

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**HÁ INDICAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA PARA
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL?**

**Bárbara Papa da Silva Paim e Maria Paula Garcia Reis
Professor Orientador: Pollyanna Ayub Ferreira**

Brasília, 2021

RESUMO

A glutamina, aminoácido livre mais abundante no organismo humano, está associada a funções imunológicas, balanço nitrogenado e fonte de energia para reprodução de células da microbiota intestinal e do sistema imune. Em estudos relacionados a terapias oncológicas, a suplementação desse aminoácido tem sido associada à prevenção de complicações durante o tratamento ou após as cirurgias, como mucosites, infecções que acometem o intestino e que podem dificultar o quadro do paciente devido à redução de absorção de nutrientes e da ingestão alimentar, além de alteração nos marcadores inflamatórios.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da suplementação de glutamina em tratamento de câncer do trato gastrointestinal, seja em pré-operatório, pós-operatório ou perioperatório, além de associação com quimioterapias e radioterapias, em seres humanos portadores de algum tipo câncer do sistema digestório.

Dentre os resultados, houve melhora e redução de incidência em mucosites de pacientes que portam algum tipo de câncer do trato gastrointestinal; outros, a partir do uso de solução de imunonutrição, obtiveram resultados positivos para prevenção de complicações pós-operatórias. No entanto, outras pesquisas demonstraram resultados contraditórios a estes citados e, dessa forma, não houve conclusão para a recomendação segura de glutamina associada a esse tipo de tratamento, visto que as afirmações se mostraram controversas, e se observa maior necessidade de estudos para que se alcance recomendações mais assertivas.

Palavras chaves: glutamina, câncer do trato gastrointestinal, imunonutrição, quimioterapia, radioterapia, cirurgia, mucosites.

INTRODUÇÃO

O câncer tem como principal característica a multiplicação e o crescimento anormal de células que tendem a invadir tecidos vizinhos. Seu desenvolvimento apresenta quatro fases (Transformação, crescimento descontrolado, invasão local e metástases à distância) e seu aparecimento pode estar relacionado a fatores genéticos, composição corporal e/ou fatores ambientais (CUPPARI, 2019, p.298-300). Além disso, estudos demonstram que a disbiose intestinal é uma das principais fontes de carcinogênese (MENG, 2018).

Entre 2018 e 2019, sucederam-se 600 mil novos casos de câncer por ano no Brasil. Em 2008, o câncer foi responsável por cerca de 21% dos óbitos de todo o mundo (BRASPEN-2019). Além disso, há uma estimativa de que até 2025 haverá um aumento de 50% na incidência de câncer em adultos e idosos. Os tumores de estômago (6,3%), intestino (8,1%) e cavidade oral (5,2%) possuem uma maior incidência em homens. Na população feminina mundial, a incidência da doença acomete o intestino com cerca de 9,4% (BRASPEN, 2019). Estudos apontam que pacientes com diagnóstico apresentam maior risco de desnutrição e tanto a doença quanto o seu tratamento estão diretamente ligados ao sinal de baixo nível nutricional. Além disso, avalia-se que as mortes de 10 a 20% desses indivíduos está mais associada à desnutrição do que pelo estresse metabólico e malignidade da doença em si (ARENDS, 2017).

A microbiota intestinal apresenta uma relação significativa com diversos desenvolvimentos de cânceres ao expressar disbiose (desregulação da composição da microbiota intestinal, predominando microrganismos patogênicos), o que explica a influência de terapias para a regulação do microbioma intestinal em tratamentos neoplásicos (MENG, 2018).

Os cânceres do trato gastrointestinal (TGI), mesmo sendo considerados de maior facilidade de prevenção, ainda atingem alto nível de ocorrências ao longo dos anos, estando o câncer colorretal como o 3º mais frequente em homens e o 2º em mulheres, perdendo apenas para o câncer de pele não melanoma (SOBED, 2020). Segundo a Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (2020), dentre os fatores citados para contribuição do desenvolvimento desses tumores, os principais são: maus hábitos alimentares, sedentarismo e aumento da gordura corporal. A partir do início do tratamento por quimioterapia e radioterapia, há uma possibilidade do desenvolvimento de mucosites - inflamações que atingem as mucosas do trato digestivo, como: boca, esôfago, estômago e intestino - desencadeadas pelo uso de algumas

medicações e que, por vezes, podem acometer mais de um órgão e, conseqüentemente, prejudicar o prosseguimento do tratamento (ANDERSON; LALLA, 2020). Dessa forma, é fundamental o cuidado desses sintomas.

