



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA

LAÍS GABRIELLY SANTANA DA SILVA

**SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA E SEU BENEFÍCIO NO TRATAMENTO DO
CÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Vitória de Santo Antão
2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

LAÍS GABRIELLY SANTANA DA SILVA

SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA E SEU BENEFÍCIO NO TRATAMENTO DO
CÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Acadêmico da Vitória da Universidade Federal de Pernambuco em cumprimento a requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, sob orientação da Professora Dr^a Keila Fernandes Dourado.

Vitória de Santo Antão

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Laís Gabrielly Santana da .
Suplementação de Glutamina e seu benefício no tratamento do câncer: Uma
Revisão Integrativa / Laís Gabrielly Santana da Silva. - Vitória de Santo Antão,
2022.
49 : il., tab.

Orientador(a): Keila Fernandes Dourado
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Nutrição - Bacharelado, 2022.

1. Suplementação Nutricional. 2. Glutamina. 3. Câncer. 4. Tratamento. I.
Dourado, Keila Fernandes. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

LAÍS GABRIELLY SANTANA DA SILVA

**SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA E SEU BENEFÍCIO NO TRATAMENTO DO
CÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Acadêmico da Vitória da Universidade Federal de Pernambuco em cumprimento a requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Data de aprovação: 11/10/2022

BANCA EXAMINADORA

Camila Ferreira Leal Nunes (Membro externo)
Mestrando em Nutrição – UFPE

Ivanildo Ribeiro Domingos Júnior (Membro externo)
Mestrando em Nutrição – UFPE

Prof^a Dr^a Keila Fernandes Dourado (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco – Centro Acadêmico de Vitória (CAV)

Dedico este trabalho a minha mãe, meu maior exemplo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, por todo apoio e compreensão durante minha formação acadêmica. Em especial a minha mãe por todo investimento, tempo, dedicação, esforço e sacrifício para me oferecer a melhor educação. E a minha irmã, por todas as noites dormindo no calor e com a lâmpada ligada para que eu pudesse estudar. Sem vocês nada seria possível.

Aos amigos, por todo apoio, incentivo, paciência, compreensão e amor, apesar da distância. Particularmente, Brenda, Cleiton e Vitória por tornarem os anos de graduação mais leve, apesar dos altos e baixos.

A minha orientadora, Keila Fernandes Dourado, pela paciência, compreensão, empatia e cuidado na condução da construção desse trabalho. Não poderia ter tido melhor orientadora.

Aos professores do curso de Nutrição UFPE/CAV, por toda dedicação e conhecimento compartilhados.

À banca examinadora por todas as contribuições e tempo dedicado para avaliar esse trabalho.

A todos, muito obrigada!!

“Que seu remédio seja seu alimento, e que seu alimento seja seu remédio”.

Hipócrates 460-377 a.C.

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 como objetivo investigar os possíveis efeitos da suplementação de glutamina em pacientes oncológicos por meio de uma revisão integrativa na literatura científica. Este trabalho foi desenvolvido pela estratégia PECO (População, Exposição, Controle e Desfecho) para a construção da pergunta de pesquisa: “A suplementação de glutamina é benéfica no tratamento de câncer?” e para a apuração dos descritores (câncer, glutamina e suplementação). 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. Visto que, a maioria dos estudos demonstram evidências clínicas significativas e associação da suplementação de glutamina e melhora de parâmetros bioquímicos, biológicos e fisiológicos.

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 possible effects of glutamine supplementation in cancer patients through an integrative review of the scientific literature. This study was developed by the PECO strategy (Population, Exposure, Control and Outcome) to construct the research question: "Is glutamine supplementation beneficial in the treatment of cancer?" and for the determination of the descriptors (cancer, glutamine and supplementation). The search strategies were performed based on articles published in the databases available on the PubMed platform between 2012 and 2022 and in Portuguese, Spanish and English. One hundred and fifty-nine articles were obtained, all in English. Then, complete and original scientific articles were selected, which contained the full terms in the titles or abstracts. Those 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 excluded, leaving six articles to compose the sample of this work. Despite theoretical and in vitro studies reveals a possible association between glutamine and the ability to stimulate tumor growth and negative impact on the results of anticancer treatment, the results found in this study suggests a beneficial role for the use of glutamine supplementation. Since, most studies demonstrate significant clinical evidence and association of glutamine supplementation and improvement of biochemical, biological and physiological parameters.

Keywords: nutritional supplementation; glutamine; cancer; treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 - Estimativa da distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes para o ano de 2020 por sexo, exceto pele não melanoma	18
Figura 02 - Conceitos gerais relevantes para o tratamento nutricional	21
Figura 03 - Fluxograma de seleção dos artigos nas bases de dados da plataforma PubMed	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 - Diferenças entre tumores benignos e malignos	16
Quadro 02 - Tipos de câncer mais comuns associados ao desenvolvimento socioeconômico do país	17
Quadro 03 - Descrição dos componentes do PECO da revisão integrativa	24
Quadro 04 - Descritores do estudo	25
Quadro 05 - Critérios para seleção dos artigos científicos	25
Quadro 06 - Cruzamento realizado com descritores não controlados, na plataforma PubMed	27
Quadro 07 – Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo o título do artigo, ano de publicação, autores, tipo de câncer, tipo de estudo, tamanho da amostra, quantidade administrada, tempo de suplementação, via de administração e principais resultados/conclusões	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Difosfato de Adenosina
AG	Adenocarcinoma Gástrico
ATP	Adenosina Trifosfato
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
GLS	Glutaminase
GS	Glutamina Sintetase
IgA	Imunoglobulina A
IL-1	Interleucina-1
IL- 6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LLA	Leucemia Linfoblástica aguda
MeSH	Medical Subject Headings
MYC	Oncogene c-MYC
NE	Nutrição Enteral
NLM	National Library of Medicine
NP	Nutrição Parenteral
PECO	Problema, Exposição, Controle e Desfecho
RT	Radioterapia
SI	Sistema Imunológico
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 JUSTIFICATIVA	15
4 REVISÃO DA LITERATURA	16
4.1 CÂNCER: DA GÊNESE AO TRATAMENTO	16
4.2 SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL NO PACIENTE ONCOLÓGICO	21
4.3 DEFINIÇÃO E PROPRIEDADES DA GLUTAMINA	22
5 MATERIAL E MÉTODOS	24
5.1 IDENTIFICAÇÃO DO TEMA E PERGUNTA DE PESQUISA	24
5.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA NA LITERATURA E ELEGIBILIDADE	24
5.3 AVALIAÇÃO E DEFINIÇÃO DAS INFORMAÇÕES QUE FORAM EXTRAÍDAS DOS ESTUDOS	26
5.4 AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS NA REVISÃO	26
5.5 DISCUSSÃO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	26
6 RESULTADOS	27
7 DISCUSSÃO	32
8 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39

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. 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).

