

Glioblastoma multiforme: O que há de novo em relação as terapêuticas instituídas?

Glioblastoma multiforme: What's new in relation to established therapeutics?

Glioblastoma multiforme: ¿qué hay de nuevo en relación con las terapias establecidas?

Marcelo Augusto Macedo Pinto¹, Barbara da Silva Soares Telles²

Como citar esse artigo. Pinto, MAM, Telles, BSS. Glioblastoma multiforme: O que há de novo em relação as terapêuticas instituídas?. Rev Pró-UniversUS. 2025; 16(3) Especial;119-126.



Resumo

O glioblastoma multiforme (GBM) é uma das neoplasias mais agressivas do sistema nervoso central, com baixa taxa de sobrevida e prognóstico desfavorável. Apesar dos avanços no diagnóstico, a sobrevida média após o tratamento é de 14 a 18 meses, com a radiocirurgia estereotáxica ainda não apresentando melhorias substanciais. Este estudo busca revisar as abordagens terapêuticas atuais para o controle do GBM, incluindo tratamentos farmacológicos, cirúrgicos e terapias alternativas. A pesquisa bibliográfica foi conduzida entre setembro e outubro de 2024 nas bases de dados PubMed e BVS, utilizando artigos recentes (2023-2024) relacionados a terapias para o GBM, selecionados por meio de palavras-chave definidas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os resultados indicam que, apesar de a temozolomida ser o único fármaco aprovado, suas limitações, como baixa eficácia e efeitos colaterais, geram a busca por novas combinações terapêuticas, como o uso de metformina e resveratrol. Técnicas cirúrgicas, como a ressecção supratotal, e terapias inovadoras, como a terapia de campos de tratamento de tumores (TTFields) e a terapia térmica intersticial a laser (LITT), apresentam resultados promissores, especialmente em casos recidivantes. No campo da imunoterapia, abordagens como células CAR-T e vacinas de células dendríticas estão em desenvolvimento, mas ainda carecem de evidências conclusivas sobre seus benefícios. O estudo conclui que, apesar dos progressos, o tratamento do GBM continua sendo um grande desafio e mais pesquisas são necessárias para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Glioblastoma multiforme; Neoplasia; Terapias.

Abstract

Glioblastoma multiforme (GBM) is one of the most aggressive neoplasms of the central nervous system, with low survival rate and unfavorable prognosis. Despite advances in diagnosis, the average survival after treatment is 14 to 18 months, with stereotactic radiosurgery still not showing substantial improvements. This study aims to review current therapeutic approaches for the control of GBM, including pharmacological, surgical and alternative therapies. The bibliographic search was conducted between September and October 2024 in the PubMed and BVS databases, using recent articles (2023-2024) related to therapies for GBM, selected through keywords defined in the Health Sciences Descriptors (DeCS). The results indicate that, although temozolomide is the only approved drug, its limitations, such as low efficacy and side effects, generate the search for new therapeutic combinations, such as the use of metformin and resveratrol. Surgical techniques, such as supratotal resection, and innovative therapies, such as tumor treating field therapy (TTFields) and laser interstitial thermal therapy (LITT), have shown promising results, especially in recurrent cases. In the field of immunotherapy, approaches such as CAR-T cells and dendritic cell vaccines are under development, but conclusive evidence of their benefits is still lacking. The study concludes that, despite progress, the treatment of GBM remains a major challenge and more research is needed to improve survival and quality of life for patients.

Key words: Glioblastoma multiforme; Neoplasm; Therapies.

Resumen

El glioblastoma multiforme (GBM) es una de las neoplasias más agresivas del sistema nervioso central, con una baja tasa de supervivencia y un pronóstico desfavorable. A pesar de los avances en el diagnóstico, la supervivencia promedio después del tratamiento es de 14 a 18 meses, y la radiocirurgia estereotáxica aún no muestra mejoras sustanciales. Este estudio busca revisar los enfoques terapéuticos actuales para el manejo del GBM, incluidos tratamientos farmacológicos, quirúrgicos y terapias alternativas. La investigación bibliográfica se realizó entre septiembre y octubre de 2024 en las bases de datos PubMed y BVS, utilizando artículos recientes (2023-2024) relacionados con terapias para GBM, seleccionados mediante palabras clave definidas en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Los resultados indican que, aunque la temozolomida es el único fármaco aprobado, sus limitaciones, como baja eficacia y efectos secundarios, generan la búsqueda de nuevas combinaciones terapéuticas, como el uso de metformina y resveratrol. Técnicas quirúrgicas como la resección supratotal y terapias innovadoras como la terapia de campo para el tratamiento de tumores (TTFields) y la terapia térmica intersticial con láser (LITT) muestran resultados prometedores, especialmente en casos recurrentes. En el campo de la inmunoterapia, se están desarrollando enfoques como las células CAR-T y las vacunas de células dendríticas, pero aún faltan pruebas concluyentes sobre sus beneficios. El estudio concluye que, a pesar de los avances, el tratamiento del GBM sigue siendo un desafío importante y se necesita más investigación para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Glioblastoma multiforme; Neoplasia; Terapias.