A glutamina é o aminoácido livre mais afluente no organismo humano e, dentre suas principais funções, pode-se destacar o transporte de aminoácidos e o fornecimento de energia para células do intestino e do sistema imunológico, além de manter o balanço nitrogenado adequado. Na barreira de mucosa intestinal, esse componente apresenta forte influência por servir como combustível para a multiplicação dos linfócitos (células do sistema imune) e dos enterócitos (células do intestino) e, conseqüentemente, contribuir para a melhora da função imunológica (ZHENG, 2007), porém é de fácil obtenção através da dieta pelo consumo de alimentos ricos em proteínas, como carnes, peixes e ovos. Em determinados casos, é considerado um aminoácido condicionalmente essencial, como em situações de estresse catabólico e pós-operatório, quando o consumo de glutamina pelo TGI (trato gastrointestinal) e pelo sistema imune aumenta consideravelmente (ALTMAN *et al.*, 2016). De forma direta, participa da síntese proteica, além de ser substrato para a síntese de glutathione (principal antioxidante disponível no organismo) e atuar como doador de nitrogênio no metabolismo intracelular (ANDERSON; LALLA, 2020).

Dentre todas as suas finalidades, a glutamina suplementada de forma oral apresenta melhora nos efeitos colaterais do câncer, dos quais são citados: recomposição da barreira da mucosa e das vilosidades intestinais, restabelecimento da função imunológica, diminuição de sarcopenia (perda de massa muscular), melhora na capacidade de resistência aos efeitos tóxicos da radiação no trato gastrointestinal e redução de dores decorrentes do tratamento. Dessa forma, demonstra-se uma significativa evolução na adesão do paciente à terapia (ANDERSON; LALLA, 2020).

Os tratamentos de câncer são, por vezes, dolorosos e agressivos devido às elevadas doses de medicamentos e terapias. Encontrar meios que amenizem os efeitos colaterais garante que o indivíduo tenha uma maior aceitação ao tratamento e menos sofrimento e, desse modo, verificou-se a relevância de estudos sobre a temática.

Diante do exposto, os objetivos deste estudo foram: analisar as pesquisas realizadas e compreender a eficácia da suplementação de glutamina na terapia dos diferentes tipos de cânceres que acometem o trato gastrointestinal; a quantidade e periodicidade recomendada e se os efeitos colaterais da doença são suprimidos no uso da glutamina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Revisão de literatura sobre a suplementação de glutamina no tratamento de câncer do trato gastrointestinal.