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.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão integrativa acerca dos efeitos da suplementação de glutamina e seus benefícios no tratamento do câncer.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Efetuar uma busca de artigos científicos na base de dados Pubmed;
- Descrever as propriedades da glutamina no corpo humano e seu efeito com o câncer;
- Identificar os tipos, vias e quantidades recomendadas de suplementação de glutamina;
- Verificar as mudanças no estado da doença após a administração da glutamina;
- Avaliar a atuação da glutamina sobre parâmetros bioquímicos, biológicos e fisiológicos nos diferentes tipos de câncer.

3 JUSTIFICATIVA

O câncer promove piora das condições clínicas, nutricionais e fisiológicas, tal como a perda progressiva de gordura corporal e/ou massa magra corpórea, aumento das citocinas inflamatórias e debilitação do sistema imune. Assim, a maioria dos estudos in vivo, clínicos ou em animais apontam a glutamina como nutriente a ser considerado no tratamento dos pacientes oncológicos devido ao seu papel imunomodulador. Entretanto, estudos teóricos e in vitro também sugerem que a suplementação de glutamina pode estimular o crescimento tumoral e a sobrevivência das células cancerígenas.

Com base nisso, realizar uma revisão integrada sobre esse tema permite com que faça um apanhado geral dos artigos confrontados e entendendo as possíveis limitações de cada estudo para que o leitor tenha um olhar mais amplo e até se basear para fazer uma pesquisa. E assim, identificar e determinar as estratégias de prevenção e combate ao câncer, Posto isto, avançar nos estudos é fundamental para apontar as reais condições que a suplementação de glutamina deve ser atendida a fim de fazer com que os efeitos positivos da suplementação superem os possíveis efeitos negativos e esclarecer quais tipos de câncer seriam beneficiados pela mesma.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 CÂNCER: DA GÊNESE AO TRATAMENTO

O corpo humano é formado por trilhões de células que crescem e multiplicam por um processo natural chamado de divisão celular. Ou seja, crescer, multiplicar-se e morrer de maneira ordenada. Entretanto, este ordinário mecanismo pode ser comprometido, no qual células anormais e danificadas se dividem de forma rápida, agressiva e desordenada. Tais células podem formar uma massa irregular de tecido, a neoplasia, que podem ser malignas ou benignas (INCA, 2011; National Cancer Institute, 2021).

Dentre as neoplasias benignas, verificam-se formas de crescimento celular controladas com aumento localizado e autolimitado, sendo a hiperplasia, a metaplasia e a displasia exemplos desse tipo de crescimento e o lipoma, mioma e adenoma exemplos de tumores benignos. Quanto às neoplasias malignas, verificam-se formas de crescimento celular não controladas com aumento não localizado, que podem propagar e invadir demais tecidos, as principais diferenças entre os tumores benignos e malignos encontra-se no quadro 01 (INCA, 2008; INCA, 2011).

Quadro 01 - Diferenças entre tumores benignos e malignos.

CRITÉRIOS	TUMOR BENIGNO	TUMOR MALIGNO
MORFOLOGIA	Células bem diferenciadas; estrutura típica do tecido de origem.	Células anaplásicas; diferentes do tecido de origem.
CRESCIMENTO	Lento, progressivo, delimitado e pode regredir.	Rápido, invasivo, não delimitado, infiltrante.
MITOSE	Normais e raras.	Anormais e numerosas.
METÁSTASE	Ausente.	Frequentemente presente.

Fonte: Adaptado de INCA, 2011.

O desenvolvimento do câncer não é um fator isolado mas sim resultado da influência de diversos fatores, sejam eles externos como o meio que se está inserido, práticas e costumes e internos como mutações genéticas que contribuem para o seu aparecimento (ERSON; PETTY, 2006). Tais alterações genéticas tendem a afetar três tipos principais de genes: – proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo de DNA (BALMAIN; GRAY; PONDER, 2003). Diferente dos genes normais,

os oncogêneses promovem o crescimento celular desordenado (BURRELL, *et al* 2013).

Essas células cancerígenas promovem alterações que afetam toda a fisiologia do organismo e atuam como parasitas de nossas próprias células, dispondo dos nutrientes para multiplicação e com capacidade ímpar para ludibriar o SI (UPADHYAY, 2021). Sendo assim, o termo câncer representa um vasto grupo de doenças com condições genéticas diversas que compartilham mecanismos moleculares e alterações metabólicas semelhantes com efeitos agressivos sobre o hospedeiro (LAMBERT; PATTABIRAMAN; WEINBERG, 2017).

O câncer é a segunda causa de morte no mundo e estima-se que a mortalidade aumente para 2,1 milhões até 2030, com 27 milhões de casos incidentes, 17 milhões de mortes e 75 milhões de sobreviventes com câncer por ano (CUPPARI, 2019; OPAS 2020; MUSCARITOLI, *et al.*, 2021). Ainda, verifica-se um sinergismo entre os principais tipos de câncer observados nos países e suas condições socioeconômicas, verificando um aumento daqueles associados às más condições econômicas e declínio dos associados a infecções, como podemos observar no quadro abaixo (BRAY *et al.*, 2018).

Quadro 02 - Tipos de câncer mais comuns associados ao desenvolvimento socioeconômico dos países.

PAÍSES DESENVOLVIDOS	PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO
Pulmão	Estômago
Próstata	Fígado
Colón	Colo do útero
Mama	Cavidade oral

Fonte: Adaptado de CUPPARI, 2019.