Afiliação dos autores:

¹Discente do Curso de Medicina – Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. Email: marceloamp.vet@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5162-81278901>

²Docente do Curso de Medicina – Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. Email: barbara.telles@univassouras.edu.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6322-5106>

E-mail de correspondência: marceloamp.vet@gmail.com

Recebido em: 22/12/24 Aceito em: 31/08/25

Introdução

O glioblastoma multiforme (GBM) compreende-se como uma das tipologias de neoplasias a nível de sistema nervoso central de maior potencial maligno e incurável já descritos em literatura, além de serem também o mais prevalente^{1,7}. Aproximadamente 95% dos pacientes diagnosticados não apresenta expectativa de vida superior a cinco anos após diagnóstico, com uma chance de sobrevivência a longo prazo após o tratamento inferior a 10% dos casos^{2,3}. Apesar de apresentar baixa incidência na população geral com valores entre 0,59 a 3,96 em cada cem mil, seu diagnóstico quase sempre permeia um desfecho desfavorável^{2,4}. No Reino Unido, estima-se que uma pessoa tenha perda de redução de ao menos 20 anos de vida às custas de uma neoplasia cerebral, sendo mais do que qualquer câncer descrito³.

O GBM, comumente observado em indivíduos acima dos 40 anos, apresenta uma incidência que aumenta com o avanço da idade⁶. Apesar de algumas incertezas, é evidente que não há uma predisposição genética clara para sua ocorrência, nem há comprovação de ligação a fatores como tabagismo, uso de drogas, dieta ou celulares. Contudo, sua manifestação está relacionada à presença de polimorfismos genéticos, identificados por análise genômica, e à exposição à radiação ionizante⁷.

As abordagens modernas de tratamento e cuidados multimodais ampliam a expectativa de vida e aprimoram a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, em específico do glioblastoma multiforme, a sobrevivência global varia entre 14 e 18 meses de vida mesmo após tratamento instituído⁵. Apesar dos avanços no diagnóstico do glioblastoma multiforme, relativamente poucos progressos foram feitos em termos de terapias eficazes ou prolongamento da expectativa de vida⁸. A radiocirurgia estereotáxica é uma das técnicas mais avançadas e disponíveis para abordagem, mas ainda não conseguiu melhorar significativamente a sobrevivência ou a qualidade de vida dos pacientes acometidos, o que faz com que o prognóstico destes pacientes até os dias de hoje não tenha mudado consideravelmente^{8,9}.

Levando em consideração aos fatos apresentados, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa das abordagens terapêuticas empregadas no tratamento e controle do GBM, além de analisar as estratégias atualmente empregadas e atualizações acerca do manejo da doença capazes de promover maior sobrevivência aos pacientes.

Metodologia

Este estudo consiste em uma pesquisa bibliográfica de natureza qualitativa e descritiva. Para

realizar esse estudo, foi feita uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) no período de setembro à outubro de 2024. A busca foi realizada através dos descritores “glioblastoma multiforme,” “neoplasm” e “therapies” utilizando o operador booleano “AND” para a soma destes termos, sendo buscadas nos descritores em saúde (DeCS). O artigo foi iniciado através da definição do tema e seu impacto perante a sociedade. Como critérios de inclusão foram selecionadas publicações entre os anos 2023 e 2024, através de textos completos e de revisão sistemática. Por meio de uma análise mais detalhada, a seleção foi baseada em trabalhos que relatassem a abordagem do glioblastoma multiforme, técnicas utilizadas como cirurgias, quimioterapias e fármacos com potencial antineoplásico. Foram excluídos artigos que apresentassem duplicidade em uma das bases de dados e fuga ao tema em estudo.

Resultados

A Figura 1 ilustra detalhadamente o mecanismo de seleção dos artigos escolhidos para elaboração desta Revisão. No fluxograma (Figura 1) podemos observar que após a utilização das palavras de busca um total de 32.764 trabalhos foram encontrados, sendo 26.678 no PubMed e 6.068 na BVS. Após a aplicação da metodologia de pesquisa, respeitando os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, obteve-se um total de 40 trabalhos, dos quais 32 são do PubMed e 8 da BVS. Dentre esses, 8 artigos abordam farmacoterapias e medicamentos em estudo para o controle da neoplasia, 4 artigos discutem técnicas cirúrgicas adotadas, 13 tratam de terapias-alvo e imunoterapias, 11 artigos exploram métodos de tratamento e outros 4 discutem a sobrevivência de pacientes com glioblastoma multiforme.

Discussão

O tumor neurológico grave conhecido como glioblastoma multiforme (GBM), também conhecido como astrocitoma de grau IV, é rapidamente progressivo e debilitante^{1,7,27}. Atualmente, os tratamentos para o GBM são limitados, resultando em desfechos negativos e baixa taxa de sobrevivência¹⁹, sendo a tumoração com menor prognóstico possível a nível de sistema nervoso central com cerca de 8 meses de expectativa de vida³⁴. Em relação à localização do tumor no sistema nervoso central (SNC), os dados sugerem que não há diferença significativa nos parâmetros de desfecho de sobrevivência entre pacientes com glioblastoma supra e infratentorial⁴⁸. Embora haja extensa pesquisa sobre terapias para diversos tipos de câncer, o tratamento e manejo do GBM continuam sendo um grande desafio,