Metodologia

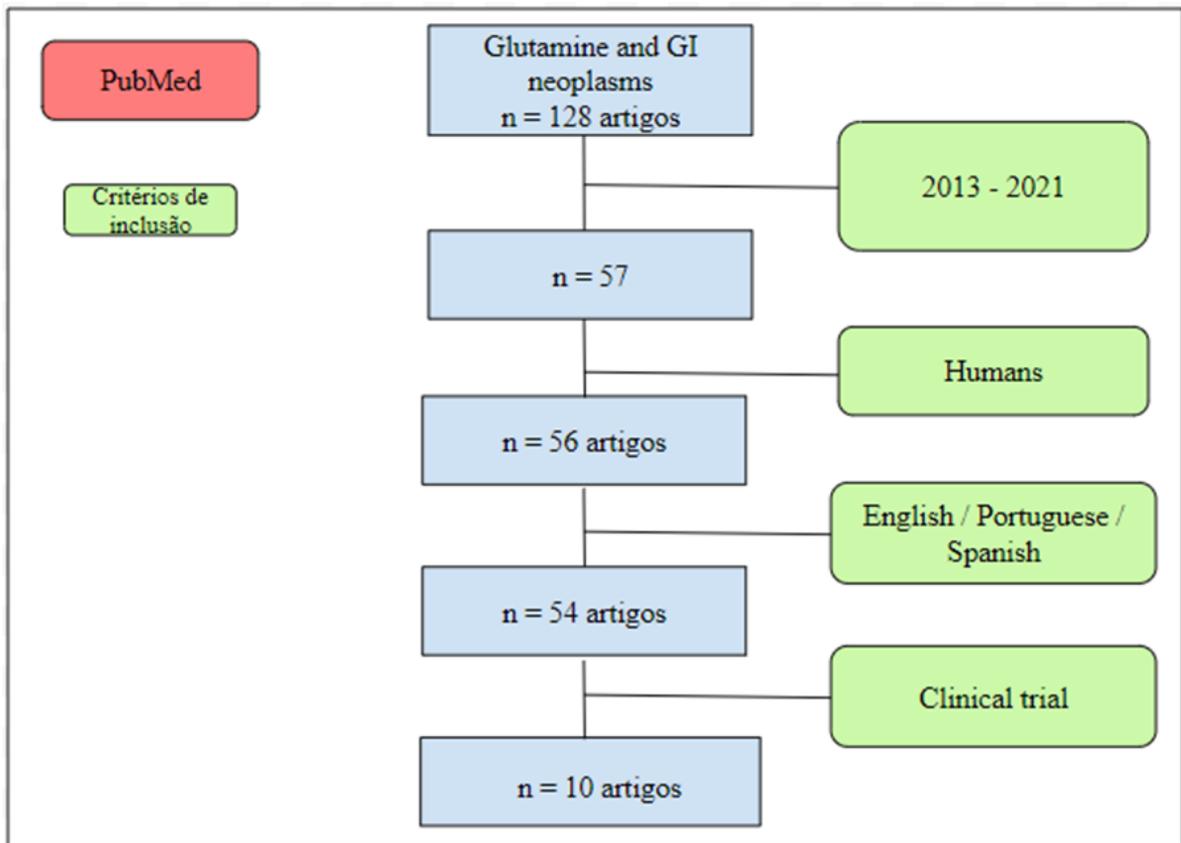
Foram pesquisados artigos científicos relacionados ao tema da influência da glutamina no tratamento de câncer do trato gastrointestinal, divulgados nos anos de 2013 a 2021, nos idiomas inglês, português e espanhol. As bases de dados utilizadas foram: BIREME, PUBMED, Google Acadêmico e literatura cinzenta. No que tange às buscas, foram utilizados descritores com seus referidos indicadores booleanos (OR ou AND), e os descritores (DeCS) utilizados foram: Glutamina / Glutamine; Glutamina / intestino; Glutamine and gastrointestinal neoplasms; Glutamina e câncer do trato gastrointestinal em humanos e terapias e cirurgia; Bowel cancer treatment / Câncer do trato digestório / Câncer del tracto gastrointestinal.