No Brasil, as tendências de crescimento acompanham a escala global e também apresenta disparidades quanto a incidência e taxas de mortalidade entre os tipos de câncer nas cinco macrorregiões brasileiras, a depender do nível social e econômico. Conforme dados do INCA (2019), com base na estimativa de número de casos, observa-se que a região Sudeste do Brasil apresenta um perfil epidemiológico similar ao de países desenvolvidos enquanto as regiões Norte e Nordeste são

similares aos países em desenvolvimento. Entre as estimativas de incidência de câncer no Brasil para o triênio 2020-22, podemos observar na figura 01 os dez tipos de câncer mais incidentes estimados por sexo, exceto pele não melanoma (INCA 2019).

Figura 01 - Estimativa da distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes para o triênio 2020/22 por sexo, exceto pele não melanoma.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Homens	Mulheres	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2019.

Diante da magnitude mundial do câncer, a terapia oncológica envolve a combinação de diversas modalidades, sendo elas, o tratamento clínico, cirúrgico e nutricional, algumas das etapas do tratamento do câncer. O prognóstico do tratamento depende também do estágio do diagnóstico, uma vez que, aproximadamente metade dos pacientes que são diagnosticados nos estágios iniciais são beneficiados com uma possível cura, enquanto os diagnosticados em estágios avançados apresentam menos de 10% de possibilidade de melhora (CHU; SARTORELLI, 2018).

A quimioterapia e a radioterapia (RT) compõem o pilar do tratamento clínico do câncer e são utilizadas em situações clínicas específicas e podem ser utilizadas isoladas, neoadjuvantes ou adjuvantes a outro tratamento (KATZUNG; TREVOR, 2012). A quimioterapia empregada como recurso terapêutico do câncer recebe o nome de quimioterapia antineoplásica e equivale a aplicação de compostos químicos (“quimioterápicos”) para tratar as neoplasias malignas, entretanto sem especificidade, pode destruir tanto as células cancerosas como as células saudáveis (BONASSA 1992; RIUL; AGUILLAR, 1999; SCHULZE, 2007; BRASIL, 2022).

Assim como a quimioterapia, a RT também apresenta papel-chave no tratamento do câncer e estudos indicam que quase 50% dos pacientes após

diagnosticados com câncer podem receber indicação para o tratamento (BARTON *et al.*, 2014; YAP *et al.*, 2016). Segundo a American Cancer Society (2019), terapia de radiação, ou RT, é um tratamento que consiste em promover pequenos danos no DNA das células cancerígenas, visando sua morte ao impedir seu crescimento e divisão. Uma vantagem da RT é sua aplicabilidade em um local específico de tratamento, visando alcançar apenas células tumorais, ou seja, mesmo diante da exposição à radiação, as células normais tendem a recuperar seu processo de divisão celular (RENAN, 1990; CHANDRA *et al.*, 2021).

Como consequência do tratamento neoplásico, a mucosite oral é uma das complicações mais comuns da RT e quimioterapia. Visto que, é uma inflamação aguda da mucosa oral em resposta à terapia oncológica, o quadro clínico pode variar de uma mucosa oral até lesões erosivas e ulceração (PULITO *et al.*, 2020). 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).

No que se refere ao tratamento cirúrgico, a Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (2022), aponta a cirurgia oncológica como um alicerce ao tratamento do câncer, mas que sua indicação depende da soma de condições específicas do paciente. Ainda, difunde cinco tipos de cirurgia: biópsias, curativa, paliativa, reconstrutiva e profilática. Além disso, o INCA (2021), defende uma abordagem múltipla do tratamento, ou seja, a cirurgia associada aos demais tipos de tratamento já citados.

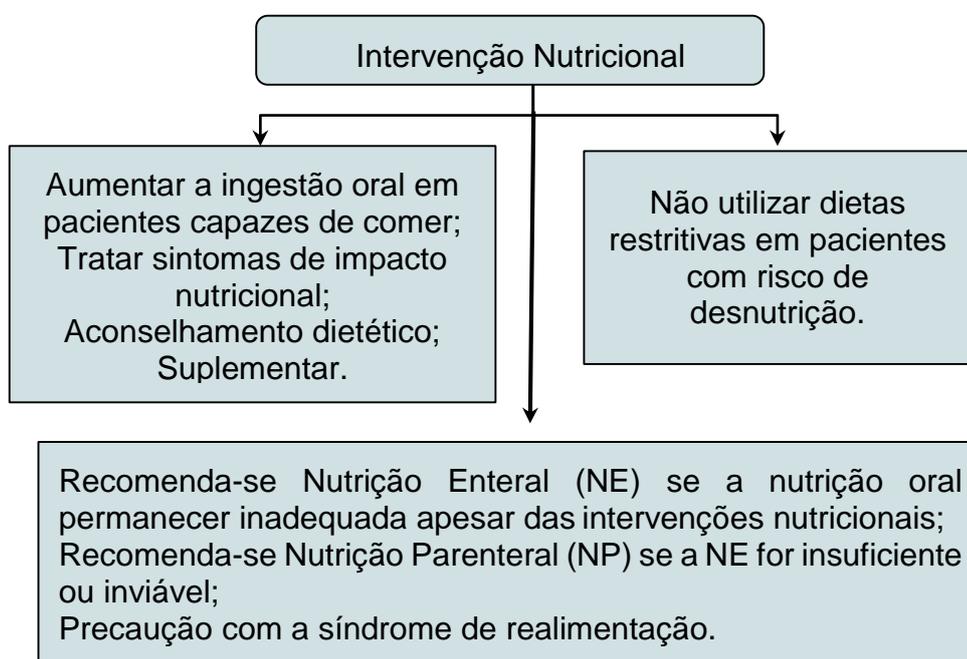
Visto que, a desnutrição e caquexia são frequentes em pacientes com câncer e a prevalência da desnutrição pode alcançar até 80% dos enfermos, a intervenção nutricional ao paciente oncológico é de extrema importância e pode atuar como tentativa de prevenir o decaimento do estado nutricional e melhora da resposta imunológica. Ademais, a frequência e gravidade da desnutrição está relacionada ainda com o tipo de câncer, a localização e estágio do tumor e é estimado que até 20% das mortes são consequências da desnutrição e não da doença em si (OLIVEIRA, A. G. L. *et al.*, 2011; ARENDS *et al.*, 2017). Além das alterações provocadas pelo próprio tumor, os tratamentos clínicos e cirúrgicos atuais também

impactam negativamente o estado nutricional, provocando desordens metabólicas que influenciam a ingestão e absorção dos nutrientes (BOZZETTI, F. *et al.*, 1982; MUSCARITOLI *et al.*, 2021).

