

Glutamina na Prevenção e Tratamento da Mucosite em Pacientes Adultos Oncológicos: uma Revisão Sistemática da Literatura

Glutamine in the Prevention and Treatment of Mucositis in Adult Cancer Patients: a Systematic Review of Literature

La Glutamina en la Prevención y Tratamiento de la Mucositis en Pacientes Adultos con Cáncer: una Revisión Sistemática de la Literatura

Mariana Paes de Miranda¹; Daiane Spitz de Souza²

Resumo

Introdução: Atualmente, diversos estudos têm avaliado o impacto do uso da glutamina durante o tratamento antineoplásico, pois sua depleção ao longo do tempo pode estar relacionada ao agravamento da mucosite oral e do trato gastrointestinal. **Objetivo:** O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre os conhecimentos disponíveis acerca da utilização da glutamina na prevenção e tratamento da mucosite em pacientes submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura baseada na metodologia do Instituto Cochrane. Foram selecionados ensaios clínicos em indivíduos adultos, publicados entre 2004 e 2014, nas bases de dados da MEDLINE e LILACS por meio do PubMed, com os seguintes descritores: glutamina e radioterapia, glutamina e câncer e mucosite, glutamina e quimioterapia, glutamina e mucosite. Após análise prévia, seis artigos foram selecionados de acordo com os critérios estabelecidos. **Resultados:** Com relação à dose, forma química, tempo de administração do aminoácido e classificação da mucosite, os estudos se mostraram heterogêneos. Quatro dos seis artigos avaliados, encontraram benefícios ao seu uso. Nenhum estudo encontrou efeitos deletérios, mas não houve avaliação quanto à sobrevida e à progressão de doença. **Conclusão:** A utilização da glutamina no tratamento oncológico pode ser uma opção viável, principalmente com relação à prevenção de graus mais graves de mucosite. Mais ensaios clínicos em humanos são necessários, para que seja estabelecida uma dosagem segura de utilização, bem como estudos que avaliem o impacto na resposta ao tratamento e na sobrevida dos indivíduos.

Palavras-chave: Neoplasias; Glutamina; Mucosite; Radioterapia; Quimioterapia; Revisão

¹ Nutricionista. Pós-Graduada em Nutrição Clínica Funcional. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* nutricionista.marianapaes@gmail.com.

² Nutricionista. Mestre em Nutrição Humana Pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Nutricionista do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UERJ). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* daianespitz@hotmail.com.

Endereço para correspondência: Mariana Paes de Miranda. Estrada de Jacarepaguá 7280, bloco 2, apartamento 403 - Freguesia-Jacarepaguá. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP: 22755-158. *E-mail:* nutricionista.marianapaes@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A radioterapia (RXT) é um método terapêutico no qual uma dose pré-calculada de radiação ionizante é aplicada nas células tumorais em tempo, local, volume de tecido e quantidade controlados. Já a quimioterapia (QT) baseia-se na administração intravenosa (IV) ou oral de substâncias químicas que atuam no metabolismo celular, com o objetivo de impedir a replicação do DNA da célula tumoral, reduzir o crescimento ou promover a morte celular¹⁻³.

Tanto a RXT como a QT podem, além de atingir as células tumorais, afetar o tecido normal, causando comprometimentos que dependem do tipo de câncer, das características do indivíduo, da quantidade aplicada e do sítio tumoral^{4,5}.

Estudos atualmente demonstram que os tumores que mais afetam o estado nutricional dos pacientes, são as neoplasias de cabeça e pescoço, esôfago, trato digestivo e pulmão^{6,7}. Os pacientes submetidos a tratamento, seja ele combinado ou não, podem cursar com diversos efeitos colaterais, como: náuseas, vômitos, inapetência, xerostomia, fadiga, radiodermite, diarreia, disfagia, disgeusia e mucosite, os quais podem interferir diretamente na ingestão alimentar e estado nutricional dos pacientes⁶⁻⁹.

A prevenção e controle desses sintomas são de suma importância, uma vez que podem limitar o tratamento, levar à necessidade de sua interrupção, reduzir a motivação do paciente em prosseguir com o plano de tratamento e comprometer o controle local do tumor e as taxas de sobrevida⁷.

A mucosite é um dos efeitos colaterais mais significativos no tratamento das neoplasias. Constitui uma condição resultante da inflamação da mucosa oral ou do trato gastrointestinal pela ação de medicamentos quimioterápicos ou radiação ionizante. Pode aparecer no início da terapia e geralmente é caracterizada como uma área de vermelhidão generalizada que, em seguida, é substituída por regiões de ulceração recobertas por pseudomembrana. Estudos apontam que aproximadamente de 85% a 100% dos pacientes submetidos à RXT ou QT desenvolvem o quadro em graus variados, dependendo da dose de radiação recebida, do tipo de droga quimioterápica adotada e do regime de administração. Para sua prevenção e controle, alguns métodos têm sido utilizados; entre eles, a laserterapia, o uso de fármacos e da glutamina⁷⁻⁹.

