REVISTA DIGITAL ACADÊMICO MUNDO

ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE RESTRIÇÃO DE CARBOIDRATOS E O TRATAMENTO DE GLIOBLASTOMA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CARBOHYDRATE RESTRICTION AND THE TREATMENT OF GLIOBLASTOMA: A LITERATURE REVIEW

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA RESTRICCIÓN DE CARBOHIDRATOS Y EL TRATAMIENTO DEL GLIOBLASTOMA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

10.56238/ramv19n14-011

Leandro Medeiros
Pós-graduando em Preceptoria Médica
Instituição: Faculdade Moinhos de Vento

Cláudia Beatriz Nedel Mendes de Aguiar
Pós-doutorado
Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
E-mail: claudianedel@gmail.com
Lattes: https://lattes.cnpq.br/8027552070561309

RESUMO
5 anos de 5%. Por ser um diagnóstico de difícil tratamento, motiva diversas linhas de pesquisa para otimizar o tratamento padrão atualmente proposto que consiste em quimiorradiação e ressecção cirúrgica, quando há esta possibilidade. A redução da utilização do ciclo do ácido cítrico e da fosforilação oxidativa mitocondrial para a produção de energia em células cancerosas que utilizam prioritariamente a glicólise anaeróbica, mesmo na presença de oxigênio, caracteriza o efeito Warburg, que fundamenta a utilização de dietas com restrição na ingestão de carboidratos geradoras de cetose para diminuir o aporte energético e consequentemente retardar a progressão tumoral, uma vez que as células sadias são capazes de receber aporte energético com maior eficiência de ácidos graxos. Relacionaram-se as conclusões de 21 artigos selecionados em bases de dados (PubMed e LILACS) relacionados a dietas com diminuição da ingestão de carboidratos e o tratamento de glioblastoma, assim como busca analisar as variáveis secundárias presentes nos estudos clínicos. Dessa maneira, compreende-se a complexidade de execução das pesquisas acerca do tema exposto e propõe-se a necessidade de estudos, sobretudo clínicos, mais robustos que permitam uma meta-análise do tema para definir condutas terapêuticas que possam incluir ou descartar a implementação de dietas com restrição de carboidratos no tratamento de glioblastoma.

Palavras-chave: Glioblastoma. Dieta Cetogênica. Dieta Atkins. Efeito Warburg. Restrição de Carboidratos.

ABSTRACT
5 years of 5%. Because it is a difficult diagnosis to treat, it motivates several lines of research to optimize the currently proposed standard treatment, which consists of chemoradiation and surgical resection, when possible. The reduced use of the citric acid cycle and mitochondrial oxidative

phosphorylation for energy production in cancer cells that primarily use anaerobic glycolysis, even in the presence of oxygen, characterizes the Warburg effect, which justifies the use of diets with restricted carbohydrate intake that generate ketosis to reduce energy intake and consequently delay tumor progression, since healthy cells are able to receive energy more efficiently from fatty acids. The conclusions of 21 articles selected from databases (PubMed and LILACS) related to diets with reduced carbohydrate intake and the treatment of glioblastoma were correlated, as well as seeking to analyze the secondary variables present in clinical studies. Thus, the complexity of conducting research on this topic becomes clear, and the need for more robust studies, especially clinical ones, is proposed to allow for a meta-analysis of the subject in order to define therapeutic approaches that may include or rule out the implementation of carbohydrate-restricted diets in the treatment of glioblastoma.

Keywords: Glioblastoma. Ketogenic Diet. Atkins Diet. Warburg Effect. Carbohydrate Restriction.

RESUMEN

5 años de 5%. Debido a su difícil tratamiento, se motivan diversas líneas de investigación para optimizar el tratamiento estándar propuesto, que consiste en quimiorradiación y resección quirúrgica, cuando sea posible. La reducción del uso del ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa mitocondrial para la producción de energía en células cancerosas que utilizan principalmente la glucólisis anaeróbica, incluso en presencia de oxígeno, caracteriza el efecto Warburg, lo que justifica el uso de dietas con ingesta restringida de carbohidratos que generan cetosis para reducir la ingesta energética y, en consecuencia, retrasar la progresión tumoral, ya que las células sanas pueden recibir energía de los ácidos grasos de forma más eficiente. Se correlacionaron las conclusiones de 21 artículos seleccionados de bases de datos (PubMed y LILACS) relacionados con dietas con ingesta reducida de carbohidratos y el tratamiento del glioblastoma, y se buscó analizar las variables secundarias presentes en estudios clínicos. Por lo tanto, se hace evidente la complejidad de la investigación sobre este tema, y se propone la necesidad de estudios más sólidos, especialmente clínicos, que permitan un metaanálisis del tema y definan enfoques terapéuticos que puedan incluir o descartar la implementación de dietas con restricción de carbohidratos en el tratamiento del glioblastoma.

Palabras clave: Glioblastoma. Dieta Cetogénica. Dieta Atkins. Efecto Warburg. Restricción de Carbohidratos.

