



**ACETATO: MECANISMOS CELULARES E POTENCIAL TERAPÊUTICO EM
DOENÇAS NEUROIMUNOLÓGICAS E NEURODEGENERATIVAS**

**ACETATE: CELLULAR MECHANISMS AND THERAPEUTIC POTENTIAL IN
NEUROIMMUNOLOGICAL AND NEURODEGENERATIVE DISEASES**

**ACETATO: MECANISMOS CELULARES Y POTENCIAL TERAPÉUTICO EN
ENFERMEDADES NEUROINMUNOLÓGICAS Y NEURODEGENERATIVAS**



<https://doi.org/10.56238/levv16n53-008>

Data de submissão: 03/09/2025

Data de publicação: 03/10/2025

Lyssane Karla Dutra Lopes

Bacharel

Instituição: Laboratório de Genética Humana e Terapia Celular, Instituto de Ciências Biológicas,
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora

E-mail: lyssane.lopes@gmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4447247808873626>

Carlos Magno da Costa Maranduba

Doutor

Instituição: Laboratório de Genética Humana e Terapia Celular, Instituto de Ciências Biológicas,
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora

E-mail: carlos.maranduba@ufjf.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4763153859701731>

Marizia Trevizani

Doutora

Instituição: Laboratório de Genética Humana e Terapia Celular, Instituto de Ciências Biológicas,
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora

E-mail: marizia_tr@yahoo.com.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1543665156752981>

Fernando de Sá Silva

Doutor

Instituição: Departamento de Ciências Básicas da Vida, Universidade Federal de Juiz de Fora,
Campus Governador Valadares

E-mail: fernando.silva@ufjf.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5425429447928911>

RESUMO

O acetato vem se tornando, ao longo do tempo, de grande relevância para os estudos que envolvem vias metabólicas, principalmente relacionadas à bioenergética e estrutura celular. O acetato, além de ser substrato no ciclo de Krebs, é um importante intermediário para a síntese de lipídeos. No cérebro, o acetato se envolve em etapas enzimáticas importantes para a formação da mielina, processo este, envolvido no tratamento de doenças neurodegenerativas. Ainda, o acetato apresenta grande afinidade

por astrócitos e está envolvido na síntese de neurotransmissores. A suplementação oral de acetato ou a dieta acetogênica vêm apresentando importante atividade neuroprotetora, principalmente relacionadas a doenças neuroinflamatórias. O presente trabalho conflui processos metabólicos, bioenergéticos, estruturais e nutricionais e apresenta perspectivas terapêuticas relacionados ao acetato.

Palavras-chave: Acetato. Doenças Neurológicas. Glutamato. N-acetilaspártato. Neuroinflamação. Neuroproteção.

ABSTRACT

Over time, acetate has become increasingly important for studies involving metabolic pathways, particularly those related to bioenergetics and cellular structure. Acetate, in addition to being a substrate in the Krebs cycle, is an important intermediate for lipid synthesis. In the brain, acetate is involved in important enzymatic steps for myelin formation, a process implicated in the treatment of neurodegenerative diseases. Furthermore, acetate has a high affinity for astrocytes and is involved in neurotransmitter synthesis. Oral acetate supplementation or an acetogenic diet have shown significant neuroprotective activity, particularly in neuroinflammatory diseases. This study addresses metabolic, bioenergetic, structural, and nutritional processes and presents therapeutic perspectives related to acetate.

Keywords: Acetate. Neurological Diseases. Glutamate. N-acetylaspártate. Neuroinflammation. Neuroprotection.

RESUMEN

Con el tiempo, el acetato ha adquirido una importancia creciente en los estudios que involucran vías metabólicas, en particular las relacionadas con la bioenergética y la estructura celular. Además de ser un sustrato en el ciclo de Krebs, el acetato es un intermediario importante para la síntesis de lípidos. En el cerebro, el acetato participa en importantes pasos enzimáticos para la formación de mielina, un proceso implicado en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Además, el acetato tiene una alta afinidad por los astrocitos y participa en la síntesis de neurotransmisores. La suplementación oral con acetato o una dieta acetogénica han demostrado una actividad neuroprotectora significativa, particularmente en enfermedades neuroinflamatorias. Este estudio aborda los procesos metabólicos, bioenergéticos, estructurales y nutricionales, y presenta perspectivas terapéuticas relacionadas con el acetato.

Palabras clave: Acetato. Enfermedades Neurológicas. Glutamato. N-acetilaspártato. Neuroinflamación. Neuroprotección.

1 INTRODUÇÃO

Classificado como um ácido graxo de cadeia curta (AGCC), o acetato, é encontrado em consideráveis concentrações no intestino, derivado de fontes endógenas e exógenas, e está intimamente ligado a fatores de grande relevância energética. O Acetato é um composto orgânico carboxilato, com dois carbonos, de ampla importância para diversas vias metabólicas, cujo passo limitante da taxa de utilização deste é através da sua ativação por acetil-CoA sintetase para formar acetil-CoA (forma metabolicamente ativa) (TERASAKI, 1992), e não por níveis celulares de acetato livre (FUJINO et al, 2001; ARIYANNUR et al, 2010).

A obtenção de acetato ocorre prioritariamente pela fermentação de fibras não digeríveis pela microbiota intestinal (HEREDIA et al, 2002). Porém, segundo SCHUG et al (2016), existem outras fontes de acetato para o organismo humano, obtidos, por exemplo da diacetilação de histonas e outras proteínas, hidrólises de metabólitos acetilados e hidrólises do Acetil-CoA no período de jejum, além das fontes alimentares de acetato como queijos e outros produtos lácteos, carnes processadas, pão e etanol (vinhos e cervejas) (SCHUG et al, 2016).

Estudos vêm mostrando que a suplementação com acetato atua de modo a aumentar os níveis intracelulares de acetil-CoA como um indutor de processos metabólicos dos ácidos graxos, corpos cetônicos, biossíntese do colesterol, e a oxidação no ciclo de Krebs para geração de energia (MCGARRY e FOSTER, 1980; DES ROSIER et al 1991; DEUTSCH et al. 2002; FUKAO et al. 2004).

O estudo do acetato, por anos, vem acumulando resultados em diferentes modelos de doenças como Alzheimer, Parkinson, neuroborreliose de Lyme, injúria cerebral traumática, esclerose múltipla, entre outras citadas ao longo desta revisão, que permitem abordá-lo como importante substrato com significativo potencial terapêutico.

Dessa forma, esta revisão tem como objetivo confluir as rotas nutricionais, bioenergéticas e estruturais relacionadas ao acetato com o intuito de embasar os achados terapêuticos e trazer novas perspectivas.

2 ACETATO, UM ÁCIDO GRAXO DE CADEIA CURTA

O trato gastrointestinal (TGI) é a região do corpo humano mais amplamente habitada por micro-organismos, dos quais a grande maioria é composta por bactérias, mas também conta com a presença de fungos, *archaea* e vírus (MORAES et al, 2014). A microbiota intestinal apresenta-se diversificada (MATSUKI et al, 2013) e distinta entre os indivíduos, sendo uma confluência entre características individuais e genéticas e ambientais (MORAES et al, 2014). Essas bactérias possuem funções essenciais na digestão dos alimentos, no metabolismo de compostos endógenos e exógenos, na imunomodulação, e no estabelecimento de um efeito de barreira competitiva que impede a colonização por patógenos (MATSUKI et al, 2013).

Ácidos graxos (AG) são definidos como ácidos carboxílicos alifáticos, saturados ou insaturados (OLIVEIRA et al, 2003), cuja cadeia carbônica é composta por 1 a 24 átomos de carbono. Estes podem ser substratos para gerar mediadores ativos (TERASAKI, 1992), modular a resposta a hormônios (FROST et al, 2014) e além da capacidade de regular a expressão de genes (MATSUKI et al, 2013). Em função dos seus múltiplos efeitos no organismo, os AG participam de vários processos como respostas imunitárias e inflamatórias, além de secreção de hormônios. Os AG podem ser obtidos de fonte exógena (obtidos pela dieta) ou de fonte endógena (produzidos no próprio organismo), através da lipogênese (CURI et al, 2001).

Ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são compostos orgânicos com um a seis átomos de carbonos derivados do metabolismo de gorduras e carboidratos (VINOLO, 2010) ou a partir do metabolismo bacteriano de carboidratos mal absorvidos (COOK e SELLIN, 1998). Entre os principais alimentos responsáveis pela formação de AGCC destacam-se as fibras alimentares e os carboidratos complexos (amido resistentes) que são compostos resistentes à ação de enzimas digestivas e à absorção no intestino delgado (OLIVEIRA, 2015). Eles chegam ao cólon juntamente com gás hidrogênio e, de acordo com COOK e SELLIN (1998), a grande proporção deste volume de gás hidrogênio é consumida por três reações bacterianas: (i) bactérias metanogênicas que reduzem CO_2 a CH_4 , consumindo H_2 no processo; (ii) bactérias redutoras de sulfato que reduzem sulfatos a sulfitos, incluindo H_2S ; (iii) variáveis quantidades de H_2 são consumidos por bactérias cetogênicas que reduzem CO_2 a ácido acético.

Diariamente a produção de AGCC é de 100~200mM, sendo majoritariamente e rapidamente absorvidos no cólon. Eles e estão associados com a melhora na absorção de sódio e secreção de bicarbonato (COOK e SELLIN, 1998), além do aumento no fluxo vascular e na motilidade. Por outro lado, a depleção ou ausência luminal de AGCC podem ter um efeito prejudicial, tal como em colites (KLES e CHANG, 2006). Também têm sido relatados que os AGCC podem ser indutores de diferenciação, de diminuição do crescimento celular e de apoptose de células cancerígenas do cólon (TANG et al, 2011).

Os AGCC mais abundantes encontrados no intestino são o acetato, o propionato e o butirato (OLIVEIRA, 2014). As concentrações totais de AGCC variam entre 60-150 mmol/Kg no cólon, e em menor medida, no íleo distal, embora proporções constantes 60:25:15 de acetato, propionato e butirato, respectivamente, são encontrados em ambas regiões (KLES e CHANG, 2006). A concentração de AGCCs é mais elevada no cólon ascendente e diminui gradualmente a partir do cólon transversal e para o cólon descendente (SCHUG et al, 2016). O acetato, por ser rapidamente transportado ao fígado, é menos utilizado pelas células colônicas, o que contribui para que seja encontrado em maiores concentrações séricas (OLIVEIRA, 2015). Este é utilizado na síntese de ácidos graxos de cadeia longa, glutamina, glutamato e β -hidroxibutirato (COOK e SELLIN, 1998).

