

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



**Efeito da Dieta Cetogénica no tratamento de Gliomas:
Revisão Sistemática**

Beatriz Calhabéu Costa Sargaço

Orientadora: Prof^ª. Doutora Ana Catarina de Assunção Almeida Moreira

Dissertação especialmente elaborada para obtenção de grau de Mestre em
Nutrição Clínica

Lisboa, 2021

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



**Efeito da Dieta Cetogénica no tratamento de Gliomas:
Revisão Sistemática**

Beatriz Calhabéu Costa Sargaço

Orientadora: Prof^ª. Doutora Ana Catarina de Assunção Almeida Moreira

Dissertação especialmente elaborada para obtenção de grau de Mestre em
Nutrição Clínica

Lisboa, 2021

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 19 de Janeiro de 2021.

Agradecimentos

A elaboração desta dissertação não seria possível sem todo o apoio, dedicação de todos os que nela intervieram.

Um agradecimento especial à Professora Doutora Ana Catarina Moreira, por toda a disponibilidade, pela transmissão de conhecimentos e por toda a dedicação em cada etapa desta dissertação.

À Dra. Patrícia Oliveira por toda a dedicação, apoio e, sem dúvida, pela excelente colaboração. Foi uma ajuda essencial!

À Dra. Maria da Luz, pela disponibilidade desde o início e por todo o apoio e suporte ao longo da execução desta dissertação.

Um grande obrigada a toda a minha família e amigos, que estiveram sempre presentes, que me apoiaram nos bons e maus momentos e que nunca me deixaram desamparada. Desde sempre, para sempre!

Resumo

Fundamentação: A Dieta Cetogénica (DC) é uma dieta terapêutica restritiva, que se distingue por ser hiperlipídica, normoproteica e hipoglicídica. Esta dieta simula as alterações bioquímicas relacionadas com períodos de jejum, com o objetivo de atingir a cetose sistémica. As particularidades metabólicas dos gliomas motivaram o aumento de investigações e terapêuticas nutricionais, como a DC, com o intuito de modular a resposta glicémica durante o tratamento. As células tumorais são dependentes da glicose para o seu crescimento e sobrevivência. Com a DC estas células deixariam de ter uma fonte de energia devido à ausência de glicose. Apesar deste tema já ter sido alvo de revisões sistemáticas, existem publicações recentes cujos resultados não foram analisados e sistematizados nessas revisões. Torna-se essencial analisar estes resultados e incluir todos os estudos relevantes numa revisão sistemática que permita o melhor conhecimento desta abordagem nutricional nos gliomas.

Materiais e métodos: Esta revisão sistemática seguiu as recomendações PRISMA e foi submetida na *PROSPERO*, com o número 264173. A pesquisa foi realizada a 24 de Abril de 2021 e repetida a 7 de Junho de 2021. As bases de dados utilizadas foram a *PubMed/Medline*, *Scopus* e *Web of Science*. Os estudos foram analisados pela aplicação *web-based Rayyan*. Para a análise do risco de viés, foi utilizado o *software Cochrane RevMan 5*. Para a análise e o tratamento dos dados estatísticos utilizou-se o *software Microsoft® Excel®*.

Resultados: Incluiu-se um total de 9 artigos originais. Destes, foram recolhidas informações sobre a sobrevivência, a sintomatologia e a qualidade de vida. A média de sobrevivência global foi de 15,9 meses. A obstipação foi a sintomatologia mais relatada, seguido da astenia. Em 44,4% dos estudos afirmaram haver melhoria da qualidade de vida.

Conclusão: A maioria dos estudos publicados suporta a DC como terapêutica no tratamento de gliomas malignos, devido aos efeitos positivos na sobrevivência dos doentes. Não foi possível tirar uma conclusão sobre a eficácia da DC na qualidade de vida. Mais estudos são necessários para aumentar a qualidade dos resultados.

Palavras-chave: Dieta cetogénica; Gliomas; Glioblastomas.

Abstract

Background: The Ketogenic Diet (KD) is a restrictive therapeutic diet, distinguished by being hyperlipidic, normoproteic, and hypoglucidic. This diet simulates biochemical changes related to fasting periods to achieve systemic ketosis. The metabolic particularities of glioma tumor motivated the rise of investigations and nutritional strategies, like KD, to modulate the glycemic response as its treatment. The tumor cells are very dependent of glucose for their growth and life expectancy, with the KD, the tumor cells lose they source of energy for their growth. Although systematic reviews with similar themes were published before, data from recent publications were included and analyzed in these reviews. Our analyze with these latest data included analyze all relevant studies on the subject.

Materials and methods: This systematic review followed the PRISMA recommendations and was submitted in PROSPERO, with the number 264173. The survey was conducted on April 24, 2021, and repeated on June 7, 2021. The databases used were PubMed/Medline, Scopus, and Web of Science, and the studies were analyzed using the web-based application Rayyan. To analyze the risk of bias, the Cochrane RevMan 5 software was used. For the analysis and treatment of statistical data, Microsoft® Excel® was used.

Results: We have included a total of 9 original articles. From these, information on survival, symptomatology, and quality of life was collected. Mean overall survival was 15,9 months. Constipation was the most reported symptomatology, followed by fatigue. In 44,4% of the studies an improvement in the quality of life was found.

Conclusions: The KD is supported by most studies published as a effective therapy in the treatment of malignant gliomas, due to its positive effects on patient survival. It was not possible to conclude the effectiveness of KD on quality of life. More studies were needed to increase the quality of results.

Keywords: Ketogenic diet; Glioma; Glioblastoma

Índice

1.	Fundamentação.....	1
1.1.	Dieta Cetogénica	1
1.1.1.	Caracterização da Dieta Cetogénica.....	2
1.1.2.	Dieta Cetogénica Clássica.....	3
1.1.3.	Dieta Cetogénica com Triglicéridos de cadeia média.....	3
1.1.4.	Dieta de Atkins Modificada	4
1.1.5.	Dieta de Baixo Índice Glicémico	5
1.1.6.	Início e implementação da Dieta Cetogénica.....	5
1.1.7.	Adesão e manutenção da Dieta Cetogénica	6
1.1.8.	Monitorização da Dieta Cetogénica	6
1.1.9.	Contraindicações na implementação da Dieta Cetogénica	7
1.2.	Gliomas	7
1.2.1.	Diagnóstico.....	7
1.2.2.	Tipos de Gliomas	8
1.2.3.	Tratamento nos Glioblastomas.....	9
1.2.4.	Tratamento nos Astrocitomas Anaplásicos	10
1.2.5.	Tratamento nos Oligodendrogliomas Anaplásicos	10
1.2.6.	Tratamento nos gliomas de grau misto	10
1.3.	Nutrição nos Gliomas.....	11
1.4.	Dieta Cetogénica e o Cancro.....	11
1.5.	Dieta Cetogénica nos Gliomas	13
2.	Objetivos	15
3.	Materiais e Métodos	16
3.1.	Protocolo e Registo	16
3.2.	Fontes de informação	16
3.3.	Estratégia de pesquisa	16
3.4.	Seleção dos estudos.....	17
3.5.	Recolha de dados.....	17

3.6.	Risco de Viés.....	17
3.7.	Análise de dados.....	17
4.	Critérios de inclusão e exclusão	18
5.	Resultados	19
5.1.	Características gerais dos estudos	20
1.1.	Características dos gliomas	20
1.2.	Características da dieta implementada	23
1.3.	Sobrevida global dos doentes	24
1.4.	Sintomatologia associada	25
1.5.	Qualidade de vida.....	27
1.6.	Análise de risco de viés.....	29
2.	Discussão.....	31
2.1.	Sobrevida global dos doentes	31
2.2.	Sintomatologia associada	32
2.3.	Qualidade de vida.....	33
2.4.	Forças e fraquezas do estudo.....	33
3.	Conclusão	35
4.	Conflitos de interesse	36
5.	Referências Bibliográficas	37

Índice de convenções e abreviaturas

ATP – Adenosina Trifosfato

Acetil-CoA – acetil-coenzima A

DAM – Dieta de Atkins Modificada

DBIG – Dieta de Baixo Índice Glicémico

DC – Dieta Cetogénica

DCC – Dieta Cetogénica Clássica

DCM – Dieta Cetogénica Modificada

FDA – *Food and Drug Administration*

g – Gramas

Gy - *Gray*

HC – Hidratos de Carbono

IMC – Índice de massa corporal

Kcal – quilocalorias

KD – *Ketogenic Diet*

Med. – Mediana

NA – Não Aplicável

OMS – Organização Mundial de Saúde

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalyses*

Prot. – Proteína

SNC – Sistema Nervoso central

RT – Radioterapia

TCL – Triglicéridos de Cadeia Longa

TCM – Triglicéridos de Cadeia Média

VET – Valor Energético Total

GLUT 1 – transportador de glicose 1

PDH – Défice de piruvato-desidrogenase

Índice de Imagens

Imagem 1. Utilização de corpos cetônicos como fonte energética	2
Imagem 2. Efeito de Warburg	12

Índice de figuras

Figura 1. Fluxograma PRISMA ⁸⁶ – procedimento da seleção de estudos para esta revisão sistemática	19
Figura 2. Sumário de Risco de Viés - Análise do risco de viés para cada estudo incluído. ..	29

Índice de Tabelas

Tabela 1. Visão geral dos estudos relativamente ao seu desenho, tipo de glioma e intervenções terapêuticas.....	21
Tabela 2. Visão geral dos resultados dos estudos quanto à sobrevida, sintomatologia e qualidade de vida.....	22

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Sintomatologia associada à terapêutica nos doentes	26
Gráfico 2. Perceção da qualidade de vida nos doentes.....	27

1. Fundamentação

1.1. Dieta Cetogénica

No passado, o jejum era reconhecido como uma terapêutica utilizada para o tratamento de diversas patologias. Na era de Hipócrates o jejum foi a única terapia documentada no tratamento de epilepsia¹.

No início do século XX, em 1911, o jejum foi usado pela primeira vez por Marie e Guelpa, para a diminuição da severidade das crises epiléticas em 20 crianças e adultos². Anos mais tarde, na década de 1920, Cobb e Lennox, iniciaram os estudos sobre o efeito da fome no tratamento da epilepsia, onde Lennox documentou que o controlo das crises estava relacionado com uma alteração no metabolismo corporal através da ausência de alimentos ricos em glícidos¹.

Woodyatt, em 1921, observou que a acetona e o β -hidroxibutirato surgiam quando havia um jejum ou quando a dieta era rica em lípidos e baixa em glícidos³. Mais tarde percebeu-se que os benefícios do jejum poderiam ser obtidos aumentando os níveis de corpos cetónicos, produzidos através da ingestão de alimentos ricos em lípidos e da restrição de glícidos, surgindo a Dieta Cetogénica (DC)¹. Sugeriu-se então que a DC deveria ser tão eficaz quanto o jejum e que poderia ser implementada por períodos de tempo mais prolongados^{1,4}.

Entre 1920 e 1930, a DC foi amplamente usada no tratamento de epilepsia. Contudo, em 1938, Merrit e Putnam desviaram a atenção da DC com a descoberta da difenilhidantoína, um fármaco antiepilético, levando ao desuso desta intervenção terapêutica¹.

No final do século XX, a DC voltou a ganhar relevo com o caso de um menino de 2 anos com epilepsia refratária ao tratamento antiepilético que, ao iniciar a DC, rapidamente ficou livre de crises^{1,5,6}. Mais tarde, foi criada a Fundação Charlie que tinha como objetivo a divulgação de vídeos informativos sobre a DC. Em 1997, a Fundação desenvolveu o filme “*First Do No Harm*” interpretado por Meryl Streep, o que levou à grande divulgação desta dieta¹.

Com o avançar do tempo, surgiram novas variantes da DC indicadas para o tratamento não farmacológico de casos de epilepsia refratária e para patologias do metabolismo energético cerebral, como o défice do transportador de glicose 1 (GLUT 1) e défice de piruvato-desidrogenase (PDH)⁷⁻⁹.

No défice de GLUT 1 a DC excede os défices do componente catalítico do complexo da enzima mitocondrial do PDH, pelo que vai fornecer uma fonte alternativa de acetil-coenzima A (acetil-CoA)¹⁰.

No déficit de PDH, a DC supera o transporte de glicose através da barreira hematoencefálica, utilizando corpos cetônicos como combustível energético¹⁰.

Com a progressão dos estudos e os avanços na medicina, a DC, utilizada originalmente no tratamento da epilepsia refratária, já foi utilizada na obesidade, diabetes e cancro^{11,12}.

1.1.1. Caracterização da Dieta Cetogénica

A DC é uma dieta terapêutica restritiva, que se distingue por ser hiperlipídica, normoproteica e hipoglicídica, sendo considerada um método terapêutico não farmacológico^{6,13,14}. Esta, na sua vertente clássica, pode ser classificada por uma proporção de 3-4:1, ou seja, 3 a 4g de lípidos para 1g de glúcidos e proteínas^{15,16}.

Geralmente esta abordagem nutricional fornece uma quantidade de lípidos (60 a 90% do Valor Energético Total (VET)), baixo teor de glúcidos (4 a 19% do VET), e um equilíbrio entre proteína, minerais e vitaminas^{17,18}.