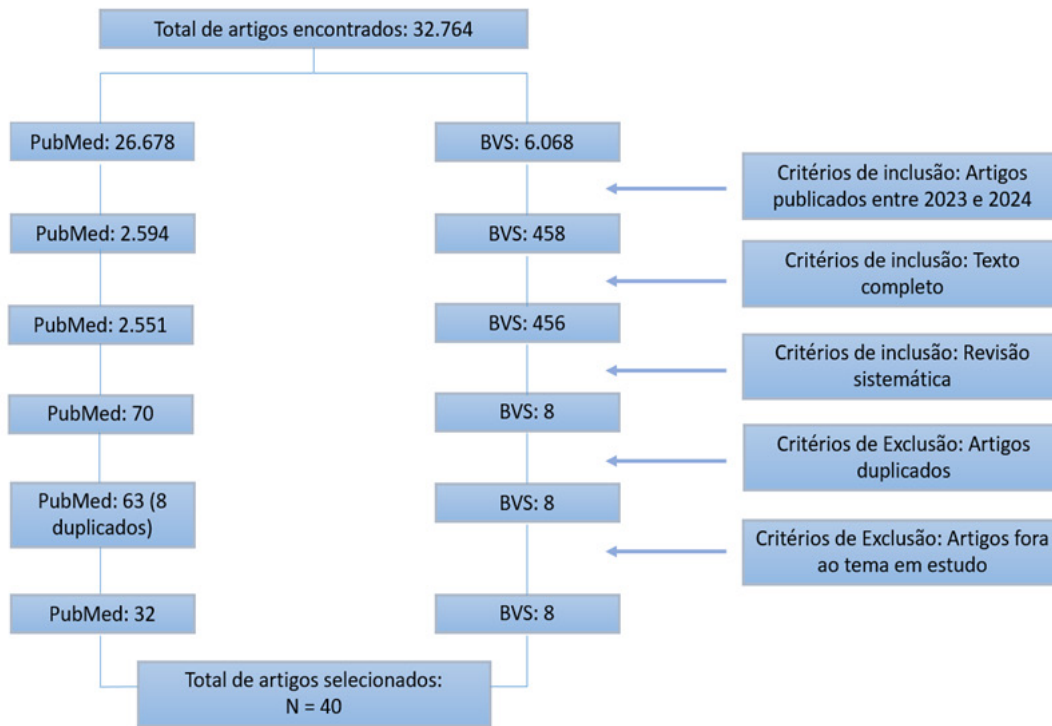


Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção de artigos através das bases de dados PubMed e BVS

Fonte. Próprio autor, 2024.

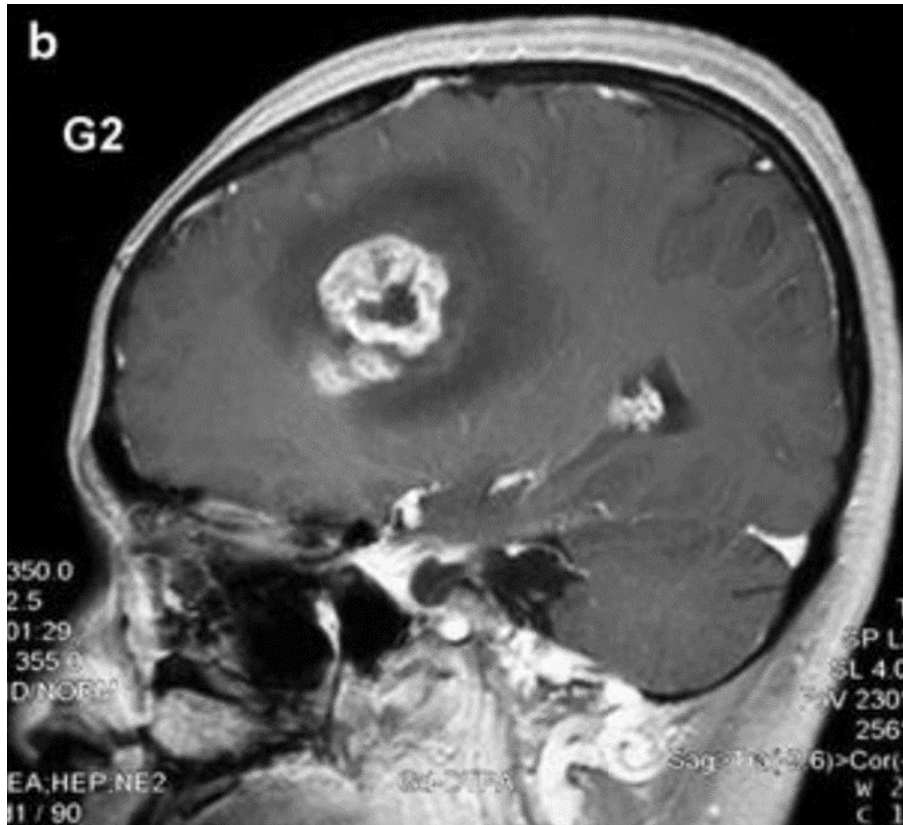


Figura 2. Ressonância magnética de um glioblastoma demonstrando lesão realçada com contraste e com uma área de clareira central correspondente a necrose. Fonte: Lecturio - Glioblastoma multiforme. Lecturio, 2024. Disponível em: <https://www.lecturio.com/pt/concepts/glioblastoma-multiforme/>. Acesso em: 06 out. 2024.

exigindo o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais avançadas¹⁹.