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante no plasma e no músculo, sendo também encontrada em quantidades relativamente elevadas em outras estruturas corporais³. O aumento da sua demanda em

determinadas situações resulta na redução significativa da concentração plasmática. Por isso, ela é considerada um aminoácido condicionalmente essencial em estados de hipercatabolismo, na qual existe balanço nitrogenado negativo, elevação das taxas de proteólise e também em estados de imunodeficiência, encontrados frequentemente nos pacientes portadores de neoplasias¹⁰.

Atualmente, diversos estudos têm avaliado o impacto do uso da glutamina durante o tratamento antineoplásico e seu efeito sobre o metabolismo do nitrogênio, parâmetros imunológicos e nutricionais¹¹. Sua depleção ao longo do tempo pode estar relacionada à caquexia, com perda maciça de massa muscular e, conseqüentemente, da glutamina muscular, com redução de substrato para as células de rápida replicação, podendo, portanto, estar relacionada ao agravamento da mucosite oral e do trato gastrointestinal¹²⁻¹⁴.

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre os conhecimentos disponíveis na literatura acerca da utilização da glutamina na prevenção e no tratamento da mucosite em pacientes adultos submetidos à RXT e/ou QT.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura baseada na metodologia do Instituto Cochrane¹⁵. Para sua concepção, foram realizados sete passos: 1. formulação da pergunta; 2. localização e seleção dos estudos; 3. avaliação crítica dos estudos; 4. coleta de dados; 5. análise e apresentação dos dados; 6. interpretação dos dados; 7. aprimoramento e atualização da revisão.

Foram utilizadas como fonte de dados bibliográficos as bases de dados da MEDLINE e LILACS por meio do PubMed (<http://www.pubmed.gov>), selecionando as publicações disponíveis no período entre 2004 e 2014, nas línguas portuguesa e inglesa, com os seguintes descritores: *glutamine and radiotherapy*, *glutamine and cancer and mucositis*, *glutamine and mucositis*, *glutamine and chemotherapy*, glutamina e radioterapia, glutamina e câncer e mucosite, glutamina e quimioterapia, glutamina e mucosite.

Os tipos de estudos considerados foram ensaios clínicos em humanos. Foram excluídos da análise estudos de revisão, observacionais, estudos com animais, com uso de glutamina IV, com crianças e com metodologia não definida. Foram incluídos estudos com adultos de ambos os sexos, com diagnóstico de câncer e em tratamento radioterápico e/ou quimioterápico. Os estudos foram avaliados quanto às perdas amostrais, randomização, local de estudo, forma química utilizada de glutamina, dose

aplicada, classificação do grau de mucosite e efeito sobre a toxicidade gastrointestinal causada pelos tratamentos antineoplásicos. A variável de desfecho foi a relação entre o uso da glutamina antes, durante e depois do tratamento e a redução da mucosite.

Os resultados das buscas foram rastreados independentemente por dois nutricionistas qualificados usando títulos dos artigos e resumos. Após a identificação de estudos relevantes, a publicação completa foi adquirida e revista, de forma independente, por dois autores para determinar a elegibilidade para inclusão final. Os revisores selecionaram os artigos para inclusão de acordo com critérios de seleção pré-especificados. O fluxograma de busca e seleção dos artigos encontra-se na Figura 1.

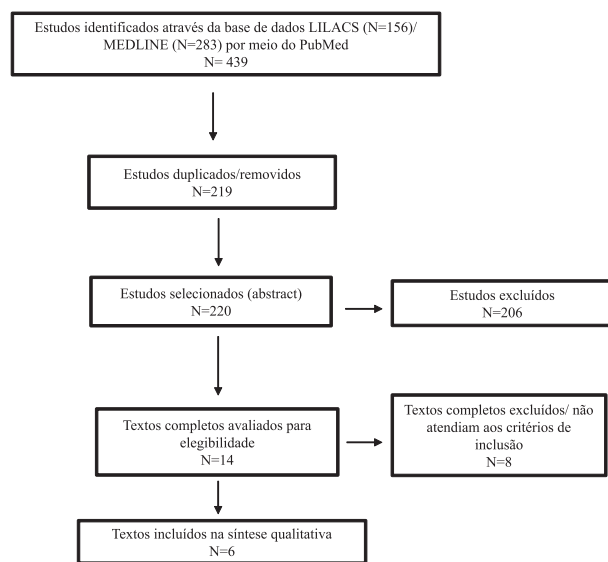


Figura 1. Busca e seleção dos estudos para a revisão sistemática
N=número.

RESULTADOS

Todos os artigos selecionados configuram-se como estudos de intervenção. Em todos eles foram avaliados a suplementação de glutamina no tratamento oncológico.