Os AGCC representam importante fonte de energia, de modo a favorecer a adiposidade corporal. Além disso, difundem-se nas células de forma passiva ou por transportadores da via do ácido monocarboxílico e podem atuar como sinalizadores celulares (MORAES et al, 2014). LE POUL et al (2003) demonstraram um estudo onde o propionato, apresentou maior seletividade tanto para receptores acoplados a proteína G (do inglês, *G protein-coupled receptors* – GPR), GPR41 e GPR43. Já o acetato foi mais seletivo para GPR43, enquanto o butirato e isobutirato eram mais ativos em GPR41. Estes receptores, também conhecidos como receptores de ácidos graxos livres (do inglês, *free fatty acid* – FFA), FFA3 e FFA2, respectivamente, são tipos de receptores órfãos acoplados a proteína-G (GPRs) (TAZOE et al, 2008). De acordo com SMITH et al (2014), ambos FFA2 e FFA3 têm sido implicadas em doenças metabólicas como diabetes tipo 2 e na regulação do apetite. Os receptores FFA3 e FFA2 são expressos por células enteroendócrinas L que são responsáveis pela secreção do peptídeo YY (PYY), hormônio capaz de provocar a redução do apetite. No caso, uma dieta rica em fibras leva ao aumento dos níveis do PYY, (KARAKI et al, 2006; KARRA et al, 2010), inibindo a secreção e esvaziamento gástrico, contração da vesícula biliar e reduzindo o tempo de trânsito gastrointestinal (MORAES et al, 2014).

3 ACETATO E VIAS METABÓLICAS

Normalmente, baixas concentrações de acetato estão presentes no sangue e tecidos de mamíferos (RICHARDS, 1982). O acetato, proveniente de fontes endógenas e exógenas, é transportado para dentro da célula através de membros da família de transportadores de monocarboxilatos (MCT), onde o Acetil-CoA sintetase catalisa a conversão à Acetil- CoA (HOSIOS, 2014), tanto no citosol, quanto na mitocôndria, sendo este, um intermediário metabólico comum para a síntese de colesterol e ácidos graxos, e também substrato no ciclo dos ácidos tricarboxílicos (YOSHIMOTO, 2001).

A membrana plasmática é impermeável ao ânion acetato (CH_3COO^-), porém torna-se permeável à forma não iônica, sendo denominado ácido acético (CH_3COOH). Este ácido possui um pKa de 4,75 e, portanto, considerado um ácido relativamente fraco. O intestino grosso possui pH entre 5,5 a 7, o que implica numa pequena fração de absorção total de acetato pelos colonócitos por transporte passivo, dessa forma, a maior parte da concentração total de acetato no cólon necessita de transporte ativo. Segundo SCHUG et al (2016), existem, até hoje, três mecanismos principais descritos para a absorção ativa do acetato por transportadores de membrana plasmática. O primeiro mecanismo envolve um transportador que acopla a importação de AGCC e exportação de íon-bicarbonato (HCO_3^-). Este é um transportador do tipo MCT, com a função de antiporte acetato- HCO_3^- . Estudos sugerem que a exportação de HCO_3^- funciona como um tampão de pH do lúmen colônico. O segundo mecanismo está relacionado à captação de acetato acoplado ao sódio mediado também por MCT. A

caracterização funcional de SMCT1 demonstrou uma transferência de acetato dependente de Na^+ . No entanto, a taxa de captação de butirato pelo SMCT1 é quase duas vezes maior do que a do acetato. O terceiro mecanismo envolve o co-transporte de um AGCC e H^+ . Esta absorção é mediada por uma classe diferente de MCT e é mais provável ser ditada por MCT1 e por MCT4 que é induzido por hipóxia, que são membros da família predominante expressa no cólon (SCHUG et al, 2016).

Um vez dentro do colonócito, o acetato é ligado à CoA, através de uma reação dependente de ATP, pela Acetil-CoA sintetase (AceCS) para gerar Acetil-CoA, sendo esta, a forma metabolicamente ativa do Acetato (SOLIMAN et al, 2011; SCHUG et al, 2016). Além disso, Acetil-CoA é um metabolito central entre a glicólise e o ciclo TCA, e também, um substrato importante para múltiplas outras reações bioquímicas, tais como a síntese de esteróis, hexosaminas e cetonas (SCHUG et al, 2016). Nos mamíferos, existem dois AceCSs com propriedades enzimáticas semelhantes: AceCS1, é uma enzima nucleocitosólica, enquanto que AceCS2 é uma enzima da matriz mitocondrial (FUJINO et al, 2001). AceCS1 fornece acetil-CoA para a síntese de ácidos graxos e colesterol, sendo altamente expresso no fígado. Em contraste, AceCS2 produz acetil-CoA para oxidação através do ciclo de ácido tricarboxílico para produzir ATP e CO_2 . (SAKAKIBARA et al, 2009). Um aumento na oxidação dos ácidos graxos pode levar a um excesso de Acetil-CoA, que pode formar corpos cetônicos (SOLIMAN et al, 2011).

Em situações de estresse, como na hipóxia (oxigênio reduzido), o fluxo de glicose a citrato como fonte de acetil-CoA diminui, e as células utilizam fontes alternativas de carbono para gerar este metabolito. A glutamina pode fornecer parte desse carbono através da carboxilação redutora do α -cetoglutarato derivado da glutamina para o citrato. A decomposição de lipídios eliminados no meio é uma fonte alternativa de acetil-CoA. Alguns estudos demonstraram que o acetato exógeno poderia ser incorporado a acetil-CoA e estar disponível para a biossíntese lipídica. Ainda assim, para algumas linhagens de células em situação de hipóxia, o acetato pode ser um dos principais contribuintes para formação de acetil-CoA (HOSIOS, 2014).

4 METABOLISMO DO ÁLCOOL

O acetato também pode ser produzido no fígado através do catabolismo oxidativo do álcool através ação da enzima citoplasmática álcool-desidrogenase (ADH), que converte o álcool em acetaldeído (GOODMAN e GILMAN, 2003). O acetaldeído é considerado uma substância tóxica que pode sofrer rápida ação da enzima aldeído-desidrogenase (ALDH) formando acetato. Este último é convertido em Acetil-CoA que participará do ciclo de Krebs, promovendo a liberação de gás carbônico e água (SILVA, 1997). A desagregação de etanol para acetaldeído por ADH, dependente de NAD^+ , ocorre principalmente no citosol de hepatócitos. Subsequentemente, o acetaldeído difunde-se na matriz mitocondrial e é convertido em acetato, em outra reação dependente de NAD^+ catalisada por aldeído-desidrogenases (GOODMAN e GILMAN, 2003).

O consumo de álcool induz uma elevação sustentada dos níveis de acetato no plasma ($> 0,5$ mM) durante pelo menos 3 horas após uma ingestão de etanol equivalente a 2,5 litros de cerveja com uma percentagem de álcool em volume de 5% em um indivíduo de 75Kg. Nos indivíduos que fazem o uso crônico do álcool, os níveis de acetato no plasma chegam a ser ainda mais altos ($> 0,8$ mM). Além disso, os aumentos nos níveis de acetato no fígado pode acentuar a inflamação hepática, através da promoção da acetilação das histonas em resíduos específicos associados com a transcrição do gene pró-inflamatório e síntese de citocinas. Infelizmente, a maioria dos estudos sobre o alcoolismo e o câncer não analisam os efeitos do acetato derivado do etanol na formação e crescimento do tumor. Um grande aumento nos níveis de acetato circulante pode beneficiar alguns tipos de câncer (por exemplo, câncer de mama, ovário e pulmão) que têm expressão aumentada de enzimas metabolizadoras de acetato tais como acetil-CoA sintetases (SCHUG et al, 2016).

As moléculas de acetil-CoA podem também ser utilizadas nas reações anabólicas, como síntese de colesterol, ácidos graxos ou outros componentes do tecido (COSTA, 2003). Na síntese de ácidos graxos (lipogênese), os carbonos do acetato são envolvidos em três etapas enzimáticas: a ligação do acetato com a CoA, através da ACoCs1, para a produção de acetil-CoA (SCHUG et al, 2016); seguido da carboxilação da acetil-CoA pela acetil-CoA carboxilase- α (ACC1), formando a malonil-CoA (BAYNES e DOMINICZAK, 2015); seguida da condensação de acetil-CoA e/ou malonil-CoA pela enzima ácido graxo sintase (FAS ou FASN), formando palmitato, que gera ácidos graxos livres e Acil-CoA, que sofrerá alongamento e dessaturação (TUMANOV et al, 2015). Esta síntese ocorre no citosol e utiliza a acetil-CoA citosólica como substrato.

Existe um segundo grupo de acetil-CoA, contido dentro das mitocôndrias, que não pode ser compreendido na lipogênese sem antes ser convertida em citrato (SCHUG et al, 2016). Este acetil-CoA é oriundo do acetato que foi transportado para dentro da mitocôndria. O acetato sofre ação da ACoCS2 formando Acetil-CoA, que é condensado juntamente com o substrato oxaloacetato, participando do ciclo de Krebs para formar o citrato (RODWELL et al, 2006). O citrato, ao contrário do Acetil-CoA, pode ser transportado da mitocôndria para o citosol por meio de transportadores tricarboxilatos e assim, clivado por ATP citrato liase (ACLY) para regenerar oxaloacetato e Acetil-CoA. O oxaloacetato é convertido em malato, pela malato desidrogenase citosólica, que e em seguida volta para a mitocôndria (BAYNES e DOMINICZAK, 2015), já o Acetil-CoA poderá participar da lipogênese (SALWAY, 2009).

5 β -OXIDAÇÃO E CICLO DO ÁCIDO TRICARBOXÍLICO

Na mitocôndria também ocorre a oxidação dos ácidos graxos, desenvolvida em três etapas: Na primeira etapa ocorre a β -oxidação, onde ocorre sucessiva remoção de duas unidades de carbono na forma de acetil-CoA. Na segunda etapa, o grupo acetila do acetil-CoA é oxidado até formar dióxido

de carbono, processo que ocorre no ciclo de Krebs e na matriz mitocondrial. Nestas etapas são produzidos NADH e FADH₂, que participam da terceira etapa transferindo os elétrons para a cadeia respiratória mitocondrial, transportados até o oxigênio conjuntamente com a fosforilação de ADP em ATP (NELSON e COX, 2022).

