MG, Mancin S, Lopane D, Coldani C, Cattani D, Dacomì A, et al. Effects of Ketogenic Diet on Quality of Life in Parkinson Disease: An Integrative Review. *Nutrients* 2025;17. <https://doi.org/10.3390/nu17213343>.
- [55] Pawłowska M, Kruszka J, Porzych M, Garbarek J, Nuszkievicz J. Ketogenic Metabolism in Neurodegenerative Diseases: Mechanisms of Action and Therapeutic Potential. *Metabolites* 2025;15. <https://doi.org/10.3390/metabo15080508>.
- [56] Gough SM, Casella A, Ortega KJ, Hackam AS. Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies. *Front Nutr* 2021;8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.782657>.
- [57] Rusch C, Flanagan R, Suh H, Subramanian I. To restrict or not to restrict? Practical considerations for optimizing dietary protein interactions on levodopa absorption in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2023;9. <https://doi.org/10.1038/s41531-023-00541-w>.
- [58] Boelens Keun JT, Arnoldussen IA, Vriend C, Van De Rest O. Dietary Approaches to Improve Efficacy and Control Side Effects of Levodopa Therapy in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Advances in Nutrition* 2021;12:2265–87. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab060>.
- [59] Agnieszka W, Paweł P, Małgorzata K. How to Optimize the Effectiveness and Safety of Parkinson's Disease Therapy? – A Systematic Review of Drugs Interactions with Food and Dietary Supplements. *Curr Neuropharmacol* 2021;20:1427–47. <https://doi.org/10.2174/1570159x19666211116142806>.