Farmacoterapias

A temozolomida (TMZ), único fármaco aprovado para o tratamento do GBM, apresenta resultados de sobrevida insatisfatórios dentro do cenário sombrio desta neoplasia. Uma revisão sistemática sugeriu que a administração matutina de TMZ poderia aumentar a sobrevida, embora com potenciais riscos de maior toxicidade, indicando a necessidade de mais pesquisas para otimizar o tratamento¹¹. Adicionalmente, a combinação de TMZ com metformina resultou em um aumento significativo na sobrevida, com uma melhora de 27,4 dias em relação aos pacientes tratados apenas com TMZ³⁶. Além disso, o resveratrol, um composto com potencial antitumoral, mostrou eficácia na redução de tumores tanto em glioblastomas humanos quanto em gliomas de ratos, sendo sua combinação com TMZ mais eficaz do que o uso isoladamente²⁹. Estudos a respeito de sistemas de entrega de fármacos, capazes de administrar múltiplos fármacos de forma mais eficaz, incluindo TMZ, representam uma das melhores oportunidades para inovar e melhorar as abordagens terapêuticas no tratamento dessa neoplasia cerebral agressiva⁴⁰.

A dexametasona, um corticosteroide sintético com potente efeito anti-inflamatório e antiedematoso, é frequentemente utilizada em condições que afetam o SNC. Uma revisão sistemática indicou que seu uso em contextos pré-operatórios e transoperatórios estava associado a uma pior sobrevida global (SG) com evidência moderada para a SG e baixa para a sobrevida livre de progressão (SLP)³³. Uma meta-análise recente revelou que a cloroquina, originalmente classificada como antimalárico, quando utilizada como suplemento em pacientes com GBM, está associada a uma redução significativa da mortalidade, melhoria na SG e até remissão da doença, sem impacto evidente na incidência de efeitos adversos¹⁰.

O dissulfiram (DS), um medicamento para alcoolismo, demonstra propriedades anticancerígenas que o tornam uma alternativa promissora para o GBM. Contudo, limitações como baixa biodisponibilidade e entrega ineficaz ao tecido tumoral ressaltam a necessidade de aprimoramento nos sistemas de liberação¹⁶. Um estudo clínico randomizado com 606 pacientes evidenciou que a combinação do ganciclovir, um antiviral, com terapia genética resultou em um aumento significativo na SG, variando de 2 a 4 anos em comparação ao grupo controle³⁰.

O receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um receptor localizado na superfície das células endoteliais, que formam os vasos sanguíneos⁵⁴. O VEGF está relacionado ao grau de

malignidade do glioma e à progressão do GBM, sendo considerado um potencial alvo terapêutico^{31,42}. Uma meta-análise descreveu a responsividade de pacientes com glioblastoma com expressão de proteínas VEGF sendo submetidos ao uso de inibidores de tirosina quinase (TKIs) (regorafenibe e axitinibe), embora tenha havido limitações pela penetração da barreira hematoencefálica (BHE) e toxicidade⁴². Outro estudo focou em terapias combinadas no tratamento do glioblastoma multiforme recorrente (rGBM) com agentes anti-VEGF, mas não encontrou benefícios significativos para casos de recidiva e inclusive, identificou um aumento nos riscos de complicações^{31,49}.

Técnicas cirúrgicas

O tratamento padrão atual para o GBM envolve a ressecção cirúrgica máxima, seguida de radioterapia e quimioterapia com TMZ^{11,12,29}. A BHE representa um dos principais desafios para a quimioterapia, dificultando a escolha de agentes terapêuticos devido à limitação na penetração do medicamento no tecido cerebral. Nesse contexto, uma meta-análise demonstrou que a implantação de um sistema de injeção local de quimioterápicos pode aumentar a sobrevida em modelos animais. Contudo, a falta de padronização e a variabilidade nos desenhos experimentais dificultam a aplicação clínica dessa técnica¹².

Uma estudo sistemática revelou que a SG e a SLP de pacientes submetidos a ressecção total bruta (RTB) tiveram uma mediana de 20 meses, enquanto nos casos de ressecção subtotal (RST) ou biópsias, a mediana foi de apenas 12 meses. Contudo, esses dados apresentam limitações devido à heterogeneidade clínica¹³. Outra meta-análise mostrou que a lobectomia nas regiões temporal, frontal ou occipital, quando comparada à ressecção total grosseira, resultou em melhores resultados, sem aumento significativo nas complicações ou perda de desempenho funcional²⁴. Além disso, a ressecção supratotal (RSPT), conceito emergente na cirurgia de gliomas, foi associada a uma maior SG e SLP, com uma vantagem de 88% em comparação às técnicas de RTB ou RST^{27,37}.

Técnicas de radiação

A terapia térmica intersticial a laser (LITT) é uma técnica minimamente invasiva utilizada na remoção de tumores cerebrais intraaxiais. O efeito da LITT sobre o microambiente tumoral ainda é pouco investigado. A hipertermia causada pela LITT não ablativa (33-43°C) aumenta a carga de mutações no tumor e a geração de neoantígenos, facilitando a morte celular imunogênica²⁸. Uma revisão sistemática com 826 pacientes sugere que

a LITT é uma alternativa viável para neoplasias no SNC inacessíveis ou refratárias a tratamentos convencionais, com uma SLP de 18,6% em 1 ano e SG de 48%¹⁴. Já nos casos de rGBM a LITT mostrou-se eficiente terapia perante a SLP de 25% aos 6 meses e 9% aos 12 meses, enquanto a SG foi de 92% aos 6 meses e 42% aos 12 meses acrescidos de baixas taxas de complicações³⁸.