Dessa forma, o estado nutricional do paciente é relevante para o sucesso do tratamento oncológico, entretanto a grande maioria não recebe o tratamento nutricional adequado a suas necessidades. Visto que, deveria envolver triagem e avaliação nutricional, avaliação da composição corporal, determinação das necessidades nutricionais e indicação de terapia nutricional oral (suplementação oral), parenteral ou enteral, quanto às suas individualidades e demandas (PLANAS *et al.*, 2016; ARENDS *et al.*, 2017; HORIE *et al.*, 2019).

Os conceitos gerais relevantes para o tratamento nutricional de todos os pacientes oncológicos, envolve de uma forma comum algumas intervenções básicas evidenciadas na figura 02 (MUSCARITOLI *et al.*, 2021).

Figura 02 - Conceitos gerais relevantes para o tratamento nutricional.



Fonte: Adaptado de MUSCARITOLI *et al.*, 2021.

Nota: NE - Nutrição Enteral; NP - Nutrição Parenteral.

Sendo assim, compreende-se que uma colaboração em conjunto dos eixos do tratamento oncológico é crucial para aprimorar o processo e melhorar o resultado terapêutico.

4.2 SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL NO PACIENTE ONCOLÓGICO

As células cancerígenas provocam alterações metabólicas, moleculares e fisiológicas em diversas partes do organismo. Portanto, para atuar na proteção celular, o SI exerce o papel como nossa primeira linha de defesa (PHILPOTT; FERGUSON, 2004). Entretanto, tais alterações, em sinergismo com a desnutrição e repercussões do tratamento antineoplásico, como catabolismo, redução da ingestão e absorção alimentar, por exemplo, comprometem a função imunológica, de modo a ter impacto negativo na tolerância ao tratamento, morbidade e mortalidade em pessoas com câncer (BOZZETTI, 1992; DE PINHO, 2004; VANNUCCHI; MARCHINI, 2007; DE OLIVEIRA; BONETI; PIZZATO, 2010; FORTES; WAITZBERG, 2011; PILOTTO *et al.*, 2022).

Em vista disso, constatou-se que um suporte nutricional tem potencial modulador do SI, de modo a contribuir na melhoria do estado nutricional e da resposta imune (GARÓFOLO, 2006; WANG; HERBST; BOSHOFF, 2021; PILOTTO *et al.*, 2022). Esse procedimento terapêutico é chamado de imunonutrição e leva em consideração a administração (oral, enteral ou parenteral) de nutrientes específicos e em doses acima do convencional, chamados de imunonutrientes, que possuem efeito modulador dos processos imunológicos, metabólicos e inflamatórios (GRIMBLE, 2001, 2009; CALDER, 2003; PHILPOTT; FERGUSON, 2004).

Dentre os nutrientes abordados na imunonutrição, a arginina, glutamina, ômega 3, nucleotídeos, pré- e probióticos ganham destaque na modulação do SI (FORD; WHITLOCK; PIETSCH, 1997; MCCOWEN; BISTRAN, 2003). Alguns estudos apontaram que a resposta biológica à aplicação desses imunonutrientes resultou em maior número de linfócitos T citotóxicos e auxiliares e ainda possivelmente atuou sobre a densidade e citotoxicidade das células NK (COUSSENS; WERB, 2002; TALVAS *et al.*, 2015; PRIETO *et al.*, 2017).

Em particular, a glutamina tem efeito positivo na atividade do SI, uma vez que estimula a produção de linfócitos T e B, imunoglobulina A (IgA) e ainda atua como fonte energética às células do SI (SOUBA, 1993; MEDINA, 2001; YOSHIDA *et al.*, 2001).

4.3 DEFINIÇÃO E PROPRIEDADES DA GLUTAMINA

A glutamina é um aminoácido condicionalmente essencial, uma vez que, pode ser sintetizada pelo organismo, mas se encontra diminuída em situações de estresse, como por exemplo, o câncer. Originalmente, por ser abundante no organismo e possuir baixa solubilidade em água, não era muito utilizada pela imunonutrição, mas, sua versatilidade e funcionalidade em diversos processos no corpo humano ilustrou sua fundamental importância (WRAY; MAMMEN; HASSELGREN, 2002).

A glutamina é um elemento essencial na biossíntese de ATP assim como atua como combustível na proliferação e desenvolvimento dos linfócitos e enterócitos (células de rápida multiplicação), no balanço acidobásico, como precursora do antioxidante glutatona, um tripeptídeo que atua na biotransformação, eliminação de substâncias químicas estranhas ao organismo e na defesa contra o estresse oxidativo, na doação de esqueletos de carbono para a gliconeogênese a fim de produzir energia, no transporte de nitrogênio, como substrato para a amônia renal e outras funções (NEWSHOLME et al., 2003; ROGERO; TIRAPEGUI, 2003; CURI et al., 2005, 2016; HUBER; ALMEIDA; FÁTIMA, 2008; KIM, 2011; CRUZAT et al., 2014).

No organismo é considerado o aminoácido mais abundante visto que sua concentração, em média, é de 10 a 100 vezes maior que qualquer outro aminoácido; no entanto, sua concentração e disponibilidade irá depender do balanceamento entre síntese e captação/degradação da mesma pelos tecidos e órgãos (LABOW; SOUBA; ABCOUWER, 2001; ROTH, 2008; CRUZAT; NEWSHOLME, 2017; CRUZAT et al., 2018).

Segundo Newsholme (2003), as principais enzimas envolvidas no metabolismo da glutamina são a glutamina sintetase (GS) e glutaminase (GLS). A GS, encontrada principalmente no citosol, sintetiza glutamina a partir do íon amônio (NH_4^+) e glutamato, através do consumo de ATP. A GLS, encontrada principalmente na mitocôndria, em sua forma ativa, hidrolisa a glutamina, convertendo-a em glutamato e NH_4^+ novamente. Ademais, a localização das enzimas GS e GLS é compatível com suas devidas funções: síntese de proteínas citoplasmáticas e nucleotídeos e fonte de energia /intermediários metabólicos para conexão entre o ciclo da glutamina e do ácido tricarboxílico, respectivamente (CRUZAT et al., 2014, 2018; CURI et al., 2016).