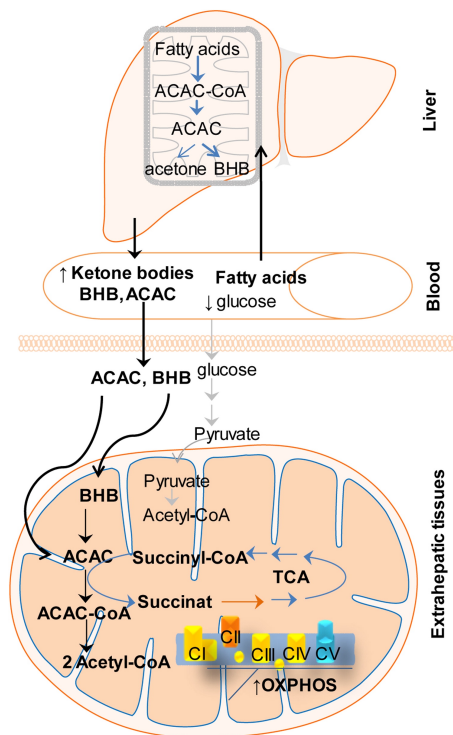


Imagem 1. Utilização de corpos cetónicos como fonte energética

Retirado de: Vidali et. al.¹⁹

Metabolicamente, os glúcidos são decompostos em glicose, contudo, na ausência desta fonte energética, o fígado converte a gordura em ácidos gordos e corpos cetónicos, usando assim uma fonte alternativa de energia. Os corpos cetónicos, como a acetona, acetoacetato e β-hidroxibutirato, ultrapassam a barreira hematoencefálica e substituem a utilização de glicose^{6,19,20}.

A acetona, o acetoacetato e o β -hidroxibutirato são produzidos principalmente na matriz mitocondrial das células hepáticas, durante a oxidação de ácidos gordos. O acetoacetato e o β -hidroxibutirato passam para os tecidos extra-hepáticos, o que vai levar a um aumento na produção de acetil-CoA. Esta acetil-CoA, no ciclo do ácido tricarboxílico, produz Adenosina Trifosfato (ATP) através da fosforilação oxidativa. Este aumento vai levar a uma diminuição dos níveis de glicose no sangue e a uma menor taxa glicolítica (Imagem 1.)¹⁹.

A DC simula períodos de jejum, aumentando as cetonas e diminuindo a glicose no sangue, o que leva a um aumento da oxidação de ácidos gordos e produção de acetil-CoA^{21,22}.

Quando esta produção acetil-CoA excede a capacidade que o ciclo do ácido tricarboxílico consegue utilizar, há um aumento da produção de corpos cetónicos, nomeadamente β -hidroxibutirato e acetoacetato, que podem ser utilizados como fonte de energia no cérebro^{6,20,22,23}.

Existem 4 tipos de DC: a Dieta Cetogénica Clássica (DCC), a Dieta Cetogénica com Triglicéridos de Cadeia Média, a Dieta de Atkins Modificada (DAM) e a Dieta de Baixo Índice Glicémico (DBIG). Estas últimas têm como objetivo melhorar a adesão terapêutica dos doentes, sendo mais árdua com a forma clássica da dieta.

1.1.2. Dieta Cetogénica Clássica

A DCC é a dieta terapêutica mais comumente usada. A composição base desta dieta são os lípidos, principalmente os triglicéridos de cadeia longa (TCL), obtidos dos alimentos padrão, e caracteriza-se pela eliminação de alimentos com elevado teor de glícidos. A DCC é, normalmente, expressa numa proporção de 4:1, contudo pode ser reduzida para 3,5:1 ou 3:1, quando há necessidade de uma maior ingestão proteica^{15,16,24,25}, ou menor necessidade de criar corpos cetónicos²⁶.

Dos 4 tipos de dietas cetogénicas, esta é a dieta mais restritiva e, conseqüentemente, a mais difícil de manter²⁷.

A DCC pode levar a algumas complicações, nomeadamente efeitos gastrointestinais, como diarreia, obstipação e vómitos²⁵. Com a continuidade, outras comorbilidades podem surgir, como hipocalcemia, cálculos renais, hiperuricemia, dislipidemia, acidose metabólica, atraso no crescimento.

1.1.3. Dieta Cetogénica com Triglicéridos de cadeia média

A DC com triglicéridos de cadeia média (TCM) foi criada em 1950 para possibilitar uma maior ingestão de glícidos, sendo mais palatável comparativamente à DCC. Esta dieta ao

utilizar os TCM vai fornecer principalmente ácidos gordos octanóicos e decanóicos, o que leva a que haja uma maior produção de cetonas por quilograma de energia em comparação com a DCC, que utiliza TCL. Assim, como os TCM são metabolizados mais rapidamente do que os TCL, a cetose é atingida mais rapidamente. A DC com TCM leva a que haja uma menor ingestão de lípidos e um aumento dos glícidos e proteínas, havendo a possibilidade de reduzir o rácio para 1,2:1. Com esta dieta é possível melhorar a escolha alimentar e aumentar a palatabilidade em comparação com a DCC^{25,27-30}. Um estudo de Neal et. al.³¹, que comparou a eficácia da DCC e da DC com TCM nas crises de epilepsia, concluiu que ambas as dietas têm uma eficácia semelhante, não verificando diferenças significativas entre os seus efeitos terapêuticos²⁵.

Associado à DC com TCM estão alguns efeitos gastrointestinais como vômitos, diarreia e as cólicas. Estes sintomas são particularmente incidentes na introdução da dieta em comparação com a DCC³⁰. Contudo, existem menos casos de cálculos renais, hipoglicémia, cetoacidose, obstipação, baixa densidade óssea, atraso no crescimento em comparação com a DC³⁰.

1.1.4. Dieta de Atkins Modificada

A DAM foi introduzida pela primeira vez em 2003, após ter sido publicado um estudo que explicava as vantagens de fazer uma terapêutica dietética menos restritiva, sem hospitalização, jejum inicial, nem necessidade de grandes restrições energéticas, de proteínas ou de líquidos³². Sendo uma dieta menos restrita, torna-se mais palatável e mais fácil de recomendar. A DAM é semelhante às restantes dietas pelo teor aumentado de lípidos, cerca de 65% do VET, contudo permite a ingestão de glícidos de 20 a 30g por dia. Normalmente, a DAM tem uma tolerância e aceitabilidade maior, relativamente à DCC. Quando estudada a comparação entre a eficácia da DAM e da DCC no tratamento de epilepsia refratária, concluiu-se que a DCC era mais favorável do que a DAM, principalmente em crianças com menos de 2 anos. Contudo, a DAM foi mais bem tolerada e com menos efeitos adversos³³⁻³⁶.

A DAM, apesar de também apresentar alguns efeitos gastrointestinais, como vômitos, diarreia, obstipação e astenia, o risco ter de cálculos renais, dislipidémia, refluxo gastroesofágico, são menores relativamente à DCC^{37,38}.

1.1.5. Dieta de Baixo Índice Glicémico

A DBIG foi criada em 2005, como uma terapêutica alternativa para o tratamento de epilepsia. É baseada na ingestão de glícidos com baixo índice glicémico, com o objetivo de produzir apenas pequenas alterações na glicémia^{25,39}.

O índice glicémico de um alimento corresponde à área incremental da curva de resposta da glicose no sangue após a ingestão de uma quantidade específica do alimento a ser estudado, em comparação com a mesma quantidade de um alimento padrão⁴⁰.

Esta dieta apresenta uma distribuição de 60% de lípidos, 30% de proteína e 10% de glícidos, tendo um máximo de 60g de glícidos por dia, baseando-se numa proporção de 0,6:1. A DBIG apresenta uma eficácia semelhante à DCC, uma tolerância maior, apresenta melhor paladar e fácil de implementar. Contudo produz menos corpos cetónicos e consequentemente a cetose é mais demorada e menos acentuada^{39,41,42}. Os possíveis efeitos da DBIG incluem obstipação, acidose metabólica e perda de peso⁴⁰.

A evidência científica mostra que os diferentes tipos de DC apresentam eficácia semelhante, contudo variam na sintomatologia e na tolerabilidade.²⁵

Em suma, a DC apesar de ser eficaz, pode ter vários efeitos adversos, principalmente a DCC, sendo a sintomatologia mais frequente efeitos gastrointestinais como vômitos, diarreia, obstipação, refluxo gastroesofágico, hipoglicémia, tonturas, astenia, hiperketonemia, acidose metabólica. A DC também está associada à dislipidemia, com hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, doenças cardiovasculares, como cardiomiopatia, nefrolitíase, cálculos renais, défice vitamínico e mineral. Efeitos menos comuns, mas relatados, podem ser letargia e doenças infecciosas^{25,27,43-45}.

1.1.6. Início e implementação da Dieta Cetogénica

Antes de iniciar a DC, o doente é acompanhado por uma equipa multidisciplinar, onde se destaca o papel vital do nutricionista. Deve realizar análises bioquímicas de sangue e/ou urina com o objetivo de detetar distúrbios do metabolismo dos ácidos gordos e acidúrias orgânicas e ainda avaliar se o doente está apto para iniciar a DC¹⁰.

É necessário calcular as necessidades energéticas totais diárias do doente e ser recolhido um diário alimentar de, pelo menos, 3 dias. Os doentes devem ser informados quanto aos princípios da DC, os procedimentos e o tipo de alimentação a ter. Devem ainda possuir informação sobre a sintomatologia possível¹⁰.

O protocolo de DC do Hospital de Johns Hopkins estabelece um limite diário de 20g de glícidos por dia. Contudo, este valor é possível de ser alterado, dependendo do Índice de Massa Corporal (IMC), perfil lipídico e sintomatologia sentida pelo doente¹⁰.

Para prevenir défices de vitaminas e minerais, é recomendado o uso de multivitamínicos, minerais e micronutrientes¹⁰. Estes fármacos devem ser prescritos pela equipa que está envolvida na implementação deste regime terapêutico para obviar que os excipientes possam fornecer glícidos, o que pode comprometer a eficácia da DC^{9,46}.

Durante as semanas iniciais após o início da DC, vai haver uma alteração da sua composição, com o objetivo de a ajustar ao doente e permitir uma diminuição dos efeitos adversos e um aumento da adesão do doente¹⁰.

Durante a implementação da DC, a cetose é analisada frequentemente para verificar se a dieta está a ter o efeito pretendido¹⁰.

1.1.7. Adesão e manutenção da Dieta Cetogénica

Apesar de todas as variantes da DC, qualquer uma das versões, apresenta-se complexa e difícil de seguir. A manutenção da dieta depende de vários fatores, como a idade do doente, a recusa perante as limitações da palatibilidade e as dificuldades em manter as restrições alimentares, mas depende essencialmente do próprio doente e/ou do cuidador⁴⁷.

A DC sendo uma dieta de difícil implementação em ambulatório, pouco económica, que requer tempo na sua preparação e que está associada com um paladar desagradável e a uma grande restrição, leva a que haja uma maior dificuldade no momento das refeições e, por sua vez, a uma menor ingestão^{47,48}. Contudo, nos doentes com suporte nutricional entérico que são alimentados através de sonda, devido a limitações oromotoras ou défices nutricionais, a dieta é mais fácil de implementar, tendo uma boa tolerância e segurança⁴⁸.

1.1.8. Monitorização da Dieta Cetogénica

Após a implementação da DC, os primeiros meses são essenciais e a monitorização tem uma elevada importância para avaliar a adesão terapêutica e ajustar a dieta, quando necessário¹⁰.

A primeira consulta de seguimento deverá acontecer após uma semana de dietoterapia. As restantes consultas de seguimento deverão acontecer após quinze dias, um mês e, posteriormente, a cada três meses durante o primeiro ano de dieta⁹.

No decorrer das consultas devem ser avaliados parâmetros como a antropometria, os possíveis défices nutricionais, os registos de cetose dos doentes, a sintomatologia sentida, os parâmetros bioquímicos e as dificuldades sentidas durante a implementação da DC⁴⁹.

Este esquema de monitorização previsto na literatura não inviabiliza a existência de consultas intercalares no caso de necessidade de maior acompanhamento⁴⁹.

Durante o primeiro ano, a cada três meses, é recomendado realizar exames sanguíneos e à urina e, posteriormente, de seis em seis meses²⁴.

1.1.9. Contraindicações na implementação da Dieta Cetogénica

Existem algumas contraindicações para a implementação da DC. Esta pode não ser apropriada para alguns doentes, nomeadamente aqueles que apresentam defeitos na oxidação de ácidos gordos, acidúrias orgânicas, deficiência de piruvato carboxilase, hiperlipidemia familiar, hipoglicemia, refluxo gastroesofágico grave, doenças hepáticas graves, defeitos na cetogénese ou na cetólise²⁵.

1.2. Gliomas

Os gliomas são neoplasias malignas cerebrais primárias, heterogéneas, invasivas e agressivas, que englobam a maioria dos tumores do Sistema Nervoso central (SNC)^{6,16,50}. São originários das células gliais ou células-tronco, que, após a transformação neoplásica, adquirem características gliais⁵¹.

O prognóstico de sobrevida para os doentes que apresentam gliomas malignos ronda os 12 a 15 meses, tendo uma taxa de sobrevida a 5 anos, inferior a 5%^{50,52-54}. Deste modo, é de elevada importância o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para estes doentes, sobretudo aquelas que possam melhorar a qualidade de vida e/ou sobrevida^{11,55}.

As neoplasias gliais em adultos são maioritariamente gliomas difusos. Estes gliomas têm um crescimento infiltrativo difuso dentro do parênquima do SNC, uma vez que as células tumorais podem invadir individualmente ou em grupo, formando uma rede pelo neurópilo⁵¹.

Os gliomas malignos têm uma incidência aproximada de 5 casos por 100.000 pessoas. Sendo a sua maioria difusos, podem ser diferenciados em astrocíticos, oligodendrogliais ou oligodendroglioal-artrocíticos mistos⁵⁶⁻⁵⁸.

Síndromes como a de Cowden, Turcot, Li-Fraumeni, neurofibromatose tipo 1 e tipo 2, e esclerose tuberosa, estão associadas ao risco aumentado de glioma. Os gliomas estão inversamente associados a doenças como eczema, asma e febre do feno⁵⁹.

1.2.1. Diagnóstico

Um dos sintomas que leva ao diagnóstico dos gliomas são as cefaleias. Estas têm, geralmente um padrão inespecífico, com um aumento de intensidade e localização unilateral.

Podem ainda surgir dificuldades cognitivas, alterações de personalidade, desequilíbrio na marcha, incontinência, dificuldades de linguagem e convulsões. Sintomas como hemiparesia, perda sensorial e distúrbios do campo visual, normalmente espelham a localização do tumor⁶⁰.