Infelizmente, por se tratar de uma neoplasia altamente maligna, não é incomum casos recidivantes^{17,32,38}. Nesta perspectiva, mostrou-se que a reirradiação estereotáxica fracionada em 307 pacientes com glioblastoma recidivante mostrou uma SG em 1 ano de 33,1% e a SLP de 13,4%, não apresentando efeitos adversos significativamente relevantes¹⁷. Da mesma forma, estudos mostraram que a braquiterapia nos casos recidivantes foi capaz de proporcionar uma SG de 6,8 a 24,4 meses e uma SLP de 3,7 a 11,7 meses, respectivamente³². Em comparação, uma meta-análise indica que a radioterapia intraoperatória pode ser uma opção de tratamento adjuvante promissora para pacientes selecionados com gliomas de alto grau, com taxas de sobrevida de 74% e 24% aos 12 e 24 meses, respectivamente³⁵. Entretanto, uma meta-análise que avaliou a combinação de radioterapia estereotáxica com bevacizumabe revelou que a terapia combinada apresentou um impacto irrelevante na SLP a longo prazo em comparação à radioterapia estereotáxica isoladamente⁴⁵.

A terapia de campos de tratamento de tumores (TTFields), um tratamento de câncer baseado em uso de campo elétrico, foi aprovada como tratamento para pacientes com GBM recém-diagnosticado, com base em resultados do estudo clínico⁵⁰. Um estudo atualizado com 1430 pacientes recém diagnosticados com GM sugeriu que o uso de TTFields associado à quimioterapia padrão aumentou a sobrevida média de 22,6 meses comparado a 17,4 meses dos que não a receberam, considerando uma taxa média \geq a 75% de SLP²¹. Embora os avanços nos transportadores de medicamentos para linfonodos sejam promissores no tratamento do GBM, a principal dificuldade está na aplicação clínica, devido à compreensão limitada da drenagem linfática intracraniana, que ainda se baseia principalmente em modelos de roedores e estudos pré-clínicos²².

O óxido nítrico é um radical livre gasoso com várias funções fisiopatológicas⁵⁵. Em gliomas de alto grau, sua expressão elevada contribui para o crescimento das células-tronco de glioma, resistência à TMZ e modulação da resposta imune⁵⁶, e um estudo demonstrou que inibidores de óxido nítrico (INOs) apresentam um grande potencial terapêutico, demonstrando um perfil de segurança em humanos em relação ao tratamento de tumores cerebrais²³.

Imunoterapias

A identificação de alvos terapêuticos específicos para o câncer é especialmente desafiadora no glioblastoma, devido à alta heterogeneidade desses tumores em aspectos histopatológicos, moleculares, genéticos e epigenéticos^{14,41,52}. Em células normais, os telômeros (extremidades dos cromossomos) encurtam a cada divisão, levando à senescência ou morte celular, enquanto nas células tumorais, como as do glioblastoma, a telomerase é reativada, impedindo o encurtamento dos telômeros e permitindo a divisão celular contínua⁵². Estudos relevante sobre a inibição da telomerase no glioblastoma sugeriu que bloquear essa enzima pode melhorar a eficácia do tratamento do GBM e diminuir a capacidade de proliferação das células tumorais^{15,51}. Entretanto, embora os resultados pré-clínicos tenham sido promissores, estudos revelam que nenhum inibidor de telomerase foi aprovado para o tratamento do GMB e os ensaios clínicos apresentaram, em grande parte, resultados insatisfatórios⁴⁶.

Pesquisas em terapias alvo-molecular para gliomas tem apresentado grande avanço. Novas abordagens, incluindo imunoterapia e vias alternativas como Wnt/ β -catenina, oferecem perspectivas futuras para o tratamento de gliomas¹⁸. Um estudo demonstrou a eficácia da vacina de células dendríticas (VCD) em prolongar a SG de pacientes com gliomas de alto grau, reduzindo o risco de morte em 26% em comparação com o tratamento padrão²⁰ e a terapia viral oncolítica (VT) apenas estendeu a sobrevida do paciente em uma análise de subgrupo²⁰. O nivolumab aumentou a SG em pacientes com glioblastoma recém-diagnosticado, mas não mostrou benefícios em relação à SLP ou em casos recorrentes²⁵.

A terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR-T) apresenta uma estratégia promissora para superar os desafios de tratamento do glioblastoma, mas a maioria dos estudos ainda estão em desenvolvimento sendo 53% dos descritos em literatura em fase I de testagem clínica²⁶. Dabrafenib e trametinib são medicamentos que visam terapias direcionadas para o tratamento de gliomas com mutações no gene BRAF V600, uma alteração genética comumente associada ao crescimento e à agressividade de certos tipos de tumores⁵³. Uma meta-análise demonstrou que a taxas de SLP em 6 meses foi de 78% com uso de ambas as medicações. No entanto, a toxicidade teve um impacto significativo na tolerabilidade do tratamento³⁹. Em uma revisão sistemática com CAR-T a mediana da SG variou de 5,5 a 11,1 meses entre os estudos analisados, e a SLP variou de 7,5 meses e 1,3 meses⁴³.

Uma revisão sistemática e meta-análise demonstrou que a adição de bevacizumabe à combinação de temozolomida e radioterapia não demonstrou benefício em termos de SG ou SLP em pacientes com

GBM⁴⁴. Entretanto, há divergência de uma meta-análise que atrela o bevacizumabe ao tratamento padrão como melhoria da SLP em pacientes com GBM recém-diagnosticado, alcançando uma taxa de SLP de 6 meses de 79%, comparada a 56%. Além disso, a SG também foi superior com o bevacizumabe, com uma taxa de 2 anos de 39%, contra 20%⁴⁷.