Dos estudos analisados, dois foram realizados na Espanha^{14,16} e os demais na Eslovênia¹⁷, Índia¹⁸, Coreia¹⁹ e Rússia²⁰. Nenhum declarou conflito de interesses.

Apenas um estudo descreveu como foi a randomização. Membrive Conejo et al.¹⁷, em seu ensaio duplo cego, utilizaram um *software* para randomização dos grupos teste e controle, na proporção 1:1. Os demais estudos não descreveram a forma de divisão dos grupos avaliados^{14,16,18-20}.

Com relação às perdas amostrais, quatro, dos seis estudos, apresentaram redução do número de

indivíduos,¹⁷⁻²⁰. Rotovnik Kozjek et al.¹⁸ relataram a perda de oito indivíduos por utilização de suplementos alimentares durante o estudo. Choi et al.¹⁹ descreveram que houve a perda de um indivíduo por apresentar reações adversas com o uso da glutamina. Membrive Conejo et al.¹⁷ descreveram que oito indivíduos saíram do estudo, mas não abordam o motivo. Já Peterson, Jones e Petit²⁰ relataram a perda de 21 indivíduos; desses, 11 se recusaram a continuar no estudo; seis por eventos adversos, mas não especificaram quais; um indivíduo por não seguir o protocolo do estudo; um por progressão da doença; e dois indivíduos por outros motivos não especificados.

Com relação à forma química utilizada, todos utilizaram a forma de L-glutamina^{14,16-20}.

A dose utilizada nos estudos foi heterogênea (Tabela 1). Quatro, dos seis estudos, utilizaram a dose de 30 g de glutamina ao dia, fracionada em três vezes^{14,16,17,19}. Já Chattopadhyay et al.¹⁶ utilizaram 10 g de glutamina, dissolvidas em 1.000 ml de água, diariamente, 2 horas antes da sessão de RXT. Os pacientes foram orientados a bochechar com a solução contendo o aminoácido e depois engolir, cinco dias/semana, em apenas alguns dias de tratamento. Peterson, Jones e Petit²⁰ orientaram os pacientes do estudo a ingerir 2,5 g de glutamina, diluídos em 5 ml de água, três vezes ao dia, totalizando 7,5 g de glutamina ao dia, iniciando no primeiro dia da QT até 14 dias após o término do tratamento²⁰.

A classificação da mucosite também foi realizada de forma heterogênea nos seis estudos selecionados.

Chattopadhyay et al.¹⁶ e Peterson, Jones e Petit²⁰ classificaram as lesões de acordo com os quesitos estabelecidos pela *World Health Organization* (WHO), nos quais: grau 1 é caracterizado por úlcera indolor, eritema ou sensibilidade leve; grau 2 por eritema ou úlceras dolorosas, mas que não interferem na alimentação; grau 3 por úlceras e comprometimento da ingestão (o paciente só consegue ingerir alimentos líquidos); e grau 4, no qual o paciente não é capaz de se alimentar por via oral (VO), podendo necessitar de suporte nutricional enteral ou parenteral^{16,19}.

Membrive Conejo et al.¹⁷ avaliaram a toxicidade gastrointestinal por meio dos critérios do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), em que: 0: nenhum sintoma; 1: presença de 2-3 evacuações/dia; 2: presença de 4-6 evacuações/dia ou fezes noturnas; 3: presença de 7-9 evacuações/dia ou incontinência; 4: presença ≥10 evacuações/dia, fezes com sangue ou necessidade de suporte parenteral.

Rotovnik Kozjek et al.¹⁸ avaliaram toxicidade intestinal por meio da classificação do *National Cancer Institute* (USA), na qual a diarreia apresentada pelos indivíduos é classificada em: 1: sem fezes líquidas ou aumento da frequência de evacuações; 2 (diarreia leve): fezes líquidas

1-2 vezes por dia; 3 (diarreia moderada): fezes líquidas 3-4 vezes por dia; 4 (diarreia grave): fezes líquidas 5-7 vezes por dia; 5 (diarreia muito grave): fezes líquidas >7 vezes por dia. Já Choi et al.¹⁹ avaliaram de acordo com *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