Para diagnosticar os gliomas, a ressonância magnética cerebral é o exame mais comum. Contudo, para os doentes que o não conseguem realizar, utiliza-se a tomografia computadorizada⁶⁰.

1.2.2. Tipos de Gliomas

Os tipos de gliomas que são mais frequentes são os glioblastomas, rondando os 60 a 70% do total dos casos diagnosticados, seguido dos astrocitomas anaplásicos com 10 a 15% e, por fim, os oligodendrogliomas anaplásicos e oligoastrocitomas anaplásicos com 10% dos casos. Os restantes, incluem gliomas como osependimomas anaplásicos e os gangliogliomas anaplásicos^{56,58}.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica os astrocitomas em quatro graus: astrocitoma pilocítico de grau I, astrocitoma difuso de grau II, astrocitoma anaplásico de grau III e glioblastoma de grau IV. Os astrocitomas anaplásicos, de grau III, e os glioblastomas, de grau IV são considerados gliomas malignos^{56,58}.

Os astrocitomas anaplásicos de grau III, caracterizam-se pela grande celularidade, atipia nuclear e atividade mitótica. Os glioblastomas de grau IV caracterizam-se pelas áreas de proliferação microvascular e/ou necrose⁵⁸.

Existem ainda algumas variantes dos glioblastomas, como os gliossarcomas, os glioblastomas de células gigantes, os glioblastomas de células pequenas e os glioblastomas com características oligodendrogliais⁵⁶.

Os gliossarcomas caracterizam-se por ter um elemento sarcomatoso; os glioblastomas de células gigantes contêm células gigantes multinucleadas; os glioblastomas de células pequenas remetem para a amplificação do recetor do fator de crescimento epidérmico; os glioblastomas com características oligodendrogliais associam-se a um melhor prognóstico relativamente aos glioblastomas padrão⁵⁶.

A OMS divide os oligodendrogliomas em dois graus: os de grau II, os oligodendrogliomas e os oligoastrocitomas bem diferenciados, e os de grau III, os oligodendrogliomas anaplásicos e os oligoastrocitomas anaplásicos⁵⁸.

1.2.3. Tratamento nos Glioblastomas

O tratamento habitual dos gliomas malignos inclui uma abordagem multidisciplinar coordenada, envolvendo a remoção do tumor ou biópsia, quando a cirurgia não é viável, conforme a classificação da OMS. De acordo com as recomendações atuais, a cirurgia é habitualmente seguida por radioterapia e/ou quimioterapia associadas à temozolomida^{15,16,54,61}.

Os doentes diagnosticados são encaminhados para a resseção cirúrgica do tumor, para diminuir o efeito da massa tumoral e, por sua vez, obter citorredução. Quando existe suspeita de gliomas de baixo grau, a resseção cirúrgica também é aconselhada^{62,63}.

Os gliomas difusos não permitem a sua remoção completa através da cirurgia, devido à sua capacidade de se infiltrar no parênquima. Contudo, a cirurgia deve ser realizada, sempre que possível⁶⁴. No caso dos tumores que não é possível realizar cirurgia, opta-se pela biópsia estereotáxica, com o intuito de objetivar o diagnóstico^{62,63}.

A quimioterapia é o método menos usado no tratamento de glioblastomas, uma vez que inicialmente não mostrava haver benefício na sua implementação nestes tumores, sendo mais eficaz nos gliomas anaplásicos^{56,65}.

A radioterapia é o procedimento mais comum nos gliomas malignos. Tem como vantagem aumentar a sobrevida dos doentes até 8 meses, passando de uma sobrevida de 3 a 4 meses para 7 a 12 meses^{66,67}. Doentes com mais de 70 anos têm um pior prognóstico, uma vez que não toleram tão bem a radioterapia, tendo um menor aumento de sobrevida global, que habitualmente ronda os 3 meses⁶⁸.

A temozolomida é um agente alquilante com uma boa capacidade de penetração na barreira hematoencefálica. A temozolomida pode ser associada tanto à radioterapia como à quimioterapia⁶⁷. Evidências clínicas sugerem que a associação da radioterapia e quimioterapia à temozolomida aumentou a sobrevida mediana, em comparação com a radioterapia isolada e quimioterapia isolada^{67,69}.

Outro agente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), além da temozolomida, para o tratamento dos gliomas são os polímeros biodegradáveis, contendo carmustina (agente alquilante). Estes polímeros são implementados no leito tumoral após a cirurgia⁶⁰.

Um fármaco utilizado na quimioterapia como tratamento alternativo, quando existe uma recorrência do tumor, é o bevacizumab, um anticorpo monoclonal do fator de crescimento endotelial vascular humanizado, que tem como objetivo a angiogénese. Este é o fármaco mais utilizado para os glioblastomas recorrentes^{22,60}.

Outros agentes alquilantes utilizados nas terapias de resgate, podem ser a carmustina e a lomustina, que contém nitrosoureia, e ainda a carboplatina, fármacos antineoplásicos⁶⁰.

A temozolomida administrada em doses baixas por longos períodos de tempo, pode ser considerada outra opção de terapia de resgate. Esta terapêutica pode ser benéfica nos doentes que receberam radioterapia associada à temozolomida e que apresentam recorrência do tumor⁷⁰.

A carmustina e a lomustina são, normalmente, a base do tratamento para a recorrência do tumor, contudo apresentam uma eficácia modesta e levam a altas taxas de hematotoxicidade⁶⁰.

Se a temozolomida e o bevacizumab não surtirem efeito, o prognóstico de sobrevida média é de 3 a 4 meses⁶⁰.

1.2.4. Tratamento nos Astrocitomas Anaplásicos

Os astrocitomas anaplásicos, são gliomas raros e o tratamento passa pelos procedimentos estabelecidos para os glioblastomas⁶⁰.

Os doentes após diagnóstico são encaminhados para resseção cirúrgica e a primeira linha de tratamento é a radioterapia. Normalmente a radioterapia é associada com a temozolomida e, quando este tratamento terminar, a temozolomida continua a ser administrada como terapêutica adjuvante⁷¹.

Nestes gliomas, a recorrência é esperada após a radioterapia. Assim, os astrocitomas anaplásicos podem evoluir para glioblastomas, agravando a doença⁶⁰.

Estima-se que o bevacizumab seja menos eficaz neste tipo de glioma, tendo mais efeitos para glioblastomas ou para estadios de doença terminais⁶⁰.

1.2.5. Tratamento nos Oligodendrogliomas Anaplásicos

Os oligodendrogliomas anaplásicos são mais responsivos à terapia antineoplásica do que os astrocitomas anaplásicos^{72,73}.

Estes gliomas reagem muito bem à combinação da radioterapia com a quimioterapia, melhorando a progressão da doença e a sobrevida global do doente⁷².

1.2.6. Tratamento nos gliomas de grau misto

Os gliomas de grau misto, estão associados à coexistência de características astrocíticas, do astrocitoma anaplásicos, e oligodendrogliais, do oligodendroglioma anaplásico. Este tipo de gliomas está associado a um melhor prognóstico, devido às características oligodendrogliais⁷³.

O tratamento passa pela implementação dos processos feitos nos oligodendrogliomas anaplásicos ou pelo tratamento usado nos astrocitomas anaplásicos, dependendo da sua formação e classificação molecular⁷³.

1.3. Nutrição nos Gliomas

Os gliomas são frequentemente diagnosticados num grau avançado o que torna a terapêutica disponível ineficaz no seu tratamento. A ingestão nutricional pode modular direta ou indiretamente a imunidade do doente bem como o crescimento dos tumores⁷⁴.

Uma condição que pode afetar a eficácia do tratamento passa pelo equilíbrio nutricional. A desnutrição, a caquexia e os distúrbios metabólicos são sintomatologias que estão diretamente associadas ao cancro, o que vai condicionar a eficácia ou a realização dos tratamentos. Assim, se a nutrição não for adequada vai afetar negativamente o desfecho clínico⁷⁵.

Os efeitos secundários que estão associados aos tratamentos de quimioterapia e radioterapia, como por exemplo náuseas, vômitos e anorexia, podem comprometer a ingestão alimentar e o estado nutricional⁷⁶. Um dos fatores que pode levar à desnutrição e à perda de massa muscular pode ser a ingestão inadequada de alimentos, tendo como consequência a diminuição da carga energética ingerida⁷⁵. Alterações no estilo de vida, como a alteração dos hábitos alimentares, podem permitir melhorias na saúde e bem-estar dos doentes⁷⁷.

Estima-se que a DC exerce um efeito protetor contra o cancro, fornecendo uma fonte alternativa de energia⁷⁸. Contudo, é importante ter em consideração as necessidades energéticas e nutricionais de cada doente, respondendo aos gostos e preferências pessoais, com o intuito de evitar o compromisso da ingestão dietética e agravar a perda de peso e diminuição de massa muscular⁴⁴.

1.4. Dieta Cetogénica e o Cancro

Em 1914, Payton Rous, ao estudar a influência que a alimentação tinha nos tumores transplantados, em ratos, sugeriu que a restrição energética afetava o crescimento tumoral, reduzindo-o, o que levou a várias tentativas de usar o metabolismo tumoral como alvo terapêutico através da restrição energética⁷⁹.

Mais tarde, a restrição energética foi associada à diminuição do crescimento e expressão de biomarcadores angiogénicos dos tumores da próstata e mama²².

Com o avançar dos estudos clínicos, a DC foi relacionada com a restrição energética como intervenção terapêutica antineoplásica, onde se verificou efeitos antiproliferativos e

antiangiogénico. Evidências relataram que esta associação alterava as vias inflamatórias e normalizava a vasculatura, o que poderia levar à redução do edema peritumoral⁸⁰.

As particularidades metabólicas do cancro, motivaram o aumento de investigações e estratégias nutricionais com o intuito de modular a resposta glicémica durante o seu tratamento. Estas estratégias nutricionais passam pelo uso de dietas com alto teor de lípidos e baixo teor em glícidos, como a DC, dietas com restrição energética e jejum intermitente⁸¹. O objetivo destas dietas é induzir um estado de cetose sistémica para compensar a diminuição da glicose, originária da carência de glícidos¹¹.

Nas neoplasias existem alterações no metabolismo das células cancerígenas, essas alterações podem ser explicadas pelo “Efeito de Warburg” ou também conhecido por glicose aeróbica⁵⁵. Otto Warburg, em 1924, observou que os tumores apresentavam um fenótipo metabólico com elevadas taxas de glicólise aeróbia, ou fermentação na presença de oxigénio. Ou seja, após a glicólise, o piruvato era fermentado sobretudo em lactato, independentemente da disponibilidade de oxigénio¹⁴.

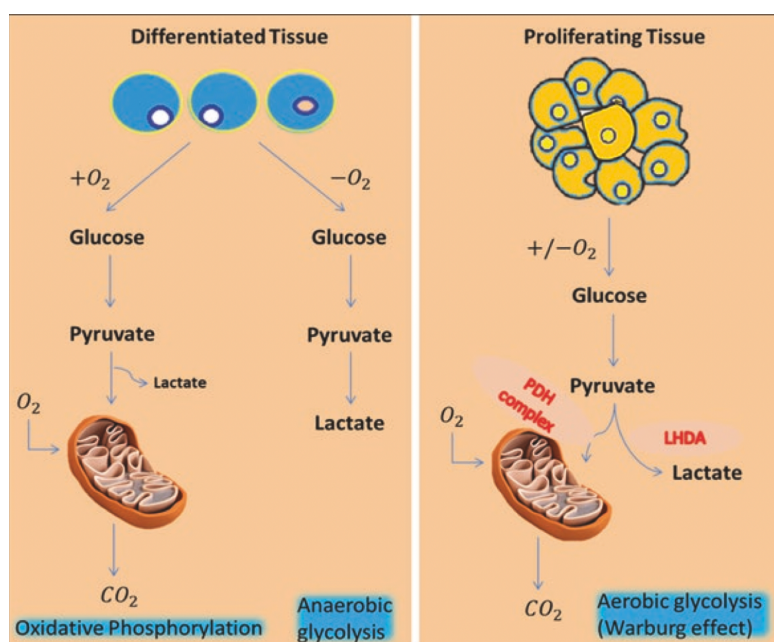


Imagem 2. Efeito de Warburg

Retirado de: Bose et. al. ⁸²

O efeito de Warburg é caracterizado por hipoxia tumoral, mutações genéticas e anormalidades mitocondriais em células tumorais em proliferação. No crescimento tumoral a energia e os recursos são consumidos, o que leva a que o metabolismo seja alterado durante a progressão do tumor e transformação neoplásica^{14,82}.

As células diferenciadas metabolizam, em condições aeróbias, a glicose pelo ciclo do ácido tricarboxílico, onde sofre fosforilação oxidativa para gerar ATP. Na glicólise são produzidas duas moléculas de ATP por uma molécula de glicose, enquanto que a maioria da produção de ATP ocorre durante o ciclo do ácido tricarboxílico e a fosforilação oxidativa. No decorrer deste processo, a molécula de piruvato produzida na glicólise passa por várias reações na presença de oxigênio. Contudo, na ausência de oxigênio, as células vão passar pela fermentação ou pela glicólise anaeróbica, desviando as moléculas de piruvato para a produção de lactato (Imagem 2.)⁸².

Uma das características do efeito de Warburg é o fornecimento de ATP, o que faz com que, na maioria dos tumores, as vias de fermentação de glicose fiquem desreguladas, obtendo energia e estimulando o seu crescimento^{14,55}.

As células tumorais dependem da fosforilação oxidativa mitocondrial para gerar ATP e, assim, mudar para a via anaeróbia menos favorável da glicólise, quando expostas à hipoxia. Contudo, existem células cancerígenas que sobrevivem e proliferam gerando ATP pela via da glicólise, em vez de ser pela fosforilação oxidativa, mesmo quando oxigenadas^{6,20,52,55}.