1 INTRODUÇÃO

1.1 GLIOMAS

Os gliomas são classificados em diferentes tipos de tumores, de acordo com suas linhagens gliais, incluindo astrocitomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas mistos, ependimomas e vários tipos menos comuns de tumores glioneuronais[1]. Os tumores cerebrais astrocíticos são tumores primários do SNC derivados dos astrócitos. Os astrócitos fornecem suporte estrutural e metabólico aos neurônios, regulam as concentrações de íons no espaço extracelular, modulam as transmissões sinápticas, liberam neurotransmissores, compõem a barreira hematoencefálica, entre outras funções[2].

A OMS gradua os tumores astrocíticos em 4 classes, de acordo com o grau de agressividade (Tabela 1), sendo que os astrocitomas de baixo grau (I e II) tendem a estar presentes em pacientes mais jovens e a ter um prognóstico melhor. Os astrocitomas de alto grau (III e IV) tipicamente se manifestam em pacientes mais velhos e o prognóstico é pior[2]. O glioblastoma multiforme (GBM) é considerado grau IV, uma vez que apresenta alta agressividade, com uma taxa de sobrevida média de 15 meses[3] e taxa de sobrevida após 5 anos de 5%[4].

Tabela 1: Classificação dos subtipos de gliomas de acordo com suas características histológicas feita pela Organização Mundial da Saúde

Grau	**Histologia tumoral**	**Subtipo de acordo com a histologia**
I	Benigno, bem definido	Astrocitoma pilocítico
II	Infiltração difusa e alta proliferação	Astrocitoma difuso, Oligodendroglioma, Oligoastrocitoma
III	Muito infiltrativo e com muita proliferação	Astrocitoma anaplásico, Oligoastrocitoma anaplásico, Oligodendroglioma anaplásico
IV	Muito infiltrativo, proliferação celular e vascular elevada, necrose, hemorragia	Glioblastoma multiforme

Fonte: adaptado de JONES & HOLLAND, 2011.

Macroscopicamente, o GBM denota uma massa expansiva mal delimitada na substância branca de um hemisfério cerebral com necrose central, que pode atingir a maior parte do tumor. Cistos e hemorragias podem estar presentes, assim como edema peritumoral e desvio da linha média, com hérnias. Em alguns casos o tumor infiltra o corpo caloso, passando ao hemisfério contralateral formando um padrão chamado "tumor em asa de borboleta". Histopatologicamente, o GBM apresenta

atipias celulares exibindo células de diferentes tamanhos e graus de variação. Algumas células apresentam 2 prolongamentos bipolares, lembrando os glioblastos - células embrionárias do tubo neural que dão nome ao tumor. Os astrocitomas de grau IV também apresentam proliferação vascular, com um acréscimo no número de capilares, tanto no tumor como no tecido nervoso adjacente. Esses capilares lembram os glomérulos renais, sendo por isto denominados pseudo-glomérulos. As células endoteliais dos pseudo-glomérulos são numerosas e com núcleos tumefeitos, o que geralmente leva à trombose e consequente necrose coagulativa. Há, ainda, uma alta atividade mitótica e capacidade infiltrativa das células tumorais que gera a característica mal delimitada do GBM[5].

A fisiopatologia dos GBMs, assim como de outros tumores cerebrais, está relacionada com uma desordem metabólica das células tumorais, de modo que as células cancerosas, a fim de manterem um alto ritmo mitótico, reduzem a utilização do ciclo do ácido cítrico e da fosforilação oxidativa mitocondrial para a produção de energia e, em vez disso, utilizam prioritariamente a glicólise anaeróbica, mesmo na presença de oxigênio. Essa mudança no padrão de obtenção de energia celular aumenta o consumo de glicose das células tumorais e é denominada "Efeito Warburg", descrita em 1927 pelo cientista alemão Otto Warburg[6].

Diante do efeito Warburg e das características fisiopatológicas do GBM, muitos pesquisadores questionam alternativas que possam auxiliar no tratamento do GBM, uma vez que as medidas terapêuticas atuais não proporcionam cura ou uma sobrevida considerável na grande maioria dos casos. Um dos caminhos atuais está pautado no fato de que os GBMs utilizam glicose em uma intensidade muito maior do que o córtex normal e em estados de privação prolongada de glicose as células cerebrais normais metabolizam corpos cetônicos derivados de ácidos graxos para obter energia em vez de glicose, enquanto as células tumorais são pouco capazes de fazer isso, fazendo com que dependam da glicose e da glicólise para sobreviver. A via de obtenção energética dos gliomas possui um rendimento muito menor ao das células eutróficas, levando a uma necessidade muito maior de glicose[7]. Isso torna as células tumorais vulneráveis a terapias de restrição de glicose[8].