Análise de dados

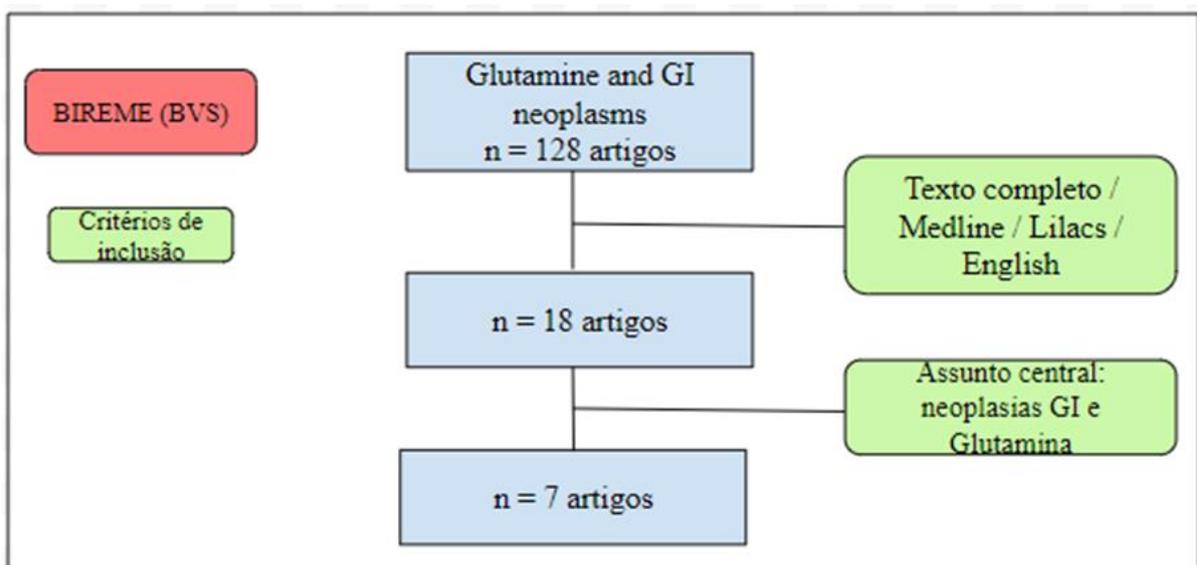
Os artigos foram selecionados, previamente, pelo seu título. Após essa seleção, realizou-se a leitura dos resumos e os que apresentaram os critérios de inclusão: utilização de glutamina durante o estudo para o tratamento de câncer do trato gastrointestinal humano e dentro do período de 2013 a 2021; e os critérios de exclusão: estudos realizados em animais, uso de glutamina não associado ao tratamento de câncer do trato gastrointestinal, tratamento de câncer de TGI sem suplementação de glutamina, foram designados para a leitura do artigo na íntegra.

Em seguida, executou-se uma leitura detalhista e convicta dos manuscritos para averiguação dos focos de sentido de cada estudo e posterior associação de subtemas que sintetizam as produções. Foram analisados 21 trabalhos para a presente revisão, como apresentado abaixo, nos seguintes quadros.