Conclusão

O tratamento do glioblastoma multiforme (GBM) permanece um grande desafio devido à sua agressividade e resistência aos tratamentos convencionais. Apesar dos avanços, ainda faltam terapias que proporcionem uma melhora significativa na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Novas combinações de fármacos e abordagens como a adição de metformina, resveratrol e cloroquina oferecem benefícios limitados, enquanto questões como biodisponibilidade e toxicidade indicam a necessidade de alternativas mais eficazes. As intervenções cirúrgicas, embora essenciais, enfrentam dificuldades devido à localização do tumor. Abordagens como ressecção supratotal e radioterapia intraoperatória têm mostrado resultados promissores, mas carecem de evidências suficientes. Terapias inovadoras, como a radioterapia estereotáxica e a imunoterapia, estão em desenvolvimento, mas ainda apresentam resultados preliminares. Em resumo, apesar dos avanços, o GBM continua sendo uma doença desafiadora, e a busca por terapias mais eficazes, combinando diferentes abordagens, é crucial para melhorar os prognósticos dos pacientes. A pesquisa contínua e ensaios clínicos bem estruturados são fundamentais para novos avanços.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse de nenhuma natureza.

Referências

- Batistella GNR, Santos AJ, Paiva Neto MA, Ferrigno R, Camargo VP, Stavale JN, Maldaun MVC. Approaching glioblastoma during COVID-19 pandemic: current recommendations and considerations in Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2023 Jan./Feb.; 79(2): 167-172.
- McAleenan A, Kelly C, Spiga F, Kernohan A, Cheng HY, Dawson S, Schmidt L, Robinson T, Brandner S, Faulkner CL, Wragg C, Jefferies S, Howell A, Vale L, Higgins JPT, Kurian KM. Prognostic value of test(s) for O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation for predicting overall survival in people with glioblastoma treated with temozolomide. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Mar.; 3(3): 12.
- D'Alessandris QG, Battistelli M, Pennisi G, Offi M, Martini M, Cenci T, Falchetti ML, Lauretti L, Olivi A, Pallini R. Telomerase inhibition in malignant gliomas: A systematic review. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2023 mar.; 25, e10: 1-9.
- Bate H, Bowley C, Bill P. Psychogenic non-epileptic seizures: Aetiology, diagnosis and management. *Seizure*, 2014 v. 23, n. 8, p. 651-658.
- Engl C, Tiemann L, Grahl S, Bussas M, Schmidt P, Pongratz V, Berthele A, Beer A, Gaser C, Kirschke JS, Zimmer C, Hemmer B, Mühlau M. Cognitive impairment and cerebral atrophy in MS patients: A clinical and MRI follow-up study. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2010. v. 17, n. 10, p. 1204-1211.
- Sousa GC, Scantamburlo Junior D, Simonato LE. A heterogeneidade do glioblastoma e tratamentos. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, 2021 Dez.; 7(12): 194-205.
- Souza AP, Almeida M, Larissa. Targeted therapies in the treatment of glioblastoma in adults: A scoping review. *Research, Society and Development*, 2024 April; v. 10, n. 3, p. 45474-45492.
- Clarke J, Butowski N, Chang S. Recent advances in therapy for glioblastoma. *Arch Neurol*. 2010 Mar; 67(3): 279-83.
- Dong Q, Li Q, Wang M, Hu J, Dai J, Niu L, Yuan G, Pan Y. Elevated CD44 expression predicts poor prognosis in patients with low-grade glioma. *Oncol Lett*. 2019 Oct; 18(4): 3698-3704.
- Deng Q, Tao S, Huang H, Lv Q, Wang W. Chloroquine Supplementation for the Treatment of Glioblastoma: A Meta-analysis of Randomized Controlled Studies. *Clin Neuropharmacol*. 2023 Jan-Feb; 46(1): 1-5.
- Jia JL, Alshamsan B, Ng TL. Temozolomide Chronotherapy in Glioma: A Systematic Review. *Curr Oncol*. 2023 Feb 4; 30(2): 1893-1902.
- Wang Y, Bastiancich C, Newland B. Injectable local drug delivery systems for glioblastoma: a systematic review and meta-analysis of progress to date. *Biomater Sci*. 2023 Feb 28;11(5): 1553-1566.
- Jusue-Torres I, Lee J, Germanwala AV, Burns TC, Parney IF. Effect of Extent of Resection on Survival of Patients with Glioblastoma, IDH-Wild-Type, WHO Grade 4 (WHO 2021): Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2023 Mar;171: 524-532.
- Alkazemi M, Lo YT, Hussein H, Mammi M, Saleh S, Araujo-Lama L, Mommsen S, Pisano A, Lamba N, Bunevicius A, Mekary RA. Laser Interstitial Thermal Therapy for the Treatment of Primary and Metastatic Brain Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2023 Mar;171: 654-671.
- D'Alessandris QG, Battistelli M, Pennisi G, Offi M, Martini M, Cenci T, Falchetti ML, Lauretti L, Olivi A, Pallini R, Montano N. Telomerase inhibition in malignant gliomas: a systematic review. *Expert Rev Mol Med*. 2023 Mar 15; 25: 10.
- Benkó BM, Lamprou DA, Sebestyén A, Zekó R, Sebe I. Clinical, pharmacological, and formulation evaluation of disulfiram in the treatment of glioblastoma - a systematic literature review. *Expert Opin Drug Deliv*. 2023 Apr; 20(4): 541-557.
- Luo T, Feng J, Sun P. Fractionated stereotactic re-irradiation for recurrent glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2023 Jun;229: 107728.
- Muzyka L, Goff NK, Choudhary N, Koltz MT. Systematic Review of Molecular Targeted Therapies for Adult-Type Diffuse Glioma: An Analysis of Clinical and Laboratory Studies. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 21; 24(13): 10456.
- Kumari S, Gupta R, Ambasta RK, Kumar P. Multiple therapeutic approaches of glioblastoma multiforme: From terminal to therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2023 Jul;1878(4): 188913.
- Guo B, Zhang S, Xu L, Sun J, Chan WL, Zheng P, Zhang J, Zhang L. Efficacy and safety of innate and adaptive immunotherapy combined with standard of care in high-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023 Jul 6;14: 966696.
- Ballo MT, Conlon P, Lavy-Shahaf G, Kinzel A, Vymazal J, Rulseh AM. Association of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy with survival in newly diagnosed glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2023 Aug; 164(1): 1-9.
- Qi Y, Xiong W, Chen Q, Ye Z, Jiang C, He Y, Ye Q. New trends in