A principal função do Acetil-CoA na mitocôndria é sua oxidação no ciclo de Krebs (BAYNES e DOMINICZAK, 2015). Na mitocôndria, a enzima citrato sintase é catalizadora da reação entre Acetil-CoA (obtido via piruvato carboxilase através da glicólise) e Oxaloacetato, formando citrato. Parte do citrato do ciclo de Krebs é transportado para o citosol (CURI et al, 2003). O citrato dá origem ao isocitrato, através da enzima aconitase (CLARK, 2006), seguido da primeira descarboxilação formando o α -cetoglutarato. Na segunda descarboxilação, o α -cetoglutarato forma o succinil-CoA. Em seguida o succinato é formado, que dá origem ao fumarato. Este último, numa reação de hidratação, forma o malato, sendo então oxidado a oxalaoacetato. O CO₂ é formado pelas reações de descarboxilação: conversão do isocitrato para α -etoglutarato e na conversão deste último em succinil-CoA (SILVA, 2016; HILL et al, 2016). Segundo SCHUG et al (2016), a oxidação do acetato no ciclo TCA proporciona equivalentes redutores para a produção de energia por fosforilação oxidativa.

6 ACETILAÇÃO DE HISTONAS

Para VENKATESH e WORKMAN (2015), a cromatina é uma estrutura que auxilia no empacotamento do genoma eucariótico no núcleo. Seu remodelamento tem um papel importante na transcrição, recombinação, reparo e replicação do DNA. Uma das formas de alterar a cromatina é através da modificação da histona, proteína que compõe o nucleossomo. A acetilação da histona é um tipo de modificação que se fundamenta na alteração química catalisada pelas enzimas histonas-acetiltransferases, onde um grupamento acetato é adicionado a aminoácidos específicos da cauda das histonas, reduzindo a atração entre a proteína histona e o DNA. Esta diminuição na atração histona-DNA provoca um relaxamento facilitando ainda mais o remodelamento da cromatina. As histonas-desacetilases realizam o inverso, removendo o acetato das caudas das histonas (KLUG et al, 2010).

A acetilação das histonas é importante para a progressão do ciclo celular, reparação do DNA, e expressão gênica (TAKAHASHI et al, 2006). É também, dependente do metabolismo intermediário para o fornecimento de acetil-CoA no compartimento nucleocitosólico. No entanto, como a acetil-CoA nucleocitosólica é também utilizada para a síntese de novos ácidos graxos, a acetilação das histonas e a síntese de ácidos graxos competem pelo acetil-CoA disponível (GALDIERI e VANCURA, 2012). Quando a síntese de acetil-CoA é comprometida, ocorre uma desacetilação rápida da histona (TAKAHASHI et al, 2006).

A versatilidade de acetil-CoA derivada de acetato estende-se para além de ser um substrato bioenergético e um precursor lipogênico para incluir acetilação de proteínas e metabolitos. Nas

histonas, as lisinacetiltransferases catalisam a transferência do grupo acetil de acetil-CoA para a amina terminal em cadeias laterais de lisina. Por outro lado, as desacetilases de lisina que contêm Zn^{2+} catalisam a hidrólise da ligação amida para liberar acetato livre. O acetato liberado pode ser exportado ou recapturado por acetil-CoA sintetases (SCHUG et al, 2016).

7 ACETATO E METABOLISMO NO CÉREBRO

Praticamente todas as substâncias necessárias ao metabolismo energético cerebral, com exceção do oxigênio, são derivadas direta ou indiretamente da dieta, sendo que a oferta desses substratos às células cerebrais depende da sua concentração sanguínea, do fluxo sanguíneo cerebral e da seletividade da barreira hematoencefálica (BHE) (SCHELP et al, 1995).

A glicose é o principal combustível metabólico no cérebro, porém isso não exclui a possibilidade de outros substratos serem utilizados também como combustíveis metabólicos pelas células cerebrais, que podem ser necessários sob o estado de fome ou jejum (LAJTHA et al, 2007). Estes outros substratos energéticos além da glicose, como ácidos graxos e corpos cetônicos, podem, através de intermediários, entrar no ciclo de Krebs e reabastecê-lo (PATEL et al, 2010). Estes substratos podem ser utilizados por astrócitos e compartimentos neuronais (LAJTHA et al, 2007).

O acetato, considerado o menor membro destes substratos, é oxidado pelas células cerebrais, tendo a preferência em ser transportado e metabolizado por astrócitos, com atividade mínima nos neurônios (PATEL et al, 2010). De acordo com WANIEWSKI e MARTIN (1998) esta seletividade está atribuída, provavelmente, pelo sistema de transporte especializado para o acetato, que possui características semelhantes ao transporte por MCT, muito presente nos astrócitos. Já a glicose é metabolizada por ambos os tipos de células, sendo a preferência por neurônios (HASSEL, 1995). No cérebro neonatal é concebível que o acetato seja utilizado por neurônios e astrócitos, pois os MCT específicos podem ser observados em ambos (MORKEN et al, 2013).

Diversos estudos vêm utilizando espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) para demonstrar o caminho metabólico do acetato no cérebro. Após a entrada na célula, tanto a glicose (via piruvato através da glicólise) quanto o acetato são convertidos em Acetil-CoA participando do ciclo de Krebs na mitocôndria (MORKEN et al, 2013; PATEL et al, 2010; WANIEWSKI e MARTIN, 1998). Acrescido a isso, o metabolismo oxidativo mitocondrial também está associado à síntese de neurotransmissores glutamato, ácido γ -aminobutírico (GABA), e aspartato (MORKEN et al, 2014).

O α -cetoglutarato pode ser oxidado pela glutamato desidrogenase ou sofrer transaminação pela aspartato-desidrogenase para a formação de glutamato (PARDO et al, 2011; PATEL et al, 2010). De acordo com MORKEN et al, (2013) a maior parte do glutamato encontrado no cérebro está presente nos neurônios e é liberado para a sinapse após a propagação de um potencial de ação no axônio (BORGES, 2013). Já os astrócitos tem grande facilidade em captar o glutamato da sinapse através da

expressão dos transportadores de aminoácidos excitatórios, dependentes de sódio (do inglês *Excitatory Amino Acid Transporters* – EAAT1 ou GLAST, EAAT2 ou GLT-1 e EAAT3 ou EAAC1, este último é mais expresso em neurônios, porém também pode ser encontrada nos astrócitos) e convertê-lo em glutamina, através da enzima específica glutamina sintetase (MIRALLES, 2001; MORKEN et al, 2013; WANIEWSKI e MARTIN, 1998). Subsequentemente, a glutamina é transferida dos astrócitos para os neurônios, que é hidrolisada através da glutaminase mitocondrial fosfato-dependente e convertida a glutamato (DAIKHIN e YUDKOFF, 2000), completando assim o ciclo glutamato-glutamina. O glutamato é substrato para a síntese de GABA, tanto em neurônios quanto em astrócitos (MATHEWS e DIAMOND, 2003).

BACCI et al (2002) demonstraram um bloqueio na produção da glutamina por astrócitos e até mesmo uma inibição da captação da glutamina por neurônios através de tratamentos farmacológicos, resultando uma importante redução na frequência de escalas epileptiformes no hipocampo, apontando assim, um papel fundamental da interação metabólica neurônio-astrócito na regulação da atividade do SNC.

Os astrócitos estão particularmente envolvidos na proteção contra excitotoxicidade do neurotransmissor glutamato extracelular através da captação (MORKEN et al, 2014) e reciclagem do glutamato, pelo ciclo glutamato-glutamina (SERRES et al, 2008) e também na preservação dos neurotransmissores através da síntese “de novo” dependente da carboxilação do piruvato, no cérebro adulto (MORKEN et al, 2014).

No ciclo de Krebs, o α -cetoglutarato é convertido a oxaloacetato, que pode formar aspartato a partir da enzima aspartato aminotransferase (ORTIZ, 2009). Em neurônios, o aspartato é substrato, juntamente com Acetil-CoA para a síntese de N-acetilaspargato (NAA) (CLARK et al, 2006), através da reação catalisada pela enzima aspartato N-acetiltransferase (asp-NAT) (MADHAVARAO et al, 2005), também conhecida como NAA-sintase, codificada pelo gene N-acetyltransferase-8-like (MAIER et al, 2015).

Segundo CLARK et al (2006), NAA pode ser convertido em glutamato, através de um mecanismo proposto. NAA é catalisado em aspartato e acetato em uma reação de hidrólise nos oligodendrócitos através da enzima aspartoacilase. Em seguida, aspartato e α -cetoglutarato, pela reação de transaminação dependente da enzima aspartato aminotransferase, formam glutamato e oxaloacetato. O acetato é convertido em acetil-CoA pela enzima acetil-CoA sintetase, de modo que o oxaloacetato e acetil-CoA resultantes formam citrato através da enzima citrato sintase, na matriz mitocondrial. O citrato é convertido a isocitrato, pela enzima aconitase, que por sua vez sofre uma descarboxilação oxidativa pela enzima isocitrato desidrogenase formando o α -cetoglutarato, que, finalmente, é convertido em glutamato por uma reação de transaminação (CLARK et al, 2006).

NAA é um metabólito intermediário encontrado em altas concentrações no cérebro (CLARK et al, 2006), cerca de 5 -10 mM (MEHTA e NAMBOODIRI, 1995), principalmente em neurônios (MOFFET et al, 2013). A enzima catabólica N-acetyl-L-aspartate amidohidrolase (CHAKRABORTY et al, 2001), também conhecida como aspartoacilase (ASP), presente nos oligodendrócitos, é capaz de quebrar NAA em aspartato e acetato (SINGHAL et al, 2016).

NAA pode ser um veículo do grupo acetil, como substrato para a síntese lipídica da mielina (MAIER et al, 2015). Segundo MADHAVARAO et al (2005), NAA é uma fonte de acetato livre, através da catálise mediada por ASP. Dessa forma, a síntese de lipídeos de mielina no cérebro é derivada deste acetato. SINGHAL et al (2016) apresentaram um estudo revelando, através da espectroscopia de massa, que NAA seria capaz de ligar o metabolismo dos axônios aos oligodendrócitos na mielinização. Foram realizadas análises metabólicas de culturas primárias de oligodendrócitos tratados com NAA, revelando um aumento nos níveis de α -cetoglutarato, considerado um regulador da atividade da histona desmetilase (enzima que remove o grupo metil). O tratamento com NAA provocou alterações nos níveis de metilação da histona H3, no que inclui H3K4me3 (relacionada à regulação da energia, do metabolismo e do crescimento celular) e H3K9me3 (relacionada a modificações na repressão transcricional de oligodendrócitos em desenvolvimento). Além disso, este tratamento também esteve associado a um aumento na expressão de genes responsáveis pela síntese de esfingomielina e sulfatídeos (substâncias com importantes papéis na mielina) nos oligodendrócitos.