O protocolo de pontuação inclui critérios objetivos (presença de eritema e ulceração), critérios subjetivos (dor na boca), e os critérios funcionais (habilidade do paciente

para comer), a fim de determinar uma pontuação global, no qual: 0: nenhuma mucosite; 1: sintomas mínimos, eritema da mucosa; 2: sintomático, mas pode se alimentar, com ulcerações ou pseudomembranas; 3: sintomático e não pode se alimentar, com ulceração confluyente ou pseudomembranas e sangramento com trauma; 4: sintomático, associado à necrose do tecido e à hemorragia espontânea significativa.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Estudo	Localização do tumor	Tratamento	N Randomizado	N Controle	Tempo intervenção	Dose (g/dia)	Resultados
Chattopadhyay et al. ¹⁶	Cabeça e Pescoço	RXT	N=35 26 (M) 09 (F)	N=35 24(M) 11(F)	NI	10	A duração média da mucosite grau 3 ou 4 foi menor no grupo teste O tempo de aparecimento da mucosite foi menor no grupo controle Pacientes com tratamento combinado tiveram maior incidência de mucosite, mas houve menor incidência de graus 3 ou 4 em pacientes do grupo teste
Rotovnik Kozjek et al. ¹⁸	Colorretal	RXT, QT ou RXT+QT	N=14 NI (M) NI(F)	N=19 NI (M) NI(F)	5 semanas	30	No grupo teste, 9 pacientes desenvolveram diarreia (4 suaves, 4 moderados e 1 severo) No controle, 10 apresentaram diarreia (2 suaves, 4 moderados e 3 severos e 1 muito severo) Não foram encontradas diferenças significativas quanto à incidência e à intensidade da diarreia
Membrive Conejo et al. ¹⁷	Endométrio, reto, Colo uterino	RXT	N=27 04(M) 23 (F)	-	1 semana antes da RXT, até 14 dias após o tratamento	30	50% dos pacientes que receberam QT e cirurgia, 50% dos pacientes recebendo QT concomitante e 64% dos pacientes que receberam cirurgia sem QT apresentaram graus 1 e 2 Com relação ao grau 3, 12,5% do grupo receberam QT concomitante e 18% dos pacientes cirurgia sem QT Não houve diferença significativa entre os grupos
Choi et al. ¹⁹	Estômago, esôfago, colorretal, periampular, biliar e cabeça e pescoço	QT	N=22 14(M) 08(F)	N=29 19(M) 10(F)	3 dias antes da QT, até 15 dias após o tratamento	30	O grau de mucosite foi correlacionado positivamente com a taxa de permeabilidade intestinal No grupo teste, 4 indivíduos apresentaram grau 1, 2 grau 2 ou 3, e 16 obtiveram grau 0 No controle, 10 dos 29 apresentaram grau 1, 10 grau 2 ou 3, 1 apresentou grau 4, e 8 apresentaram grau 0
Algara et al. ¹⁴	Pulmão	RXT + QT	N=75 68(M) 7(F)	-	5 dias antes da RXT, até 15 dias após o término do tratamento	30	43 pacientes não apresentaram nenhum grau de esofagite durante ou após o tratamento Durante o acompanhamento, apenas 3 pacientes apresentaram esofagite grau 3 O tempo máximo de duração da esofagite foi de 8 semanas
Peterson, Jones e Petit ²⁰	Mama	QT	N=163 (F)	N=163 (F)	Primeiro dia do tratamento, até 14 dias após o término	7,5	A incidência de mucosite graus 2 e 3 e a ingestão de alimentos sólidos foram significativamente menores no grupo intervenção

N=número; RXT=radioterapia; QT=quimioterapia; M=masculino; F=feminino; NI=não informado.

Algara et al.¹⁴ utilizaram os critérios de pontuação do RTOG para esofagite aguda, em que: 0: nenhuma mudança; 1: presença de disfagia ou odinofagia, podendo exigir anestesia tópica ou dieta pastosa; 2: disfagia ou odinofagia moderadas, podendo exigir uso de medicamentos ou dieta líquida; 3: disfagia ou odinofagia graves com desidratação ou perda de peso e requerendo suporte enteral ou fluidos intravenosos; 4: obstrução completa, ulceração, perfuração ou fistula; 5: morte.

Quatro, dos seis artigos, avaliaram o uso da glutamina durante e pós-tratamento. Membrive Conejo et al.¹⁷ e Peterson, Jones e Petit²⁰ orientaram o uso de até 14 dias após o tratamento. Já Choi et al.¹⁹ e Algara et al.¹⁴ até 15 dias após. Os demais utilizaram o aminoácido apenas durante o tratamento^{14,18}.

Com relação aos desfechos encontrados, quatro, dos seis artigos avaliados, concluíram que o uso do aminoácido pode ser benéfico quando utilizado em pacientes submetidos ao tratamento oncológico.

Chattopadhyay et al.¹⁶ demonstraram a eficácia da glutamina em todos os aspectos da mucosite oral em câncer de cabeça e pescoço, quanto à incidência, à duração e à gravidade. Os pacientes que foram tratados com glutamina obtiveram menor incidência e tempo de duração da mucosite graus 3 e 4.

Choi et al.¹⁹ concluíram que o uso da glutamina pode ser útil na prevenção do aumento da permeabilidade intestinal induzida por mucosite após tratamento com 5-fluoracil e leucovorin, sugerindo que pode ser uma opção terapêutica no futuro, pois a glutamina pode oferecer proteção à toxicidade do quimioterápico.