brain tumor immunity with the opportunities of lymph nodes targeted drug delivery. *J Nanobiotechnology*. 2023 Aug 4;21(1): 254.

23. Merenzon MA, Hincapie Arias E, Bhatia S, Shah AH, Higgins DMO, Villaverde M, Belgorosky D, Eijan AM. Nitric oxide synthase inhibitors as potential therapeutic agents for gliomas: A systematic review. *Nitric Oxide*. 2023 Sep 1;138-139: 10-16.

24. Zheng Y, Saffari SE, Low DCY, Lin X, Ker JRX, Ang SYL, Ng WH, Wan KR. Lobectomy versus gross total resection for glioblastoma multiforme: A systematic review and individual-participant data meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2023 Sep;115: 60-65.

25. Araujo Moura AW, da Silva Rodrigues S, de Oliveira TF, Lobato BM, Pereira Cerize NN, Léo P. Nivolumab for newly and recurrent glioblastoma multiforme treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Oncol Pharm Pract*. 2023 Oct;29(7): 1736-1747.

26. Agosti E, Zeppieri M, De Maria L, Tedeschi C, Fontanella MM, Panciani PP, Ius T. Glioblastoma Immunotherapy: A Systematic Review of the Present Strategies and Prospects for Advancements. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 10;24(20): 15037.

27. Aziz PA, Memon SF, Hussain M, Memon AR, Abbas K, Qazi SU, Memon RAR, Qambrani KA, Taj O, Ghazanfar S, Ellahi A, Ahmed M. Supratotal Resection: An Emerging Concept of Glioblastoma Multiforme Surgery-Systematic Review And Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2023 Nov; 179: 46-55.

28. Chandar JS, Bhatia S, Ingle S, Mendez Valdez MJ, Maric D, Seetharam D, Desgraves JF, Govindarajan V, Daggubati L, Merenzon M, Morell A, Luther E, Saad AG, Komotar RJ, Ivan ME, Shah AH. Laser Interstitial Thermal Therapy Induces Robust Local Immune Response for Newly Diagnosed Glioblastoma With Long-term Survival and Disease Control. *J Immunother*. 2023 Nov-Dec 01;46(9): 351-354.

29. Luís Â, Marcelino H, Domingues F, Pereira L, Cascalheira JF. Therapeutic Potential of Resveratrol for Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Model Studies. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 22;24(23): 16597.

30. Chang CT, Chen HH, Chuang CC, Chang SH, Hsiao NW. Ganciclovir as a potential treatment for glioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2023 Dec;165(3): 399-411.

31. Solipuram V, Soltani R, Venkatesulu BP, Annam S, Alavian F, Ghasemi S. Eficácia das terapias combinadas baseadas em drogas anti-VEGF no glioblastoma recorrente: revisão sistemática e meta-análise. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2024; 19(2): 173-183.

32. Xiang X, Ji Z, Jin J. Brachytherapy is an effective and safe salvage option for re-irradiation in recurrent glioblastoma (rGBM): A systematic review. *Radiother Oncol*. 2024 Jan;190: 110012.

33. Arora H, Mammi M, Patel NM, Zyfi D, Dasari HR, Yunusa I, Simjian T, Smith TR, Mekary RA. Dexamethasone and overall survival and progression free survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a meta-analysis. *J Neurooncol*. 2024 Jan;166(1): 17-26.

34. Verma S, Malviya R, Uniyal P. Survival of Patients with Primary Brain Tumor: A Data Analysis of 10 Years. *Curr Pharm Des*. 2024;30(15): 1129-1132.

35. Palavani LB, de Barros Oliveira L, Reis PA, Batista S, Santana LS, de Freitas Martins LP, Rabelo NN, Bertani R, Welling LC, Figueiredo EG, Paiva WS, Neville IS. Efficacy and Safety of Intraoperative Radiotherapy for High-Grade Gliomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurg Rev*. 2024 Jan 15;47(1): 47.

36. Ferreira MY, Thomaz de Assis EB, Batista S, Palavani LB, Verly G, Corrêa EM, Mitre LP, Sales de Oliveira J, Bertani R, Moreno DA, Polverini AD. Survival Impact of Combined Biguanide and Temozolomide in Glioblastoma Preclinical Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2024 Mar;183: 239-245.