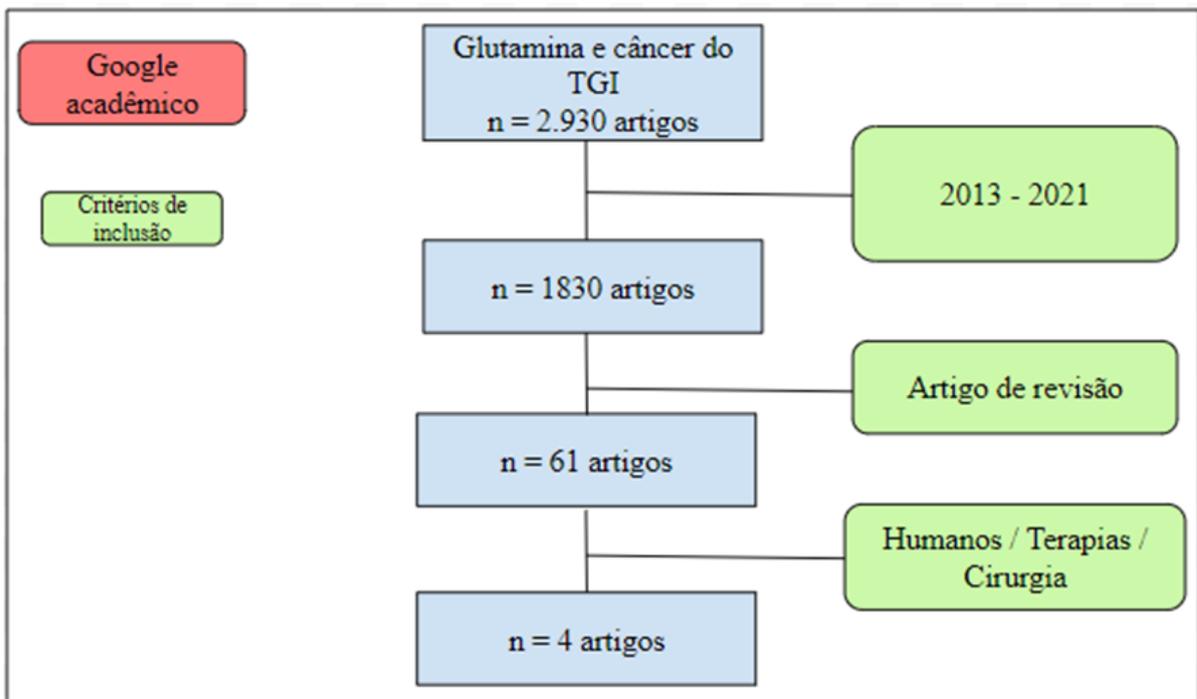
ORGANOGRAMA



Quadro 1. Artigos selecionados após os critérios de inclusão e de exclusão da base de dados PubMed. Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>



Quadro 2. Artigos selecionados após critérios de inclusão e de exclusão da base de dados BIREME. Fonte: <https://bvsaalud.org/>



Quadro 3. Artigos selecionados após critérios de inclusão e exclusão da base dados Google Acadêmico. Fonte: <https://scholar.google.com.br/?hl=pt>

REVISÃO DE LITERATURA

Câncer:

É caracterizado pelo crescimento descontrolado de células anormais, resultantes de diversos fatores hereditários, genéticos ou adquiridos. Essas células tendem a se dividir de forma rápida e agressiva, o que - de certo modo - é determinante para a formação de tumores que, por sua vez, podem se espalhar para demais regiões do corpo causando metástase (INCA, 2019).

O desenvolvimento da doença é determinado em 4 etapas (CUPPARI, 2019): Transformação, na qual ocorre alterações malignas na estrutura e/ou no DNA da célula-alvo (1); Crescimento descontrolado, com multiplicação intensificada de células anormais (2); Invasão local, caracterizada quando o aglomerado de células anormais atinge um órgão específico (3); Metástases à distância, ao se atingir órgãos próximos ou distantes do órgão que sofreu invasão local.

Epidemiologia:

De acordo com dados publicados pelo Ministério da Saúde (2019), o câncer se encontra entre as quatro principais causas de mortes antes dos 70 anos de idade e, dos que mais incidem sobre a população geral, o câncer de cólon e reto está na terceira posição, perdendo apenas para as neoplasias de pulmão e mama. Na população masculina, a predominância de cânceres se apresenta, do mais frequente para o menos frequente, em: pulmão, próstata, colorretal, estômago e fígado. Já em mulheres, predomina-se: mama, colorretal, pulmão e colo do útero (BRASIL, 2019).

Incidência de câncer do TGI no Brasil:

No público masculino, o câncer colorretal é o segundo mais recorrente nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, o terceiro mais frequente na região Sul e o quarto nas regiões Norte e Nordeste. Já em mulheres, a incidência desse câncer ocupa a segunda posição nas regiões Sul e Sudeste, e a terceira posição nas demais regiões - Norte, Nordeste e Centro-Oeste (BRASIL, 2019).

Em relação ao câncer de estômago, o mesmo documento traz as seguintes predominâncias, de acordo com as regiões, para homens: segunda posição na região Norte, terceira posição na região Nordeste e quarta posição nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul. Para as mulheres, a incidência se distribui em: quinto câncer mais frequente no Norte e no Sul; sexto mais frequente nas regiões Centro-Oeste e Nordeste; e sétimo mais recorrente na região Sudeste.

No que se refere ao de esôfago, em homens, a predominância desse tumor ocupa o quinto lugar na região Sul e a sexta posição nas regiões Centro-Oeste e Nordeste. Na região Sudeste, é o sétimo câncer mais incidente, sendo seguido da região Norte como a oitava neoplasia mais recorrente. Para as mulheres, esse tipo é menos recorrente e se distribui da seguinte maneira: nas regiões Nordeste e Sul, décima terceira posição; região Norte, décima quarta posição; e nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, décima quinta colocação de incidência.

Etiologia:

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (2019), os cânceres do TGI atingem uma parcela significativa de brasileiros todos os anos e os fatores de risco que levam à doença, na sua maioria, estão ligados a questões ambientais, como o estilo de vida, sendo eles: alto

consumo de álcool e carnes vermelhas, excesso de peso, sedentarismo, má alimentação (pobre em frutas, vegetais e fibras), alto consumo de ultraprocessados e sal, além de doenças pré-existentes. Em casos como o de câncer de estômago, a exposição a compostos químicos, como os agrotóxicos, também contribui para o desenvolvimento da doença.

