

Suplementação de glutamina e seu benefício no tratamento do câncer: uma revisão integrativa

Glutamine supplementation and its benefit in cancer treatment: an integrative review

DOI:10.34117/bjdv9n3-039

Recebimento dos originais: 01/02/2023

Aceitação para publicação: 03/03/2023

Lais Gabrielly Santana da Silva

Graduada em Nutrição

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Rua Doutor João Elísio, N° 327, CEP: 50820-230, Mangueira, Recife - PE

E-mail: lais.gabrielly@ufpe.br

Brenda Hilary Avelino de Vasconcelos

Graduanda em Nutrição

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - Centro Acadêmico de
Vitória de Santo Antão

Endereço: R. Alto do Reservatório, Alto José Leal, Vitória de Santo Antão - PE,
CEP: 55608-680

E-mail: brenda.vasconcelos@ufpe.br

Giulia Emanuelle de Almeida Melo

Graduada em Nutrição

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - Centro Acadêmico de
Vitória (CAV – UFPE)

Endereço: Rua Ananias Gerino de Melo, 62, Caetés – PE, CEP: 55360-000

E-mail: giulia.emanuelle@ufpe.br

Leticia Lira Xavier

Graduanda em Nutrição

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - Centro Acadêmico de
Vitória (CAV – UFPE)

Endereço: R. Alto do Reservatório, Alto José Leal, Vitória de Santo Antão - PE,
CEP: 55608-680

E-mail: leticia.xavier@ufpe.br

Mauricy Francisco da Silva Júnior

Graduando em Nutrição

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - Centro Acadêmico de
Vitória (CAV – UFPE)

Endereço: R. Alto do Reservatório, Alto José Leal, Vitória de Santo Antão - PE,
CEP: 55608-680

E-mail: mauricy.silva@ufpe.br

Sandrelly Mirely da Silva Santos

Graduanda em Nutrição

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - Centro Acadêmico de
Vitória (CAV – UFPE)

Endereço: R. Alto do Reservatório, Alto José Leal, Vitória de Santo Antão - PE,
CEP: 55608-680

E-mail: sandrelly.santos@ufpe.br

Keila Fernandes Dourado

Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - Centro Acadêmico de
Vitória (CAV – UFPE)

Endereço: R. Alto do Reservatório, Alto José Leal, Vitória de Santo Antão - PE,
CEP: 55608-680

E-mail: keila.fdourado@ufpe.br

Cleiton Leonardo de Farias Dutra

Graduado em Nutrição

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - Centro Acadêmico de
Vitória (CAV – UFPE)

Endereço: Rua Jangadinha, N 185, CEP: 54250-330, Cavaleiro, Jaboatão dos
Guararapes

E-mail: cleiton.dutra@ufpe.br

RESUMO

A glutamina é um aminoácido que se encontra depletado em situações hipercatabólicas, como o câncer, e tem ganhado destaque em estudos, devido suas características imunomoduladoras e seu potencial uso como fonte energética para o crescimento tumoral. Em vista disso, o presente estudo teve por objetivo investigar os efeitos da suplementação de glutamina e seus benefícios no tratamento do câncer. As estratégias de busca foram realizadas com base nos artigos científicos publicados nas bases de dados disponibilizadas na plataforma PubMed entre os anos de 2012 e 2022 e nos idiomas português, espanhol e inglês. Foi obtido um total de cento e cinquenta e nove artigos, sendo todos no idioma inglês. Então, selecionou-se artigos científicos completos e originais e que continham os termos completos nos títulos ou resumos. Foram excluídos os artigos que não contemplassem o tema e os objetivos propostos no presente estudo. A partir da leitura dos títulos e resumos, foram excluídos cento e trinta e seis artigos, permanecendo vinte e três artigos para serem analisados na íntegra. Com base nos critérios de exclusão, dezessete foram descartados, restando seis artigos publicados para compor a amostra deste trabalho. Apesar de estudos teóricos e in vitro revelarem uma possível associação entre a glutamina e a capacidade de estimulação do crescimento tumoral e impacto negativo nos resultados do tratamento antineoplásico, os resultados encontrados neste estudo sugerem um papel benéfico do uso de suplementação de glutamina na melhora de parâmetros bioquímicos, biológicos e fisiológicos. Desse modo, recomenda-se que a glutamina seja revista no contexto do tratamento oncológico e futuramente avaliada a possibilidade de inclusão como parte do cuidado nesse perfil de pacientes, uma vez que, pode resultar em aumento na qualidade de vida.

Palavras-chave: suplementação nutricional, glutamina, câncer, tratamento.

ABSTRACT

Glutamine is an amino acid that is depleted in hypercatabolic situations, such as cancer, and has gained prominence in studies, due to its immunomodulatory characteristics and its potential use as an energy source for tumor growth. In view of this, the present study aimed to investigate the effects of glutamine supplementation and its benefits in the treatment of cancer. The search strategies were based on scientific articles published in the databases available on the PubMed platform between 2012 and 2022 and in Portuguese, Spanish and English. A total of one hundred and fifty-nine articles were obtained, all in the English language. Then, complete and original scientific articles were selected, which contained the full terms in the titles or abstracts. Articles that did not address the theme and objectives proposed in the present study were excluded. After reading the titles and abstracts, one hundred and thirty-six articles were excluded, leaving twenty-three articles to be analyzed in full. Based on the exclusion criteria, seventeen were discarded, leaving six published articles to compose the sample of this work. Although theoretical and in vitro studies reveal a possible association between glutamine and the ability to stimulate tumor growth and a negative impact on the results of anticancer treatment, the results found in this study suggest a beneficial role of the use of glutamine supplementation in improving biochemical, biological and physiological parameters. Thus, it is recommended that glutamine be reviewed in the context of cancer treatment and, in the future, the possibility of inclusion as part of the care in this patient profile should be evaluated, since it can result in an increase in quality of life.