Algara et al.¹⁴ sugeriram benefícios clínicos com o uso da glutamina na prevenção de esofagite em pacientes tratados com RXT e QT na região torácica, pois mais de 50% dos que receberam a suplementação com glutamina não apresentaram nenhum grau de esofagite antes, durante ou logo após o término do tratamento.

Peterson, Jones e Petit²⁰ concluíram que a glutamina pode ser promissora e que tem demonstrado benefícios significativos em pacientes com risco de desenvolvimento de mucosite, sendo segura e facilmente administrada, pois reduziu a incidência de mucosite graus 2 e 3 no grupo que fez uso do aminoácido, e foi evidenciada também menor incidência nos indivíduos que fizeram uso de glutamina do primeiro ciclo de QT, seguido de placebo no segundo ciclo de QT, quando comparados ao grupo que foi tratado na ordem inversa.

Já Rotovnik Kozjek et al.¹⁸ concluíram que a utilização da glutamina em múltiplas doses diárias pode ser utilizada sem prejuízo aos pacientes, mas não encontraram influência na redução da severidade da diarreia em pacientes com câncer colorretal submetidos à RXT e QT pré-operatória.

Membrive Conejo et al.¹⁷ também não conseguiram demonstrar a eficácia da glutamina na prevenção da enterite induzida pela radiação. Não foram encontradas diferenças significativas na avaliação entre os três grupos estudados: QT adjuvante, neoadjuvante e pacientes submetidos apenas à RXT.

Dois, dos seis artigos selecionados, avaliaram os indivíduos após o tratamento. Membrive Conejo et al.¹⁷ verificaram que, após 17 meses do tratamento, não foram identificados graus de toxicidade severa. Algara et al.¹⁴ avaliaram os indivíduos a cada três ou quatro semanas, até redução das reações agudas da RXT, e depois a cada três meses, nos dois primeiros anos, e posteriormente, a cada quatro a seis meses. Nesse período, foram realizados exames físicos, raios-X (3 e 6 meses) e tomografia computadorizada (6 e 12 meses), mas não foram avaliados os desfechos.

Nenhum dos estudos selecionados avaliou o impacto do uso da glutamina na sobrevida dos pacientes. Membrive Conejo et al.¹⁷ observaram os indivíduos apenas com relação à toxicidade ao tratamento, mas não avaliaram mortalidade. Algara et al.¹⁴ avaliaram os indivíduos num período superior a dois anos, mas não há relatos sobre avaliação de progressão de doença e sobrevida.

DISCUSSÃO

O estudo da glutamina no câncer vem sendo realizado há muitos anos. Há relatos na literatura de estudos em ratos desde 1954²¹⁻²³ e com humanos desde 1988²⁴⁻²⁷, nos quais sua administração, tanto por via parenteral quanto por VO, vem sendo avaliada em diversos tipos de tumores. Cabe ressaltar que a presente revisão incluiu somente estudos que avaliaram o uso da glutamina por VO, em função dos distintos efeitos que a substância pode exercer dependendo da via de administração.

Com relação aos estudos avaliados, pode-se verificar que não há um consenso com relação à dose e à forma de administração do aminoácido. As doses administradas variam de 7,5 a 30 g/dia nos seis estudos avaliados^{14,16-20}; e, quanto à forma de administração, a glutamina era orientada para o consumo antes do tratamento¹⁸ ou fracionada três vezes ao dia^{14,16-20}. Com relação ao tempo de administração, Rotovnik Kozjek et al.¹⁸ utilizaram a glutamina apenas durante o tratamento. Já Membrive Conejo et al.¹⁷, Choi et al.¹⁹, Algara et al.¹⁴ e Peterson, Jones e Petit²⁰ orientaram os pacientes a utilizar a glutamina antes, durante e depois do tratamento, diferindo apenas com relação ao tempo de uso. Tal heterogeneidade pode ser atribuída à falta de um consenso com relação a esses parâmetros, dificultando a padronização e avaliação da eficácia.

A classificação da mucosite também foi realizada de diferentes formas entre os estudos. Apenas Chattopadhyay et al.¹⁶ e Peterson, Jones e Petit²⁰ utilizaram os mesmos critérios, segundo padrões da WHO, mas os demais estudos classificaram de formas distintas¹⁷⁻²⁰, mesmo havendo avaliação da toxicidade na mesma localização tumoral, como é o caso Rotovnik Kozjek et al.¹⁸ e Membrive Conejo et al.¹⁷, que avaliaram tumores na região abdominal, mas utilizaram classificações diferentes, o que pode dificultar a verificação e a avaliação da eficácia do uso do aminoácido na prevenção e tratamento da toxicidade relacionada à terapia antineoplásica, dada a falta de padronização quanto ao acometimento da mucosa de todo o trato gastrointestinal.