No câncer devido aos baixos níveis de ATP e altos de difosfato de adenosina (ADP), as células cancerosas agem diferente quanto a intensidade e mobilização das vias metabólicas da glutamina. Em estados saudáveis os estoques de glutamina estão em equilíbrio no plasma e nos tecidos, principalmente devido ao fígado e músculo esquelético. Contudo, no estado doença, a captação pelo SI e intestino aumentam drasticamente suas necessidades por glutamina, o fígado passa a atuar como grande consumidor para manutenção da gliconeogênese e ocorre dependência do corpo pelas reservas musculares de glutamina acompanhado por proteólise muscular e caquexia (DEBERARDINIS *et al.*, 2007; SHANWARE *et al.*, 2011; MICHALAK, 2015; CRUZAT *et al.*, 2018).

5 MATERIAL E MÉTODOS

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).

5.1 IDENTIFICAÇÃO DO TEMA E PERGUNTA DE PESQUISA

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 03 (STILLWELL *et al.*, 2010; MENDES; SILVEIRA; GALVAO, 2019).

Quadro 03 - 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.

Com isso, o estudo intenciona responder ao seguinte questionamento: “A suplementação de glutamina é benéfica no tratamento de câncer?”.

5.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA NA LITERATURA E ELEGIBILIDADE

Em seguida à construção da pergunta de pesquisa, ocorreu a idealização das estratégias de busca na literatura. Com isso, a coleta de dados foi realizada entre os meses de julho e agosto de 2022. 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 04), 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 04 - 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.

Posteriormente ao cruzamento dos descritores, sucedeu a seleção dos artigos científicos conforme os critérios de inclusão e exclusão, expostos no Quadro 05.

Quadro 05 - Critérios para seleção dos artigos científicos.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Títulos ou resumos que contenham os termos completos: câncer, suplementação ou glutamina.	Artigos que não contemplem o tema e os objetivos propostos no presente estudo.
Artigos científicos completos e originais.	Estudos que não estavam disponibilizados on-line e no formato completo para análise.
Publicados em português, inglês e espanhol.	Artigos publicados em outros meios que não são os periódicos científicos.

Veiculado nos últimos dez anos.	Estudos duplicados.
---------------------------------	---------------------

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

5.3 AVALIAÇÃO E DEFINIÇÃO DAS INFORMAÇÕES QUE FORAM EXTRAÍDAS DOS ESTUDOS

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 câncer, tipo de estudo, tamanho da amostra, quantidade administrada, tempo de suplementação, via de administração (oral, enteral ou parenteral) e principais resultados/conclusões.

5.4 AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS NA REVISÃO

Foi realizada uma análise dos artigos selecionados com o intuito de sintetizar as informações contidas nas fontes. Desta forma, a partir da discussão e interpretação dos resultados, possibilitar a obtenção de respostas à problemática proposta pelo presente estudo.

5.5 DISCUSSÃO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Foram averiguados e avaliados, de forma imparcial e crítica, os resultados das publicações selecionadas nos bancos de dados, de modo a produzir as implicações resultantes presentes (MENDES; SILVEIRA; GALVAO, 2008).

6 RESULTADOS

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 (Figura 03), como se pode observar no detalhamento do quadro a seguir (Quadro 06).

Quadro 06 - Cruzamento realizado com descritores não controlados, na plataforma PubMed.

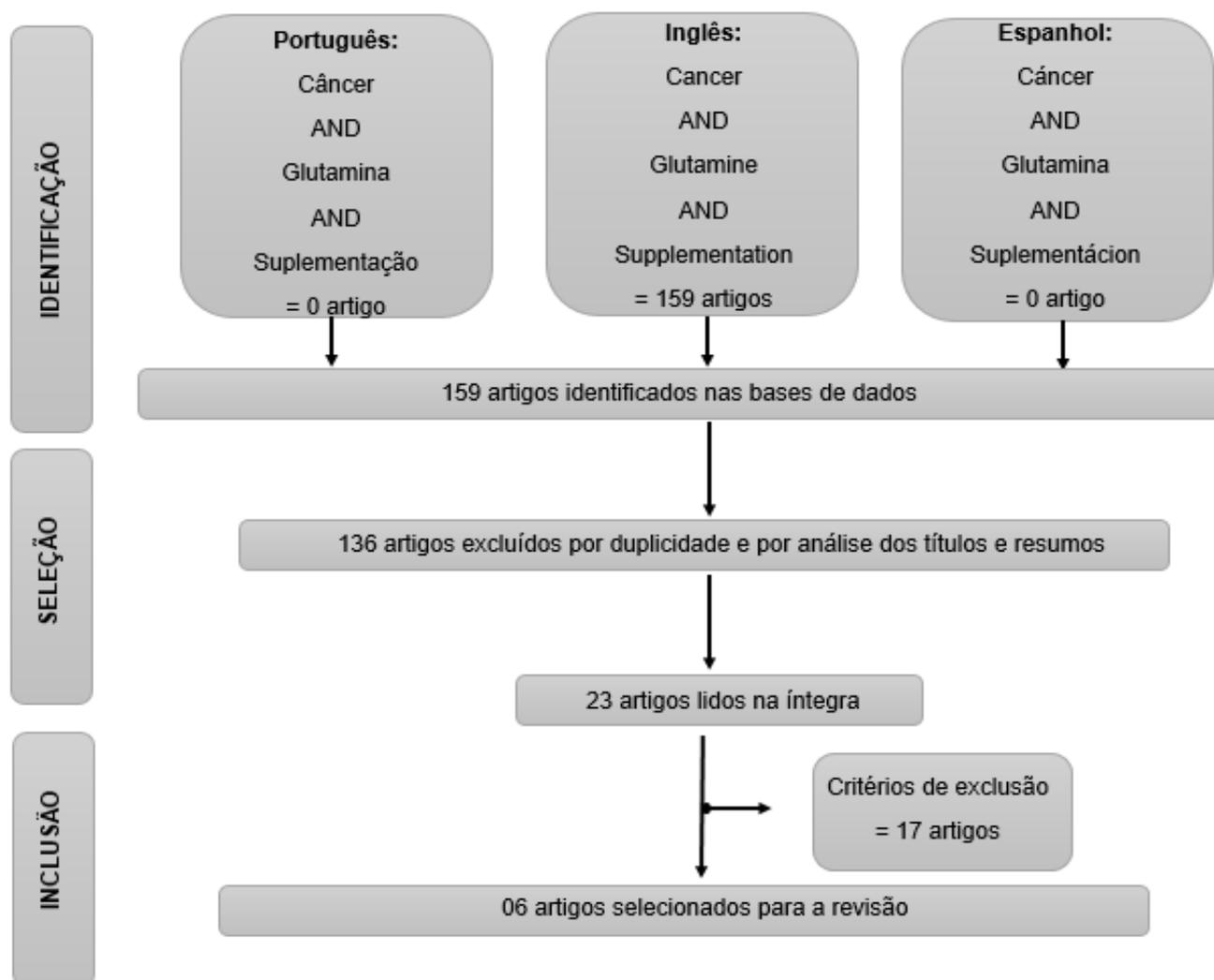
IDIOMA	CRUZAMENTO DOS DESCRITORES	ESTUDOS
Português	Câncer AND Glutamina AND Suplementação	0
Inglês	Cancer AND Glutamine AND Supplementation	159
Espanhol	Cáncer AND Glutamina AND Suplementación	0
Total	-	159