Além de fatores ambientais, a genética e hereditariedade também estão associados ao desenvolvimento de câncer, como: histórico familiar, incidência de pólipos (pequenas lesões que, se não tratadas, podem crescer na região da mucosa até atingir o estágio de câncer), doenças intestinais inflamatórias - em casos de câncer relacionado ao TGI - e diabetes tipo 2, além de exposição a radiações ionizantes (INCA, 2019).

Diagnóstico:

É recomendado pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) que o diagnóstico seja realizado precocemente para, assim, garantir melhor eficácia do tratamento e qualidade de vida ao doente. O diagnóstico precoce é realizado por meio de sinais e sintomas relatados pelo paciente ou observados pelo profissional de saúde enquanto a doença ainda está localizada no órgão de origem, e tem como objetivo a prevenção da expansão da doença para outros tecidos, além do início imediato da ação terapêutica (INCA/MS, 2011).

Em casos em que sinais e sintomas não são passíveis de identificação, é recomendada a realização de rastreamento (*screening*), exame para investigação diagnóstica de pessoas saudáveis que apresentam exames alterados ou suspeitos para o aparecimento de algum tipo de neoplasia. É importante ressaltar que o rastreamento não é uma forma de diagnóstico fechado, já que ele seleciona indivíduos que apresentam maior probabilidade para o desenvolvimento de determinada doença (INCA/MS, 2011). Após o rastreamento positivo, deve-se realizar outros exames específicos para a confirmação do estabelecimento da doença e seus respectivos estágios (BRASIL, 2010)

Para suspeita de neoplasias na região do trato gastrointestinal, exames que podem ser solicitados pelo médico para a confirmação da doença, após observação de sinais e sintomas ou após rastreamento, são: endoscopia, colonoscopia, presença de sangue oculto nas fezes e retossigmoidoscopia (INCA/MS, 2011), seguidos de biópsia (GALE, R., 2018), assim como uma investigação do histórico familiar e possíveis fatores que podem desenvolver a doença.

A análise precoce é a forma mais eficaz para a redução da morbimortalidade provocada pelo câncer, além de aumentar a possibilidade de cura da doença (INCA/MS, 2011).

Tratamento:

No geral, a terapia de câncer apresenta três principais tipos de intervenção, podendo estar associadas ou não, de acordo com o estágio e o tipo de neoplasia. São elas: cirurgia, quimioterapia e radioterapia (INCA/MS, 2011).

A quimioterapia se baseia em medicamentos capazes de destruir as células do tumor e impedir que as mesmas ocupem outros tecidos a partir da sua circulação pela corrente sanguínea (BRASIL, 2019). A duração do tratamento é determinada de acordo com o tipo de câncer e a etapa de instalação da doença no organismo (INCA/MS, 2011; BRASIL, 2019). Este mesmo critério é aplicado para o modelo de terapia a ser utilizado, de acordo com as subdivisões da quimioterapia, como: prévia, adjuvante, curativa, para controle temporário da doença ou profilática.

A radioterapia consiste em um tratamento realizado por meio de radiações locais em áreas específicas do organismo, impedindo o avanço do tumor e tendo como principal objetivo a cura e/ou aumento da sobrevida do paciente (INCA/MS, 2011; BRASIL, 2019). Assim como a quimioterapia, esse mecanismo também possui subdivisões, sendo elas: curativa, pré-operatória, pós-operatória (ou pós-quimioterapia) ou paliativa. O tipo e estágio do câncer são fatores determinantes para a escolha da radioterapia pela equipe médica.

Em vista do elevado risco de desnutrição que todo o tratamento de câncer pode acarretar, o aconselhamento nutricional se mostra muito relevante, visando bom funcionamento do trato gastrointestinal, além de reduzir o risco à anorexia (redução de peso devido à ingestão limitada de calorias), sarcopenia (perda de peso relacionada, principalmente, à perda de força e massa muscular) e caquexia (perda de peso involuntária com contínua perda de massa muscular e com ou sem perda de massa gorda, podendo levar ao comprometimento do funcionamento normal do organismo) (ESPEN, 2017).