8 ACETIL-COA: IMPORTANTE METABÓLITO DA DIETA CETOGÊNICA

A respeito da bioenergética cerebral, a dieta cetogênica e a suplementação de acetato são capazes de aumentar os níveis de acetil-CoA (BORGES et al, 2004; YUDKOFF et al., 2005). A dieta cetogênica é rica em gordura e pobre em proteínas e carboidratos, induzindo o metabolismo no cérebro de corpos cetônicos produzidos no fígado (MELØ et al, 2005). De acordo com MORRIS (2005), o termo corpos cetônicos refere-se a três compostos: acetona, 3-hidroxibutirato (β -hidroxibutirato) e acetoacetato, que são importantes substratos para a síntese de lipídeos, como o colesterol, e síntese de aminoácidos.

O uso de corpos cetônicos (acetoacetato e β -hidroxibutirato) (MELØ et al, 2005) para a produção de lipídeos ocorre, provavelmente, pela conversão direta destes em acetoacetil-CoA pela enzima acetoacetil-CoA sintetase. O acetoacetil-CoA é substrato da enzima acetoacetil-CoA tiolase, formando assim o acetil-CoA no citosol (MORRIS, 2005).

Sob condições cetogênicas tais como jejum ou diabetes, ou seja, quando há queda na concentração de glicose disponível para utilização pelo cérebro (LIN et al, 2015), os corpos cetônicos produzidos no fígado a partir de ácidos graxos (KIMURA et al, 2011) são utilizados como combustível

alternativo de energia (LIN et al, 2015). Pelo fato do fígado não consumir corpos cetônicos, ele os exporta para outros tecidos como o cérebro (YUDKOFF et al, 2007), músculo esquelético e rins (YUDKOFF et al, 2004). No cérebro, o metabolismo de corpos cetônicos depende de alguns fatores, a sua concentração no sangue (que se eleva durante a dieta cetogênica) e a permeabilidade na barreira BHE, que depende de uma grande quantidade de transportadores MCT. Esta permeabilidade aumenta durante o estado de jejum (MORRIS, 2005). Os neurônios e a glia são capazes de acumular e oxidar os corpos cetônicos. A captação para ambos depende diretamente da concentração sanguínea. (YUDKOFF et al, 2007).

Assim, corpos cetônicos que atravessam a BHE são metabolizados para acetil-CoA, aumentando a biogênese mitocondrial nos neurônios do hipocampo e melhorando a produção de ATP cerebral (NYLEN et al, 2009). Na oxidação do corpo cetônico, a etapa inicial é a conversão de β -hidroxibutirato em acetoacetato via β -hidroxibutirato desidrogenase, enzima dependente de NAD. Em seguida, o acetoacetato torna-se convertido em acetoacetil-CoA e succinato, via succinil-CoA transferase. Este último substrato então é oxidado via succinato desidrogenase do ciclo de Krebs. Uma tiolase então hidrolisa o acetoacetil-CoA em acetil-CoA, que se condensa com oxaloacetato para produzir citrato na via da citrato sintase (YUDKOFF et al, 2007).

9 USO DA DIETA CETOGÊNICA COMO TERAPIA ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURONAIS

Em 1999, SCHAWARTZKROIN apresentou a hipótese de que a dieta cetogênica poderia modificar o metabolismo energético cerebral e inclusive a liberação de neurotransmissores, levando a uma diminuição da excitabilidade. Os principais neurotransmissores envolvidos são o glutamato e o GABA, cuja síntese é acoplada ao ciclo de Krebs através do α -cetoglutarato (MELØ et al, 2005).

A dieta cetogênica tornou-se auxiliar a terapia medicamentosa, sendo capaz de promover a melhora no controle de convulsões (YUDKOFF et al, 2007), mesmo àqueles pacientes que não apresentam uma boa resposta à intervenção farmacológica com o uso de drogas antiepilépticas (YUDKOFF et al, 2005). De acordo com LIN et al (2015), os corpos cetônicos são capazes de manter a neurotransmissão equilibrada na epilepsia, por aumentar os neurotransmissores inibitórios como GABA (considerável agente anticonvulsivo) ou inibindo os transportadores de glutamato. Isso pode ser compreendido através dos estudos de YUDKOFF et al (2004, 2005), que trabalham sob a hipótese de que durante a cetose, o cérebro utiliza menos glicose e mais corpos cetônicos, que serão convertidos em acetil-CoA, com isso, ocorre um maior fluxo para a reação de citrato sintase que conseqüentemente, aumenta o consumo de oxaloacetato. Este último estaria então menos disponível para a reação de aspartato aminotransferase, gerando então menos aspartato. Dessa forma, mais glutamato estaria disponível para a via glutamato descarboxilase, contribuindo para maior formação de GABA que,

consequentemente, auxilia no efeito antiepiléptico. Esta dieta também é capaz de favorecer a síntese de glutamina, um precursor essencial do GABA. YUDKOFF et al (2007) apresenta que esta ocorrência se deve provavelmente ao carbono do corpo cetônico ser metabolizado à glutamina e também devido a um aumento do consumo de acetato, o qual no cérebro, os astrócitos convertem-no à glutamina, na cetose.

SCHWARTZ et al (1989) reportaram um estudo o qual três dietas cetogênicas (dieta cetogênica clássica, dieta de triglicerídeos de cadeia média e dieta de triglicerídeos de cadeia média modificada) foram utilizadas no tratamento de epilepsia severa. Neste trabalho foi observada uma considerável melhoria no quadro clínico dos pacientes. Já, no estudo de VASCONCELOS et al (2004), seis crianças e adolescentes com epilepsia intratável foram submetidas à dieta cetogênica, onde três crianças apresentaram uma redução maior ou igual a 50% da frequência de crise epiléticas. Os efeitos antiepilépticos da dieta cetogênica e sua ação neuroprotetora ainda são trabalhados sobre hipóteses, não tendo seus mecanismos completamente compreendidos (VIZUETE, 2012; STAFSTROM e RHO, 2012).

O tratamento alternativo com a dieta cetogênica tem sido estudado, também, em outras doenças neurológicas como doença de Parkinson (VANITALLIE et al, 2005), doença de Alzheimer (DA) (AUWERA et al, 2005), Esclerose lateral amiotrófica (ELA) (ZHAO et al, 2006), Câncer (NEBELING e LERNER, 1995), Acidente Vascular encefálico (AVE) (GIBSON et al, 2012), entre outras.

SHAAFI et al (2016) apresentaram um estudo que avalia a eficácia da dieta cetogênica em modelo de rato com doença de Parkinson e também realizaram o comparativo com o medicamento pramipexol. Neste estudo, encontraram uma melhora na função motora dos ratos em virtude da dieta cetogênica. E quando esta foi aplicada conjuntamente ao medicamento, houve uma expansão na eficácia da droga, porém o resultado não foi estatisticamente significativo.

Na doença de Alzheimer, AUWERA et al (2005) testaram a dieta cetogênica em modelos de camundongos transgênicos para a doença e puderam comprovar uma redução na deposição de β -amiloide, um peptídeo que ao se agregar, forma a placa senis ou neurítica (FORLENZA, 2005). REGER et al (2004) demonstraram que a administração da dose oral de triglicerídeos de cadeia média (um tipo de dieta cetogênica) conseguiu elevar os níveis de β -hidroxibutirato que desenvolveu uma melhora no quadro de memória dos pacientes com a doença.

Segundo LIMA e GOMES (2010), a ELA é classificada como uma doença neurodegenerativa, que apresenta a capacidade de acometer neurônios motores inferiores e superiores, levando a fraqueza muscular e, consequentemente, à morte (NETO et al, 2000). ZHAO et al (2006), considerando a possibilidade da disfunção mitocondrial estar relacionada ao óbito de pacientes com ELA, realizaram um estudo em que a dieta cetogênica foi empregada em modelo de camundongo transgênico para ELA. Os resultados mostraram que a dieta cetogênica modificou as manifestações biológicas e clínicas do

modelo. Os autores sugeriram que a modificação pode estar relacionada à capacidade dos corpos cetônicos promoverem a síntese de ATP e de restaurarem a função do complexo I (NADH: ubiquinona oxidoreductase) na cadeia respiratória mitocondrial.

No câncer, as células tumorais utilizam preferencialmente o metabolismo glicolítico para a produção de energia, mesmo na presença de oxigênio (efeito *Warburg*). OTTO et al (2008) utilizaram a dieta cetogênica enriquecida com ômega-3 e triglicerídeos de cadeia média, como estratégia para inibir o crescimento do tumor em um modelo de camundongo xenoenxertado. Neste mesmo estudo verificaram uma redução no crescimento tumoral e descreveram a necessidade de estudos sobre a aplicação da dieta.

Durante o AVC onde o fluxo de sangue é prejudicado, existe um mau funcionamento das mitocôndrias, adicionado a níveis reduzidos de oxigênio. A dieta cetogênica pode trazer efeitos benéficos como melhora na função mitocondrial, redução na inflamação e um aumento na expressão de neurotrofinas. (GIBSON et al, 2012), que são uma família de citocinas que auxiliam na diferenciação, crescimento e sobrevivência de neurônios (JUNIOR e PINHO, 2007).

10 ACETATO, NEUROINFLAMAÇÃO E CITOPROTEÇÃO

Segundo HARRY e KRAFT (2008), a inflamação é uma resposta, considerada normal, do organismo à infecção ou lesão. No cérebro, as células residentes ou uma infiltração de células imunes da periferia podem ser induzidas como resposta imunológica (a infiltração de leucócitos ocorre no cérebro apenas quando está lesionado ou quando há comprometimento da BHE) (STREIT et al, 2004). A partir disto, inicia-se uma cascata de reações imunológicas para a tentativa de neutralizar patógenos invasores, reparar tecidos lesados e promover cicatrização com o objetivo final de restaurar a homeostase dos tecidos (HARRY e KRAFT, 2008). No cérebro, a resposta imune inicia-se de forma inata sobre a qual a imunidade adaptativa é formada (STREIT et al, 2004). De acordo com MCGEER et al (1995), o cérebro não apresenta fibras de dor para registrar a irritação na sua matriz, dessa forma, a inflamação pode estar presente de forma silenciosa. Para STREIT et al (2004) existem características que permitem classificar a inflamação como aguda ou crônica. A inflamação aguda é imediata e defensiva, preparando o organismo para a reparação da região danificada. Já a inflamação crônica é formada por estímulos que persistem por períodos prolongados.