Keywords: nutritional supplementation, glutamine, cancer, treatment.

1 INTRODUÇÃO

O câncer, também denominado de neoplasia é um termo que abrange um grupo de doenças multifatoriais, com mais de 100 diferentes tipos, porém apresentando em comum a característica do crescimento excessivo e desordenado de células, mesmo após cessado o estímulo inicial. Além disso, possui a capacidade de invadir tecidos saudáveis adjacentes ou órgãos a distância (CAPONERO, 2013; CUPPARI, 2019).

Assim, é doença que acomete uma parte significativa da população, tanto a nível nacional, quanto a nível mundial, configurando-se como uma importante causa de óbito e um grave problema de saúde pública. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (FERRAZ; DE JESUS; LEITE, 2019; FERREIRA; DE REZENDE FRANCO, 2019). Ademais, a expectativa é que, em 2025, a incidência mundial seja de 19,3 milhões, com 11,5 milhões de mortes em decorrência do câncer (YOSHINARI; OLIVEIRA, 2017; INCA, 2020).

Nessas condições, o sistema imunológico (SI) é o responsável pela defesa do organismo por meio de mecanismos que impedem a formação e o crescimento tumoral,

além de suprimir as reações de inflamação, causadas pelo câncer, em decorrência da liberação de citocinas pró-inflamatórias (SILVA, 2006; FACUNDO; SILVA, 2019; NOGUEIRA, et al., 2020). Diante disso, sugere-se que a suplementação dietética com alguns nutrientes, como a arginina, glutamina, ômega 3, nucleotídeos, pré- e probióticos, em doses específicas, possuem efeitos imunológicos e farmacológicos por promover uma resposta mais direcionada do SI e melhora do prognóstico (MACHADO; SAWADA, 2008; KIM, 2011; NOGUEIRA; LIMA, 2018).

A mucosite oral é uma das complicações mais comuns do tratamento antineoplásico e pode variar de uma mucosa oral até lesões erosivas e ulceração (PULITO et al., 2020). Assim, a mucosite irá produzir lesões dolorosas, disfagia, modificação e comprometimento da higiene bucal, além de predispor a ocorrência de translocações bacterianas e infecções oportunistas fúngica e viral. Ademais, a mucosite é um efeito adverso do tratamento clínico de extrema relevância quanto ao comprometimento nutricional, uma vez que, interfere no processo de digestão dos nutrientes (SONIS et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2019).

Com base no exposto, nos últimos anos, a “Imunonutrição” vem sendo aplicado embasado na concepção que uma piora do estado nutricional possui influência negativa na função imunológica (CALDER, 2003; ZAPATERA, et al., 2015). Assim, a terapia nutricional imunomoduladora é adotada como mecanismo para balancear e melhorar a resposta do organismo diante das anormalidades metabólicas causadas pelo tumor e até mesmo seu tratamento (DU CLOS, 2000; STREAT et al., 2000; HALLAY et al., 2002; ZHENG et al., 2007; MENEZES et al., 2011; ZHANG et al., 2012).

Dentre os nutrientes imunomoduladores, a glutamina destaca-se, devido seus possíveis efeitos benéficos, visto que, possui características imunomoduladoras quando ofertada em dosagens específicas, sendo capaz de modular a resposta imunológica e inflamatória (MACHADO; SAWADA, 2008; KIM, 2011).

Quanto as vias de administração, a glutamina pode ser suplementada por via oral, por terapia enteral ou parenteral, não havendo ainda consenso sobre a melhor via de administração ou dose (ABRAHÃO; MACHADO, 2014). Ainda, pode ser administrada em sua forma livre como aminoácido isolado ou conjugada a outros aminoácidos visando superar a baixa estabilidade da glutamina em ambiente aquoso (FÜRST; ALTEHELD; STEHLE, 2004; KIM, 2011).

Na literatura científica, a glutamina com seu papel de imunomoduladora no tratamento do paciente oncológico é vantajosa quanto a diminuição da incidência

inflamatória, menor tempo de internação e melhora da função imunológica e da barreira intestinal (KIM, 2011). Entretanto, o uso inadequado é potencialmente perigoso, visto que, pode ser uma fonte de energia para as células malignas (WANG et al., 2010; KODAMA et al., 2020).

Sendo assim, a suplementação de glutamina não está completamente elucidado até o presente momento (KIM, 2011; CRUZAT et al., 2018). Dessa forma, o presente estudo se faz necessário para colaborar com a elucidação do real benefício da suplementação da glutamina em pacientes com câncer, bem como a melhor via de administração e dosagens mais eficazes. Perante tal justificativa sobre a temática proposta, busca-se responder à seguinte pergunta norteadora: A suplementação de glutamina é benéfica no tratamento de câncer?

Desse modo, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da suplementação de glutamina e seus benefícios no tratamento do câncer.

2 MÉTODO

2.1 TIPO DE ESTUDO

Este estudo decorre de uma revisão integrativa da literatura, de modo a reunir e sintetizar resultados de pesquisas, sobre o presente tema investigado. Tal método foi embasado na construção de uma análise ampla, sistemática e ordenada, baseando-se em estudos anteriores e ainda corroborando para a realização de estudos futuros (BROOME, 2000; MENDES; SILVEIRA; GALVAO, 2008).

Aplicou-se a estratégia de PECO (Problema, Exposição, Controle e Desfecho) para auxiliar na construção adequada da pergunta de pesquisa e identificação dos descritores, os quais, foram utilizados na busca dos artigos científicos, como está descrito no quadro 01 (STILLWELL *et al.*, 2010; MENDES; SILVEIRA; GALVAO, 2019).