1.2 RESTRIÇÃO DE CARBOIDRATOS E CETOSE

Quando os carboidratos são eliminados da dieta, em jejum ou baixa ingestão de carboidratos, a energia pode ser obtida a partir da oxidação de ácidos graxos que ocorre dentro do fígado. Este processo gera os corpos cetônicos (acetoacetato, o hidroxibutirato e a acetona) que são transportados até os tecidos onde são convertidos em acetil-coenzima A que serve de substrato no ciclo do ácido cítrico[9]. Ao estado de utilização dessa via alternativa de obtenção de energia celular, nomeia-se cetose ou estado cetônico, de maneira que corpos cetônicos são uma fonte de energia alternativa para as células do córtex, enquanto as células tumorais, por disfunções provenientes de suas mutações, possuem mitocôndrias inaptas para esse processo e geram muitas espécies reativas durante o processo

levando à apoptose[10].

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Relacionar diferentes conclusões acerca das dietas com diminuição da ingesta de carboidratos, além da DC proposta como clássica, como alternativas ao tratamento complementar dos pacientes com GBM diagnosticado, assim como também busca a percepção das conclusões acerca da aplicabilidade da DC e suas variações com efetividade no estado de cetose, com variáveis como palatabilidade, tolerância e manutenção das dietas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar as principais dificuldades de execução dos estudos clínicos realizados até o momento (agosto/2022);
- Sedimentar as conclusões já existentes e comparar essas conclusões com o que há de pesquisas no assunto em outras instituições de ensino após a publicação do artigo do Laboratório de Biologia Celular de Gliomas do Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética, tendo em vista a valorização da ciência local;
- Utilizar plataformas de conhecimento médico-científico para assinalar conclusões de temas estudados em diferentes cenários de estudos pré-clínicos, clínicos e de revisão.

3 METODOLOGIA DO TRABALHO

Foi realizada uma pesquisa de 21 artigos selecionados a partir da busca relacionada dos termos "Diet, Ketogenic" e suas variações sugeridas pelo Medical Subject Headings (MeSH); assim como das palavras chave "Glioblastomas", "Astrocytoma, Grade IV", "Glioblastoma Multiforme", "Giant Cell Glioblastomas" e suas variações; além dos termos "Diet, High Protein Low Carbohydrate", "Low-Carbohydrate", "Atkins Diet", "High-Protein Carbohydrate -Restricted Diets" e suas variações nas bases de dados do PubMed e LILACS.

Foram considerados como critérios de inclusão o ano de publicação após 2014, idioma de escrita inglês e português. Foram considerados critérios de exclusão: indisponibilidade do artigo completo nas plataformas de disposição online de conhecimento científico e estudos de relato de caso único pelo seu baixo impacto em escala de evidência e conclusões redundantes aos estudos de revisão sistemática e de ensaios laboratoriais.

Após busca em plataformas de conhecimento e leitura dos resumos dos trabalhos listados inicialmente, a pesquisa prosseguiu com leitura integral de cada artigo selecionado e correlação de seus resultados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Os estudos pré-clínicos traçam um caminho para a utilização de dietas com restrição de carboidratos, tanto a dieta cetogênica com diferentes proporções [11,12,13,14] quanto a dieta supplemented high-fat low-carbohydrate (sHFLC)[15], no tratamento adjunto às medidas já implementadas (radioquimioterapia). Por mais que os estudos avaliem por vezes a mesma dieta, como no caso da dieta cetogênica, concluem diferentes variáveis, uma vez que um estudo apontou para efeitos potencializadores imunológicos, sobretudo de células Th1 e NK[11], no controle tumoral enquanto outro estudo apontou para sinergia aos quimioterápicos na interrupção da migração tumoral[12]. Houve, ainda, correlação histoanatômica do efeito da DC, de modo que os astrócitos foram apontados como principal alvo celular da DC com maior participação sináptica na região do corpo estriado[13]. A interação da DC com Bevacizumab também se mostrou benéfica para o prolongamento da sobrevida[14]. Sendo assim, a DC clássica foi promissora em 4 estudos pré-clínicos, cada qual elencando uma característica particularmente benéfica da associação ao tratamento padrão.

Outras dietas estão sendo estudadas para servir de tratamento coadjuvante ao já aplicado clinicamente, como a sHLFC. Basicamente, a teoria dessa dieta parte igualmente do efeito de Warburg e estado de cetose, porém sua sugestão se deve ao fato desta dieta ser mais completa nutricionalmente, mais flexível e palatável, pela implementação de proteínas e suplementação com triglicerídeos de cadeia média[15]. Seguindo a lógica hipoglicemiante, o estudo ainda compara os efeitos da metformina - uma droga que age na redução da produção da glicose hepática através da inibição da gliconeogênese e glicogenólise, aumentando a sensibilidade tecidual à insulina e retardando a absorção intestinal da glicose[16], quando associados ou não com a DC e sHLFC, de maneira que não houve efeito sinérgico entre as medidas[15].