As células cancerígenas diferem das restantes células pela capacidade de utilizar cetonas como combustível metabólico. As células tumorais são muito dependentes da glicose para o seu crescimento e sobrevivência, as restantes células têm a flexibilidade de alterar a fonte de energia de glicose para corpos cetônicos, pelo que, com a DC as células tumorais deixariam de ter uma fonte de energia para o seu crescimento ^{6,20,52,55}.

1.5. Dieta Cetogénica nos Gliomas

Reduzindo a disponibilidade de glicose e fornecendo corpos cetônicos como fonte de energia alternativa, a DC pode oferecer uma abordagem terapêutica, direcionando o efeito de Warburg em tumores glicolíticos, como os gliomas malignos.

As estratégias nutricionais que têm como objetivo a modulação glicémica para explorar a dependência das células tumorais à glicose, ainda não foram completamente estudadas e investigadas, pelo que os dados clínicos existentes são limitados ^{11,81}.

Em meados do século XX, as evidências mostravam que a DC e a restrição energética poderiam ser coadjuvantes de outras terapias direcionadas para tumores cerebrais, protegendo o tecido saudável, o que permitiu explorar a hipótese de que as cetonas tinham uma propriedade neuroprotetora e que poderiam atuar na redução dos efeitos secundários da radiação⁸³⁻⁸⁵.

A DC utilizada para o tratamento de gliomas foi relatada pela primeira vez em 1955, por Nebeling et. al.^{11,12}, num estudo que envolveu duas crianças com gliomas malignos inoperáveis,

ambas submetidas a radioterapia e quimioterapia extensas. Sendo a DC uma dieta terapêutica que simula as alterações bioquímicas relacionadas com períodos de jejum, com o objetivo de atingir a cetose²¹, o estudo teve como propósito analisar se a cetose induzida pela DC poderia diminuir a disponibilidade de glicose e assim interromper o metabolismo tumoral. As duas crianças mostraram uma redução da captação da glicose e uma diminuição da progressão a longo prazo¹².

Vários fatores ambientais e dietéticos têm sido associados a um impacto positivo no tratamento do glioma. Um destes fatores dietéticos é a restrição de glícidos, através da implementação da DC^{50,54}. Esta dieta tem sido associada ao tratamento de alguns tipos de neoplasias malignas avançadas, nomeadamente aos glioblastomas, por melhorar a sobrevida destes doentes⁶.

Nos últimos anos verificou-se um aumento de estudos com a inclusão deste tipo de dietas na intervenção terapêutica dos gliomas diagnosticados. Apesar de já estarem publicadas revisões sistemáticas que abordam o impacto da DC na sobrevida dos doentes com gliomas^{11,95,96}, alguns estudos relevantes foram publicados posteriormente a essas publicações, cujos resultados não foram incluídos e analisados nas revisões previamente publicadas. Igualmente a análise sistemática do efeito desta intervenção nutricional abrangendo os diferentes tipos de dietas, nos efeitos secundários e na qualidade de vida não está bem estabelecida. Uma vez que a DC comporta muitos efeitos secundários, torna-se essencial analisar esta vertente e todos os estudos relevantes publicados à data numa revisão sistemática.

2. Objetivos

O objetivo da elaboração desta revisão sistemática foi analisar e sistematizar os estudos clínicos que testaram a dieta cetogénica no contexto de tratamentos do glioma. Focando a análise de evidência no potencial valor terapêutico da dieta cetogénica como opção de tratamento na sobrevida dos doentes. Avaliar ainda os potenciais efeitos da dieta cetogénica na sintomatologia e na qualidade de vida destes doentes.

Muito embora existam revisões publicadas anteriormente, sentiu-se a necessidade de elaborar uma revisão sistemática que abordasse o tema apresentado onde se incluíssem todos os estudos originais feitos em humanos publicados até à data, de modo a responder aos objetivos propostos.

3. Materiais e Métodos

Esta revisão sistemática seguiu as recomendações *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalyses)*, que se destina principalmente a revisões sistemáticas e a meta-análises de estudos de intervenção clínica ⁸⁶.

3.1. Protocolo e Registo

O protocolo foi submetido na plataforma *PROSPERO - International prospective register of systematic reviews*⁸⁷, a 17 de Julho de 2021, com o número 264173.

3.2. Fontes de informação

As bases de dados utilizadas foram a *PubMed/Medline, Scopus, Web of Science* e *EMBASE*.

Foi realizada uma pesquisa inicial a 24 de Abril de 2021 e repetida a 7 de Junho de 2021, de forma a verificar se estavam abrangidos todos os estudos, incluindo os mais recentes.

3.3. Estratégia de pesquisa

A pesquisa foi praticada através das palavras-chave ou frases:

- [(glioma) OR (glial cell tumor) OR (mixed glioma) OR (malignant glioma) OR (glioblastoma) OR (astrocytoma, grade IV) OR (glioblastoma multiforme) OR (giant cell glioblastoma) OR (high-grade glioma) OR (neoplastic stem cell) OR (cancer stem cells) OR (warburg effect, oncologic) OR (astrocytoma) OR (brain tumor) OR (brain neoplasms) OR (glial cell) OR (glial precursors) OR (astrocytic tumor) OR (oligoastrocytic tumor) OR (neuro-glial tumor)] AND [(ketogenic diet) OR (low carbohydrate diet) OR (glucose) OR (glycolysis) OR (ketone bodies) OR (low carbohydrate) OR (diet therapy) OR (ketosis) OR (caloric restriction) OR (therapeutic ketosis) OR (low carb diet) OR (metabolic therapy) OR (adjuvant therapy) OR (energetic restriction) OR (energy restriction) OR (high-fat diet) OR (low carbohydrate high-fat diet) OR (ketoketo-induction) OR (ketotherapy) OR (glucose restriction) OR (carbohydrate-restriction) OR (low carb) OR (hyper lipidic diet) OR (high-fat diet) OR (dietary intervention)]

3.4. Seleção dos estudos

Na elaboração da revisão sistemática, a pesquisa incluiu artigos originais publicados entre 2005, uma vez que foi realizada uma pré-pesquisa e não foram encontrados estudos relevantes anteriores a essa data, e maio de 2021 que incluíram a DC como intervenção terapêutica para tratamento dos gliomas. Após retirar os registos duplicados, realizou-se uma seleção com base nos títulos, resumos e textos completos. Foram incluídos estudos de caso controlo, estudos de coorte retrospectivos e prospetivos e ensaios clínicos randomizados.

3.5. Recolha de dados

A aplicação *web-based Rayyan* foi utilizada para análise dos estudos identificados, uma vez que é um *software* específico para revisões sistemáticas e meta-análises com o objetivo de facilitar a triagem inicial através dos títulos e resumos⁸⁸. Esta análise dos artigos para identificação de publicações relevantes, foi praticada por dois revisores que examinaram os artigos de forma independente para a sua inclusão, não sabendo as decisões um do outro. Todas as divergências foram resolvidas por consenso, sendo que as divergências que não chegaram a consenso, tiveram a decisão de um terceiro revisor.

Dos estudos analisados foram recolhidas informações sobre o tipo de estudo (controlado ou não controlado), o desenho de estudo (prospetivo ou retrospectivo), número de doentes, idade dos doentes, tipo de glioma investigado, estadio da doença, tipo de intervenções efetuadas, tempo de acompanhamento, tipo e duração da DC.

3.6. Risco de Viés

Para a análise do risco de viés, foi utilizado o software Cochrane RevMan 5 (Review Manager 5.4.1), que é especificamente desenhado para o desenvolvimento de revisões sistemáticas e meta-análises⁸⁹. Todos os estudos obtidos foram avaliados em profundidade, por dois revisores, quanto ao risco de viés de desempenho, deteção, atrito e reporte, para avaliar a qualidade da evidência. O risco de viés foi classificado como: alto risco, baixo risco, risco incerto ou não aplicável⁸⁹.

3.7. Análise de dados

Para a análise e o tratamento dos dados estatísticos utilizou-se o software *Microsoft® Excel®* para *Mac*, versão 16.41 (*Microsoft Company*).

4. Critérios de inclusão e exclusão

Para a realização desta revisão sistemática, foram considerados como critérios de inclusão:

- Estudos originais publicados entre 01 de janeiro de 2005 a 30 de Maio de 2021.
- Estudos investigados em ambiente clínico;
- Estudos que avaliaram doentes com glioma maligno;
- Estudos que utilizaram a dieta cetogénica como intervenção/tratamento para o glioma maligno;
- Estudos que apresentaram os resultados da investigação;
- Estudos publicados em português e inglês;
- Estudos que incluíram doentes de todas as idades, géneros e etnias em qualquer país.

Relativamente aos critérios de exclusão, foram retirados:

- Artigos como comentários, cartas ao editor, revisões, anais de conferências, artigos de opinião, relatos de casos;
- Artigos que associem a DC com terapêuticas não convencionais (p. ex. jejum intermitente ou álcool perfílico)
- Estudos que não incluíram resultados ou prevalências;
- Estudos realizados em animais.

5. Resultados

O procedimento da seleção dos estudos para a presente revisão sistemática está apresentado na Figura 1.

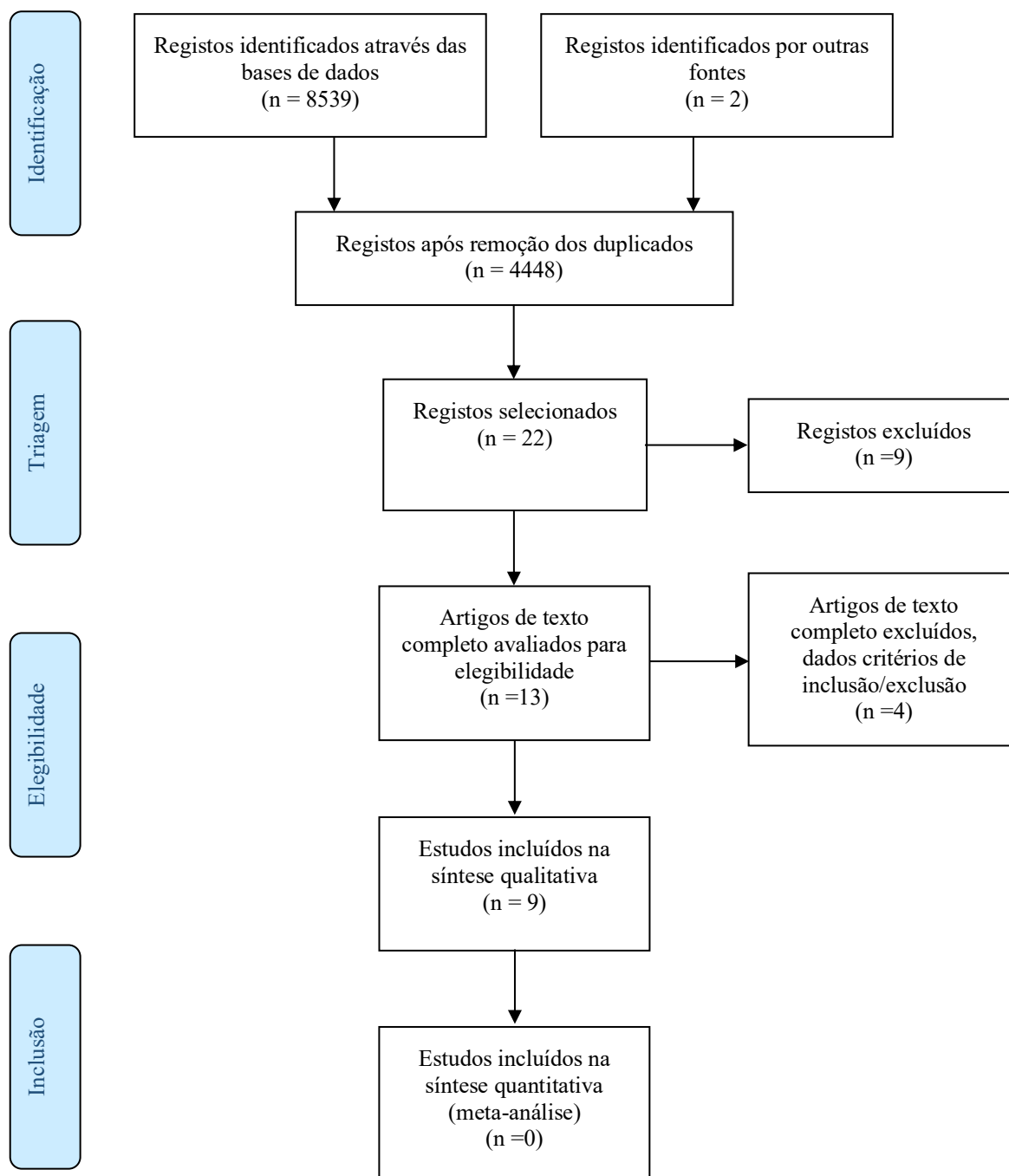


Figura 1. Fluxograma PRISMA⁸⁶ – procedimento da seleção de estudos para esta revisão sistemática

A pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed/Medline*, *Scopus*, *Web of Science* e *EMBASE*, resultou em 8539 resultados. Esta pesquisa foi suplementada por pesquisa manual,

nas revisões sistemáticas publicadas anteriormente, onde se identificaram dois estudos adicionais. Após a exclusão dos estudos não relevantes, foram incluídos um total de 9 artigos originais.

Foram analisados individualmente os estudos incluídos relativamente ao tipo de estudo (controlado ou não controlado), o desenho de estudo (prospetivo ou retrospectivo), número de doentes, idade dos doentes, tipo de glioma investigado, estadio da doença, tipo de intervenções efetuadas, tempo de acompanhamento, tipo e duração da dieta cetogénica (Tabela 1.).

Os dados detalhados sobre a sobrevivência dos doentes, a sintomatologia e a qualidade de vida estão apresentados na Tabela 2.