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

A partir da leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 136 artigos (Figura 03) 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 (Figura 03).

Figura 03 - Fluxograma de seleção dos artigos nas bases de dados da plataforma PubMed.



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

Os seis artigos que compõe a amostra deste trabalho, foram publicados em inglês nos anos de 2012, 2015, 2018, 2020, 2021 e 2022 (Quadro 07).

Quadro 07 – Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo o título do artigo, ano de publicação, autores, tipo de câncer, tipo de estudo, tamanho da amostra, quantidade administrada, tempo de suplementação, via de administração e principais resultados/conclusões.

Nº	TÍTULO DOS ARTIGOS	ANO	AUTORES	TIPO DE CÂNCER	TIPO DE ESTUDO	TAMANHO DA AMOSTRA	QUANTIDADE ADMINISTRADA	TEMPO DE SUPLEMENTAÇÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	RESULTADOS/ CONCLUSÕES
1	Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia	2020	WIDJAJA, Nur Aisyah <i>et al.</i>	Leucemia linfóide aguda	Estudo duplo-cego randomizado	48 indivíduos (24 grupo controle x 24 grupo intervenção)	400 mg/kg/dia	14 dias	Oral	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. A mucosite oral ocorreu em 4,2% do grupo glutamina e 62,5% no grupo placebo.
2	Parenteral glutamine supplementation improves serum albumin values in surgical cancer patients	2021	WU, Jin-Ming <i>et al.</i>	Câncer de estômago	Estudo coorte prospectivo unicêntrico	956 indivíduos (478 grupo controle x 478 grupo intervenção)	0,22 g/kg/dia	4 dias	Parenteral	Teve impacto positivo na recuperação dos níveis séricos de albumina em pacientes com câncer de estômago submetidos à gastrectomia, implicando que a suplementação de glutamina melhorou a supressão nutricional pós-operatória e a

										<p>inflamação associada ao estresse.</p> <p>Entretanto, a suplementação de glutamina não foi associada a melhores resultados cirúrgicos.</p>
3	Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine	2018	IBÁÑEZ, Jerónimo Pachón <i>et al.</i>	Câncer de cabeça e pescoço	Estudo coorte prospectivo, não-randomizado e comparativo	262 indivíduos (131 grupo controle x 131 grupo intervenção)	10g/8hrs (30g/dia)	-	Oral	<p>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. Além disso, encontra correlação entre diminuição da interrupção do tratamento, do uso de analgesia e de sonda nasogástrica nos pacientes suplementados.</p>
4	Oral Glutamine Supplementation Reduces Radiotherapy induced Esophagitis in Lung	2015	GUL, Kanyilmaz <i>et al.</i>	Câncer de pulmão	Estudo coorte prospectivo	32 indivíduos (16 grupo controle x 16 grupo intervenção)	10g/8hrs (30g/dia)	3 semanas	Oral	<p>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</p>

	Cancer Patients									parâmetros imunológicos séricos, bem como na perda de peso.
5	Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer	2012	TOPKAN, Erkan <i>et al.</i>	Câncer de pulmão de células não pequenas	Estudo coorte retrospectivo	104 indivíduos (48 grupo controle x 56 grupo intervenção)	10g/8hrs (30g/dia)	3 semanas	Oral	Suplementação com glutamina durante quimiorradioterapia concomitante não teve impacto negativo detectável no controle do tumor e nos resultados de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas estágio IIIB.
6	Use of oral glutamine in radiation-induced adverse effects in patients with thoracic and upper aerodigestive malignancies : Results of a prospective observational study	2022	PAPANIKOLOPOULOU, Amalia <i>et al.</i>	Neoplasias torácicas e aerodigestivas superiores	Estudo coorte prospectivo observacional	72 indivíduos (72 grupo intervenção, sem grupo placebo)	15g/2x por dia	1 mês	Oral	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.

7 DISCUSSÃO

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; SCHLIESS, 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.

8 CONCLUSÃO

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 RT 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.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **How Radiation Therapy Is Used to Treat Cancer**. Atlanta: American Cancer Society, 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/basics.html#references>. Acesso em: 19 ago. 2022.
- ARENDS, Jann et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. **Clinical nutrition**, Edinburgh, v. 36, n. 5, p. 1187-1196, 2017.
- ARENDS, Jann *et al.* ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clinical nutrition**, Edinburgh, v. 36, n. 1, p. 11-48, 2017.
- BALMAIN, Allan; GRAY, Joe; PONDER, Bruce. The genetics and genomics of cancer. **Nature genetics**, New York, v. 33, n. 3, p. 238-244, 2003.
- BARTON, Michael B. *et al.* Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: a review of changes from 2003 to 2012. **Radiotherapy and oncology**, Amsterdam, v. 112, n. 1, p. 140-144, 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.
- BONASSA, Edva Moreno Aguilar. Enfermagem em quimioterapia. In: **Enfermagem em quimioterapia**. São Paulo: Atheneu Editora, 1992.
- BOZZETTI, F. *et al.* Impact of cancer, type, site, stage and treatment on the nutritional status of patients. **Annals of surgery**, Philadelphia, v. 196, n. 2, p. 170, 1982.
- BOZZETTI, F. Nutritional support in the adult cancer patient. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 11, n. 4, p. 167-179, 1992.
- BRASIL. Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020**: introdução. [Rio de Janeiro]: INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>. Acesso em: 17 nov. 2021.
- 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.