Entretanto, não há consenso entre os estudos pré-clínicos acerca da sinergia das dietas com restrição de carboidratos, uma vez que 2 estudos encontraram mecanismos adaptativos do GBM à diminuição da disponibilidade de glicose[17,18]. Um deles avaliou a utilização de ácidos graxos como substrato energético em modelos tumorais 9L e RG2 e encontrou valores próximos ao do cérebro humano de metabolismo oxidativo feito pelos tumores in vivo, demonstrando que os tumores possuem uma certa flexibilidade tumoral capaz de manter seu ritmo mitótico. Os autores comentam a diferença no tempo de inserção das linhagens tumorais nos camundongos, um fator que aproxima este estudo à realidade, uma vez que os pacientes não iniciam a restrição de carboidratos imediatamente ao surgimento do GBM, mas sim após o diagnóstico, com tempo variável que pode levar semanas a meses[17]. O outro estudo que aponta para a ineficácia da DC como terapia adjuvante ao tratamento do GBM denota uma diminuição de sobrevivência tumoral (da linhagem U87, diferente das linhagens tumorais do estudo anterior) sob efeito de um inibidor de oxidação dos ácidos graxos, com

ISSN: 2318-1494

resultados negativos na taxa de sobrevida dos camundongos submetidos à DC irrestrita, indicando a utilização de ácidos graxos para obtenção de energia pelo GBM[18].

4.2 ESTUDOS CLÍNICOS

Os estudos clínicos não parecem tão promissores quanto os estudos pré-clínicos em seu objetivo principal de prolongar a sobrevida dos pacientes, assim como revelam limitações importantes relacionadas à adesão dos pacientes aos estudos até sua conclusão. Os estudos que utilizam DC possuem altas taxas de desistência dos pacientes. Um estudo que envolveu 15 pacientes submetidos a uma DC 3:1 com 10 pacientes concluindo o estudo, gerou conclusões secundárias àquelas propostas inicialmente, uma vez quea taxa de sobrevida foi a mesma encontrada em pacientes que não realizam nenhuma intervenção[19]. Da mesma maneira, outro estudo envolvendo a implementação da DC, inicialmente líquida e após duas semanas sólida com emulsões de triglicerídeos de cadeia média, obteve uma taxa de sobrevida compatível com a expectativa dos pacientes que não se submetem a nenhuma dieta específica[20]. Ainda, outro estudo com a implementação da DC mais clássica seguindo a proporção 4:1, chegou a uma taxa de sobrevida média de 12,8 meses, sem acréscimo na expectativa de sobrevida[21].

Em todos os estudos clínicos citados o número de pacientes que terminam a pesquisa é muito pequeno, sobretudo em um trabalho em que apenas 3 pacientes completaram o estudo[22]. Nesse caso, as conclusões apontam para as percepções relacionadas às desistências dos pacientes, pois todos os 4 artigos [19,20,21,22] qualificam a qualidade de vida como um fator fundamental para os pacientes e sua família. Como destacado pelos ensaios clínicos, o GBM é considerado um atestado de fim da vida e a maioria dos pacientes não está disposta a passar seus últimos dias seguindo uma dieta extremamente restritiva que os isola em seu cotidiano, impossibilitando a socialização em torno de uma refeição. Ademais, a necessidade de cuidadores, parceiros ou acompanhantes é um fator limitante para determinadas pessoas que não possuem condições de possuírem uma companhia para todos os momentos necessários em sua preparação alimentar. Logo, a aplicabilidade de DC é determinada pela condição do estudo ou do paciente em possuir auxílio para a preparação e manutenção da DC, assim como pela palatabilidade oferecida pela dieta. Além disso, muitos pacientes relataram desconfortos intestinais, constipação, sensação de fome, náusea, vômitos e tonturas, por mais que esses sintomas possam ser causados pela quimiorradiação e pela própria condição patológica, não sendo possível afirmar com absoluta certeza que são ou não decorrentes da DC.

Outra dieta demonstrou maior adesão (96,6%) até a conclusão do estudo em 29 pacientes. A dieta Atkins envolve maior participação de proteínas como substrato energético e possui maior palatabilidade relatada pelos pacientes, com potencial gerador de cetose, assim como a DC. Desta maneira, o estudo tenta correlacionar a sobrevida de pacientes com um preditor de sobrevida: O^6

ISSN: 2318-1494

metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT), mas o número de pacientes com análise de sobrevida é pequeno e dificulta a análise por porcentagem. Por isso, essa dieta é apontada como promissora para estudos com um maior número de participantes[23].

4.3 REVISÕES PUBLICADAS

As revisões acompanham a tendência dos estudos clínicos em ajustar a expectativa sobre a DC em um patamar mais baixo em relação aos resultados dos estudos pré-clínicos, assim como sinalizam para caminhos mais flexíveis e aplicáveis para implementação de uma dieta que leve a glicemia do paciente a níveis mais baixos.

Novas variáveis foram adicionadas em relação aos estudos *in vivo*, tanto os fatores psicossociais relacionados aos pacientes seguirem a DC de modo estrito que impacta diretamente na motivação, disciplina e necessidade de orientação rigorosa de algum nutricionista, quanto na interação com corticosteroides utilizados no tratamento para diminuir o edema cerebral e diminuir a sintomatologia dos pacientes com consequente aumento da glicemia e diminuição da eficácia da DC em gerar cetose[24 25].