Quadro 01 - Descrição dos componentes do PECO sobre a suplementação de glutamina em pacientes oncológicos.

AGRÔNOMO	DEFINIÇÃO	DESCRIÇÃO
P	Problema	Efeitos positivos e negativos da suplementação de Glutamina no tratamento de câncer.
E	Exposição	Suplementação de Glutamina para pacientes em tratamento oncológico.
C	Controle	Pacientes com câncer sem a utilização de suplemento de Glutamina.
O	Desfecho	Relatar se pacientes com câncer se beneficiam ou não da suplementação de Glutamina, sua melhor via de administração e quantidade a ser administrada.

Fonte: SILVA, L.G.S. da, 2022.

2.2 BASES DE DADOS

A coleta de dados foi realizada entre os meses de julho e agosto de 2022 e a busca eletrônica decorreu do rastreamento de artigos científicos publicados nas bases de dados disponibilizadas na plataforma de busca da National Library of Medicine (NLM), o PUBMED. A princípio, para a seleção dos descritores, foi empreendido uma consulta com os Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH). Assim, ocorreu o cruzamento entre os descritores (Quadro 02), de modo que estão relacionados aos componentes da estratégia PECO. À vista disso, para alcançar os objetivos estabelecidos e ampliar a magnitude dos resultados, foi aplicado o operador booleano “and” que funciona como a palavra “e”, para fornecer a intercessão e restringir a dimensão da pesquisa, para exibir apenas os artigos que possuíram todos os descritores digitados. Além disso, foi empregado, na plataforma de busca avançada das bases de dados, o cruzamento dos descritores nos idiomas: português, inglês e espanhol e delimitada aos últimos dez anos.

Quadro 02 - Descritores do estudo.

BASE DE DADOS	DESCRITORES EM PORTUGUÊS	DESCRITORES EM INGLÊS	DESCRITORES EM ESPANHOL
PubMed	Câncer	Cancer	Cáncer
	Glutamina	Glutamine	Glutamina
	Suplementação	Supplementation	Suplementación

Fonte: SILVA, L.G.S. da, 2022.

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios para seleção dos artigos foram: (a) títulos ou resumos que contenham os termos completos: câncer, suplementação ou glutamina; (b) artigos científicos completos e originais; (c) publicados em português, inglês e espanhol e (d) veiculado nos últimos dez anos.

2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos: (a) artigos que não contemplem o tema e os objetivos propostos no presente estudo; (b) estudos que não estavam disponibilizados on-line e no formato completo para análise; (c) artigos publicados em outros meios que não são os periódicos científicos e (d) estudos duplicados.

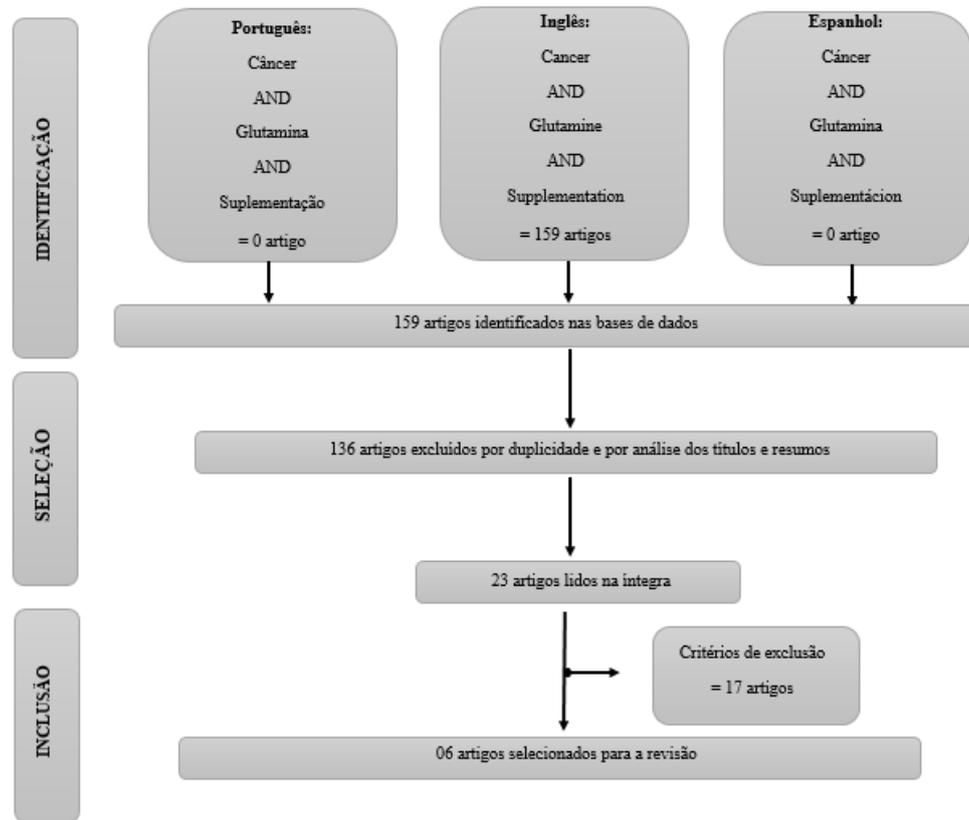
2.5 ANÁLISE DOS DADOS

A partir dos dados coletados pelos artigos escolhidos, desenrolou-se a elaboração de uma ferramenta para organizar e agrupar as informações-chave de forma sintética, a fim de responder a problemática da pesquisa. Assim, um quadro foi produzido contendo os seguintes itens: título do artigo, ano, nome do(s) autor(es), tipo de estudo, tamanho da amostra, quantidade administrada, tempo de suplementação, via de administração (oral, enteral ou parenteral) e principais resultados/conclusões.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Realizou-se o cruzamento dos descritores nos idiomas: português, inglês e espanhol e dos últimos dez anos, no qual foi detectado um total de 159 artigos apenas na língua inglesa. A partir da leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 136 artigos que se encontravam duplicados ou triplicados, assim como, aqueles fora da proposta deste estudo, permanecendo então apenas 23 artigos para serem analisados na íntegra. Em seguida, constatou-se, que apesar de dispor de títulos e resumos relevantes para a pesquisa, alguns desses estudos não condiziam com o propósito do presente trabalho (artigos de revisões, estudo de caso e artigos que não contemplavam os objetivos específicos do estudo), assim sendo excluídos 17 artigos. Por fim, permaneceram 6 artigos, conforme descrito na figura abaixo (Figura 01).