5.1. Características gerais dos estudos

Os estudos incluídos nesta revisão foram publicados entre 2014 e 2021, sendo reportados na presente revisão sistemática dados mais recentes, relativamente a revisões anteriores.

Dos 9 estudos incluídos, 6 (66,7%) foram estudos prospetivos e 3 (33,3%) estudos retrospectivos; 7 (77,8%) não incluíram grupo de controlo e 2 (22,2%) apresentaram um grupo controlo; 7 estudos (77,8) foram experimentais e 2 (22,2%) observacionais; 6 estudos (66,7%) foram considerados descritivos e 3 estudos (33,3%) analíticos. Na maioria dos estudos foi detetado que o número de doentes incluídos era baixo, tendo uma média de 8,3 +/- 4,5 doentes por estudo.

As idades dos doentes incluídos nos estudos variaram desde os 2,5 anos até aos 72 anos. Dois estudos foram realizados em crianças entre os 2,5 e 15 anos e os 5,3 e 15,5 anos, respetivamente. Os restantes estudos foram aplicados em adultos com idades compreendidas entre os 45 e os 72 anos. A idade média geral dos doentes com gliomas incluídos nos estudos foi de 42,1 +/- 19,9 anos.

O tempo de intervenção dietética variou entre 3 semanas e 26 meses. O período de seguimento variou entre 12 semanas e 26 meses.

1.1. Características dos gliomas

No que diz respeito ao tipo de glioma analisado, foram incluídos gliomas de estadio elevado como os glioblastomas, em 66,7% dos estudos, os astrocitomas, em 22,2% dos estudos, os gliomas pontinos intrínsecos, em 22,2% dos estudos, e os glioblastomas multiformes, em 11,1% dos estudos.

Podemos verificar que foram incluídos gliomas de grau II (22,2%) e grau III (33,3%), embora doentes com glioma de grau IV estivessem presentes em todos (100%) os estudos.

Tabela 1. Visão geral dos estudos relativamente ao seu desenho, tipo de glioma e intervenções terapêuticas.

Estudo	Tipo de estudo	Tempo estudado	Posição do investigador	Objetivo dos estudos	Número de doentes	Idade dos doentes	Tipo de glioma	Estadio da doença	Intervenções	Duração da DC	Tempo de acompanhamento	Tipo de DC
Rieger ²⁰ 2014	Controlado	Longitudinal Prospetivo	Experimental	Analítico	17	Med 57 anos (30 - 72)	Glioblastoma	Grau IV	RT + Temozolomida; Bevacizumab e lomustina	3 a 16 semanas	16 semanas	Max. 60 g HC/dia; bebidas de iogurte altamente fermentadas (500 ml por dia) e dois óleos vegetais diferentes (óleo básico e óleo de adição)
Champ ⁵³ 2014	Não controlado	Longitudinal Retrospectivo	Observacional	Descritivo	6	Med 54 anos (34 - 62)	Glioblastoma	Grau III - IV	RT + Temozolomida	14 meses	14 meses	DC ≤ 50 g HC/dia
Martin-McGill ⁵⁴ 2018	Controlado	Longitudinal Prospetivo	Experimental	Analítico	6	Med 46 anos (34 - 49)	Glioblastoma Astrocitoma anaplásico	Grau II - IV	RT + Temozolomida; Lomustina RT + Temozolomida;	12 semanas	12 semanas	Max. 20g HC/dia / 70% lípidos
van der Louw ²¹ 2019a	Não controlado	Longitudinal Prospetivo	Experimental	Descritivo	3	Med 11,6 anos (5,3 - 15,5)	Glioma pontino intrínseco difuso	Grau IV	Gemcitabina; Prednisolona; Temozolomida	3 meses	3 meses	DC líquida: 4:1 (+TCM)
van der Louw ⁵² 2019b	Não controlado	Longitudinal Prospetivo	Experimental	Descritivo	9	Med 53,8 anos (33,5 - 65,5)	Glioblastoma	Grau IV	RT + Temozolomida	14 semanas	14 semanas	DC líquida 4:1 (8 semanas): 11g HC DC sólida + TCM 1,5-2:1 (6 semanas): 57g HC
Klein ⁹⁰ 2020	Não controlado	Longitudinal Prospetivo	Experimental	Descritivo	5	Med 49,8 anos (40 - 64)	Glioblastoma	Grau IV	RT + Temozolomida	6 a 26 meses	26 meses	DC 4:1; 10g HC/dia
Martin-McGill ⁹¹ 2020	Controlado	Longitudinal Prospetivo	Experimental	Analítico	12	Med 57 anos (44 - 66)	Glioblastoma	Grau IV	RT + Temozolomida	38 dias - 12 meses	12 meses	DC com TCM / DC Modificada
Panhans ⁹² 2020	Não controlado	Longitudinal Retrospectivo	Experimental	Descritivo	12	Med 45 anos (32-62)	Glioblastoma multiforme, astrocitoma, oligodendroglioma	Grau II - IV	Quimioterapia + RT; RT; RT + Temozolomida	120 dias	120 dias	DC 3:1; ≤ 20g HC/dia
Perez ⁹³ 2021	Não controlado	Longitudinal Retrospectivo	Observacional	Descritivo	5	Med 4,4 anos (2,5 - 15)	Glioma Pontino intrínseco difuso	Grau IV	RT + Temozolomida; Quimioterapia HIT-SKK; Temozolomida	6,5 meses (0,25 - 2 anos)	2 anos	DC clássica / DC com TCM / Dieta de Atkins Modificada

RT radioterapia; Med. mediana; DC dieta cetogénica; Prot. proteínas; TCM triglicéridos de cadeia média; HC hidratos de carbono;

Tabela 2. Visão geral dos resultados dos estudos quanto à sobrevida, sintomatologia e qualidade de vida.

Estudo	Sobrevida dos doentes	Sintomatologia associada à intervenção dietética	Qualidade de vida
Rieger ²⁰ 2014	Med 32 semanas (entre 6 a 86 semanas).	Perda de peso; diarreia, obstipação, fome	Diminuição da qualidade de vida
Champ ⁵³ 2014	Med 14 meses	Obstipação, astenia, perda de peso, nefrolitíase, hipoglicémia	Não disponível
Martin-McGill ⁵⁴ 2018	Não disponível	Obstipação	Melhoria da qualidade de vida
van der Louw ²¹ 2019a	Entre 16,5 e 18,7 meses	Hipoglicemia, hipercetose, vômitos, recusa alimentar, astenia, obstipação	Diminuição da qualidade de vida
van der Louw ⁵² 2019b	Entre 9,8 e 19,0 meses (Med 12,8 meses)	Obstipação, náuseas/vômitos, hipercolesterolemia, hipoglicémia, diarreia, baixa concentração de carnitina	Diminuição da qualidade de vida
Klein ⁹⁰ 2020	Grupo 1 - \bar{x} =21,9 meses (entre 11 e 29,2 meses) Grupo 2 - \bar{x} =25,4 meses (entre 13,9 e 38,7 meses)	Perda de peso, fome, náuseas, tonturas, astenia, obstipação	Melhoria da qualidade de vida
Martin-McGill ⁹¹ 2020	Med 67,3 semanas	Hipocaliemia, hipocalcemia, hipernatremia, hipercaliémia, obstipação	Melhoria da qualidade de vida.
Panhans ⁹² 2020	Entre 9,8 e 19,0 meses	Astenia, perda de peso, náuseas, vômitos, cefaleias, diminuição do apetite	Melhoria da qualidade de vida
Perez ⁹³ 2021	Med 18,7 meses	Hipoglicémia, obstipação, hipercetose, vômitos, astenia, hiperuricemia	Não disponível

Med. Mediana; \bar{x} . Média.

No que diz respeito ao tratamento dos gliomas, nestes estudos, conseguimos verificar que todas as intervenções passaram pela radioterapia conjunta com a temozolomida (100%), contudo não foram as únicas intervenções aplicadas. Os fármacos como a temozolomida, a gemcitabina, a prednisolona, o bevacizumab e a lomustina foram aplicados individualmente em 4 estudos diferentes (33,3%): a temozolomida no estudo de van der Louw et. al. 2019b⁵² e Perez et. al.⁹³; o bevacizumab e a lomustina no estudo de Rieger et. al. ²⁰; a lomustina no estudo de Martin-McGill et. al. 2018⁵⁴; e a gemcitabina e a prednisolona no estudo de van der Louw 2019a²¹. Num estudo os doentes receberam quimioterapia e radioterapia concomitante como intervenção terapêutica, uma vez que o tratamento inicial com radioterapia não surtiu efeito⁹².

1.2. Características da dieta implementada

Nos estudos analisados verificámos a implementação de diferentes tipos de DC.

No estudo de Rieger et. al. a DC restringiu a ingestão de glícidos a 60g por dia, incluindo a ingestão de 500ml de bebidas de iogurtes altamente fermentadas e dois óleos vegetais. Não foi aplicada nenhuma restrição energética²⁰.

Martin-McGill et. al. 2018, aplicaram uma Dieta Cetogénica Modificada (DCM) composta por 70% de lípidos na dieta, enquanto os glícidos eram limitados a 20g por dia, correspondendo a 3-5% do VET. A proteína não teve qualquer restrição⁵⁴.

A DC, no estudo de van der Louw et. al. 2019b, contemplou duas fases. Durante as 8 semanas iniciais, associada à radioterapia e à temozolomida, a DC foi exclusivamente líquida com uma proporção de 4:1. Nas 6 semanas seguintes, a DC passou para alimentos sólidos com uma proporção de 1,5-2,0:1, com TCM⁵².

Champ et. al. restringiram a ingestão de glícidos a <50g por dia, correspondendo a 8% do VET. Os lípidos contemplavam 77% do valor energético e as proteínas 15%⁵³.

No estudo de van der Louw et. al. 2019a, iniciaram a DC com uma fórmula entérica comercial líquida, numa proporção de 4:1, durante no máximo 2 semanas. Quando os níveis de cetona atingissem 3mmol/L, a DC era alterada para uma proporção de 1,5:1-2,0:11. Durante o estudo, juntamente com a DC, foram administrados TCM²¹.

No estudo de Klein et. al., aplicaram uma DC numa proporção de 4:1, em dois grupos distintos. Considerando que no grupo 1 estavam incluídos doentes com glioblastoma recente e no grupo 2 doentes com glioblastoma recorrente. Esta dieta completava 1600kcal por dia, como um total de 10g de glícidos⁹⁰.

Perez et. al., agrupou doentes a realizar vários tipos de DC, entre as quais DC com TCM, DCC e DAM. Contudo, este estudo não especificou as proporções ou quantidades de macronutrientes aplicados⁹³.

Martin-McGill et. al. 2020, dividiram os doentes em dois grupos com o objetivo de implementar duas DC diferentes, o grupo 1 correspondeu a uma DC com TCM e o grupo 2 a uma DCM. Contudo, tal como no estudo de Perez et. al., não foram referidas proporções ou quantidades de macronutrientes administrados⁹¹.

No estudo de Panhans et. al., foi aplicada uma DC numa proporção de 3:1. A ingestão de glícidos estava limitada a ≤ 20 g por dia⁹².

Apesar dos estudos analisados implementarem diferentes tipos DC, podemos verificar que os estudos de Martin-McGill et. al. 2018, Klein et. al. e Panhans et. al., aplicaram dietas mais restritivas, tendo uma ingestão de hidratos de carbono máxima de 20g por dia. Já os estudos de Rieger et. al. e de Champ et. al., implementaram DC mais liberais com uma ingestão diária de hidratos de carbono de ≤ 60 g e 50g, respetivamente.

1.3. Sobrevida global dos doentes

A sobrevida dos doentes variou de estudo para estudo. O estudo de Martin-McGill 2018 et. al. não fez qualquer referência à sobrevida dos doentes.

A média da sobrevida global máxima foi de 25,4 meses no estudo de Klein et. al., já a sobrevida global menor correspondeu ao estudo de Rieger et. al. com uma mediana de 32 semanas (≈ 8 meses) de sobrevida^{20,90}.

Rieger et. al. implementaram a DC durante 16 semanas, onde a cetose foi atingida e ficou muito estável na maioria dos doentes. Houve estabilização da doença às 6 semanas de dieta, estando esta estabilização equilibrada numa duração média de 12 semanas. A mediana de sobrevida global após o início da dieta foi de 32 semanas (≈ 8 meses), variando entre 6 semanas ($\approx 1,5$ meses) e 86 semanas ($\approx 21,5$ meses)²⁰.

A sobrevida global no estudo de Champ et. al. teve uma média de 14 meses e a reincidência da doença rondou, em média, os 10,3 meses. A DC foi implementada durante todo o período de seguimento (14 meses)⁵³.

No estudo de van der Louw et. al. 2019a, a implementação da DC teve uma duração de 3 meses. Neste estudo, foram avaliados gliomas pontinos intrínsecos difusos que têm uma sobrevida global média de 9 a 11 meses²¹. A sobrevida global observada neste estudo, foi de 6,4, 16,5 e 18,7 meses, para cada um dos participantes. A sobrevida de 6,4 meses foi explicada por uma diminuição de consciência severa após uma crise tónico-clónica generalizada num dos

doentes, sendo que apenas tinha completado 3 semanas de intervenção dietética. A sobrevida após o início da terapêutica foi de 6,5 meses para os restantes casos²¹.

No estudo de van der Louw et. al. 2019b, a sobrevida global teve uma média de 12,8 meses, sendo que dois doentes atingiram uma sobrevida de 17,7 e 19 meses. A terapêutica cetogénica foi realizada durante 14 semanas e os doentes atingiram a cetose após 4,5 dias, em média⁵².

O estudo de Klein et. al. foi dividido em dois grupos. Ambos os grupos receberam como terapêutica a DC, considerando que no grupo 1 estavam incluídos doentes com glioblastoma recente e no grupo 2 doentes com glioblastoma recorrente. A DC foi implementada durante 6 meses. A média da sobrevida desde o início da DC para o grupo 1 foi de 20 meses e para o grupo 2 de 12,8 meses. Contudo, verificando a sobrevida global, o grupo 1 teve uma média de 21,8 meses e o grupo 2 de 25,4 meses⁹⁰.