Por mais que algumas associações sejam positivas nos estudos *in vivo*, sua reprodução não é recomendável clinicamente em humanos, como é o caso da restrição calórica associada à DC com o intuito de potencializar a cetose. Uma vez que a revisão dos estudos pré-clínicos e relatos de casos[25] sugere tal feito como uma possibilidade de contornar o efeito dos corticosteroides que, se retirados, impactam em uma queda significativa da qualidade de vida dos pacientes. Porém, outra revisão, de 2018, afirma que o peso corporal deve ser mantido, pois a perda de peso e desnutrição em pacientes com GBM estão associadas a uma pior resposta às terapias, mais efeitos adversos, complicações, sobrevida média curta e baixa qualidade de vida. Isso sugere um conceito de equilíbrio entre a eficácia em gerar cetose e a viabilidade de implementação das características dietéticas[26].

Uma revisão envolvendo estudos pré-clínicos e clínicos de 2020 traça a mesma tendência já explicitada, pois por mais que a taxa de sobrevida tenha sido percebida em 17 dos 24 estudos pré-clínicos revisados, os 4 estudos clínicos possuem grandes possibilidades de vieses. Desta maneira, cabe analisar o baixo número de pacientes acompanhados, o que dificulta traçar uma porcentagem com reflexo concreto na realidade. Ainda, também, a busca dos pacientes por diversas substâncias e tratamentos alternativos com o intuito de encontrar uma cura, o que cria variáveis não analisadas nos estudos. Assim como a influência da corticoterapia, implementada no tratamento padrão, que pode diminuir a eficácia da DC em gerar cetose. Outrossim, o início da DC costuma ser dias ou semanas após o diagnóstico de GBM em pacientes reais, diferentemente do que é geralmente analisado em estudos pré-clínicos que iniciam a DC em um momento muito próximo da inserção tumoral. Ainda, a garantia de seguimento integral dos pacientes à DC é um fator limitante

importante, uma vez que muitos pacientes relacionam a dieta aos efeitos colaterais sentidos durante o processo de tratamento e desistem do estudo[27].

Duas revisões [28, 29] se dedicam a esclarecer a influência da hiperglicemia como um fator independente de mau prognóstico para a taxa de sobrevida em pacientes com GBM chegando a reduzir pela metade a sobrevida média em pacientes de uma coorte de 367 pacientes[30]. Dessa maneira, não só a DC mas hábitos e dietas com potencial em diminuir a glicemia poderiam ser sugeridos como fatores protetores aos pacientes durante o tratamento, sendo importante uma diminuição da ingestão de carboidratos, visto que a utilização de corticosteroides costuma elevar a glicemia, fato esse que em pacientes que continuam se alimentando com taxas altas de carboidratos pode levar à hiperglicemia recorrente (determinada como fator de risco para menor sobrevida) [28, 29].

De maneira geral, os estudos pré-clínicos determinam medidas mais restritivas e rígidas. Por outro lado, os estudos clínicos demonstram a inaplicabilidade dessas medidas por uma soma de fatores adicionados à complexidade de se estabelecer em humanos os mesmos efeitos gerados *in vivo* e *in vitro*, como, por exemplo, a necessidade de um forte vínculo entre os pesquisadores e pacientes para maximizar a motivação dos pacientes e o apoio doméstico de algum membro familiar ou amigo para ajudar o paciente a superar as dificuldades físicas, cognitivas e psicossociais do GBM. Nesse sentido, uma revisão tentou relacionar diversas intervenções dietéticas já estudadas com intuito de gerar cetose com aproveitamento do efeito Warburg. Assim, diferentemente do que alguns estudos pré-clínicos apontavam para uma DC clássica, rígida com medidas exatas de ácidos graxos de cadeias longas e até mesmo déficit calórico, os estudos clínicos visualizaram mais vantagens em dietas alternativas como as dietas com óleo de triglicerídeo de cadeia média que fornecem mais cetonas por quilocaloria e entram na circulação mais prontamente e a dieta Atkins que é considerada mais flexível, aplicável, palatável e tolerável pelos pacientes com eficácia similar à DC em gerar cetose. Sendo assim, o conceito citado por todas as revisões de equilíbrio entre a eficácia e viabilidade é mais bem contemplado por dietas que não são necessariamente a DC[31].

A busca pela cura do GBM instiga os pacientes a se submeterem a diversos processos com ou sem reconhecimento científico e isso é apontado como um provável gerador de viés nas revisões[27,32], mas também impulsiona a pesquisa de diversas substâncias que poderiam complementar o tratamento padrão, como a penicilamina, vitamina A, vitamina C, selênio, óleo de ácido boswélico e curcumina que possuem estudos acerca de sua utilização terapêutica em casos de GBM. Entretanto, até a publicação do presente trabalho, não houve qualquer estudo que respalde o uso clínico dessas substâncias, de modo que existem estudos em andamento para compreensão de seus mecanismos[31].

4.4 APRENDIZADOS DO ESTUDANTE

Cabe ressaltar, além do melhor entendimento relacionado ao tema revisado para confecção do estudo, a importância do projeto de iniciação científica para o senso crítico e familiaridade com jornais científicos do beneficiário, uma vez que se torna cada vez mais necessária a leitura crítica de estudos em meio a tanta desinformação circulante mascarada de ciência, sobretudo no campo da medicina, que sofre ataques diários de quem não compreende o processo de análise baseada em evidências e continua a perpetuar más práticas, com consequentes danos aos seus pacientes.