Figura 01 - Fluxograma de seleção dos artigos nas bases de dados da plataforma PubMed.



Fonte: SILVA, L.G.S. da, 2022.

No quadro 03 encontra-se a caracterização dos 06 estudos selecionados nessa revisão integrativa:

Quadro 03 – Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo o título do artigo, ano de publicação, autores, tipo de estudo, tamanho da amostra, quantidade administrada, tempo de suplementação, via de administração e principais resultados/conclusões.

Titulo	Autor/Ano	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Quantidade administrada	Via de Administração/ Tempo de suplementação	Resultados/ Conclusões
Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia	WIDJAJA, Nur Aisyah <i>et al.</i> 2020	Estudo duplo-cego randomizado	48 indivíduos (24 grupo controle x 24 grupo intervenção)	400 mg/kg/dia	Oral 14 dias	Houve diferença significativa na prevenção da mucosite oral por glutamina oral versus placebo. O custo hospitalar para suplementação de glutamina foi menor do que o grupo controle.
Parenteral glutamine supplementation improves	WU, Jin-Ming <i>et al.</i> 2021	Estudo coorte prospectivo unicêntrico	956 indivíduos (478 grupo controle x	0,22 g/kg/dia	Parenteral 4 dias	Teve impacto positivo na recuperação dos níveis séricos de albumina em pacientes

serum albumin values in surgical cancer patients			478 grupo intervenção)			com câncer de estômago submetidos à gastrectomia. Entretanto, a suplementação de glutamina não foi associada a melhores resultados cirúrgicos.
Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine	IBÁÑEZ, Jerónimo Pachón <i>et al.</i> 2018	Estudo coorte prospectivo, não-randomizado e comparativo	262 indivíduos (131 grupo controle x 131 grupo intervenção)	10g/8hrs (30g/dia)	Oral	O estudo demonstra que a suplementação oral de glutamina em pacientes recebendo tratamentos de câncer de cabeça e pescoço previne a gravidade da mucosite oral e odinofagia, resultando em um risco menor.
Oral Glutamine Supplementation Reduces Radiotherapy Induced Esophagitis in Lung Cancer Patients	GUL, Kanyilmaz <i>et al.</i> 2015	Estudo coorte prospectivo	32 indivíduos (16 grupo controle x 16 grupo intervenção)	10g/8hrs (30g/dia)	Oral 3 semanas	O estudo sugere um papel benéfico do uso de glutamina oral na prevenção e/ou retardo da esofagite induzida por radiação, em termos de tempo de trânsito esofágico e parâmetros imunológicos séricos, bem como na perda de peso.
Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer	TOPKAN, Erkan <i>et al.</i> 2012	Estudo coorte retrospectivo	104 indivíduos (48 grupo controle x 56 grupo intervenção)	10g/8hrs (30g/dia)	Oral 3 semanas	Suplementação com glutamina durante quimiorradioterapia concomitante não teve impacto negativo detectável no controle do tumor e nos resultados de sobrevivência em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas estágio IIIB.
Use of oral glutamine in radiation-induced adverse effects in patients with thoracic and upper aerodigestive malignancies: Results of a prospective observational study	PAPANIKOLOPOULOU, Amalia <i>et al.</i> 2022	Estudo coorte prospectivo observacional	72 indivíduos (72 grupo intervenção, sem grupo placebo)	15g/2x por dia	Oral 1 mês	O uso de glutamina oral pode ter um papel importante na redução da toxicidade aguda da radiação e na perda de peso, e na redução da necessidade de analgésicos em pacientes com Neoplasias torácicas e aerodigestivas superiores.

Fonte: SILVA, L.G.S. da, 2022.

As células cancerígenas exibem condições metabólicas notadamente diferentes das células normais. Portanto, é notório a desregulação dos processos metabólicos energéticos nas principais etapas reguladoras do transporte dos macronutrientes. Dentre as causas, oncogene c-MYC (MYC), que é uma família de genes reguladores e proto-oncogenes que codificam fatores de transcrição parece desempenhar um papel chave como regulador e reprogramador do metabolismo cancerígeno, promovendo condições viáveis para continuação da proliferação e crescimento tumoral mesmo diante ambientes hipóxicos e pobres em nutrientes (CHEN; RUSSO, 2012; LIU *et al.*, 2012).

Por conseguinte, essa desregulação acaba por promover que as células cancerosas possam usar intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico como precursores para vias biossintéticas. Ou seja, perante privação de glicose, derivados de glutamina aumentam significativamente e é observado que as células cancerígenas aumentam o consumo e taxa de importação da mesma.

Diante do exposto, é inferido que a suplementação de glutamina possa estimular o crescimento tumoral e a sobrevivência das células cancerígenas (MEDINA *et al.*, 1992; DEBERARDINIS *et al.*, 2008). Assim, alguns estudos demonstraram que o crescimento celular de origem tumoral pode ser uma consequência da disponibilidade de glutamina (WANG *et al.*, 2010; LE *et al.*, 2012; POLET; FERON, 2013).