Para STREIT et al (2004), a resposta imune inata no cérebro é considerada um elemento de grande importância na patogenia de inúmeras doenças do sistema nervoso central que não apresentam a infiltração leucocítica, mas possuem a microglia e astrócitos ativados (característica da neuroinflamação).

A resposta imune inata na neuroinflamação, em condições normais, apresenta uma vantagem para a homeostase cerebral. Porém quando relacionada a situações não controladas, torna-se

prejudicial, crônica, com ativação da resposta imune adaptativa (SOLIMAN et al, 2012). Dessa forma, a neuroinflamação está diretamente relacionada a doenças neurodegenerativas como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, Esclerose Múltipla, Esclerose amiotrófica lateral, entre outras (QIN et al, 2014; STREIT et al, 2004).

Há muito tempo, a esclerose múltipla é conhecida como uma doença neuroinflamatória e degenerativa. Ela é ocasionada pela infiltração e acumulação de linfócitos T autorreativos que atravessam a BHE (STREIT et al, 2004). Sua etiologia está ligada a uma susceptibilidade genética (fator de risco) somada a um ou mais fatores ambientais (COMI et al, 2001), que geram lesões na mielina e dos axônios (COMPSTON e COLES, 2008).

A microglia participa de funções imunológicas inatas do sistema nervoso central (HARRY e KRAFT, 2008), apresentando um importante papel nas repostas neuroinflamatórias agudas e crônicas (STREIT et al, 2004), sendo capaz de responder rapidamente à alterações estruturais e funcionais do cérebro (HARRY e KRAFT, 2008), se transformando em células fagocíticas e produzindo uma série de citocinas inflamatórias, como também outros fatores citotóxicos como superóxidos e óxido nítrico (QIN et al, 2014; SOLIMAN et al., 2012). Segundo HARRY e KRAFT (2008), a microglia compartilha características com monócitos derivados da medula óssea e macrófagos, como a capacidade de secretar citocinas e, servindo como células apresentadoras de antígenos.

MCGEER et al (1995) relatam que existe uma interrelação entre os astrócitos e a microglia, sendo capazes de coordenar, em conjunto, a resposta inflamatória endógena. Estes produzem citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (do inglês, *tumor necrosis factor alpha* – TNF- α), e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (do inglês, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF), cujas concentrações no tecido são um indicativo do tipo e intensidade da atividade inflamatória (MCGEER et al, 1995).

Na neuroinflamação ocorre a ativação da glia local e do recrutamento de leucócitos sanguíneos, assim, a formação de citocinas inflamatórias locais podem provocar a adesão celular, migração, sobrevivência, diferenciação, replicação, função secretora e morte celular (HARRY e KRAFT, 2008). As citocinas interagem com os neurônios: podendo ser citotóxicas como a IL-1 β , quando em níveis elevados na neuroinflamação aguda, e o TNF- α , capaz de aumentar e acelerar a neurotoxicidade do glutamato, ou neuroprotetoras como IL-6, que mostrou a capacidade de atenuar os efeitos neurotóxicos de N-metil-D-aspartato em modelo de rato (LICINIO e WONG, 1999; TOULMOND et al, 1992). Segundo SOLIMAN et al (2012) o fator de transformação do crescimento beta1 (do inglês, *growth transformation fator beta 1* – TGF- β 1), IL-4 e IL-10 participam conjuntamente de características anti-inflamatórias, levando a diminuição ou compensando a ação das citocinas pró-inflamatórias, permitindo um controle sob a resposta neuroinflamatória. As citocinas anti-inflamatórias estão

envolvidas na reparação tecidual, aumentando a sobrevivência neuronal e reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias (SOLIMAN et al, 2012).

O lipopolissacarídeo (LPS), presente na membrana externa de bactérias gram-negativas (TUIN et al, 2006), é capaz de induzir a neuroinflamação e neurodegeneração progressiva (QIN et al, 2014). No estudo de QIN et al (2014), após a administração de LPS em camundongos, foi observado um aumento da expressão de TNF- α no cérebro, com ativação crônica da microglia, e manutenção dos níveis elevados por até 10 meses. Foi verificado que o LPS induziu TNF- α no fígado, aumentando os níveis séricos e ativando microglias no cérebro, levando à indução local de TNF- α e outras citocinas inflamatórias.

REISENAUER et al (2011) seguindo a linha de estudos que demonstram que a suplementação de acetato é capaz de aumentar os níveis de acetato e de acetil-CoA no cérebro, e que o acetato tem preferência metabólica por astrócitos, sendo este último, influente na ativação da microglia, verificaram que a suplementação de acetato (induzida pela administração de triacetato de glicerila), foi capaz de atenuar a ativação neuroglial provocada por LPS.

Em um estudo de SOLIMAN et al (2012), em modelo murino de neuroinflamação, foi verificado que a suplementação de acetato a longo prazo induziu a hiperacetilação de histonas no cérebro, invertendo a hipoacetilação estimulada por LPS. Ainda, foi capaz de inibir a expressão da IL-1 β , num modelo de rato com neuroinflamação. Os autores salientam que o aumento na acetilação de histonas pode ser um importante alvo na terapêutica de doenças neuroinflamatórias.

BRISSETTE et al (2012) também observaram que a suplementação de acetato foi capaz de reduzir significativamente a ativação da neuroglia e expressão da citocina IL-1 β pró-inflamatória em modelo de rato com neuroinflamação induzida por lipopolissacarídeo. Neste estudo verificaram também que a inoculação, em ratos, da bactéria *Borrelia burgdorferi*, causadora da neuroborreliose de Lyme, e tratados profilaticamente com triacetato de glicerila, demonstraram uma importante redução nos níveis de CD11b (molécula que reconhece a cadeia da integrina alfa M, considerado um marcador de ativação da microglia). Assim concluíram que a suplementação com acetato pode ser um tratamento eficaz para reduzir o fenótipo da lesão e possivelmente a progressão da lesão na neuroborreliose de Lyme.

SMITH et al (2014) também reportaram que a suplementação de acetato foi capaz de reduzir a ativação da neuroglia e minimizar a expressão de citocinas pró-inflamatórias em modelos de ratos com neuroborreliose de Lyme e neuroinflamação. Seguindo a linha de que o triacetato de glicerila em dose única aumenta a fosfocreatina cerebral e reduz os níveis de AMP cerebral, SMITH et al (2014) propuseram que o triacetato de glicerila modularia enzimas e receptores metabolizadores de adenosina, sendo considerado um possível mecanismo redutor da neuroinflamação. Neste estudo verificaram que os ratos submetidos à neuroinflamação apresentavam uma redução na enzima CD73 (enzima que

hidrolisa AMP em adenosina) e um aumento nos níveis de adenosina quinase, processos estes, revertidos pela suplementação de acetato.

A doença de Canavan é conhecida por resultar uma desordem cerebral desmielinizante fatal devido à atividade reduzida da enzima ASPA. A redução da atividade de ASPA provoca uma deficiência de acetato cerebral durante o período de desenvolvimento do SNC, o que prejudica a mielinização (ARUN et al, 2010). MADHAVARAO et al (2005) observaram, em um estudo inativando o gene que codifica ASPA em modelo de rato da doença de Canavan, reduções consideráveis na síntese de seis classes de lipídeos associados a mielina, além da diminuição nos níveis de acetato cerebral, fornecendo evidências de que a síntese de mielina defeituosa resultante da deficiência de acetato derivado de NAA, está diretamente relacionada à doença de Canavan.

MATHEW et al (2005), com o objetivo de aumentarem os níveis de acetato no cérebro como uma possível terapia, compararam a suplementação de acetato a partir de triacetato de glicerila com a suplementação de acetato derivado de acetato de cálcio em modelos de ratos da doença de Canavan. O resultado apresentou melhoria no fenótipo da doença e mostrou que o triacetato de glicerila é uma fonte mais eficaz de acetato, propondo o mesmo como potencial agente para uso na terapia de suplementação de acetato para a doença de Canavan.

ARUN et al (2010) induziram uma mutação genética que foi capaz de reduzir severamente a atividade da enzima ASPA em modelo murino. Considerando a hipótese de que a suplementação de acetato melhoraria o fenótipo associado à doença de Canavan, administraram oralmente triacetato de glicerila. Foram observadas melhoria significativa no desempenho motor, uma redução modesta na vacuolização [formação de vacúolos na substância branca e cinzenta que confere aspecto esponjoso na doença de Canavan (FREITAS, 2012)] do cérebro, correlacionada a melhora do desempenho motor, e regulação positiva das enzimas acetil coenzima A sintetase 1 e acetil coenzima A.

ARUN et al (2010) investigaram o efeito da suplementação de acetato induzido por triacetato de glicerila como estratégia para o tratamento da injúria cerebral traumática. Foi relatado que os níveis de N-acetilaspártato e de ATP na região lesada foram aumentados e houve uma melhora significativa no desempenho motor em modelo de injúria cerebral traumática em ratos, demonstrando atividade neuroprotetora. N-acetilaspártato gerou acetato que formou acetil-CoA, sendo este último utilizado na síntese de lipídeos de mielina.

BHATT et al (2013) reportaram que a administração oral de triacetato de glicerila é capaz de aumentar os níveis plasmáticos de acetato no plasma e de Acetil-CoA no cérebro de modelo de rato. Com base nisso, verificaram que a suplementação de acetato foi capaz de reduzir os níveis de AMP no cérebro e aumentar o da fosfocreatina. Segundo o estudo, o aumento do estoque de fosfocreatina se mostrou neuroprotetora contra danos por hipóxia, a toxicidade do glutamato, e a toxicidade induzida por β -amiloide.