Martin-McGill et. al. 2020, dividiram os doentes em 2 grupos, onde distinguiram a DC implementada. O grupo 1 correspondeu a uma DC com TCM e o grupo 2 a uma DCM. Em ambos os grupos a cetose foi atingida nas 6 primeiras semanas. A sobrevida global teve uma mediana de 67,3 semanas (\approx 16,8 meses)⁹¹.

Panhans et. al. aplicaram a DC durante, pelos menos, 120 dias. A cetose foi atingida na maioria dos doentes durante a primeira semana de terapêutica. A sobrevida global variou de 9,8 a 19 meses⁹².

O estudo de Perez et. al. englobou doentes que implementaram a terapêutica cetogénica por um período superior a 3 meses. A sobrevida global estimada foi de 18,7 meses, houve ainda dois doentes que atingiram uma sobrevida de 22 e 30 meses⁹³.

O estudo de Martin-McGill et. al. 2018, não referiu a sobrevida dos doentes^{54,61}. Contudo, verificámos que a DC foi implementada durante 12 semanas e que 3 doentes continuaram esta terapêutica por mais de 360 dias, sendo esta uma possível suposição quanto à sobrevida neste estudo⁵⁴.

1.4. Sintomatologia associada

A sintomatologia associada à intervenção da DC, referida nos estudos incluídos nesta revisão está apresentada no Gráfico 1.

Sintomatologia

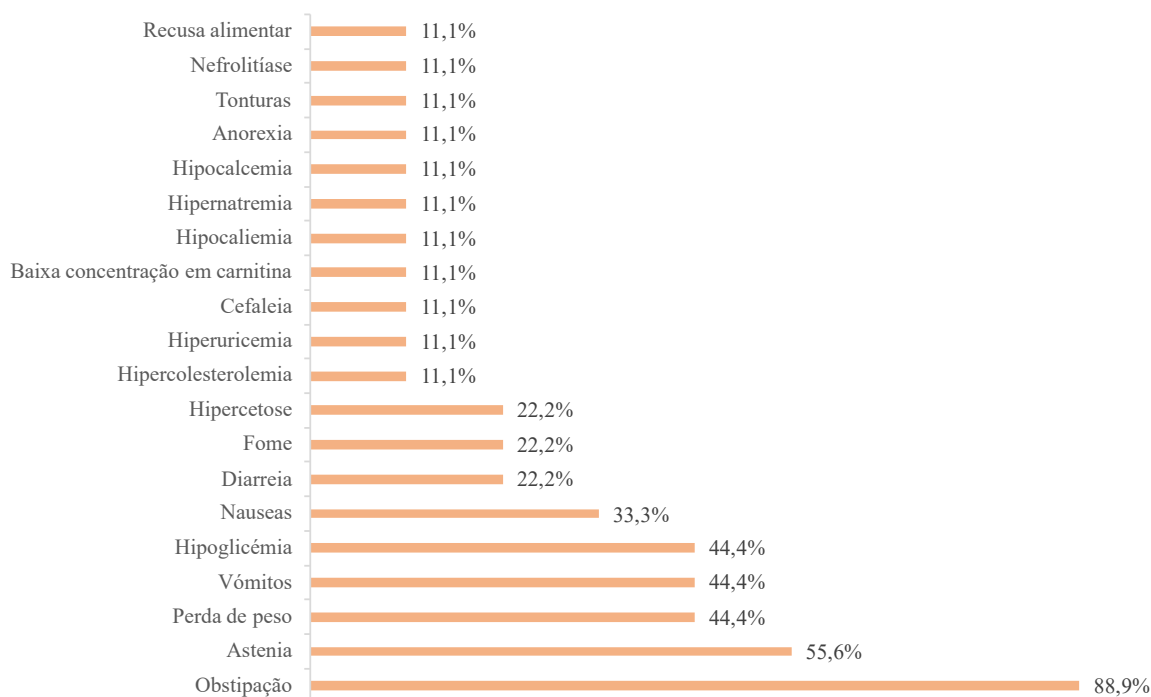


Gráfico 1. Sintomatologia associada à terapêutica nos doentes

No Gráfico 1. podemos verificar que a obstipação foi a sintomatologia mais relatada nos estudos analisados (88,9%). Seguido da astenia que foi referida em 55,6% dos estudos.

Em 44,4% dos estudos foi referida perda de peso, vômitos e hipoglicémia como sintomatologia associada, já em 33,3% dos estudos foram relatadas náuseas.

Os doentes relataram diarreia, fome e hipercetose como sintomatologia associada em 22,2% dos estudos analisados e apenas em 11,1% dos estudos foi referido tontura, anorexia, recusa alimentar, hipernatremia, hipocaliemia, hipocalcemia, baixa concentração de carnitina, cefaleias, hiperuricemia e hipercolesterolemia.

Sintomatologia importante que está associada à DC pode ser a hipoglicémia, a perda de peso, os vômitos, a diarreia e as náuseas. Nesta revisão a hipoglicémia foi referida nos estudos de Champ et. al., van der Louw et. al. 2019a e 2019b e de Perez et. al., sendo que as hipoglicémias no estudo de Champ et. al. foram assintomáticas⁵³. A perda de peso foi reportada nos estudos de Rieger et. al.²⁰, Champ et. al.⁵³, Klein et. al.⁹⁰, e Panhans et. al.⁹². Os vômitos foram relatados nos dois estudos de van der Louw et. al.^{21,52}, no estudo de Panhans et. al.⁹², e no de Perez et. al.⁹³. As náuseas foram referidas nos estudos de van der Louw et. al. 2019b⁵², de Klein et. al.⁹⁰, e de Panhans et. al.⁹². A diarreia foi referenciada nos estudos de Rieger et. al.²⁰, e de van der Louw et. al. 2019b⁵². Os autores referiram a perda de peso como um efeito colateral mínimo^{20,53,54}.

De salientar que no estudo de van der Louw et. al. 2019b, foram excluídos os doentes que apresentavam dexametasona⁵², enquanto nos estudos de Champ et. al., Rieger et. al., Martin-McGill et. al. 2018, Panhans et. al., Klein et. al. e Martin-McGill et. al., essa exclusão não foi feita, o que pôde influenciar a sintomatologia e a interpretação dos valores de glicémia^{20,53,54,90-92}.

Apenas um estudo referiu a ocorrência de hipercolesterolemia²¹. Os restantes estudos não relataram alterações no perfil lipídico.

1.5. Qualidade de vida

A qualidade de vida é um parâmetro que deve ser avaliado com medidas subjetivas apropriadas, com a implementação de questionário validados, por exemplo. Apenas 3 estudos aplicaram questionários da perceção da qualidade de vida^{20,52,91}, sendo que os restantes apresentaram resultados subjetivos não validados.

A perceção de qualidade de vida sentida nos doentes com a implementação da terapêutica cetogénica está retratada no Gráfico 2.

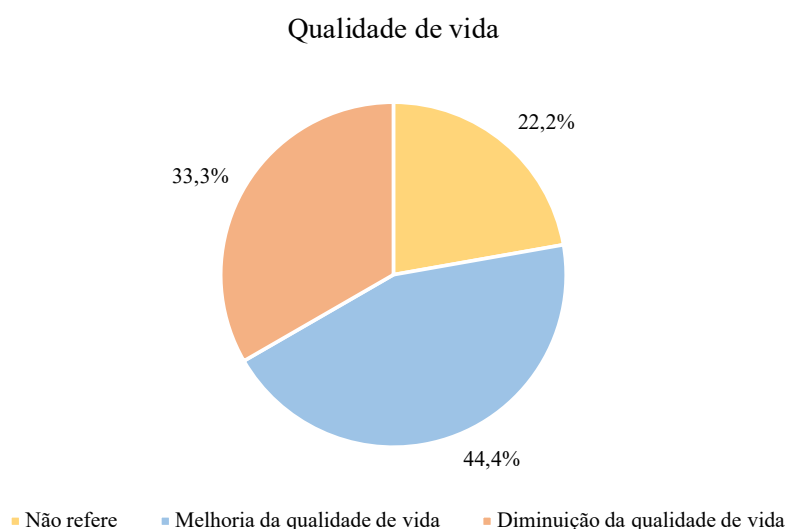


Gráfico 2. Perceção da qualidade de vida nos doentes

Nem todos os estudos analisaram a qualidade de vida dos doentes em tratamento: 22,2% não referiram qualquer resultado sobre a qualidade de vida, uma vez que não eram indicadores a serem estudados pelos próprios estudos.

Em 44,4% dos estudos houve uma melhoria da qualidade de vida com a implementação da DC, independentemente da sintomatologia sentida.

Em 33,3% dos estudos, houve uma diminuição da qualidade de vida. Em dois destes estudos, os autores estimaram que esta diminuição estava relacionada com a sintomatologia sentida e com a progressão do tumor^{20,52}.

Os estudos de Rieger et. al. e de van der Louw et. al. 2019b referiram que houve uma diminuição da qualidade de vida. Contudo, esta diminuição estava, possivelmente, associada à sintomatologia sentida pelos doentes ao longo dos estudos^{20,52}.

Martin-McGill et. al. 2020, relataram que os doentes que desistiram da terapêutica com a DC justificaram com a diminuição da qualidade de vida em relação ao início do tratamento. Contudo, os doentes que permaneceram na terapia relataram uma melhoria da qualidade de vida, uma vez que tiveram a sensação de controlo durante o tratamento do tumor⁹¹.

Estudos que não avaliaram objetivamente a qualidade de vida supõem uma boa qualidade de vida ou uma melhoria da qualidade de vida. Martin-McGill et. al. 2018, relatam uma boa qualidade de vida dos doentes, com melhoria dos sintomas⁵⁴.

O estudo de Panhans et. al. referiu que foi feita uma avaliação qualitativa da qualidade de vida, na qual houve melhoria da energia, humor, função neuro-cognitiva, bem-estar geral e sintomatologia⁹².

Klein et. al. não avaliaram a qualidade de vida, contudo fizeram referência a um doente que melhorou a sua qualidade de vida. De salientar, contudo, que as refeições foram preparadas por uma empresa e fornecidas de forma gratuita aos doentes⁹⁰.

No estudo de van der Louw et al. 2019a, foi referido que a DC não era compatível com a melhor qualidade de vida dos doentes²¹, o que levou a entender que com a implementação da DC houve uma diminuição da qualidade de vida. Neste estudo as crianças estavam em cuidados paliativos, e foi necessária hospitalização de duas crianças para gestão de crises epiléticas, e à implementação de suporte nutricional entérico através de sonda nasogástrica por dificuldades na deglutição, dados que não se relacionaram com a implementação da DC, contudo influenciaram diretamente a qualidade de vida percecionada²¹.

Os estudos de Champ et. al. e Perez et. al., não fizeram qualquer referência à perceção da qualidade de vida dos doentes durante ou após o tratamento com implementação da DC^{53,93,94}. Ainda assim, no estudo de Perez et. al., foi mencionado que os doentes tiveram uma melhoria da sintomatologia⁹³.

1.6. Análise de risco de viés

Os resultados da avaliação da qualidade dos estudos clínicos estão apresentados na Figura 2. Para avaliar o risco de viés foi utilizado o *software Cochrane RevMan 5 (Review Manager 5.4.1)*⁸⁹.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias): Survival	Incomplete outcome data (attrition bias): Symptomatology	Incomplete outcome data (attrition bias): Quality of life	Selective reporting (reporting bias)
Champ et. al. 2014	NA	NA	●	●	●	+	NA	●
Klein et. al. 2020	NA	NA	●	●	●	+	●	?
Martin-McGill et. al. 2018	NA	NA	●	●	NA	●	●	●
Martin-McGill et. al. 2020	NA	NA	●	●	+	?	●	●
Panhans et. al. 2020	NA	NA	●	●	●	●	●	?
Perez et. al. 2021	NA	NA	●	●	●	●	NA	?
Rieger et. al. 2014	NA	NA	●	●	+	+	●	●
van der Louw et. al. 2019a	NA	NA	●	●	+	+	●	+
van der Louw et. al. 2019b	NA	NA	●	●	+	+	+	+

Figura 2. Sumário de Risco de Viés - Análise do risco de viés para cada estudo incluído.

NA - Não Aplicável

O viés de desempenho (performance bias) contempla o conhecimento das intervenções pelos participantes e da equipa que integra o estudo. Devido aos estudos não controlados, não existiu ocultação em nenhum dos doentes o que levou a um alto risco de viés de desempenho.

O viés de deteção (detection bias) diz respeito à ocultação dos investigadores sobre as intervenções terapêuticas para não influenciar os resultados. Foi verificado um alto risco de viés de deteção devido à não ocultação dos investigadores sobre a dietoterapia.

O viés de atrito (attrition bias) engloba a tendência de atrito devido à quantidade, natureza ou manipulação dos dados de resultados incompletos. Foram avaliados os dados relativos à

sobrevida dos doentes (variável essencial), sintomatologia e qualidade de vida (variáveis secundárias).

Foi notável um alto risco de viés de atrito devido à avaliação incompleta dos resultados para a qualidade de vida na maioria dos estudos. Apenas o estudo de van der Louw et. al. 2019b, apresentou um baixo risco de viés⁵², sendo o único estudo que aplicou um questionário de qualidade de vida e que apresentou os resultados obtidos.

Podemos verificar um baixo risco de viés de atrito relativo à natureza dos dados e à avaliação dos resultados para a sobrevida em quatro estudos^{20,21,52,91}. Nos restantes quatro estudos, foi conferido um alto risco de viés^{53,90,92,93}, uma vez que se observou que a sobrevida era reportada pela observação dos doentes ou através de dados qualitativos, pelo que não houve a implementação de testes estatísticos.