5 CONCLUSÕES

A maioria dos estudos apontam para uma interação positiva entre a restrição do consumo de carboidratos com o tratamento padrão estabelecido para GBM, de modo que outras dietas, além da DC, vêm ganhando maior atenção e possuem um futuro promissor quando se pensa em aplicabilidade e eficácia em gerar cetose para indução do efeito Warburg.

Os estudos pré-clínicos, ainda que sem consenso[17,18], apontam para caminhos promissores da DC e alternativas, como a sHFLC[15], como sinergistas à quimiorradiação no tratamento de GBM. Entretanto, os estudos pré-clínicos não encontram respaldo nos estudos clínicos realizados até então para o acréscimo na taxa de sobrevida[19,20,21,22], objetivo principal da medida dietética, assim como variáveis incrementadas em estudos com humanos não perceptíveis em estudos *in vitro* e *in vivo,* como os fatores psicossociais atrelados à manutenção dos pacientes aos estudos, tiveram peso determinante na alta taxa de evasão dos estudos que não permitiram uma análise absoluta dos resultados. Ainda, estudos de revisão rejeitam a ideia de restrição calórica proposta por alguns estudos pré-clínicos em pacientes portadores de uma síndrome consumptiva, uma vez que a perda de peso está relacionada a piores prognósticos e maiores chances de complicações nos pacientes portadores de GBM [32,33].

Nesse cenário, uma das variáveis mais citadas nos estudos de revisão, pois estava presente em todos os estudos clínicos analisados, é a qualidade de vida. Percebeu-se que a eficiência das dietas deve estar atrelada ao seu potencial de aplicação, de modo que dietas mais restritivas com receitas de difícil preparo tiveram maior número de desistências em seus estudos, enquanto a dieta Atkins (tida como uma dieta mais flexível e palatável) obteve bons números quanto ao número de pacientes que terminaram o estudo e estado de cetose durante o processo. A presença de um amigo, familiar ou parceiro foi determinante para a realização das dietas e manutenção da motivação dos pacientes, sendo uma característica elencada com determinante papel na qualidade de vida dos pacientes[20,22].

Posto isto, os mecanismos estabelecidos como benéficos precisam de mais estudos para elucidação completa, uma vez que não só o estado de cetose se mostrou adjuvante ao tratamento padrão, mas também a manutenção da euglicemia nos pacientes implica em uma taxa de sobrevida

maior quando se comparam aos pacientes com hiperglicemia recorrente. Dessa maneira, uma alimentação que contribua menos para o aumento da glicemia (já ocasionado pelo efeito da corticoterapia implícita ao tratamento e responsável pela melhora da qualidade de vida dos pacientes durante o processo) é necessária como medida profilática ao aumento recorrente de glicemia nesses pacientes[28, 29].

Não obstante, trata-se de um trabalho de revisão de literatura com suas limitações, o que implica a necessidade de estudos maiores, com metodologias mais refinadas para que se possa determinar com certeza e/ou recomendar dietas com restrição de carboidratos para o tratamento adjunto de GBM.

REFERÊNCIAS

1. Rowland, LP, Pedley, TA. Tratado de Neurologia do Merritt. (13ª Edição ed.). Brasil : Editora Guanabara Koogan; 2018.

2. Timothy C. Ryken, MD. BMJ Best Pratice - Tumores cerebrais astrocíticos. [Online]. Disponível em: https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/729?q=Tumores%20cerebrais%20astroc%C3%ADticos&c=recentlyviewed. Accessado em 12 de julho de 2022.

3. Bertolucci, P.H.F., Ferraz, A.B., Félix, E.P.V., Pedroso, J.L., Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar/UNIFESP - Neurologia. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2011.

4. Deen DF, Chiarodo A, Grimm EA, Fike JR, Israel MA, Kun LE, Levin VA, Marton LJ, Packer RJ, Pegg AE, et al. Brain Tumor Working Group Report on the 9th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy. Organ System Program, National Cancer Institute. J Neurooncol. 1993 Jun;16(3):243-72. doi: 10.1007/BF01057041. PMID: 7905510. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7905510/. Acessado em 17 de julho de 2022.

5. Reifenberger, G.; Blumcke, I.; Pietsch, T.; Paulus, W. Pathology and classification of tumors of the nervous system. In: Jörg-Christian Tonn, Manfred Westphal, James T. Rutka. Oncology of CNS Tumors. Springer, 2010, p. 3-75

6. Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in thebody. J Gen Physiol. 1927;8(6):519-30. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2140820/. Acesso em: 30 dejulho de 2022.

7. Vidali, S. e col. Mitochondria: The ketogenic diet-A metabolism-based therapy. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, v. 63, p. 55-59, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25666556/. Acesso em 4 de julho de 2022.

8. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. Eur J Clin Nutr. 2013 Aug;67(8):789-96. doi: 10.1038/ejcn.2013.116. Epub 2013 Jun 26. Erratum in: Eur J Clin Nutr. 2014 May;68(5):641. PMID: 23801097; PMCID: PMC3826507.
Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23801097/. Acesso em 4 de julho de 2022.

9. Bailey EE, Pfeifer HH, Thiele EA (2005) The use of diet in the treatment of epilepsy. Epilepsy Behav 6:4-8. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.10.006.Bakker R, Tiesinga P, Köt. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15652725/. Acesso em 20 de julho de 2022.

10. Oliva CR, Moellering DR, Gillespie GY, Griguer CE. Acquisition of chemoresistance in gliomas is associated with increased mitochondrial coupling and decreased ROS production. PLoS One [Internet]. 2011;6(9):9-13. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024665. Acesso em 20 de julho de 2022.

11. Lussier DM, Woolf EC, Johnson JL, Brooks KS, Blattman JN, Scheck AC. Enhanced immunity in a mouse model of malignant glioma is mediated by a therapeutic ketogenic diet. BMC Cancer. 2016 May 13;16:310. doi: 10.1186/s12885-016-2337-7. PMID: 27178315; PMCID: PMC4866042. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27178315/. Acesso em 25 de abril de 2022.

12. Carine bropp cardoso, C.B.C. Efeito Da Restrição De Glicose Associada Ao Tratam ento Com Quimioterápicos Em Linhagem De Células De Glioblastoma Multiforme Humano I n Vitro. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológi cas, Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Florianópolis. 2015. Disponível em: https://repos itorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/169592. Acesso em 20 de fevereiro de 2022.

13. Gzieło K, Janeczko K, Węglarz W, Jasiński K, Kłodowski K, Setkowicz Z. MRI spectrosco pic and tractography studies indicate consequences of long-term ketogenic diet. Brain Struct Funct . 2020 Sep;225(7):2077-2089. doi: 10.1007/s00429-020-02111-
9. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32681181; PMCID:
PMC7473966. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00429-020-02111-
9. Acesso em 25 de abril de 2022.

14. Maeyama M, Tanaka K, Nishihara M, Irino Y, Shinohara M, Nagashima H, Tanaka H, Naka mizo S, Hashiguchi M, Fujita Y, Kohta M, Kohmura E, Sasayama T. Metabolic changes and anti-tumor effects of a ketogenic diet combined with anti-angiogenic therapy in a glioblastoma mouse mo del. Sci Rep. 2021 Jan 8;11(1):79. doi: 10.1038/s41598-020-79465-
x. PMID: 33420169; PMCID: PMC7794443. Disponível
em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420169/. Acesso em 30 de março de 2022.

15. Regina T. Martuscello , Vinata Vedam-Mai , David J. McCarthy , Michael E. Schmoll , Musa A. Jundi , Christopher D. Louviere , Benjamin G. Griffith , Colby L. Skinner , Oleg Suslov , Loic P. Deleyrolle e Brent A . Reynolds. A Supplemented High-Fat Low-Carbohydrate Diet for th e Treatment of Glioblastoma. DOI: 10.1158 / 1078-0432.CCR-15-0916 Publicado em maio de 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631612/. Acesso em 30 de março de 2022.

16. Soares , G. CLORIDRATO DE METFORMINA FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP. [Online]. Disponível em: http://www.furp.sp.gov.br/arquivos/produtos/bulas/profi ssional/105/clor_metformina_ BPROF_REV00.pdf. Acesso em 15 de abril de 2022.

17. De Feyter HM, Behar KL, Rao JU, Madden-Hennessey K, Ip KL, Hyder F, Drewes LR, Ge schwind JF, de Graaf RA, Rothman DL. A ketogenic diet increases transport and oxidation of ketone bodies in RG2 and 9L gliomas without affecting tumor growth. Neuro Oncol. 2016 Aug;18(8):1079-87. doi: 10.1093/neuonc/now088. Epub 2016 May 3. PMID: 27142056; PMCID: PMC4933488. Disponível em:
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27142056/. Acesso em 20 de abril de 2022.

18. Sperry J, Condro MC, Guo L, Braas D, Vanderveer-Harris N, Kim KKO, Pope WB, Divaka runi AS, Lai A, Christofk H, Castro MG, Lowenstein PR, Le Belle JE, Kornblum HI. Glioblastoma Utilizes Fatty Acids and Ketone Bodies for Growth Allowing Progression during Ketogenic Diet Therapy. iScience. 2020 Aug 13;23(9):101453. doi: 10.1016/j.isci.2020.101453. Epub ahead of print. PMID: 32861192; PMCID: PMC7471621. Disponível em:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7471621/. Acesso em 20 de abril de 2022.

19. Schwartz KA, Noel M, Nikolai M, Chang HT. Investigating the Ketogenic Diet As Treatme nt for Primary Aggressive Brain Cancer: Challenges and Lessons Learned. Front Nutr. 2018 Feb 23;5:11. doi: 10.3389/fnut.2018.00011. PMID: 29536011;
PMCID: PMC5834833. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29536011/. Acesso em 25 de abril de 2022.