O déficit do estado nutricional corrobora para a diminuição da adesão ao tratamento da doença e, também, à redução da qualidade de vida do paciente. Dessa forma, o apoio nutricional deve estar diretamente associado à terapia neoplásica desde a descoberta da doença e deve ser dirigido por profissionais capacitados e especializados na área para que os manejos nutricionais sejam eficazes e bem aplicados, podendo a nutrição variar entre oral, enteral e parenteral, além de aportes de suplementos nutricionais quando necessários (BRASPEN, 2019).

A importância da Glutamina:

A glutamina é um aminoácido caracterizado como o mais afluente no plasma humano. Serve como fonte de energia para proliferação de linfócitos, macrófagos, fibroblastos e células epiteliais, além de atuar como precursor de glutatona - antioxidante mais importante do organismo - e desempenhar um papel importante na cicatrização de feridas pelo fato de ser um precursor de arginina e citrulina. Suas concentrações diminuem significativamente no plasma sanguíneo sob condição de estresse metabólico e, por reprimir a permeabilidade intestinal, reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias (LÓPEZ, et al, 2021).

O aminoácido demonstrou ter um efeito positivo na redução da proteína C - reativa (PCR), pois interfere na produção de óxido nítrico no meio extracelular. A diminuição dos níveis deste marcador, em casos de pacientes graves, indica uma melhora geral no quadro da inflamação, reduzindo o tempo de estadia hospitalar de forma significativa e melhorando a sobrevida dos pacientes (LÓPEZ, et al, 2021). A utilização de glutamina pode ser praticável em casos de tratamento oncológico visando a diminuição de mucosites, o que - indiretamente e diretamente - contribui na ingestão alimentar e nutricional dos pacientes (MIRANDA; SOUZA, 2015). No caso de estresse metabólico e injúria, como no câncer, ocorre um drástico consumo de glutamina pelos sistemas renal, gastrointestinal e imunológico. Porém, o metabolismo da oncogênese e a dependência da glutamina e da glicose como fontes de energia das próprias células tumorais sugere que a suplementação seja para fins curativos em condições específicas (ALTMAN, 2016).

Anderson e Lalla (2020) demonstraram sucesso para melhorar as mucosites - provenientes de radioterapia, quimioterapia e medicamentos - e, concomitantemente, otimizar a recomposição da mucosa e das vilosidades intestinais, assim como o favorecimento na função do sistema imune. Este resultado também foi evidenciado por Tanaka et al (2016), por um estudo randomizado e controlado, realizado com pacientes portadores de câncer esofágico, concluindo que aqueles que receberam a dieta elementar enriquecida com glutamina apresentaram menor incidência para a complicação em relação ao grupo que recebeu apenas glutamina e ao que consumiu apenas a dieta elementar. Resultados parecidos foram expostos por Kang et al (2015) e por Martin (2017), os quais demonstraram que a suplementação de glutamina pode ser eficaz na etapa pré-operatória para a redução de complicações infecciosas pós-cirúrgicas, além de contribuir para a recomposição da integridade da mucosa intestinal e melhor adesão do paciente ao tratamento, levando a um menor tempo de internação hospitalar.

Abrahão e colaboradores (2015) concluíram que a suplementação de glutamina se faz eficaz em pacientes com câncer do trato gastrointestinal, cabeça e pescoço, auxiliando na melhora do estado geral, diminuindo consideravelmente o tempo de internação dos pacientes, além de um aumento de massa muscular. Todas as vias de administração são benéficas, contudo, há uma preferência pela via enteral, devido a maturidade dos linfócitos totais.