Quando avaliados os desfechos, dois dos seis artigos não encontraram eficácia no uso da glutamina na prevenção da mucosite^{16,18}. Rotovnik Kozjek et al.¹⁸ não encontraram influência do seu uso na prevenção da diarreia causada pela radiação e Membrive Conejo et al.¹⁷ não verificaram eficácia no uso da glutamina na prevenção da enterite induzida pela RXT. Tal fato pode estar relacionado à localização tumoral nas regiões colorretal e pélvica, quando comparados aos outros estudos, que avaliaram na cavidade oral ou esofágica. Talvez dosagens superiores atingissem de forma mais efetiva a região abdominal, já que a glutamina, por ser substrato de células de rápida replicação, é utilizada pela mucosa de todo trato gastrointestinal, desde a cavidade oral, podendo a porção que chegará ao intestino ser conseqüentemente menor^{3,10,12,14}. Pode-se sugerir que essas dosagens estudadas sejam mais efetivas em neoplasias de cabeça e pescoço.

Resultados controversos a respeito da sua eficácia podem ser encontrados na literatura em distintas abordagens. Torres et al.²⁸, em seu estudo com pacientes hematológicos, sugeriram que os prejuízos à mucosa causados pelo tratamento sejam tão intensos que o efeito protetor da glutamina não seja capaz de superar tais danos nesses locais. Leitão et al.²⁹ verificaram que o tratamento com L-glutamina não preveniu a mucosite em bochechas de ratos até o 10º dia de tratamento, apresentando recuperação de mucosa apenas a partir do 14º dia. Diestel et al.³⁰ concluíram que a utilização de glutamina pode ser relevante na manutenção da integridade intestinal de ratos submetidos à radiação abdominal, mas a administração da glutamina foi feita por meio de cateter orogástrico, e não por VO. Já Kunh et al.³¹, em seu artigo de revisão, ressaltaram que foram obtidos melhores resultados com relação à integridade intestinal nos estudos que utilizaram glutamina IV, quando comparados com aqueles que utilizaram VO. O fato de a glutamina IV estar 100% disponível na corrente sanguínea pode favorecer a sua utilização como substrato para as células do sistema imune,

enterócitos, para síntese de glutatona, síntese proteica ou produção de energia de forma mais efetiva; porém este artigo avaliou populações diferentes, como adultos e crianças, com tumores sólidos e hematológicos.

A ação da glutamina sobre o crescimento de células neoplásicas tem sido estudada por caracterizar-se como um substrato para células de replicação rápida, mas ainda há dados escassos na literatura^{12,14}. Martins³³ ressaltaram que as células tumorais fazem uso de menos esqueletos de carbono no seu metabolismo de crescimento, e necessitam mais de aminoácidos, mas não aponta dados conclusivos. Sandulache et al.³⁴ em seu estudo concluíram que a glicose é a principal fonte energética de células escamosas no câncer de cabeça e pescoço; porém ambos os estudos foram realizados *in vitro*.

Na literatura, a maioria dos estudos que avaliaram sobrevida foi realizada com glutamina VO ou IV em pacientes hematológicos, com resultados controversos^{28,35}. Torres²⁸ avaliou pacientes submetidos a transplante halogênico e verificou maior sobrevida dos pacientes que receberam glutamina. Já Crowther, Avenell e Culligan³⁵, em sua metanálise, verificaram resultados controversos. No uso da glutamina IV, três estudos avaliados não encontraram diferenças significativas quanto à sobrevida. Quando associaram a glutamina VO também não foram encontrados resultados significativos. Refere também que estudos encontraram aumento da mortalidade após uso, no transplante autólogo, dificultando comparações. A análise da resposta ao tratamento oncológico e sobrevida é de suma importância para avaliar sua segurança e eficácia em curto e longo prazo, sendo sugerida sua inclusão nos futuros trabalhos sobre a temática.

Além da ausência da avaliação do impacto do uso do aminoácido na resposta ao tratamento oncológico e na sobrevida dos pacientes nos estudos incluídos na presente revisão, também são consideradas limitações: o número escasso de ensaios clínicos recentes que abordem a utilização da glutamina no tratamento oncológico; poucos estudos bem delineados e em humanos; as amostras pequenas; e a falta de padronização com relação à dosagem, à forma química utilizada, à forma de administração, à classificação da mucosite e ao tempo de utilização do aminoácido.

CONCLUSÃO

A utilização da glutamina no tratamento oncológico pode ser uma opção viável, bem tolerada, principalmente com relação à prevenção de graus mais graves de mucosite oral de pacientes submetidos à RXT e/ou QT, o que pode ser interessante, podendo contribuir na manutenção da ingestão alimentar e do estado nutricional dos pacientes, além de

melhor tolerância ao tratamento; porém, mais ensaios clínicos em humanos são necessários, com amostras maiores, e com melhor delineamento metodológico, para que seja estabelecida uma dosagem segura de utilização do aminoácido, bem como estudos que avaliem o impacto na resposta ao tratamento oncológico e na sobrevivência dos indivíduos.