20. Van der Louw EJTM, Olieman JF, van den Bemt PMLA, Bromberg JEC, Oomen-de Hoop E, Neuteboom RF, Catsman-Berrevoets CE, Vincent AJPE. Ketogenic diet treatment as adj uvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study. Ther Adv Med

ISSN: 2318-1494

Oncol. 2019 Jun 21;11:1758835919853958. doi: 10.1177/1758835919853958. PMID: 31258628; PMCID: PMC6589986. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6589986/. Acesso em 25 de abril de 2022.

21. Klein P, Tyrlikova I, Zuccoli G, Tyrlik A, Maroon JC. Treatment of glioblastoma multiforme with "classic" 4:1 ketogenic diet total meal replacement. Cancer Metab. 2020 Nov 9;8(1):24. doi: 10.1186/s40170-020-00230-9. PMID: 33292598; PMCID: PMC7653752. Disponível em: https://cancerandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40170-020-00230-9. Acesso em 20 de abril de 2022.

22. Martin-McGill KJ, Marson AG, Tudur Smith C, Young B, Mills SJ, Cherry MG, Jenkinson MD. Ketogenic diets as an adjuvant therapy for glioblastoma (KEATING): a randomized, mixed methods, feasibility study. J Neurooncol. 2020 Mar;147(1):213-227. doi: 10.1007/s11060-020-03417-8. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32036576; PMCID: PMC7076054. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-020-03417-8. Acesso em 20 de abril de 2022.

23. Woodhouse C, Ward T, Gaskill-Shipley M, Chaudhary R. Feasibility of a modified Atkins diet in glioma patients during radiation and its effect on radiation sensitization. Curr Oncol. 2019 Aug;26(4):e433-e438. doi: 10.3747/co.26.4889. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31548811; PMCID: PMC6726259. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548811/. Acesso em 25 de abril de 2022.

24. Woolf EC, Scheck AC. The ketogenic diet for the treatment of malignant glioma. J Lipid Res. 2015 Jan;56(1):5-10. doi: 10.1194/jlr.R046797. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24503133; PMCID: PMC4274070. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24503133/. Acesso em 20 de abril de 2022.

25. Maroon JC, Seyfried TN, Donohue JP, Bost J. The role of metabolic therapy in treating glioblastoma multiforme. Surg Neurol Int. 2015 Apr 16;6:61. doi: 10.4103/2152-7806.155259. PMID: 25949849; PMCID: PMC4405891. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25949849/. Acesso em 20 de março de 2021.

26. Noorlag L, De Vos FY, Kok A, Broekman MLD, Seute T, Robe PA, Snijders TJ. Treatment of malignant gliomas with ketogenic or caloric restricted diets: A systematic review of preclinical and early clinical studies. Clin Nutr. 2019 Oct;38(5):1986-1994. doi: 10.1016/j.clnu.2018.10.024. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30473444. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30473444/. Acesso em 25 de março de 2022.

27. Martin-McGill KJ, Srikandarajah N, Marson AG, Tudur Smith C, Jenkinson MD. The role of ketogenic diets in the therapeutic management of adult and paediatric gliomas: a systematic review. CNS Oncol. 2018 Apr;7(2):CNS17. doi: 10.2217/cns-2017-0030. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29658772; PMCID: PMC5977276. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658772/. Acesso em 20 de abril de 2021.

28. Lu VM, Goyal A, Vaughan LS, McDonald KL. The impact of hyperglycemia on survival in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2018 Jul;170:165-169. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.05.020. Epub 2018 May 19. PMID: 29803727. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803727/. Acesso em 5 de março de 2021.

29. Varshneya K, Carico C, Ortega A, Patil CG. The Efficacy of Ketogenic Diet and Associated Hypoglycemia as an Adjuvant Therapy for High-Grade Gliomas: A Review of the Literature. Cureus. 2015 Feb 27;7(2):e251. doi: 10.7759/cureus.251. PMID: 26180675; PMCID: PMC4494562. Dispon

ISSN: 2318-1494

ível em:
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180675/. Acesso em 20 de abril de 2021.

30. M.J. McGirt, K.L. Chaichana, M. Gathinji, et al. Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with decreased survival after primary resection of malignant brain astrocytomas, Neurosurgery. 63 (2) (2008) 286-291. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18797358/. Acesso em 5 de março de 2021.

31. Strowd RE 3rd, Grossman SA. The Role of Glucose Modulation and Dietary Supplementation in Patients With Central Nervous System Tumors. Curr Treat Options Oncol. 2015 Aug;16(8):36. doi: 10.1007/s11864-015-0356-2. PMID: 26143267; PMCID: PMC4856006. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26143267/. Acesso em 20 de abril de 2021.

32. Thomas JG, Veznedaroglu E. Ketogenic Diet for Malignant Gliomas: a Review. Curr Nutr Rep. 2020 Sep;9(3):258-263. doi: 10.1007/s13668-020-00332-2. PMID: 32720120. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720120/. Acesso em 25 de março de 2021.