BRASIL. Ministério da Saúde. **MANUAL DE BASES TÉCNICAS DA ONCOLOGIA – SIA/SUS - SISTEMA DE INFORMAÇÕES AMBULATORIAIS**. 29.ed. [Brasília]: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em:

https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//manual_oncologia_29a_edicao_-_junho_2022.pdf. Acesso em: 19 ago. 2022.

BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

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.

BURRELL, Rebecca A. *et al.* The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. **Nature**, London, v. 501, n. 7467, p. 338-345, 2013.

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.

CHANDRA, Ravi A. *et al.* Contemporary radiotherapy: present and future. **The Lancet**, London, v. 398, n. 10295, p. 171-184, 2021.

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.

CHU, Edward; SARTORELLI, A. C. Cancer chemotherapy. *In*: KATZUNG, B.G; TREVOR, A.J; KRUIDERING, M. **Basic and Clinical Pharmacology**. New York: McGraw-Hill Medical, 2018. p. 948-976.

COUSSENS, Lisa M.;WERB, Zena. Inflammation and cancer. **Nature**, Basingstoke, v. 420, n. 6917, p. 860-867, 2002.

CRUZAT, V. *et al.* Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. **Nutrients**, Basel, v. 10, n. 11, p. 1564, 2018.

CRUZAT, V. F. *et al.* Oral supplementations with free and dipeptide forms of l-glutamine in endotoxemic mice: Effects on muscle glutamine-glutathione axis and heat shock proteins. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, Stoneham, v. 25, n. 3, p. 345–352, 2014.

CRUZAT, V.F.; NEWSHOLME, P. An introduction to glutamine metabolism. *In*: DOMINIQUE, M. D. **Glutamine: Biochemistry, Physiology, and Clinical Applications**. Flórida: CRC Press, 2017. p. 1-18.

CUPPARI, L. **Nutrição clínica no adulto**. 4. ed. São Paulo: Manole, 2019.

CURI, R. *et al.* Molecular mechanisms of glutamine action. **Journal of Cellular Physiology**, Philadelphia, v. 204, n. 2, p. 392-401, 2005.

CURI, R. *et al.* Regulatory principles in metabolism-then and now. **The Biochemical Journal**, London, v. 473, n. 13, p. 1845-1857, 2016.

DE OLIVEIRA, Helena Simões Dutra; BONETI, Rochele Silva; PIZZATO, Alessandra Campani. Imunonutrição e o tratamento do câncer. **Ciência & Saúde**, Campina Grande, v. 3, n. 2, p. 59-64, 2010.

DE PINHO, Nivaldo Barroso. **Manual de nutrição oncológica: bases clínicas**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004.

DEBERARDINIS, R. J. *et al.* Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 104, n. 49, p. 19345-19350, 2007.

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.

ERSON, AYSE E.; PETTY, ELIZABETH M. Molecular and genetic events in neoplastic transformation. *In*: SCHOTTENFELD, D.; FREUMENI, J.P. **Cancer Epidemiology and Prevention**. New York: Oxford Academic, 2006. p. 47-64.

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.

FERREIRA, Marilyn Gonçalves *et al.* Evaluation of diet acceptance by patients with haematological cancer during chemotherapeutic treatment. **Nutricion hospitalaria**, Madrid, v. 32, n. 2, p. 779-784, 2015.

FORD, Connie; WHITLOCK, James A.; PIETSCH, John B. Glutamine-supplemented tube feedings versus total parenteral nutrition in children receiving intensive chemotherapy. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**, Philadelphia, v. 14, n. 2, p. 68-72, 1997.

FORTES, Renata Costa; WAITZBERG, Dan L. Efeitos da imunonutrição enteral em pacientes oncológicos submetidos à cirurgia do trato gastrointestinal. **Brasileira de Nutrição Clínica**, Porto Alegre, v. 26, n. 4, p. 255-63, 2011.

- 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.
- GARÓFOLO, Adriana; PETRILLI, Antônio Sérgio. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, p. 611-621, 2006.
- GRIMBLE, R. F. Nutritional modulation of immune function. **Proceedings of the Nutrition Society**, Lausanne, v. 60, n. 3, p. 389-397, 2001.
- GRIMBLE, Robert F. Basics in clinical nutrition: Immunonutrition—Nutrients which influence immunity: Effect and mechanism of action. **e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism**, Philadelphia, v. 1, n. 4, p. 10-13, 2009.
- 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 jejunely with glutamine-poor and glutamine-rich nutriments. **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.
- HORIE, L. M. *et al.* Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer. **BRASPEN J**, São Paulo, v. 34, n. Supl 1, p. 2-32, 2019.
- HUBER, Paula C.; ALMEIDA, Wanda P.; FÁTIMA, Ângelo de. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, p. 1170-1179, 2008.
- 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.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. [Rio de Janeiro], 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf. Acesso em: 19 ago. 2022.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3. ed. rev. [Rio de Janeiro], 2008. 628 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acoes_enfermagem_controle_cancer.pdf. Acesso em: 19 ago. 2022.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Tratamento do câncer**. [Rio de Janeiro], 2021. 22 jul. 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento/cirurgia#:~:text=O%20que%20%C3%A9%20cirur>

[gia%20oncol%C3%B3gica,%C3%A9%20remover%20totalmente%20o%20tumor](#). Acesso em: 19 ago. 2022.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. (Ed.). **Basic and clinical pharmacology**. New York: McGraw-Hill Medical, 2012.

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.

LABOW, B. I.; SOUBA, W. W.; ABCOUWER, S. F. Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism—glutaminase and glutamine synthetase. **The Journal of nutrition**, Rockville, v. 131, n. 9, p. 2467S-2474S, 2001.