CONTRIBUIÇÕES

Ambas as autoras contribuíram na concepção e planejamento da pesquisa, na obtenção, análise e interpretação dos dados, na redação, revisão crítica e conclusão.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2014.
- Smeltzer SC, Bare BG. Oncologia: cuidado de enfermagem à pessoa com câncer. In: Brunner LS, Suddarth DS. Tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 251-301.
- Shils ME, Olson JA, Moshe S, Ross AC. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. São Paulo: Manole; 2002.
- Lopes AM, Coletta RD, Alves FA, Abbade N, Rossi Júnior A. Reconhecendo e controlando os efeitos colaterais da radioterapia. Assoc Paul Cir Dent. 1998;52(3):241-4.
- Arisawa EAL, Silva CMOM, Cardoso CAC, Lemos NRP, Pinto MC. Efeitos colaterais da terapia antitumoral em pacientes submetidos à quimio e à radioterapia. Rev Bioc Taub. 2005;11(1):55-61.
- Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. Nutrition. 2001 Jul-Aug;17(7-8):573-80.
- Brito LF, Silva LS, Fernandes DD, Pires RA, Nogueira ADR, Souza CL, et al. Perfil nutricional de pacientes com câncer assistidos pela casa de acolhimento ao paciente oncológico do sudoeste da Bahia. Rev Bras Canc. 2012;58(2):163-71.
- Porok D, Kristjanson L, Nikoletti S, Cameron F, Pedler P. Predicting the severity of radiation skin reactions in women with breast cancer. Oncol Nurs Forum. 1998 Jul;25(6):1019-29.
- Massunaga VM, Ayoub AC, Frias MAE, Kobayashi RM. Efeitos colaterais da quimioterapia: complicações no sistema digestivo. In: Ayoub AC, Frias MAE, Barros MA, Kobayashi RM. Bases da enfermagem em quimioterapia. São Paulo: Lemar; 2000. p. 371-84.
- Albertini SM, Ruiz MA. O papel da glutamina na terapia nutricional do transplante de medula óssea. Rev Bras Hematol Hemoter. 2001;23(1):41-7.
- Lacely JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid. Nutr Rev. 1990;48(8):297-309.
- Van Der Hulst RR, Van Kreel BK, Von Meyenfeldt MF, Brummer RJ, Arends JW, Deutz NE, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. Lancet. 1993 May 29;341(8857):1363-5.
- Shewchuk LD, Baracos VE, Field CJ. Dietary L-glutamine supplementation reduces the growth of the Morris Hepatoma 7777 in exercise-trained and sedentary rats. J Nutr. 1997 Jan;127(1):158-66.
- Algara M, Rodríguez N, Viñals P, Lacruz M, Foro P, Reig A, et al. Prevention of radiochemotherapy induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Oct 1;69(2):342-9.
- Higgins J, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [Internet]. Version 5.1.0 [London]: Cochrane; 2011. [atualizado; acesso em 9 fev. 2015]. Disponível em: <http://handbook.cochrane.org/>.
- Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Sur PK. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. South Asian J Cancer. 2014 Jan;3(1):8-12.
- Membrive Conejo I, Reig Castillejo A, Rodríguez de Dios N, Foro Arnalot P, Sanz Latiesas J, Lozano Galán J, et al. Prevention of acute radiation enteritis: efficacy and tolerance of glutamine. Clin Transl Oncol. 2011 Oct;13(10):760-3.
- Rotovnik Kozjek N, Kompan L, Soeters P, Oblak I, Mlakar Mastnak D, Možina B, et al. Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: a randomised double blinded, placebo controlled pilot study. Clin Nutr. 2011 Oct;30(5):567-70.
- Choi K, Lee AA, Oh SK, Lim SY, Lim SI, Jeon WK, et al. The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. Clin Nutr. 2007 Feb;26(1):57-62.
- Peterson DE, Jones JB, Petit RG. Randomized, Placebo controlled trial of saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. Cancer. 2007 Jan 15;109(2):322-31.
- Wu C, Baijer JM. A study of free amino acids and of glutamine synthesis in tumor-bearing rats. Can Res. 1960 Jul;20:848-57.
- White JM, Ross GAL, McHenry EW. The effect of rat liver carcinomas, growing in the yolk sacs of chick embryos, on the free glutamic acid and glutamine content of the eggs. Cancer Res. 1954 Mar;14(3):173-4.