Embora estudos teóricos e *in vitro* relatem que pode ocorrer o crescimento do tumor pela suplementação de glutamina, a maioria dos estudos *in vivo*, clínicos ou em animais têm demonstrado efeitos benéficos da suplementação.

Um estudo feito por WIDJAJA e colaboradores (2020), por exemplo, investigaram a eficácia da glutamina administrada via oral na dose de 400 mg/kg/dia para reduzir a incidência e gravidade da mucosite oral durante a quimioterapia em crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e demonstraram resultados positivos. A mucosite oral se apresenta como um dos efeitos deletérios mais comuns dos tratamentos antineoplásicos (SUKHOTNIK *et al.*, 2014) e no estudo, 62,5% dos indivíduos do grupo placebo (sem glutamina) apresentaram mucosite, enquanto o grupo de tratamento que recebeu glutamina apresentou mucosite em 4,2% dos indivíduos ($p < 0,05$).

Corroborando com o estudo anterior, IBÁÑEZ e colaboradores (2018) também encontraram correlação positiva com a suplementação de glutamina oral, sendo na dose de 10g/8hrs (30g/dia) na incidência e gravidade de mucosite e ainda da odinofagia e nesse caso em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com quimioterapia e RT concomitante.

Os pacientes que não receberam glutamina tiveram 1,78 (IC 95% = 1,01-3,16) vezes mais chance de desenvolver mucosite do que os pacientes que receberam glutamina ($p=0,047$). No que se refere a odinofagia, esteve presente em 73 (55,7%) dos pacientes do grupo glutamina e 102 (77,9%) do grupo sem glutamina ($p<0,001$).

A mucosite oral possui um efeito negativo no tratamento do câncer, visto que são ulcerações, que além de serem muito dolorosas, prejudicam a ingestão dos alimentos e são capazes de promover infecções generalizadas, que por fim afetam as necessidades energéticas e causam impacto no estado nutricional (SONIS 2004; DUNCAN *et al.*, 2005; SILVERMAN 2007; VADHAN-RAJ *et al.*, 2010). Isso ocorre, visto que, o desenvolvimento da mucosite desenrola-se por meio de liberação de citocinas inflamatórias e fase bacteriológica, comprometendo o SI e a integridade tecidual do local (WIDJAJA *et al.*, 2020).

À vista disso, a suplementação com glutamina oral parece atuar a partir de um efeito protetor de reparo celular para manter a integridade da estrutura intestinal e seu possível mecanismo de ação pode ser baseado na capacidade da glutamina em incitar o sistema imune a partir da aceleração do processo de divisão das células do SI, como os leucócitos e macrófagos e estimulando o SI a produzir IgA. Assim, promove estímulos necessários para a síntese de hexosamina, revestindo a mucosa, atuando como barreira na prevenção de translocação bacteriana e sepse (KLIMBERG *et al.*, 1990; NEU, 2001).

O estágio de mucosite é consideravelmente relacionável com o tempo de permanência e o custo total da hospitalização. Pois, como demonstram os resultados do estudo de WIDJAJA e colaboradores (2020), o grupo suplementado com glutamina teve uma estadia mais curta (8 dias) e custo total quase duas vezes menor, tendo um custo hospitalar diário de 40 dólares. Enquanto o grupo placebo (sem glutamina), teve uma estadia mais longa (12 dias) e apresentou custo hospitalar maior, de 48 dólares por diária ($p=0,005$).

Acerca de outras propriedades, IBÁÑEZ e colaboradores (2018) encontraram que 6,9% dos pacientes que receberam glutamina descontinuaram o tratamento oncológico como resultado de mucosite e/ou odinofagia, enquanto que o grupo sem glutamina foram 19,8% ($p=0,002$). Quanto a necessidade de analgesias e sonda nasogástrica, 87,8% dos pacientes do grupo sem glutamina necessitaram de analgesia versus 77,9% dos pacientes do grupo com glutamina ($p=0,03$) e a sonda nasogástrica foi indicada em 9,9% e 3,1% respectivamente ($p=0,02$).

Isso pode ser justificado, uma vez que, os pacientes recebendo o tratamento com quimioterapia e com presença de mucosite necessitam de mais atenção, como uma terapia nutricional, custos extras com atendimentos com equipe especializada (médicos e nutricionistas) e outros suportes específicos. Ademais, a presença de mucosite implica em limitação das doses quimioterápicas, causando interrupção do tratamento e estendendo assim os dias de internação (LALLA *et al.*, 2008; MURPHY *et al.*, 2009).

No que tange a investigação dos efeitos da suplementação oral de glutamina na dose de 10g/8hrs (30g/dia) na prevenção e/ou retardo da esofagite, perda de peso, e nos parâmetros imunológicos séricos, em pacientes com câncer de pulmão tratados por RT, o estudo de GUL e colaboradores (2015) relatam significância estatística entres os parâmetros investigados, Assim, a esofagite e liberação de citocinas inflamatórias são problemas regulares induzidos por RT que desencadeiam consequências negativas como inflamação, toxicidade e anorexia (SHIH *et al.*, 2003; BELDERBOS *et al.*, 2005).

Portanto, a suplementação oral com glutamina desse estudo exibiu que nos pacientes suplementados com glutamina a esofagite foi constatada em 53,8% dos pacientes, ao passo que, no grupo não suplementado com glutamina, foi de 100% ($p=0.051$). No que diz respeito às citocinas inflamatórias, no grupo suplementado com glutamina os níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e Interleucina -1 (IL-1) beta diminuíram mais significativamente, enquanto no grupo não suplementado com glutamina os níveis de Interleucina -6 (IL-6) aumentaram significativamente (GUL *et al.*, 2015).