O NAA tem sido amplamente utilizado como um marcador neuronal, devido ao seu distinto deslocamento químico na espectroscopia de RMN. Foi mostrado ser útil como um indicador *in vivo* da viabilidade neuronal da esclerose múltipla (CHAKRABORTY et al, 2001) e outras alterações neurológicas (MEHTA e NAMBOODIRI, 1995). KHAN et al (2005) fizeram uma análise utilizando a ressonância magnética nuclear e o marcador neuronal NAA. Neste estudo foi investigado o efeito do acetato de glatiramer sobre lesões axonais em pacientes que sofrem com a esclerose múltipla recorrente-remittente e comprovaram a recuperação metabólica axonal, além da verificação da proteção axonal, junto a isso, foi observado o aumento de NAA no grupo tratado. Assim, demonstraram que o acetato de glatiramer apresenta potencial efeito neuroprotetor.

Já AHARONI et al (2005) abordaram o Acetato de Glatiramer como um provável neuroprotetor para a encefalomielite autoimune experimental em camundongos (modelo murino para esclerose múltipla). Foi verificado um aumento significativo e sustentado de neurotrofinas (moduladoras da função neuronal) em várias regiões do cérebro. Houve uma expressão intensa da neurotrofina BDNF, manifestada por neurônios progenitores que migraram para as regiões lesionadas, revelando uma atividade neuroprotetora e regeneradora dos elementos neurais do cérebro.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O acetato, oriundo de fontes endógenas e exógenas, para ser metabolizado necessita de transportadores da família dos monocarboxilatos que o carrega para o interior das células, onde é sintetizado pela acetil-CoA sintetase à sua forma metabolicamente ativa: o acetil-CoA. Este acetil-CoA é um metabólito inicializador do ciclo de Krebs, além de ter sua participação envolvida na síntese de ácidos graxos e lipídeos, β -oxidação, formação corpos cetônicos, acetilação de histonas e síntese de neurotransmissores como glutamato e GABA, incluindo o ciclo glutamato-glutamina. Um aumento nos níveis plasmáticos de acetato e acetil-CoA, no cérebro, aumentam os níveis de fosfocreatina que tem se demonstrado neuroprotetora contra toxicidade do glutamato. NAA é um substrato amplamente encontrado no cérebro, com destaque em neurônios. A enzima ASPA permite classificar o NAA como fonte de acetato livre, e envolvê-lo na síntese de mielina. A dieta cetogênica também tem sido utilizada como fonte de acetil-CoA, sendo direcionada como um tratamento alternativo também para outras doenças neurológicas. A suplementação de acetato tem sido argumentada por autores como uma importante alternativa metabólica diante de várias doenças, principalmente sobre aquelas classificadas como neuroinflamatórias, devido a sua potencial atividade imunomoduladora. Porém, ainda existem lacunas acerca da bioquímica do acetato. Isso reflete em resultados controversos e não conclusivos, sugerindo uma grande necessidade na exploração de fatores metabólicos. Independente disso, todas as características do acetato relatadas nos estudos têm aumentado as perspectivas de possibilidade de uso na terapêutica, o que englobaria o tratamento de diversas doenças, principalmente neurológicas.

REFERÊNCIAS

- AHARONI, R.; EILAM, R.; DOMEV, H.; LABUNSKAY, G.; SELA, M.; ARNON, R. The immunomodulator glatiramer acetate augments the expression of neurotrophic factors in brains of experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *PNAS*, v.102, n.52, p.19045–19050, 2005.
- ARIYANNUR, P. S.; MOFFET, J. R.; MADHAVARAO, C. N.; ARUN, P.; VISHNU, N.; JACOBOWITZ, D. M.; HALLOWS, W. C.; DENU, J. M.; NAMBOODIRI, A. M. A. Nuclear-cytoplasmic localization of acetyl coenzyme a synthetase-1 in the rat brain. *Jounal. Comp. Neurol*, v.518, p. 2952–77, 2010.
- ARUN, P.; ARIYANNUR, P.; MOFFETT, J.; XING, G.; HAMILTON, K.; GRUNBERG, N.; IVES, J.; NAMBOODIRI, A. Metabolic Acetate Therapy for the Treatment of Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*, v.27, p.293-8, 2010.
- AUWERA, I.; WERA, S.; LEUVEN, F.; HENDERSON, S. A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutrition & Metabolism*, v.2, p.1-8, 2005.
- BACCI, A.; SANCINI, G.; VERDEIRO, C.; ARMANO, S.; PRAVETTONI, E.; FESCE, R.; FRANCESCHETTI, S.; MATTEOLI, M. Block of glutamate-glutamine cycle between astrocytes and neurons inhibits epileptiform activity in hippocampus. *J Neurophysiol* v.88, p 2302–10, 2002.
- BAYNES, J.; DOMINICZAK, M. H. *Bioquímica médica*. 4ª Ed. Elsevier Iberoamericana, 2015, 656 p.
- BHATT, D.P.; HOUDEK, H. M.; WATT, J. A.; ROSENBERGER, T. A. Acetate supplementation increases brain phosphocreatine and reduces AMP levels with no effect on mitochondrial biogenesis. *Neurochemistry International*, v. 62, n. 3, p. 296-305, 2013.
- BRISSETTE, C. A.; HOUDEK, H. M.; FLODEN, A. M.; ROSENBERGER, T. A. Acetate supplementation reduces microglia Activation and brain interleukin-1 β levels in a rat model of lyme neuroborreliosis. *Journal of Neuroinflammation*, v. 9, n.249, p.1-10, 2012.
- BORGES, C.; BUSTAMANTE, V. C.; RABITO, E.; INUZUKA, L.; SAKAMOTO, A.; MARCHINI, J. S. Dieta cetogênica no tratamento de epilepsias farmacorresistentes. *Rev. Nutr., Campinas*, v.17, n.4, p.515-21, 2004.
- BORGES, M. G. Efeito de antagonistas de receptores NMDA extrasinápticos sobre parâmetros comportamentais e neuroquímicos em ratos submetidos ao modelo experimental de status epilepticus introduzido por LICILOCARPINA. 2013, 53f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)- Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Faculdade de Biomedicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2013.
- CHAKRABORTY, G.; PRAVEEN MEKALA, P.; DANIEL YAHYA, D.; GUSHENG WU, G.; AND ROBERT W. LEDEEN, R. Intraneuronal N-acetylaspartate supplies acetyl groups for myelin lipid synthesis: evidence for myelin-associated aspartoacylase. *Journal of Neurochemistry*, n. 78, p. 736-45, 2001.
- CLARK, J. F.; DOEPKE, A.; FILOSA, J. A.; WARDLE, R. W.; LU, A.; MEEKER, T. J.; PYNE-GEITHMAN, G. J. N-Acetylaspartate as a reservoir for glutamate. *Medical Hypotheses*, v. 67, p. 506-12, 2006.

- COMI, G.; FILIPPI, M.; WOLINSKY, J.S. European/Canadian Multicenter, Double- Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging–Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neuro*, v.1, n.49, p.290–7, 2001.
- COMPSTON, A.; COLES, A. Multiple sclerosis. *Lancet*, v. 372, p. 1502–17, 2008.
- COOK, S. I.; SELLIN, J.H. Review article: short chain fatty acids in health and disease. Blackwell Science Ltd, *Aliment Pharmacol Ther*, v.12, p.499-507, 1998.
- COSTA, R. M. O álcool e seus efeitos no Sistema Nervoso. 2003, 17f. Monografia (Licenciatura em Ciências Biológicas) - Centro Universitário de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília, 2003.
- CURI, R.; LAGRANHA, C. J.; JUNIOR, J.R.G; CURI, T. C. P.; JUNIOR, A. H. L.; PELLEGRINOTTI, I. L.; PROCOPIO, J. Ciclo de Krebs como fator limitante na utilização de ácidos graxos durante o exercício aeróbico. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.45, p.135-43, 2003.
- CURI, R.; POMPEIA, C.; MYASAKA, C. K.; PROCOPIO, J. Entendendo a gordura. São Paulo: Manole, 2001. 580p.
- DAIKHIN, Y.; YUDKOFF, M. Compartmentation of Brain Glutamate Metabolism in Neurons and Glia. *American Society for Nutritional Sciences*, v.130, p.1026-31, 2000.
- DES ROSIER, C.; DAVID, F.; GARNEAU, M.; BRUNENGRABER, H. Nonhomogeneous labeling of liver mitochondrial acetyl-CoA. *Journal Biol Chem*, v.266, p.1574–78, 1991.
- DEUTSCH, J.; RAPOPORT, S. I.; ROSENBERGER, T. A. Coenzyme A and short-chain acyl-CoA species in control and ischemic rat brain. *Neurochem Res*, v.27, p.1577–82, 2002.
- FORLENZA, O. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev. Psiq. Clín*, v.32, n.3, p137-48, 2005.
- FREITAS, K.V. Avaliação da administração aguda de ácido N-acetilaspártico sobre o dano ao dna em ratos. 2012, 41f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)- Faculdade de Farmácia, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2012.
- FROST, G.; SLEETH, M. L.; SAHURI-ARISOYLU, M.; LIZARBE, B.; CERDAN, S.; BRODY, L.; ANASTASOVSKA, J.; GHOURAB, S.; HANKIR, M.; ZHANG, S.; CARLING, D.; SWANN, J. R.; GIBSON, G.; VIARDOT, A.; MORRISON, D.; THOMAS, E. L.; BELL, J. D. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature communications*, Macmillan Publishers Limited, v.5, p. 1-11, 2014.
- FUJINO, T.; KONDO J.; ISHIKAWA, M.; MORIKAWA, K.; YAMAMOTO, T. T. Acetyl-CoA synthetase 2, a mitochondrial matrix enzyme involved in the oxidation of acetate. *J. Biol. Chem*, v. 276, p.11420–26, 2001.
- FUKAO, T.; LOPASCHUK, G. D.; MITCHELL, G. A. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostag Leukot Essent Fatty Acids*, v. 70, p.243–25, 2004.
- GALDIERI, L.; VANCURA, A. Acetyl-CoA Carboxylase Regulates Global Histone Acetylation. *The journal of biological chemistry*, v. 287, n. 28, p. 23865–23876, 2012.

GIBSON, C.; MURPHY, A.; MURPHY, S. Stroke outcome in the ketogenic state – a systematic review of the animal data. *Journal of Neurochemistry*, v.123, n.2, p.52-7, 2012.

GOODMAN, L. S. GILMAN, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10ª Ed, 2003, 1647p.

HARRY, G.J.; KRAFT, A.D. Neuroinflammation and microglia: considerations and approaches for neurotoxicity assessment. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*, v.4, n.10, p.1265-77, 2008.