No que diz respeito à sintomatologia, verificámos um baixo risco de viés para grande parte dos estudos^{20,21,52,53,90}. Contudo, três estudos apresentaram um alto risco de viés^{54,92,93}. O estudo de Martin-McGill et. al. 2018 e de Panhans et. al., devido ao reporte de sintomatologia, não sendo aplicado qualquer questionário ou método de entrevista estruturado, já no estudo de Perez et. al., foram apresentados resultados apenas de 3 doentes, estando os dados incompletos. O estudo de Martin-McGill et. al. 2020, apresentou um risco de viés incerto⁹¹, sendo que referiu que avaliaram a cetose, aceitabilidade alimentar e eventos adversos gastrointestinais e, posteriormente, apresentaram também défices minerais.

O viés de reporte (*reporting bias*) considera o enviesamento dos relatórios devido à descrição seletiva de resultados seletivos. Os estudos de Champ et. al., Klein et. al., Martin-McGill et. al. 2018, Martin-McGill et. al. 2020, e de Rieger et. al., foram considerados com um alto risco de viés^{20,53,54,90,91}. Já os estudos de van der Louw et. al. 2019a e 2019b, auferiram um baixo risco de viés^{21,52}.

2. Discussão

A evidência para a utilização da DC na prática clínica ainda é muito limitada. Tem-se procurado investigar mais sobre este tema, o que implica novos estudos a serem implementados na procura de resultados mais fidedignos, promissores e relevantes.

O objetivo principal da presente revisão sistemática foi analisar e sistematizar os estudos clínicos que testaram a DC no contexto de tratamentos do glioma, focando a análise de evidência no potencial valor terapêutico da DC como opção de tratamento na sobrevida dos doentes. Avaliar ainda os potenciais efeitos da DC na sintomatologia associada e na qualidade de vida destes doentes. Um total de 9 estudos originais que relataram pelo menos um dos objetivos de estudo, foram identificados e analisados.

De salientar que, dos 9 estudos incluídos, 2 foram aplicados em crianças entre os 2,5 e 15 anos e os 5,3 e 15,5 anos, respetivamente. Os restantes estudos foram aplicados em adultos com idades compreendidas entre os 45 e os 72 anos.

2.1. Sobrevida global dos doentes

A DC, sendo uma terapia que reduz os níveis de glicose no sangue e aumenta os níveis de corpos cetónicos, pode ser uma terapia eficaz para aumentar a sobrevida dos doentes com gliomas⁹⁴.

Nos estudos incluídos nesta revisão verificou-se que foram descritos diferentes resultados, registando-se valores de sobrevida entre 32 semanas (\approx 8 meses) e 25,4 meses. A sobrevida é um fator que pode variar principalmente com a idade, o estadio da doença, a adesão à terapêutica, a eficácia do tratamento e a localização do tumor. Nesta revisão verificou-se que a média de sobrevida global rondou os 15,9 meses.

O intervalo de sobrevida dos doentes com gliomas a fazer a terapêutica comum é compreendido entre 12 e 15 meses⁵⁰. Com a implementação da DC, foi possível verificar que a sobrevida nos estudos de Champ et. al. e de van der Louw et. al. 2019b, correspondeu a esse intervalo⁵³, não havendo melhoria no tempo de sobrevida considerado na literatura. Os doentes incluídos nos estudos de van der Louw et. al. 2019a, Klein et. al., Martin-McGill et. al. 2020 e Perez et. al., superaram a média da sobrevida dos submetidos a terapêutica comum^{21,91,93}. O estudo de Rieger et. al. foi o único em que o tempo de sobrevida foi inferior à média do tempo de doentes com gliomas submetidos à terapêutica comum²⁰. De acordo com o seu autor, as razões para a baixa atividade clínica poderão ter origem na falha em reduzir significativamente

a glicose através da DC ou pela hipótese de que as células tumorais contornaram a redução da glicose pelo uso de corpos cetónicos²⁰.

O estudo que apresentou uma sobrevida maior foi o de Klein et. al., onde foi implementada uma DC com uma proporção de 4:1, com 1600kcal por dia e um total de 10g de glícidos⁹⁰. Por outro lado, os doentes de Rieger et. al., que implementaram uma DC sem restrição energética, mas com restrição da ingestão de glícidos a 60g por dia, foram os que apresentaram menor sobrevida.²⁰

Nesta análise, o tipo de DC que apresentou uma maior sobrevida geral foi a DCC, com uma proporção de 4:1, verificada nos estudos de Klein et. al., van der Louw et. al. 2019b. Embora também os estudos de Martin-McGill et. al. e de Perez et. al. tenham apresentado um aumento na sobrevida geral, aplicaram diferentes tipos de DC, não havendo descrição das proporções de macronutrientes fornecidas.

Na maioria dos estudos analisados com a implementação da terapêutica com DC, a sobrevida global ultrapassou o prognóstico destes doentes com a terapêutica habitual de quimioterapia e/ou radioterapia associada à temozolomida. Uma revisão já publicada refere igualmente que a DC melhorou a sobrevida da maioria dos doentes⁹⁵.

2.2. Sintomatologia associada

A sintomatologia associada à realização da DC pode envolver problemas gastrointestinais como vómitos, diarreia, obstipação, refluxo gastroesofágico, e outros como hipoglicémia, tonturas, astenia, hipercetonemia, acidose metabólica. Podem ainda surgir outras complicações como a dislipidémia, com hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, doenças cardiovasculares, como cardiomiopatia, nefrolitíase e défice vitamínico e mineral^{27,43-45}.

A sintomatologia associada à terapêutica ou os efeitos adversos sentidos pelos doentes foram consistentes na maioria dos estudos, sendo que o sintoma mais referido pelos doentes foi a obstipação^{20,52-54,90,91,93}. A astenia foi o segundo sintoma mais mencionado, estando descrita nos estudos de Champ t. al.⁵³, de Klein et. al.⁹⁰, de Panhans et. al.⁹², de van der Louw et. al. 2019a²¹ e de Perez et. al.⁹³.

O efeito adverso mais expectável na DC é a hipoglicémia, devido a baixas concentrações de glícidos e quantidade energética, fornecida na dieta. Nesta revisão, verificou-se hipoglicémia em 4 estudos, mas prontamente resolvida com a alteração da terapêutica dietética e médica^{21,52,53,93}. Outra sintomatologia importante associada a todos os tipos de DC, foi a perda de peso, os vómitos, a diarreia e as náuseas.

Apesar de estarem descritos estes sintomas no decurso da terapêutica dietética, foram considerados de incidência leve e transitória. Alguns autores consideraram não existir sintomatologia grave associada à DC e relacionaram a ocorrência de efeitos colaterais graves à própria doença e/ou tratamento médico^{52,61,93}.

De acordo com a literatura, a DC que apresenta mais efeitos secundários é a DCC, contudo nesta revisão foi possível verificar que a sintomatologia sentida pelos doentes foi transversal, independentemente da dieta implementada.

2.3. Qualidade de vida

A qualidade de vida é um parâmetro que deve ser avaliado com medidas objetivas e subjetivas apropriadas, de forma a obter resultados fidedignos⁹⁶. Com a implementação de questionários de qualidade de vida seria possível avaliar este parâmetro com alguma certeza.

Nesta revisão pudemos verificar que apenas três estudos aplicaram questionários de qualidade de vida, Rieger et. al., Martin-McGill et. al. 2020 e o de van der Louw et. al. 2019b^{20,52,91}, sendo que os únicos questionários validados foram os utilizados por Martin-McGill et. al. 2020. Embora os autores tenham aplicado estes, apenas o estudo de van der Louw et. al. 2019b apresentou os resultados obtidos, enquanto que Rieger et. al. referiram resultados qualitativos reportados e Martin-McGill et. al. 2020 mencionaram o estado de saúde global.

Foi notável a associação da sintomatologia sentida pelos doentes com a sua qualidade de vida. Situação apoiada pelos estudos de Rieger et. al., de van der Louw et. al. 2019b e Martin-McGill et. al. 2018, que associaram a diminuição ou a melhoria da qualidade de vida com o aumento ou a melhoria da sintomatologia, respetivamente.

Nesta revisão sistemática, a qualidade de vida foi uma variável relacionada com um alto risco de viés de atrito. Deste modo, recomendamos que em intervenções futuras devam ser consideradas outras variáveis, visto que é um fator dependente diretamente do estadió da doença, do bem-estar geral, da sintomatologia e da resposta do doente à terapia. Com os resultados obtidos, tornou-se difícil estabelecer uma relação da qualidade de vida com a implementação da DC, pelo que pudemos apenas constatar a sua inconsistência.

2.4. Forças e fraquezas do estudo

Esta revisão sistemática aplicou uma metodologia consistente, com critérios de inclusão e exclusão bem definidos, e abrangendo diferentes bases de dados. Foram incluídos todos os estudos publicados até a data.

A análise dos artigos para seleção das publicações relevantes e de qualidade, foi praticada por dois revisores, diminuindo o risco de erros na seleção dos estudos. Nos casos de dúvida ou opinião contraditória, um terceiro elemento foi incluído na seleção dos estudos a incluir.

A presente revisão sistemática seguiu as recomendações *PRISMA* e foi suportada por um protocolo submetido na *PROSPERO* com o número 264173. O *software Cochrane RevMan 5*, indicado para o desenvolvimento de revisões sistemáticas, foi utilizado para a análise do risco de viés dos estudos incluídos, o que permitiu analisar e avaliar estes estudos em profundidade.

Apesar de existir uma publicação recente sobre a mesma temática que incluiu a maioria dos estudos por nós analisados, neste trabalho foi incluído um estudo de 2021 (Perez et. al.)⁹³, cujos dados foram pela primeira vez incluídos numa revisão sistemática.

No entanto, foram encontradas algumas limitações na qualidade dos dados analisados, entre as quais o tamanho da amostra incluída nos estudos (entre 3 e 17 doentes) e a ausência de grupo de controlo, na maioria dos estudos. Esta ausência de controlo, torna difícil estabelecer uma conclusão sólida sobre a eficácia da DC no tratamento dos gliomas.

Uma vez que os doentes têm que estar informados e aceitar as modificações alimentares que a DC exige, o viés de desempenho ou até ao efeito placebo poderiam estar presentes. Apesar de tornar mais robustos os resultados quando há ocultação das intervenções, no caso da implementação desta terapêutica tal é sempre impossível.

No entanto na maioria dos estudos analisados com a implementação de terapêutica com DC, a sobrevivência global ultrapassou o prognóstico destes doentes com a terapêutica habitual de quimioterapia e/ou radioterapia associada à temozolomida.

Quer a utilização de diferentes tipos de DC quer a apresentação dos dados como reporte e não de um modo mais estruturado, dificultaram a comparação dos efeitos secundários sentidos pelos doentes durante a implementação dos diferentes tipos de dietas. Apesar deste facto, nesta revisão foi possível verificar que a sintomatologia sentida pelos doentes foi transversal, independentemente da dieta implementada.

Também na avaliação da qualidade de vida o recurso a dados provenientes de reporte sem aplicação de medidas subjetivas validadas, consistiram numa limitação à interpretação dos respetivos resultados. Isto representou um alto risco de atrito, e por isso, na generalidade dos estudos, os dados recolhidos foram considerados como de alto risco de viés.

3. Conclusão

A DC é apoiada pela maioria dos estudos publicados como terapêutica no tratamento de gliomas malignos, devido aos efeitos positivos na progressão e estabilização dos gliomas.

No que diz respeito à sobrevida global, em grande parte dos estudos, o prognóstico dos doentes com gliomas que implementaram a DC como terapêutica foi superior em comparação com a terapêutica comum.

Não foi possível estabelecer uma relação da qualidade de vida com a implementação da DC, devido à escassez de dados confiáveis.

No que diz respeito à sintomatologia, como a obstipação e a perda de peso, é sugerido que, com uma alteração da terapêutica, os sintomas são resolvidos, tornando esta dieta viável e segura para os doentes com gliomas.

Apesar dos resultados obtidos apontarem para um efeito positivo da DC como terapia adjuvante dos gliomas malignos, é ainda importante o desenvolvimento de novas pesquisas, de alta qualidade e que tentem minimizar o risco de viés.

4. Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse.