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.

LAMBERT, Arthur W.; PATTABIRAMAN, Diwakar R.; WEINBERG, Robert A. Emerging biological principles of metastasis. **Cell**, Cambridge, v. 168, n. 4, p. 670-691, 2017.

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.

MARTUCCI, Renata B.; dos REIS, Patrícia F.; RODRIGUES, Viviane D. Câncer. *In*: CUPPARI. **Nutrição Clínica no adulto**. 4.ed. São Paulo: Manole, 2019. p. 296-324.

MCCOWEN, Karen C.; BISTRAN, Bruce R. Immunonutrition: problematic or problem solving?. **The american journal of clinical nutrition**, Rockville, v. 77, n. 4, p. 764-770, 2003.

MEDINA, Miguel A. Glutamine and cancer. **The Journal of nutrition**, Rockville v. 131, n. 9, p. 2539-2542, 2001.

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, 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.

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.

MENEZES, R. M. *et al.* Instrumentos utilizados no Brasil para avaliar qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: revisão integrativa. **Saúde**, Guarulhos, v. 5, n. 1, p. 54-66, 2011.

MICHALAK, K. P. *et al.* Key roles of glutamine pathways in reprogramming the cancer metabolism. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, New York, v. 2015, 2015.

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.

MUSCARITOLI, Maurizio *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 40, n. 5, p. 2898-2913, 2021.

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.

NEWSHOLME, P. *et al.* Glutamine and glutamate – their central role in cell metabolism and function. **Cell Biochemistry and Function**, Oxford, v. 21, n. 1, p. 1–9, 2003.

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, A. G. L. *et al.* Terapia Nutricional na Oncologia. **BRASPEN J**, São Paulo, 31 ago. 2011.

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

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Câncer**. [Washington] Organização Mundial da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 19 ago. 2022.

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.

PHILPOTT, Martin; FERGUSON, Lynnette R. Immunonutrition and cancer. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, Amsterdam, v. 551, n. 1-2, p. 29-42, 2004.

PILOTTO, Sara *et al.* Nutritional support in lung cancer: Time to combine immunonutrition with immunotherapy?. **Nutrition**, Tarrytown, v. 98, p. 111637, 2022.

PLANAS, Mercè *et al.* Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. **Supportive Care in Cancer**, Berlin, v. 24, n. 1, p. 429-435, 2016.

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.

PRIETO, Isabel *et al.* The role of immunonutritional support in cancer treatment: Current evidence. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 36, n. 6, p. 1457-1464, 2017.

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.

RENAN, Michael J. Cancer genes: current status, future prospects, and applications in radiotherapy/oncology. **Radiotherapy and Oncology**, Amsterdam, v. 19, n. 3, p. 197-218, 1990.

RIUL, Sueli; AGUILLAR, Olga Maimoni. Quimioterapia antineoplásica: revisão da literatura. **REME rev. min. enferm**, Belo Horizonte, p. 60-67, 1999.

ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. O. Considerações nutricionais e bioquímicas da suplementação de glutamina em atletas: controvérsias e aspectos atuais. **Journal of Nutrition and Metabolism**, London, v. 7, p. 106-117, 2003.

ROTH, E. Nonnutritive effects of glutamine. **The Journal of nutrition**, Rockville, v. 138, n. 10, p. 2025S-2031S, 2008.

- SARKAR, Sibaji *et al.* Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. **International journal of molecular sciences**, Basel, v. 14, n. 10, p. 21087-21113, 2013.
- SBCO. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA ONCOLÓGICA. **Tipos de cirurgia oncológica para o tratamento do câncer**. [Rio de Janeiro] 17 mar. 2022. Disponível em: <https://sbco.org.br/tipos-de-cirurgia-oncologica-para-o-tratamento-do-cancer/>. Acesso em: 19 ago. 2022.
- SCHULZE, Marília Martins. Tratamento quimioterápico em pacientes oncológicos. **Rev. Bras. Oncologia Clínica**, São Paulo, v. 4, n. 12, p. 17-23, 2007.
- SHANWARE, N. P. *et al.* Glutamine: pleiotropic roles in tumor growth and stress resistance. **Journal of Molecular Medicine**, Berlin, v. 89, n. 3, p. 229-236, 2011.
- 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.
- SOUBA, Wiley W. Glutamine and cancer. **Annals of surgery**, Philadelphia, v. 218, n. 6, p. 715, 1993.
- 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.
- TALVAS, Jeremie *et al.* Immunonutrition stimulates immune functions and antioxidant defense capacities of leukocytes in radiochemotherapy-treated head & neck and esophageal cancer patients: a double-blind randomized clinical trial. **Clinical nutrition**, Edinburgh, v. 34, n. 5, p. 810-817, 2015.

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.

UPADHYAY, Arun. Cancer: an unknown territory; rethinking before going ahead. **Genes & Diseases**, Chongqing, v. 8, n. 5, p. 655-661, 2021.

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.

VANNUCCHI, H.; MARCHINI, J.S. **Nutrição e metabolismo**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

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

WANG, Meina; HERBST, Roy S.; BOSHOFF, Chris. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. **Nature medicine**, New York, v. 27, n. 8, p. 1345-1356, 2021.

What is cancer?. **National Cancer Institute, 2021**. [Philadelphia] Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer#:~:text=Pittsburgh%20Cancer%20Institute-.The%20Definition%20of%20Cancer,up%20of%20trillions%20of%20cells>. Acesso em: 19 ago. 2022.

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.

WRAY, C. J.; MAMMEN, J. M. V; HASSELGREN, P. Catabolic response to stress and potential benefits of nutrition support. **Nutrition**, Burbank, v. 18, n. 11-12, p. 971-977, 2002.

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.

YAP, Mei Ling *et al.* Global access to radiotherapy services: have we made progress during the past decade?. **Journal of global oncology**, Alexandria, v. 2, n. 4, p. 207-215, 2016.

YOSHIDA, Shogo *et al.* Glutamine supplementation in cancer patients. **Nutrition**, Burbank, v. 17, n. 9, p. 766-768, 2001.

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.

ZHENG, Y. *et al.* Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, Melbourne, v. 16, n. 1, p. 253-257, 2007.