HASSEL, B.; SONNEWALD, U.; FONNUM, F. Glial-Neuronal Interactions as Studied by Cerebral Metabolism of [2- ¹³C] Acetate and [1- ¹³C] Glucose : An Ex Vivo ¹³C NMR Spectroscopic Study. *Journal of Neurochemistry*, v.64, p.2773-82, 1995.

HEREDIA, A, et al. *In Fibra Alimentaria*. Madrid: Biblioteca de Ciências, 2002. 117p.

HILL, WYSE, ANDERSON. *Fisiologia Animal*. 2ªed, Artmed, 2012. p 169.

HOSIOS, A. M.; HEIDEN M. G. V. Acetate metabolism in cancer cells. *Cancer & Metabolism*. v.2, n.27, 2014.

JUNIOR, A.; PINHO, R. Efeitos do exercício físico sobre o estado redox cerebral. *Rev Bras Med Esporte*, v. 13, n.5, p.355-60, 2007.

KARAKI, S. I.; MITSUI, R.; HAYASHI, H.; KATO, I.; SUGIYA, H.; IWANAGA, T. FURNESS, J. B.; KUWAHARA, A. Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine. *Cell Tissue Res*, v.324, p.353-60, 2006.

KARRA, E.; BATTERHAM, R.L. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, V.316, P.120–8, 2010.

KHAN, O.; SHEN, Y.; CAON, C.; BAO, F.; CHING, W.; REZNAR, M.; BUCCHEISTER, A.; HU, J.; LATIF, Z.; TSELIS, A.; LISAK, R. Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. v.11, p.646-51, 2005.

KIMURA, I.; INOUE, D.; MAEDA, T.; HARA, T.; ICHIMURA, A.; MIYAUCHI, S.; KOBAYASHI, M.; HIRASAWA, A.; TSUJIMOTO, G. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *PNAS*, v.108, n.19, p.830-5, 2011.

KLES, K. A.; CHANG, E. B. Short-Chain Fatty Acids Impact on Intestinal Adaptation, Inflammation, Carcinoma, and Failure. *The American Gastroenterological Association*, v. 130, p. 100-5, 2006.

KLUG, W. S.; CUMMINGS, M. R. *Conceitos de Genética*. 9ª Ed, Artmed, 2010, 896p.

LAJTHA, A.; GIBSON, G. E.; DIENEL, G. A. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Brain Energetics. Interaction of Molecular and Cellular Processes*. Springer Science & Business Media, Vol.7, 2007, 924p.

LE POUL, E.; LOISON, C.; STRUYF, S.; SPRINGAEL, J. Y.; LANNOY, V.; DECOBECQ, M. E.; BREZILLON, S.; DUPRIEZ, V.; VASSART, G.; DAMME, J. V.; PARMENTIER, M.; DETHEUX, M. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cells activation. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc. 2003.

LICINIO, J.; WONG, M.L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection *Molecular Psychiatry*, v.4, p.317–27, 1999.

LIMA, S. R.; GOMES, K. B. Esclerose lateral amiotrófica e o tratamento com células tronco. *Rev Bras Clin Med*, v.8, n.6, p.531-7, 2010.

LIN, A.; ZHANG, W.; GAO, X.; WATTS, L. Caloric restriction increases ketone bodies metabolism and preserves blood flow in aging brain. *Neurobiology of Aging*, v.36, p.2296- 303, 2015.

MADHAVARAO, C.; ARUN, P.; MOFFETT, J.; SZUCS, S.; SURENDRAN, S.; MATALON, R.; GARBERN, J.; HRISTOVA, D.; JOHNSON, A.; JIANG, W.; NAMBOODIRI, M. A. A. Defective N-acetylaspartate catabolism reduces brain acetate levels and myelin lipid synthesis in Canavan's disease. *PNAS*, v.102, n.14, p.5221-6, 2005.

MAIER, H.; WANG-ECKHARDT, L.; HARTMANN, D.; GIESELMANN, V.; ECKHARDT, M. N-Acetylaspartate Synthase Deficiency Corrects the Myelin Phenotype in a Canavan Disease Mouse Model But Does Not Affect Survival Time. *The Journal of Neuroscience*, v.35, n.43, p. 14501-16, 2015.

MATHEW, R.; ARUN, P.; MADHAVARAO, C.N.; MOFFET, J.R.; NAMBOODIRI, M. A. A. Progress toward Acetate Supplementation Therapy for Canavan Disease: Glyceryl Triacetate Administration Increases Acetate, but Not N-Acetylaspartate, Levels in Brain. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, v.315, n.1, p.297-303, 2005.

MATHEWS, G.; DIAMOND, J. Neuronal Glutamate Uptake Contributes to GABA Synthesis and Inhibitory Synaptic Strength. *The Journal of Neuroscience*, v.26, n.6, p.2040-48, 2003.

MATSUKI, T.; PÉDRON, T.; REGNAULT, B.; MULET, C.; HARA, T.; SANSONETTI, P. Epithelial Cell Proliferation Arrest Induced by Lactate and Acetate from *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium breve*. *Plos one*, v.8, n.4, p.1-8, 2013.

MCGARRY, J.D.; FOSTER, D.W. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem*, v.49, p.395–420, 1980.

MCGEER, P.L.; MCGEER, E.G. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev*. v.21, p. 195–218, 1995.

MEHTA, V.; NAMBOODIRI, M. A. A. N-Acetylaspartate as an acetyl source in the nervous system. *Molecular Brain Research*, v.31, p.151-7, 1995.

MELØ, T.; NEHLIG, A.; SONNEWALD, U.2005. Neuronal–glial interactions in rats fed a ketogenic diet. *Neurochemistry International*, v.48, p.498- 507, 2005.

- MIRALLES, V. J.; MARTÍNEZ-LÓPEZ, I.; ZARAGOZÁ, R.; BORRÁS, E.; GARCÍA, C.; PALLARDÓ, F. V.; VIÑA, J. R. Na⁺ dependent glutamate transporters (EAAT1, EAAT2, and EAAT3) in primary astrocyte cultures: effect of oxidative stress. *Brain Research*, v.922, p. 21-29, 2001.
- MOFFET, J.; ARUN, P.; ARIYANNUR, P.; NAMBOODIRI, M.A.A. N-Acetylaspartate reductions in brain injury: impact on post-injury neuroenergetics, lipid synthesis, and protein acetylation. *Frontiers in Neuroenergetics*, v.5, n.11, p. 1-19, 2013.
- MORAES, A. C. F.; SILVA, I. T.; ALMEIDA-PITITTO, B.; FERREIRA, S. R. G. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.58, n.4, p. 317-27, 2014.
- MORKEN, T. S.; BREKKE, E.; HÅBERG, A.; WIDERØE, M.; BRUBAKK, A. M.; SONNEWALD, U. Altered Astrocyte–Neuronal Interactions After Hypoxia-Ischemia in the Neonatal Brain in Female and Male Rats. *American Heart Association, Inc, Stroke*, v. 45, p. 2777- 85, 2014.
- MORKEN, T. S.; BREKKE, E.; HÅBERG, A.; WIDERØE, M.; BRUBAKK, A. M.; SONNEWALD, U. Neuron–Astrocyte Interactions, Pyruvate Carboxylation and the Pentose Phosphate Pathway in the Neonatal Rat Brain. *Springer Science, Business Media New York, Neurochem Res*, 2013.
- MORRIS, A. A. Cerebral ketone body metabolism. *J. Inherit. Metab. Dis*, v.28, p.109- 21, 2005.
- NEBELING, L.; LERNER, E. Implementing a ketogenic diet based on medium-chain triglyceride oil in pediatric patients with cancer. *Journal of The American Dietetic Association*, v.95, p.693-7, 1995.
- NELSON, D.L.; COX, M.M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 8ª Ed, Artmed, 2022, 1248P.
- NETO, F. D.; CALLEGARO, D.; TOSTA, E. D.; SILVA, H.A.; FERRAZ, M. E.; LIMA, J. M. B.; OLIVEIRA, A. S. B. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil 1998 national survey. *Arq Neuropsiquiatr*; v.58, p.607-15, 2000.
- NYLEN, K.; VELAZQUEZ, J. L.; SAYED, V.; GIBSON, K. M.; BURNHAM W. M.; SNEAD, O.C. The effects of a ketogenic diet on ATP concentrations and the number of hippocampal mitochondria in *Aldh5a1*(-/-). *Biochim Biophys Acta*. v.1790, n.3, p. 208–12, 2009.
- OLIVEIRA, D.M. Efeito do ácido graxo na cadeia curta, acetato, nas células da micróglia ativadas por lipopolissacáride (LPS). Tese (Doutorado em Imunologia). São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2015.
- OLIVEIRA, M. A. L.; LAGO, C. L.; TAVARES, M. F. M. Análise de ácidos graxos por eletroforese capilar utilizando detecção condutométrica sem contato. *Quim Nova*, v.26, n.6, p.821-4, 2003.
- OLIVEIRA, V. A. Ácidos graxos de cadeia curta, produtos do metabolismo da microbiota intestinal, protegem da lesão renal aguda. 2014. Tese (Doutorado em Imunologia) São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2014.
- OLIVEIRA, V. A.; AMANO, M. T.; COSTA, M. C.; CASTOLDI, A.; FELIZARDO, R. J. F.; ALMEIDA, D. C.; BASSI, E. J.; VIEIRA, P. M. M.; HIYANE, M. I.; RODAS, A. C. D.; PERON, J. P. S.; AGUIAR, C. F.; REIS, M. A.; RIBEIRO, W. R.; VALDUGA, C. J.; CURI, R.; VINOLO, M. A. R.; FERREIRA, C. M.; CÂMARA, N. O. S. Gut Bacteria Products Prevent AKI Induced by Ischemia-Reperfusion. *J Am Soc Nephrol*, v. 26, p.1877- 88, 2015.

ORTIZ, M. J. Metabolismo del aspartato en cultivos primarios de astrocitos en condiciones perinatales. 2009, 100f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biologia)-Faculdade de Ciências, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, 2009.

OTTO, C.; KAEMMERER, U.; ILLERT, B.; MUEHLING, B.; PFETZER, N.; WITTIG, R.; VOELKER, H. U.; THIEDE, A.; COY, J. F. Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *BMC Cancer*, v.8, p. 1-12, 2008.

PARDO, B.; RODRIGUES, T.; CONTRERAS, L.; GARZÓN, M.; LLORENTE-FOLCH, I.; KOBAYASHI, K.; SAHEKI, T.; CERDAN, S.; SATRÚSTEGUI, J. Brain glutamine synthesis requires neuronal-born aspartate as amino donor for glial glutamate formation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, v.31, p.90-101, 2011.