5. Referências Bibliográficas

1. Wheless JW. History of the ketogenic diet. In: *Epilepsia*. Vol 49. ; 2008:3-5. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x
2. le Docteur M, Marie A. *La Lutte Contre l'épilepsie Par La Rééducation Alimentaire. Essai d'application de La Methode Du Docteur Guelpa Dans Le Traitement de l'épilepsie Dans Le Service de Mr. Le Docteur A. Marie à l'Asile de Villejuif*; 1911.
3. Woodyatt RT. *Objects and Method of Diet Adjustment in Diabetes**; 1921.
4. Barry D, Ellul S, Watters L, Lee D, Haluska R, White R. The ketogenic diet in disease and development. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2018;68:53-58. doi:10.1016/j.ijdevneu.2018.04.005
5. Vining EPG, Freeman JM, Ballaban-Gil K, et al. *A Multicenter Study of the Efficacy of the Ketogenic Diet*. Vol 55.; 1998.
6. Artzi M, Liberman G, Vaisman N, et al. Changes in cerebral metabolism during ketogenic diet in patients with primary brain tumors: 1H-MRS study. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017;132(2):267-275. doi:10.1007/s11060-016-2364-x
7. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2016;20(6):798-809. doi:10.1016/j.ejpn.2016.07.009
8. Paleologou E, Ismayilova N, Kinali M. Use of the Ketogenic Diet to Treat Intractable Epilepsy in Mitochondrial Disorders. *Journal of Clinical Medicine*. 2017;6(6):56. doi:10.3390/jcm6060056
9. Alberti MJ, Agostinho A, Argumedo L, et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2016;114(1):56-63. doi:10.5546/aap.2016.eng.56
10. Schoeler NE, Cross JH. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: A practical guide. *Practical Neurology*. 2016;16(3):208-214. doi:10.1136/practneurol-2015-001288
11. Winter SF, Loebel F, Dietrich J. Role of ketogenic metabolic therapy in malignant glioma: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017;112:41-58. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.02.016
12. Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E. Effects of a Ketogenic Diet on Tumor Metabolism and Nutritional Status in Pediatric Oncology Patients: Two Case Reports. *Journal of the American College of Nutrition*. 1995;14(2):202-208. doi:10.1080/07315724.1995.10718495

13. 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. *Current Oncology*. 2019;26(4):e433-e438. doi:10.3747/co.26.4889
14. Poff A, Koutnik AP, Egan KM, Sahebjam S, D'Agostino D, Kumar NB. Targeting the Warburg effect for cancer treatment: Ketogenic diets for management of glioma. *Seminars in Cancer Biology*. 2019;56:135-148. doi:10.1016/j.semcancer.2017.12.011
15. Schwartz KA, Noel M, Nikolai M, Chang HT. Investigating the Ketogenic Diet As Treatment for Primary Aggressive Brain Cancer: Challenges and Lessons Learned. *Frontiers in Nutrition*. 2018;5. doi:10.3389/fnut.2018.00011
16. Foppiani A, de Amicis R, Lessa C, et al. Isocaloric Ketogenic Diet in Adults with High-Grade Gliomas: A Prospective Metabolic Study. *Nutrition and Cancer*. 2021;73(6):1004-1014. doi:10.1080/01635581.2020.1779759
17. Rocha A, Santos A, Cristina Santos A, et al. *Dieta Cetogénica - Abordagem Nutricional. Revista Nutricias*. 2014:16-19.; 2014.
18. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2016;20(6):798-809. doi:10.1016/j.ejpn.2016.07.009
19. Vidali S, Aminzadeh S, Lambert B, et al. Mitochondria: The ketogenic diet - A metabolism-based therapy. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2015;63:55-59. doi:10.1016/j.biocel.2015.01.022
20. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, et al. ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *International Journal of Oncology*. 2014;45(6):1843-1852. doi:10.3892/ijo.2014.2382
21. van der Louw EJTM, Reddingius RE, Olieman JF, Neuteboom RF, Catsman-Berrevoets CE. Ketogenic diet treatment in recurrent diffuse intrinsic pontine glioma in children: A safety and feasibility study. *Pediatric Blood and Cancer*. 2019;66(3). doi:10.1002/pbc.27561
22. Woolf EC, Scheck AC. The ketogenic diet for the treatment of malignant glioma. *Journal of Lipid Research*. 2015;56(1):5-10. doi:10.1194/jlr.R046797
23. Morris AAM. Cerebral ketone body metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2005;28(2):109-121. doi:10.1007/s10545-005-5518-0
24. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic

- Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-317. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x
25. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutritional Neuroscience*. 2021;24(4):307-316. doi:10.1080/1028415X.2019.1627769
 26. Hee Seo J, Mock Lee Y, Soo Lee J, Chul Kang H, Dong Kim H. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios - Comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia*. 2007;48(4):801-805. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01025.x
 27. Sampaio LP de B. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2016;74(10):842-848. doi:10.1590/0004-282X20160116
 28. Freund G, Weinsier RL. *Standardized Ketosis in Man Following Medium Chain Triglyceride Ingestion.*; 1966.
 29. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. *Medium-Chain Triglycerides as a Therapy for Intractable Childhood Epilepsy.*; 1971.
 30. Liu YM, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomedical Journal*. 2013;36(1):9-15. doi:10.4103/2319-4170.107154
 31. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(5):1109-1117. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x
 32. Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology*. 2003;61(12):1789-1791. doi:10.1212/01.WNL.0000098889.35155.72
 33. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(1):51-58. doi:10.1111/epi.13256
 34. Kossoff EH, Bosarge JL, Miranda MJ, Wiemer-Kruel A, Kang HC, Kim HD. Will seizure control improve by switching from the modified Atkins diet to the traditional ketogenic diet? *Epilepsia*. 2010;51(12):2496-2499. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02774.x
 35. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. In: *Epilepsia*. Vol 49. ; 2008:37-41. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01831.x
 36. Park EG, Lee J, Lee J. *Use of the Modified Atkins Diet in Intractable Pediatric Epilepsy.*; 2018.

37. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. In: *Epilepsia*. Vol 49. ; 2008:37-41. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01831.x
38. Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. A decade of the modified Atkins diet (2003-2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy and Behavior*. 2013;29(3):437-442. doi:10.1016/j.yebeh.2013.09.032
39. Pfeifer HH, Thiele EA. *Low-Glycemic-Index Treatment: A Liberalized Ketogenic Diet for Treatment of Intractable Epilepsy.*; 2005.
40. Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Thiele EA. Low glycemic index treatment: Implementation and new insights into efficacy. In: *Epilepsia*. Vol 49. ; 2008:42-45. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01832.x
41. Dhamija Radhika, Eckert Susan, Wirrell Elaine. Ketogenic Diet. *Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 2013;40:158-167.
42. D'Andrea Meira I, Romão TT, do Prado HJP, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic diet and epilepsy: What we know so far. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13(JAN). doi:10.3389/fnins.2019.00005
43. Mosek A, Natour H, Neufeld MY, Shiff Y, Vaisman N. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: A prospective pilot study. *Seizure*. 2009;18(1):30-33. doi:10.1016/j.seizure.2008.06.001
44. Kossoff E, Wang HS. Dietary therapies for epilepsy. *Biomedical Journal*. 2013;36(1):2-8. doi:10.4103/2319-4170.107152
45. Bergqvist AGC. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts. *Epilepsy Research*. 2012;100(3):261-266. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.05.020
46. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-317. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x
47. Padrón Giner C. *Manual Para o Uso Da Dieta Cetogénica*. Nutricia S.R.L. NUTRICIA - Investigar. Nutrir. Cuidar; 2017.
48. Hosain SA, la Vega-Talbott M, Solomon GE. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatric Neurology*. 2005;32(2):81-83. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2004.09.006
49. Goswami JN, Sharma S. Current perspectives on the role of the Ketogenic diet in epilepsy management. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019;15:3273-3285. doi:10.2147/NDT.S201862

50. Ebrahimpour-Koujan S, Shayanfar M, Benisi-Kohansal S, Mohammad-Shirazi M, Sharifi G, Esmailzadeh A. Adherence to low carbohydrate diet in relation to glioma: A case-control study. *Clinical Nutrition*. 2019;38(6):2690-2695. doi:10.1016/j.clnu.2018.11.023
51. Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 134. Elsevier; 2016:71-95. doi:10.1016/B978-0-12-802997-8.00005-0
52. van der Louw EJTM, Olieman JF, van den Bemt PMLA, et al. Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2019;11. doi:10.1177/1758835919853958
53. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014;117(1):125-131. doi:10.1007/s11060-014-1362-0
54. Martin-McGill KJ, Marson AG, Tudur Smith C, Jenkinson MD. The Modified Ketogenic Diet in Adults with Glioblastoma: An Evaluation of Feasibility and Deliverability within the National Health Service. *Nutrition and Cancer*. 2018;70(4):643-649. doi:10.1080/01635581.2018.1460677
55. Woolf EC, Syed N, Scheck AC. Tumor metabolism, the ketogenic diet and β -hydroxybutyrate: Novel approaches to adjuvant brain tumor therapy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2016;9(NOV2016). doi:10.3389/fnmol.2016.00122
56. Wen PY, Kesari S. *Malignant Gliomas in Adults*. Vol 359.; 2008.
57. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology*. 2015;17:iv1-iv62. doi:10.1093/neuonc/nov189
58. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(2):97-109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4
59. Gu J, Liu Y, Kyritsis AP, Bondy ML. *Molecular Epidemiology of Primary Brain Tumors*.; 2009.
60. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2013;310(17):1842-1850. doi:10.1001/jama.2013.280319
61. Schwartz K, Chang HT, Nikolai M, et al. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet

- protocol and review of the literature. *Cancer & Metabolism*. 2015;3(1). doi:10.1186/s40170-015-0129-1
62. Jakola AS, Myrmetel KS, Kloster R, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012;308(18):1881-1888. doi:10.1001/jama.2012.12807
 63. Sherman JH, Hoes K, Marcus J, Komotar RJ, Brennan CW, Gutin PH. Neurosurgery for brain tumors: Update on recent technical advances. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2011;11(3):313-319. doi:10.1007/s11910-011-0188-9
 64. Asthagiri AR, Pouratian N, Sherman J, Ahmed G, Shaffrey ME. Advances in Brain Tumor Surgery. *Neurologic Clinics*. 2007;25(4):975-1003. doi:10.1016/j.ncl.2007.07.006
 65. van den Bent MJ. Anaplastic Oligodendroglioma and Oligoastrocytoma. *Neurologic Clinics*. 2007;25(4):1089-1109. doi:10.1016/j.ncl.2007.07.013
 66. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, et al. *Evaluation of BCNU and/or Radiotherapy in the Treatment of Anaplastic Gliomas A Cooperative Clinical Trial*. Vol 49.; 1978.
 67. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. *Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma*.; 2005.
 68. Keime-Guibert F, Chinot O, Cartalat-Carel S, et al. *Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly*.; 2007.
 69. Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, Chakravarti A. Chemoradiotherapy in malignant glioma: Standard of care and future directions. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(26):4127-4136. doi:10.1200/JCO.2007.11.8554
 70. Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, et al. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3357-3361. doi:10.1200/JCO.2007.10.7722
 71. Yung WKA, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. *Multicenter Phase II Trial of Temozolomide in Patients With Anaplastic Astrocytoma or Anaplastic Oligoastrocytoma at First Relapse*. Vol 17.; 2016.
 72. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(3):337-343. doi:10.1200/JCO.2012.43.2674

73. Abrey LE, Louis DN, Paleologos N, et al. Survey of treatment recommendations for anaplastic oligodendroglioma. *Neuro-Oncology*. 2007;9(3):314-318. doi:10.1215/15228517-2007-002
74. Bielecka J, Markiewicz-żukowska R. The influence of nutritional and lifestyle factors on glioma incidence. *Nutrients*. 2020;12(6):1-20. doi:10.3390/nu12061812
75. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):2898-2913. doi:10.1016/j.clnu.2021.02.005
76. Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clinical Nutrition*. 2007;26(3):289-301. doi:10.1016/j.clnu.2007.01.005
77. Miller VJ, Villamena FA, Volek JS. Nutritional ketosis and mitohormesis: Potential implications for mitochondrial function and human health. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2020;2018. doi:10.1155/2018/5157645
78. Chung H-Y, Park YK. Rationale, Feasibility and Acceptability of Ketogenic Diet for Cancer Treatment. *Journal of Cancer Prevention*. 2017;22(3):127-134. doi:10.15430/jcp.2017.22.3.127
79. Rous P. The influence of diet on transplanted and spontaneous mouse tumors. Published online November 1, 1914:433-451.
80. Seyfried TN, Kiebish MA, Marsh J, Shelton LM, Huysentruyt LC, Mukherjee P. Metabolic management of brain cancer. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*. 2011;1807(6):577-594. doi:10.1016/j.bbabi.2010.08.009
81. Strowd RE, Grossman SA. The Role of Glucose Modulation and Dietary Supplementation in Patients With Central Nervous System Tumors. *Current Treatment Options in Oncology*. 2015;16(8). doi:10.1007/s11864-015-0356-2
82. Bose S, Le A. Glucose metabolism in cancer. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 1063. Springer New York LLC; 2018:3-12. doi:10.1007/978-3-319-77736-8_1
83. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Science Translational Medicine*. 2012;4(124). doi:10.1126/scitranslmed.3003293
84. Scheck AC, Abdelwahab MG, Fenton KE, Stafford P. The ketogenic diet for the treatment of glioma: Insights from genetic profiling. *Epilepsy Research*. 2012;100(3):327-337. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.09.022

85. Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biology*. 2014;2(1):963-970. doi:10.1016/j.redox.2014.08.002
86. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*. 2009;6(7). doi:10.1371/journal.pmed.1000097
87. *Guidance Notes for Registering a Systematic Review Protocol with PROSPERO*.; 2016.
88. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. *Systematic Reviews*. 2016;5(1). doi:10.1186/s13643-016-0384-4
89. *Review Manager (RevMan) [Computer Program]. Version 5.4.1, The Cochrane Collaboration*.; 2020.
90. Klein P, Tyrlikova I, Zuccoli G, Tyrlik A, Maroon JC. Treatment of glioblastoma multiforme with “classic” 4:1 ketogenic diet total meal replacement. *Cancer & Metabolism*. 2020;8(1). doi:10.1186/s40170-020-00230-9
91. Martin-McGill KJ, Marson AG, Tudur Smith C, et al. Ketogenic diets as an adjuvant therapy for glioblastoma (KEATING): a randomized, mixed methods, feasibility study. *Journal of Neuro-Oncology*. 2020;147(1):213-227. doi:10.1007/s11060-020-03417-8
92. Panhans CM, Gresham G, Amaral JL, Hu J. Exploring the Feasibility and Effects of a Ketogenic Diet in Patients With CNS Malignancies: A Retrospective Case Series. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14. doi:10.3389/fnins.2020.00390
93. Perez A, van der Louw E, Nathan J, et al. Ketogenic diet treatment in diffuse intrinsic pontine glioma in children: Retrospective analysis of feasibility, safety, and survival data. *Cancer Reports*. Published online 2021. doi:10.1002/cnr2.1383
94. Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutrition and Metabolism*. 2010;7. doi:10.1186/1743-7075-7-33
95. Noorlag L, de Vos FY, Kok A, et al. Treatment of malignant gliomas with ketogenic or caloric restricted diets: A systematic review of preclinical and early clinical studies. *Clinical Nutrition*. 2019;38(5):1986-1994. doi:10.1016/j.clnu.2018.10.024
96. Martin-McGill KJ, Srikantharajah 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 oncology*. 2018;7(2):CNS17. doi:10.2217/cns-2017-0030