Quanto à perda de peso observou-se que 37,5% dos pacientes suplementados com glutamina tiveram perda de peso, e aumentou para 68,8% no grupo dos pacientes não suplementados com glutamina. Além disso, 37,5% dos pacientes suplementados com glutamina ainda obtiveram ganho de peso, à medida que nenhum dos pacientes no grupo não suplementado com glutamina ganhou (GUL *et al.*, 2015).

Corroborando com o encontrado no estudo anterior, TOPKAN e colaboradores (2012) apuraram o impacto, sob alguns parâmetros, da suplementação oral de glutamina na dose de 10g/8hrs (30g/dia) em pacientes tratados com quimiorradioterapia concomitante para câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado. Com isso, revelou que o grupo de pacientes suplementados com glutamina demonstrou uma menor incidência de esofagite aguda quando comparado ao grupo não suplementado, sendo 7,2% e 16,7%, respectivamente ($p=0,02$). Além disso, os pacientes suplementados

expressaram manutenção ou ganho de peso enquanto os não suplementados manifestaram perda de peso significativa e alteração negativa do Índice de Massa Corporal (IMC).

Essa diminuição dos marcadores inflamatórios e concomitante menor perda de peso com a aplicação de glutamina é provavelmente explicada pelo mecanismo de ação da glutamina sobre a redução de produção de citocinas, uma vez que as citocinas inflamatórias são as responsáveis pelos processos inflamatórios, desempenham papel na perda muscular e possuem efeito sobre o apetite podendo induzir a anorexia (PLATA-SALAMÁN *et al.*, 1998; SHIH *et al.*, 2003; SONG *et al.*, 2013).

Com o objetivo de aumentar o contato com enterócitos e diminuir a gravidade e a duração de estomatite, o estudo de PAPANIKOLOPOULOU *e* colaboradores (2022) aplicaram a suplementação de glutamina oral na dose de 15g/2x por dia, para avaliar o impacto nos efeitos adversos instigados pela radiação em pacientes com malignidades torácicas e aerodigestivas superiores. Em vista disso, o uso de suplementação oral de glutamina teve um efeito importante na redução da toxicidade aguda da radiação, perda de peso e necessidade de analgésicos.

Já o estudo de WU *e* colaboradores (2021), observaram o efeito da suplementação parenteral de glutamina na dose de 0,22 g/kg/dia em pacientes com adenocarcinoma gástrico (AG) submetidos à gastrectomia e seu efeito nos valores de albumina sérica, linfócitos e no pós-operatório cirúrgico. Pois, apesar de ser um importante coadjuvante no tratamento do câncer, o estresse cirúrgico da gastrectomia pode resultar em implicações negativas aos pacientes e promover complicações maiores que possuem impacto no estado nutricional, como desnutrição e infecções (NITENBERG; RAYNARD, 2000; LEAVER *et al.*, 2000; BIRKMEYER *et al.*, 2002; WU *et al.*, 2019).

Entretanto, os resultados do estudo, quanto a suplementação parenteral de glutamina, evidenciou que os resultados cirúrgicos como o tempo médio de internação ($p=0,060$), taxa de mortalidade hospitalar ($p=0,430$) e os parâmetros laboratoriais na contagem de linfócitos ($p=0,400$) de acordo com os modelos e análises, não demonstraram correlação significativa entre o uso de glutamina e tais variáveis. Ou seja, a suplementação de parenteral de glutamina não favoreceu a melhora dos resultados cirúrgicos ou contagem de linfócitos. Ainda, entre os pacientes que apresentaram complicações maiores ($p=0,320$), do grupo suplementado foi 27 (5,6%) vs 20 (4,2%) do grupo sem glutamina (WU *et al.*, 2021).

Esse mesmo estudo encontrou que o grupo suplementado com glutamina apresentou um aumento considerável nos níveis séricos de albumina no pós-operatório

quando comparado ao grupo controle ($p < 0,001$). Tal efeito pode ser fundamentado na capacidade da glutamina em promover equilíbrio osmótico, aumentando o tamanho dos hepatócitos e possibilitando assim a diminuição do vazamento e ruptura capilar. Ademais, outra possível razão da atuação da glutamina na melhora da depressão da albumina pós-operatória é a restauração da síntese proteica e redução da proteólise (NITENBERG; RAYNARD, 2000; HÄUSSINGER; SCHLISS, 2007). Entretanto, apesar da suplementação parenteral de glutamina reverter a hipoalbuminemia, o estudo não obteve relação com melhora dos resultados cirúrgicos.

Diante do levantamento da literatura realizado, os estudos demonstram benefícios da suplementação de glutamina para os cânceres de LLA, AG, câncer de cabeça e pescoço, pulmão, pulmão de células não pequenas localmente avançado, malignidades torácicas e aerodigestivas superiores.

Ainda, quanto às quantidades administradas, de forma geral os estudos utilizaram no máximo 30g por dia sendo dividida em 10g/8hrs ou 15g duas vezes por dia. Já de acordo com a recomendação de glutamina por quilo de peso corporal, se estimou 400 mg/kg/dia ou 0,22 g/kg/dia. Em relação a via de administração, a suplementação via oral demonstrou mais resultados com significância estatística dentre os estudos revisados.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de estudos teóricos e *in vitro* revelarem uma possível associação entre a glutamina e capacidade de estimulação do crescimento tumoral e impacto negativo nos resultados do tratamento antineoplásico. Os resultados encontrados neste estudo sugerem um papel benéfico do uso de suplementação de glutamina. Isto pode ser justificado visto que a maioria dos estudos demonstram evidências clínicas significativas e associação da suplementação do aminoácido em questão com melhora de parâmetros bioquímicos, biológicos e fisiológicos.

Dentre os parâmetros avaliados com melhoria destacam-se a diminuição da mucosite oral, esofagite, odinofagia, custo e tempo de hospitalização, perda de peso, nível de citocinas inflamatórias e promoção da continuidade do tratamento e restauração da albumina sérica.