PATEL, A.B; GRAAF, R. A; ROTHMAN, D. R.; BEHAR, K. L.; MASON, G. F. Evaluation of cerebral acetate transport and metabolic rates in the rat brain in vivo using ^1H - ^{13}C -NMR. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, v. 30, p. 1200-13, 2010.

QIN, L.; CREWS, F. Focal Thalamic Degeneration from Ethanol and Thiamine Deficiency is Associated with Neuroimmune Gene Induction, Microglial Activation, and Lack of Monocarboxylic Acid Transporters. *Alcohol Clin Exp Res*, v.38, n.3, p.657-71, 2014.

REISENAUER, C.; BHATT, D.; MITTENESS, D.; SLANCZKA, E.; GIENGER, H.; WATT, J.; ROSENBERGER, T. Acetate supplementation attenuates lipopolysaccharide-induced Neuroinflammation. *J Neurochem*, v.117, n.2, p.264-74, 2011.

REGER, M.; HENDERSON, S.; HALE, C.; CHOLERTON, B.; BAKER, L.; WATSON, G.; HYDE, K.; CHAPMAN, D.; CRAFT, S. Effects of b-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiology of Aging*, v.25, p.311-4, 2004.

RICHARDS, R. H.; VREMAN, H. J.; ZAGER, P.; FELDMAN, C.; BLASCHKE, T.; WEINER, M. W. Acetate Metabolism in Normal Human Subjects. *American Journal of Kidney Diseases*, v.2, n.1, p.47-57, 1982.

RODWELL, V. W.; BENDER, D. A.; BOTHAM, K. M.; KENNELLY, P. J.; WEIL, P. A. *Bioquímica Ilustrada de Harper*. 30^a Ed. Artmed, 2017, p 237.

SAKAKIBARA, I.; FUJINO, T.; ISHII, M.; TANAKA, T.; SHIMOSAWA, T.; MIURA, S.; ZHANG, W.; TOKUTAKE, Y.; YAMAMOTO, J.; AWANO, M.; IWASAKI, S.; MOTOIKE, T.; OKAMURA, M.; INAGAKI, T.; KITA, K.; EZAKI, O.; NAITO, M.; KUWAKI, T.; CHOHNAN, S.; YAMAMOTO, T. T.; HAMMER, R. E.; KODAMA, T.; YANAGISAWA, M.; SAKAI, J. Fasting-Induced Hypothermia and Reduced Energy Production in Mice Lacking Acetyl-CoA Synthetase 2. *Cell Metabolism*, v.9, p.191-202, 2009.

SALWAY, J. G. Metabolismo passo a passo. Artmed, 2009, 134p.

SCHWARTZ, R. M.; BOYES, S.; AYNLEY-GREN, A. Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v.31, p.152-160, 1989.

SCHAWARTZKROIN, P. A. Mechanisms underlying the anti-epileptic efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Research*, v.7, p.171-80, 1999.

SCHELP, A. O.; BURINI, R. C. Controle do fornecimento e da utilização de substratos energéticos no encéfalo. *Arq Neuropsiquiatr*, v.53, p.690-7, 1995.

SCHUG, Z. T.; VOORDE, J. V.; GOTTLIEB, E. The metabolic fate of acetate in cancer. Macmillan Publishers Limited, part of Springer Natur, v.16,p 708-17, 2016.

SERRES, S.; RAFFARD, G.; FRANCONI, J.; MERLE, M. Close coupling between astrocytic and neuronal metabolisms to fulfill anaplerotic and energy needs in the rat brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. v.28, p.712-24, 2008.

SHAAFI, S.; NAJMI, S.; ALIASGHARPOUR, H.; MAHAMOUD, J.; ETEMAD, S. S.; FARHOUD, M.; BANIASADI, N. The efficacy of the ketogenic diet on motor functions in Parkinson's Disease: A rat model. *Iran J Neurol*, v.15, n.2, p. 63-9, 2016.

SILVA, J. Deficiência das enzimas do ciclo de Krebs. 2016, 46f. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

SILVA, Penildon. *Farmacologia*. São Paulo: Manole, 1997. Cap. 39.

SINGHAL, N.; HUANG, H.; LI, S.; CLEMENTS, R.; GADD, J.; DANIELS, A.; KOOIJMAN, E.; BANNERMAN, P.; BURNS, T.; GUO, F.; PLEASURE, D.; FREEMAN, E.; SHRIVER, L.; MCDONOUGH, J. The neuronal metabolite NAA regulates histone H3 methylation in oligodendrocytes and myelin lipid composition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016.

SMITH, D.; BHATT, D. P.; GEIGER, J. D.; ROSENBERGER, T.A. Acetate supplementation modulates brain adenosine metabolizing enzymes and adenosine A2A receptor levels in rats subjected to neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, v.11, n.99, p. 1-10, 2014.

SOLIMAN, M.; ROSENBERGER, T. Acetate supplementation increases brain histone acetylation and inhibits histone deacetylase activity and expression. Springer Science, Business Media, LLC. *Mol Cell Biochem*, v. 352, p.173-180, 2011.

SOLIMAN, M.L; MARK D SMITH, M.; HEIDI M HOUDEK, H.; AND THAD A ROSENBERGER, T. Acetate supplementation modulates brain histone acetylation and decreases interleukin-1 α expression in a rat model of neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, v.9, n.51, p.1-14, 2012.

STAFSTROM, C. E.; RHO, J. M. The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Frontiers in Pharmacology*, v.3, n.59, p.1-8, 2012.

STREIT, W.J.; MRAK, R.E.; GRIFFIN, W. S. T. Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. *Journal of Neuroinflammation*, v.1, n.14, p.1-4, 2004.

TAKAHASHI, H.; MCCAFFERY, J. M.; IRIZARRY, R. A.; BOEKE, J. D. Nucleocytosolic Acetyl-Coenzyme A Synthetase Is Required for Histone Acetylation and Global Transcription. *Molecular Cell*, v. 23, p. 2017-17, 2006.

TANG, Y.; CHEN. Y.; JIANG, H.; NIE, D. Short-chain fatty acids induced autophagy serves as an adaptive strategy for retarding mitochondria-mediated apoptotic cell death. *Cell Death and Differentiation*, v. 18, p. 602-18, 2011.

- TAZOE, H.; OTOMO, Y.; KAJI, I.; TANAKA, R.; KARAKI, S. I.; KUWAHARA, A. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *Journal of Physiology and Pharmacology*, v.59, n.2, p.251-62, 2008.
- TERASAKI, T. Studies on the mechanism of drug distribution in tissues. *Yakugaku Zasshi*, v.112, p.887-905, 1992.
- TOULMOND, S.; VIGE, X.; FAGE, D.; BENAVIDES, J. Local infusion of interleukin-6 attenuates the neurotoxic effects of NMDA on rat striatal cholinergic neurons. *Neuroscience Letters*, v.144, p. 49-52, 1992.
- TUIN, A.; VLAG, A. H. V.; LOENEN-WEEMAES, A.M.A. MEIJER, D. K. F. POELTRA, K. On the role and fate of LPS-dephosphorylating activity in the rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, v.290, p.377-85, 2006.
- TUMANOV, S.; BULUSU, V.; KAMPHORST, J. J. Analysis of Fatty Acid Metabolism Using Stable Isotope Tracers and Mass Spectrometry. *Methods in enzymology*, v.561, p. 197-217. 2015.
- VANITALLIE, T.B.; NONAS, C.; DI ROCCO, A.; BOYAR, K.; HYAMS, K.; HEYMSFIELD, S.B. Treatment of Parkinson disease with diet-induce hyperketonemia: A feasibility study. *Neurology*, v.64, p.728-30, 2005. AUWERA
- VASCONCELOS, M.; AZEVEDO, P.; ESTEVES, L.; BRITO, A.; OLIVARES, M. C.; HERDY, G. Dieta cetogênica para epilepsia intratável em crianças e adolescentes: relato de seis casos. *Rev Assoc Med Bras*, v.50, n.4, p.380-5, 2004.
- VENKATESH, S.; WORKMAN, J. R. Histone exchange, chromatin structure and the regulation of transcription. *Molecular Cell Biology*, v.16, p. 178-89, 2015.
- VINOLO, M. A. R. Efeito dos ácidos graxos de cadeias curtas sobre neutrófilos. 2010, 165 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
- VIZUETE, A. F. K. Efeito da dieta cetogênica com diferentes composições de ácidos graxos poliinsaturados no metabolismo periférico e neuroglial de ratos wistar. 2012, 78p. Dissertação (Mestrado em Bioquímica)- Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.
- WANIEWSKI, R.; MARTIN, D. Preferential Utilization of Acetate by Astrocytes Is Attributable to Transport. *The Journal of Neuroscience*, v.18, n.14, p.5225-33, 1998.
- YOSHIMOTO, M.; WAKI, A.; YONEKURA, Y.; SADATO, N.; MURATA, T.; OMATA, N.; TAKAHASHI, N.; WELCH, M. J.; FUJIBAYASHI, Y. Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: Acetate metabolism in tumor cells. Elsevier Science Inc, v.28, p.117-22, 2001.
- YUDKOFF, M.; DAIKHIN, Y.; MELØ, T.; NISSIM, I.; SONNEWALD, U.; NISSIM, I. The Ketogenic Diet and Brain Metabolism of Amino Acids: Relationship to the Anticonvulsant Effect. *Annual Reviews*. v. 27, p.415-30, 2007.
- YUDKOFF, M.; DAIKHIN, Y.; NISSIM, I.; HORYN, O.; LAZAROW, A.; LUHOVYY, B.; WEHRLI, S.; NISSIM, I. Response of brain amino acid metabolism to ketosis. *Neurochemistry International*, v.47, p.119-28, 2005.



YUDKOFF, M.; DAIKHIN, Y.; NISSIM, I.; LAZAROW, A.; NISSIM, I. Ketogenic diet, brain glutamate metabolism and seizure control. Prostaglandins Leukotrienes Essencial Fatty Acids, v.70, p.277-85, 2004.

ZHAO, Z.; LANGE, D.; VO OTTO USTIANIOUK, A.; MACGROGAN1, D.; HO, L.; SUH, J.; HUMALA, N.; THIYAGARAJAN, M.; WANG, J.; PASINETTI, G.. A ketogenic diet as a potential novel therapeutic intervention in amyotrophic lateral sclerosis. BMC Neuroscience, v.7, p.1-10, 2006.