37. Chen IW, Chang LC, Hung KC. Carta ao Editor sobre "Ressecção Supratotal: Um Conceito Emergente de Cirurgia de Glioblastoma Multiforme - Revisão Sistemática e Meta-Análise". *Neurosurg Mundial*. Março de 2024;183: 262-263.

38. Zhao X, Li R, Guo Y, Wan H, Zhou D. Laser interstitial thermal therapy for recurrent glioblastomas: a systematic review and meta-analysis.

Neurosurg Rev. 2024 Apr 16;47(1): 159.

39. Habibi MA, Mirjani MS, Ahmadvand MH, Delbari P, Alasti O. The safety and efficacy of dabrafenib and trametinib in patients with glioma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024 May;80(5): 639-656.

40. De Oliveira VA, Negreiros HA, de Sousa IGB, Farias Mendes LK, Alves Damaceno Do Lago JP, Alves de Sousa A, Alves Nobre T, Pereira IC, Carneiro da Silva FC, Lopes Magalhães J, de Castro E Sousa JM. Application of nanoformulations as a strategy to optimize chemotherapeutic treatment of glioblastoma: a systematic review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2024 May 18;27(4): 131-152.

41. Sferruzza G, Consoli S, Dono F, Evangelista G, Giugno A, Pronello E, Rollo E, Romozzi M, Rossi L, Pensato U. A systematic review of immunotherapy in high-grade glioma: learning from the past to shape future perspectives. *Neurol Sci*. 2024 Jun;45(6): 2561-2578.

42. Berro A, Assi A, Farhat M, Hatoum L, Saad JP, Mohanna R, Bechara AMA, Prince G, Hachem MCR, Zalaquett Z, Kourie HR. Unlocking Hope: Anti-VEGFR inhibitors and their potential in glioblastoma treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024 Jun;198: 104365.

43. Agosti E, Garaba A, Antonietti S, Ius T, Fontanella MM, Zeppieri M, Panciani PP. CAR-T Cells Therapy in Glioblastoma: A Systematic Review on Molecular Targets and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 29;25(13): 7174.

44. Yang F, Wang L, Zhao W, Wang S, Li J, Sun A, Wang M, Wang Z, Chen Z, Heng X. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effectiveness of Radiotherapy and Temozolomide Treatment With or Without Bevacizumab in Patients With Glioblastoma Multiforme. *Neurol India*. 2024 Jul 1;72(4): 700-707.

45. Habibi MA, Ghorbani M, Esmacilian S, Tajvidi F, Nekutalaban P, Boskabadi AR, Alemi F, Zafari R, Mirjani MS, Eazi S, Minaee P. Stereotactic radiosurgery versus combined stereotactic radiosurgery and bevacizumab for recurrent glioblastoma; a systematic review and meta-analysis of survival. *Neurosurg Rev*. 2024 Jul 13;47(1): 323.

46. Pennisi G, Bruzzaniti P, Burattini B, Piaser Guerrato G, Della Pepa GM, Sturiale CL, Lapolla P, Familiari P, La Pira B, D'Andrea G, Olivi A, D'Alessandris QG, Montano N. Advancements in Telomerase-Targeted Therapies for Glioblastoma: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 9;25(16): 8700.

47. Habibi MA, Shad N, Mirjani MS, Fasihi S, Sadeghi S, Karami S, Ahmadvand MH, Delbari P, Zare AH, Zare AH, Alavi SAN. Is add-on Bevacizumab therapy to Temozolomide and radiotherapy associated with clinical utility for newly diagnosed Glioblastoma? A systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2024 Aug 20;47(1): 445.

48. De Sena Barbosa MG, Messias BR, Tatit RT, de Paula MCG, Júnior VBS, Braga MGB, Santos CVM, Cobos LD, da Silva VO, Figueiredo EG, Rabelo NN, Chaurasia B. Zika virus and brain cancer: Can Zika be an effective treatment for brain cancer? A systematic review. *Oncotarget*. 2024 Sep 30;15: 662-673.

49. Scherm A, Ippen FM, Hau P, Baurecht H, Wick W, Gempt J, Knüttel H, Leitzmann MF, Seliger C. Targeted therapies in patients with newly diagnosed glioblastoma-A systematic meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cancer*. 2023 Jun 1;152(11): 2373-2382.

50. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idbaih A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meco F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran D, Brem S, Hottinger A, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Bruna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Dec 19;318(23): 2306-2316.

51. Zhang, H., Yang, X., & Li, Y. (2023). Telomerase and its potential as a therapeutic target in glioblastoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(2), 469-480.

52. Aquilanti E, Kageler L, Wen PY, Meyerson M. Telomerase as a therapeutic target in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2021 Dec 1;23(12): 2004-2013.

53. Arbour G, Ellezam B, Weil AG, Cayrol R, Vanan MI, Coltin H, Larouche V, Erker C, Jabado N, Perreault S. Upfront BRAF/MEK inhibitors

for treatment of high-grade glioma: A case report and review of the literature. *Neurooncol Adv.* 2022 Nov 19;4(1): 174.

54. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001 Jun;280(6): 1358-66.

55. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J.* 2001 Aug 1;357: 593-615.

56. Heddleston JM, Li Z, McLendon RE, Hjelmeland AB, Rich JN. The hypoxic microenvironment maintains glioblastoma stem cells and promotes reprogramming towards a cancer stem cell phenotype. *Cell Cycle.* 2009 Oct 15;8(20): 3274-84.