Portanto, esses resultados evidenciam que a glutamina necessita ser revista no contexto do tratamento oncológico e futuramente avaliada a possibilidade de inclusão como parte do cuidado nesse perfil de pacientes, uma vez que, pode contribuir

positivamente para o tratamento e qualidade de vida dos pacientes que realizam quimioterapia e radioterapia ou cirurgicamente tratados.

REFERÊNCIAS

- ABRAHÃO, S. A. B.; MACHADO, E. C. Suplementação de Glutamina no Tratamento de Pacientes com Câncer: uma revisão bibliográfica. **EVS – Estudos Vida e Saúde**, Goiânia, v. 41, n. 2, p. 215-222, 2014.
- BELDERBOS, Jose *et al.* Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. **Radiotherapy and Oncology**, Amsterdam, v. 75, n. 2, p. 157-164, 2005.
- BIRKMEYER, John D. *et al.* Hospital volume and surgical mortality in the United States. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 346, n. 15, p. 1128-1137, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil**. [Rio de Janeiro]: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2022.
- BROOME, M. E. Integrative literature reviews for the development of concepts. *In*: RODGERS, B.L; KNALF, K.A. **Concept development in nursing: foundations, techniques and applications**. Philadelphia:Saunders, 2000.p. 231-50.
- CALDER, Philip C. Immunonutrition. **Bmj**, London, v. 327, n. 7407, p. 117-118, 2003.
- CAPONERO, R. O que é câncer. *In*: MALZYNER, A.; CAPONERO R. **Câncer e prevenção**. São Paulo: Editores; 2013. p. 17.
- CHEN, Jin-Qiang; RUSSO, Jose. Dysregulation of glucose transport, glycolysis, TCA cycle and glutaminolysis by oncogenes and tumor suppressors in cancer cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, Amsterdam, v. 1826, n. 2, p. 370-384, 2012.
- CRUZAT, V. *et al.* Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. **Nutrients**, Basel, v. 10, n. 11, p. 1564, 2018.
- CUPPARI, L. **Nutrição clínica no adulto**. 4. ed. São Paulo: Manole, 2019.
- DEBERARDINIS, Ralph J. *et al.* Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. **Current opinion in genetics & development**, London, v. 18, n. 1, p. 54-61, 2008.
- DU CLOS, T. W. Function of C-reactive protein. **Annals of Medicine**, London, v. 32, n. 4, p. 274-278, 2000.
- DUNCAN, Graeme G. *et al.* Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. **Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck**, New York, v. 27, n. 5, p. 421-428, 2005.
- FACUNDO, A. N.; SILVA, I. M. C. Imunoterapia: Um Olhar na nova modalidade terapêutica do Câncer. **Multidisciplinar e de Psicologia**, Juazeiro do Norte, v. 13, n. 47, p. 556-562, 2019.

FERRAZ, Elian Trindade Reis; DE JESUS, Marília Emanuela Ferreira; LEITE, Rebeca Nogueira Queiroz. Ações educativas: papel da(o) enfermeira(o) na prevenção do câncer do colo do útero. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 10, p. 21083-21093, 2019.

FERREIRA, Rebeca Garcia Rosa; DE REZENDE FRANCO, Laura Ferreira. Qualidade de vida no câncer de mama. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 11, p. 22835-22845, 2019.

FÜRST, P.; ALTEHELD, B.; STEHLE, P. Why should a single nutrient—glutamine—improve outcome?: The remarkable story of glutamine dipeptides. **Clinical Nutrition Supplements**, Oxford, v. 1, n. 1, p. 3-15, 2004.

GUL, Kanyilmaz *et al.* Oral glutamine supplementation reduces radiotherapy-induced esophagitis in lung cancer patients. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, Bangkok, v. 16, n. 1, p. 53-58, 2015.

HALLAY, J. *et al.* Changes in nutritional state and immune-serological parameters of esophagectomized patients fed jejunally with glutamine-poor and glutamine-rich nutriment. **Hepato-Gastroenterology**, Stuttgart, v. 49, n. 48, p. 1555-1559, 2002.

HÄUSSINGER, Dieter; SCHLIESS, Freimut. Glutamine metabolism and signaling in the liver. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, Tampa, v. 12, n. 1, p. 371-391, 2007.

IBÁÑEZ, Jerónimo Pachón *et al.* Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine. **Nutricion hospitalaria**, Madrid, v. 35, n. 2, p. 428-433, 2018.

KIM, H. Glutamine as an immunonutrient. **Yonsei Medical Journal**, Seoul, v. 52, n. 6, p. 892-897, 2011.

KLIMBERG, V. Suzanne *et al.* Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. **Cancer**, New York, v. 66, n. 1, p. 62-68, 1990.

KODAMA, M. *et al.* A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer. **Nature communications**, London, v. 11, n. 1, p. 1-16, 2020.

LALLA, Rajesh V.; SONIS, Stephen T.; PETERSON, Douglas E. Management of oral mucositis in patients who have cancer. **Dental Clinics of North America**, Philadelphia, v. 52, n. 1, p. 61-77, 2008.

LE, Anne *et al.* Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. **Cell metabolism**, Cambridge, v. 15, n. 1, p. 110-121, 2012.

LEAVER, H. A. *et al.* Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery. **European journal of clinical investigation**, Oxford, v. 30, n. 3, p. 230-238, 2000.

LIU, Wei *et al.* Reprogramming of proline and glutamine metabolism contributes to the proliferative and metabolic responses regulated by oncogenic transcription factor c-MYC.

Proceedings of the National Academy of Sciences, Washington, v. 109, n. 23, p. 8983-8988, 2012.

MACHADO, S. M.; SAWADA, N. O. Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico adjuvante. **Texto & Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 750-757, 2008.