23. Fox AD, Kripke SA, De Paula JA, Berman JM, Settle RG, Rombeau JL. Effect of a glutamine supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1988 Jul-Aug;12(4):325-31.
24. Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, Mohideen N, Mack P, Mort D, et al. 5-Fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. *Br J Cancer.* 1994 Oct;70(4):732-5.
25. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1989 Oct;7(10):1407-18.
26. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, Scheltinga M, Hortos K, Bye R, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomised, double-blind trial. *Ann Intern Med.* 1992 May 15;116(10):821-8.
27. Jebb SA, Mardus R, Elia M. A pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplants. *Clin Nutr.* 1995 Jun;14(3):162-5.
28. Torres HOG, Vilela EG, Cunha AS, Goulart EMA, Souza MHC, Aguirre ACC, et al. Efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition on short-term survival following allo-SCT: a randomized study. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jun;41(12):1021-7.
29. Leitão RF, Ribeiro RA, Lira AM, Silva LR, Bellaguarda EA, Macedo FD, et al. Glutamine and alanyl-glutamine accelerate the recovery from 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamster. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008 Feb;61(2):215-22.
30. Diestel CF, Marques RG, Lopes-Paulo F, Paiva D, Horst NL, Caetano CE, et al. Role of L-glutamine and glycine supplementation on irradiated colonic wall. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Dec;22(12):1523-9.
31. Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P, Stehle P. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur J Nutr.* 2010 Jun;49(4):197-210.
32. Labow BI, Souba WW. Glutamine. *World J Surg.* 2000 Dec;24(12):1503-13.
33. Martins AMCRPF. Metabolismo da glutamina na c000 Dec;24(12):Arq Inst Biol. 2003;70(2):231-37.
34. Sandulach VC, Ow TJ, Pickering CR, Frederick MJ, Zhou G, Fokt I, et al. Glucose, not glutamine, is the dominant energy source required for proliferation and survival of head and neck squamous carcinoma cells. *Cancer.* 2011 Jul 1;117(13):2926-38.
35. Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Oct;44(7):413-25.

Abstract

Introduction: Currently, several studies have evaluated the impact of the use of glutamine during anti-cancer treatment because its depletion over time may be related to the aggravation of oral mucositis and of the gastrointestinal tract.

Objective: This study aimed to perform a systematic review on the knowledge available in the literature about the use of glutamine in the prevention and treatment of mucositis in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy.

Method: Human clinical trials published between 2004 and 2014 were selected in the databases indexed in PubMed / MEDLINE and LILACS, with the following keywords: glutamine and radiotherapy, glutamine and cancer and mucositis, glutamine and chemotherapy, glutamine and mucositis. After preliminary analysis, six articles were selected according to the established eligibility criteria. **Results:** Regarding the dose, chemical form, amino acid administration time and classification of mucositis, studies have been heterogeneous. Four of the six reviewed articles found benefits to its use. No study found deleterious effects, but there was no evaluation as to the survival and progression of the disease. **Conclusion:** The use of glutamine in cancer treatment may be a viable option, especially with respect to the prevention of more serious degrees of mucositis. More clinical trials in humans are needed for a safe dosage if use is established, as well as studies to assess the impact on treatment response and survival of individuals.

Key words: Neoplasms; Glutamine; Mucositis; Radiotherapy; Drug Therapy; Review

Resumen

Introducción: En la actualidad, varios estudios han evaluado el impacto de la utilización de glutamina durante el tratamiento contra el cáncer debido a su disminución a lo largo del tiempo puede estar relacionada con el empeoramiento de la mucositis oral y del tracto gastrointestinal. **Objetivo:** Este estudio tuvo como objetivo realizar una revisión sistemática de los conocimientos disponibles en la literatura sobre el uso de la glutamina en la prevención y tratamiento de la mucositis en pacientes sometidos a radioterapia y/o quimioterapia. **Método:** Se trata de una revisión sistemática de la literatura basada en la metodología del Instituto de Cochrane. Se seleccionaron los ensayos clínicos en adultos publicados entre 2004 y 2014 en las bases de datos indexadas en PubMed / MEDLINE y LILACS, con las siguientes palabras clave: glutamina y la radiación, la glutamina y el cáncer y mucositis, glutamina y quimioterapia, glutamina y mucositis. Después de un análisis preliminar, se seleccionaron seis artículos, de acuerdo con los criterios de elegibilidad establecidos. **Resultados:** En cuanto a la dosis, la forma química, amino ácido y tiempo de administración clasificación de la mucositis, los estudios se muestran heterogéneos, cuatro de los seis artículos revisados encontraron beneficios de su uso. Ningún estudio encontró efectos deletéreos, pero no había ninguna evaluación en cuanto a la progresión de la supervivencia y la enfermedad. **Conclusión:** El uso de la glutamina en el tratamiento del cáncer puede ser una opción viable, especialmente con respecto a la prevención de grados más graves de la mucositis. Se necesitan más ensayos clínicos en humanos para que se establezca una dosis segura de uso, así como los estudios para evaluar el impacto en la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los individuos.

Palabras clave: Neoplasias; Glutamina; Mucositis; Radioterapia; Quimioterapia; Revisión