8. Figuras

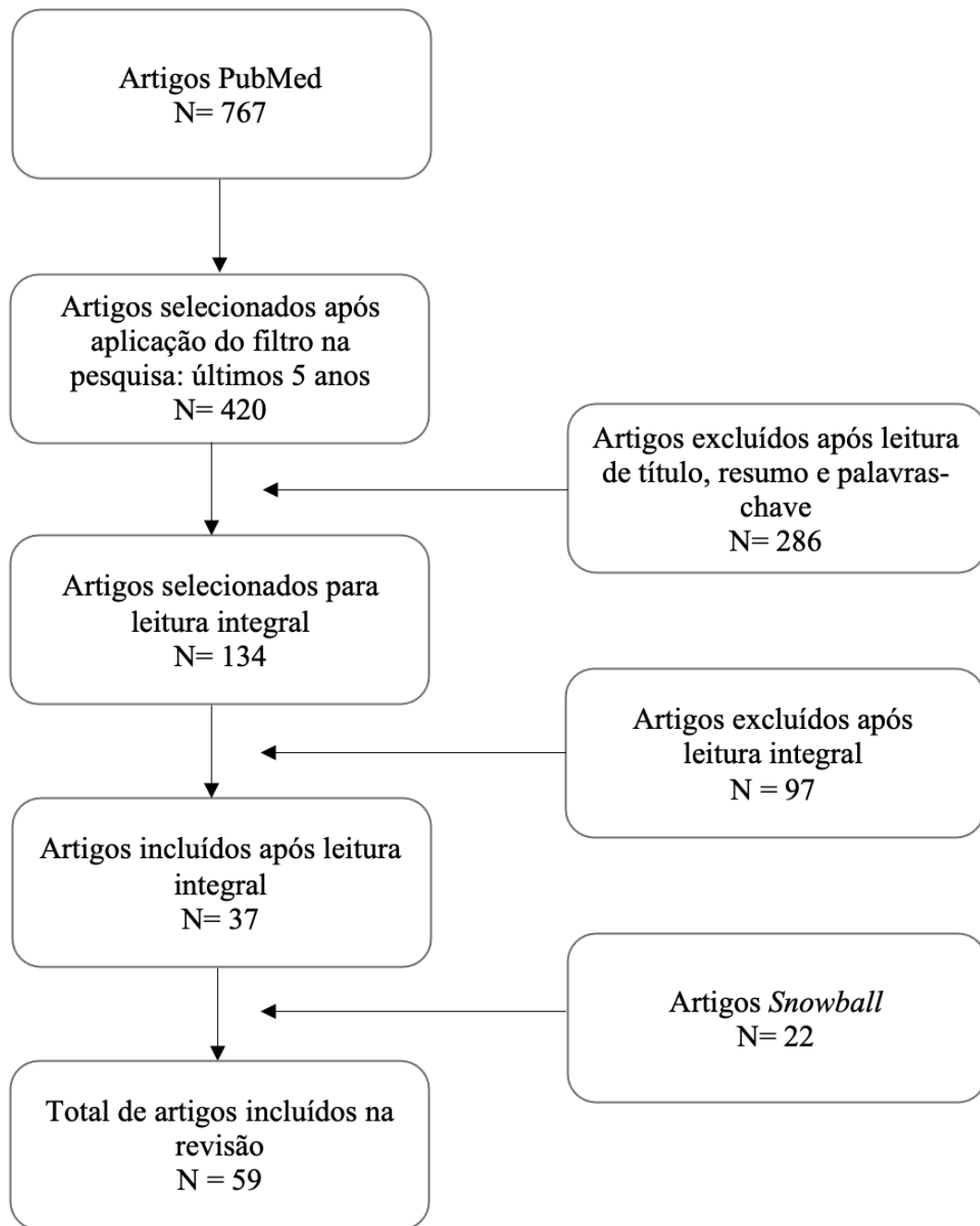


Figura 1: Diagrama de fluxo representativo do processo de seleção de artigos.

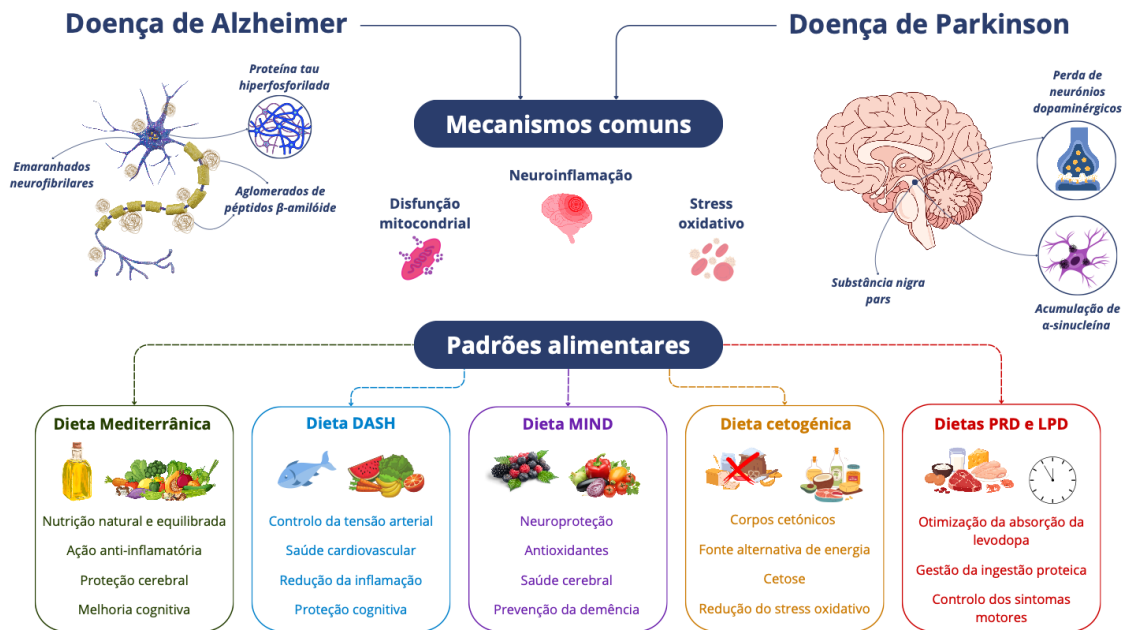


Figura 2: Mecanismos patológicos comuns nas doenças neurodegenerativas e o potencial papel neuroprotetor dos padrões alimentares (adaptado de [55]).