MEDINA, Miguel Angel et al. Relevance of glutamine metabolism to tumor cell growth. **Molecular and cellular biochemistry**, New York, v. 113, n. 1, p. 1-15, 1992.

MENDES, K. D. S; SILVEIRA, R. C. C. P. de; GALVÃO, C. M. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. **Texto & Contexto-Enfermagem**, Florianópolis, v. 28, 2019.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, Florianópolis, v. 17, p. 758-764, 2008.

MURPHY, Barbara A. et al. Mucositis-related morbidity and resource utilization in head and neck cancer patients receiving radiation therapy with or without chemotherapy. **Journal of pain and symptom management**, New York, v. 38, n. 4, p. 522-532, 2009.

NEU, Josef. Glutamine in the fetus and critically ill low birth weight neonate: metabolism and mechanism of action. **The Journal of nutrition**, Rockville, v. 131, n. 9, p. 2585S-2589S, 2001.

NITENBERG, Gérard; RAYNARD, Bruno. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. **Critical reviews in oncology/hematology**, Amsterdam, v. 34, n. 3, p. 137-168, 2000.

NOGUEIRA, H. S.; LIMA, W. P. Câncer, sistema imunológico e exercício físico: uma revisão narrativa. **Corpoconsciência**, Cuiabá, v. 22, n. 1, p. 40-52, 2018.

NOGUEIRA, T. R. *et al.* Obesidade e Câncer de mama: Algumas evidências científicas e vias de interação. **Research, Society and Development**, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 1-18, 2020.

OLIVEIRA, Erika Lira *et al.* Mucosite-uma revisão sistemática. **Revista Campo do Saber**, Cabedelo, v. 4, n. 5, 2019.

PAPANIKOLOPOULOU, Amalia *et al.* Use of oral glutamine in radiation-induced adverse effects in patients with thoracic and upper aerodigestive malignancies: Results of a prospective observational study. **Oncology Letters**, Athens, v. 23, n. 1, p. 1-14, 2022.

PLATA-SALAMÁN, Carlos R.; OOMURA, Yutaka; KAI, Yukihiro. Tumor necrosis factor and interleukin-1 β : suppression of food intake by direct action in the central nervous system. **Brain research**, Amsterdam, v. 448, n. 1, p. 106-114, 1988.

POLET, F.; FERON, Olivier. Endothelial cell metabolism and tumour angiogenesis: glucose and glutamine as essential fuels and lactate as the driving force. **Journal of internal medicine**, Oxford, v. 273, n. 2, p. 156-165, 2013.

PULITO, Claudio et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. **Journal of experimental & clinical cancer research**, London, v. 39, n. 1, p. 1-15, 2020.

SHIH, Aishan et al. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. **Cancer nursing**, New York, v. 26, n. 3, p. 222-229, 2003.

SILVA, M. N. P. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 1, p. 59-77, 2006.

SILVERMAN JR, Sol. Diagnosis and management of oral mucositis. **The journal of supportive oncology**, Parsippany, v. 5, n. 2 Suppl 1, p. 13-21, 2007.

SONG, Xiao-Yun *et al.* Research on the relationship between serum levels of inflammatory cytokines and non-small cell lung cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, Bangkok, v. 14, n. 8, p. 4765-4768, 2013.

SONIS, Stephen T. et al. A biological approach to mucositis. **J Support Oncol**, Parsippany, v. 2, n. 1, p. 21-32, 2004.

SONIS, Stephen T. The pathobiology of mucositis. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 4, n. 4, p. 277-284, 2004.

STILLWELL, Susan B. et al. Evidence-based practice, step by step: asking the clinical question: a key step in evidence-based practice. **AJN The American Journal of Nursing**, Philadelphia, v. 110, n. 3, p. 58-61, 2010.

STREAT, S. J. *et al.* Overview of modern management of patients with critical injury and severe sepsis. **World Journal of Surgery**, New York, v. 24, n. 6, p. 655-663, 2000.

SUKHOTNIK, Igor *et al.* Glutamine attenuates the inhibitory effect of methotrexate on TLR signaling during intestinal chemotherapy-induced mucositis in a rat. **Nutrition & metabolism**, London, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2014.

TOPKAN, Erkan *et al.* Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. **BMC cancer**, London, v. 12, n. 1, p. 1-10, 2012.

VADHAN-RAJ, Saroj *et al.* Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer: a randomized trial. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v. 153, n. 6, p. 358-367, 2010.

WANG, Jian-Bin *et al.* Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation. **Cancer cell**, Cambridge, v. 18, n. 3, p. 207-219, 2010.

WIDJAJA, Nur Aisyah *et al.* Efficacy oral glutamine to prevent oral mucositis and reduce hospital costs during chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**, Bangkok, v. 21, n. 7, p. 2117, 2020.

WU, Jin-Ming *et al.* Association between interleukin-6 levels and perioperative fatigue in gastric adenocarcinoma patients. **Journal of clinical medicine**, Basel, v. 8, n. 4, p. 543, 2019.

WU, Jin-Ming *et al.* Parenteral glutamine supplementation improves serum albumin values in surgical cancer patients. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 40, n. 2, p. 645-650, 2021.

YOSHINARI JÚNIOR, G. Y. J.; OLIVEIRA, H. F. de. O dia mundial do câncer / World cancer day. **Ciências em Saúde**, Itajubá, v. 7, n. 4, p. 1, 2017.

ZAPATERA, B. *et al.* Immunonutrition: Methodology and applications. **Nutricion hospitalaria**, Madrid, v. 31, p. 145-154, 2015.

ZHANG, Y. *et al.* Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: A systematic review of randomized controlled trials. **Surgical Oncology**, Amsterdam, v. 21, p. 87-95, 2012.