Em contrapartida, Thomsen (2018), em revisão de literatura, concluiu que mesmo com resultados positivos de artigos revisados para eficácia da glutamina no tratamento de mucosites e diarreia, a utilização do suplemento não é indicada devido a resultados contraditórios, fato observado também por Miranda (2015), por meio da revisão sistemática da literatura, a qual expôs que a suplementação de glutamina para prevenção e tratamento de mucosite pode contribuir para a tolerância ao tratamento, mas os estudos devem ser mais bem delineados metodologicamente para que as doses suplementadas sejam padronizadas em quantidade e tempo de uso e, assim, garantam melhor análise da glutamina nesse tipo de tratamento, visto que os artigos que participaram da revisão apresentaram doses e tempo diferentes quando aplicados aos grupos de estudo.

Cháidez et al (2018) encontraram benefícios na suplementação de glutamina parenteral em pacientes com algum tipo de câncer do TGI em relação a parâmetros intestinais e séricos: pacientes do grupo suplementado apresentaram melhora na função intestinal e melhora na concentração de leucócitos e na pré-albumina sérica. O grupo controle obteve piora na função intestinal e não apresentou alterações em marcadores séricos. Por outro lado, Vidal-Casariago et al (2015) observaram, em pacientes submetidos a quimiorradioterapia pré-cirúrgica de câncer retal, que a glutamina não exerce efeito protetor sobre tecido retal saudável e nem sobre a regressão do tumor durante o tratamento. Em seu outro estudo, realizado com pacientes submetidos a radioterapia na região abdominal, Vidal-Casariago (2015) avaliou o uso do suplemento para prevenção de enterite crônica e concluiu que a glutamina não exerce função protetora para a complicação.

Chitapanarux et al (2019) abordou os efeitos da suplementação de arginina, glutamina e óleo de peixe em pacientes com câncer de esôfago e que realizaram tratamento com quimiorradioterapia, e observaram uma menor incidência hematológica em pacientes, o que de certa forma permite que os pacientes com câncer permaneçam em seu plano de tratamento com uma diminuição dos efeitos adversos. Resultados positivos também foram observados no estudo de Yildiz et al. (2016), realizado com indivíduos submetidos a cirurgia para retirada de

câncer do trato gastrointestinal e que receberam solução de imunonutrição (arginina, glutamina, leucina, HMB - ácido beta-hidroxi-beta-metil butírico -, ômega 3 e ácido ribonucleico), por via enteral, explicitando que os pacientes suplementados apresentaram menor incidência a complicações infecciosas e à deiscência anastomótica.

Song et al (2015), por meio de meta-análise realizada para avaliar o efeito da imunonutrição em pré, pós e perioperatório, concluiu que a solução, ofertada por via enteral, foi eficaz ao manifestar redução da incidência de complicações pós-operatórias e, também, do tempo de estadia hospitalar. No entanto, esses estudos não associam a melhora dos sintomas especificamente ao uso de glutamina, mas ao da solução de imunonutrição como um todo, podendo-se sugerir efeitos promissores dos outros compostos da combinação, visto que ômega-3 possui fortes evidências como fator anti-inflamatório e arginina tem sido estudada para a melhora de sobrevida do paciente. Li et al (2019) também observaram resultados significativos na função imunológica e na resposta inflamatória após cirurgia de gastrectomia com uso de imunonutrição (arginina, glutamina, ômega 3 e nucleotídeo), expondo melhora da contagem de leucócitos TCD4+ e TCD3+, além de IgA, IgG e IgM, e redução de PCR e TNF-alfa.

Em controvérsia ao uso da imunonutrição, C Ma et al. (2018) demonstraram resultados insignificantes na utilização em pós-operatório de pacientes submetidos a gastrectomia ou retirada de GIST (tumor estromal gastrointestinal), quando comparados com o grupo controle (que não recebeu a solução de imunonutrição), observando-se prejuízos em índice de massa corporal, albumina, pré-albumina, colesterol e HDL, além de piora em exames séricos de IL-6 e PCR. Para Sunpaweravong et al (2014), a imunonutrição enteral reduz citocinas inflamatórias, como PCR e TNF-alfa, em pacientes submetidos a quimio e radioterapia concomitantemente, para câncer de esôfago. No entanto, TCD3+, TCD4+ e TCD8+ não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos.

Kozjek et al (2017) identificou melhora em marcadores plasmáticos de IL-6 e cortisol em pacientes que receberam glutamina antes da cirurgia de câncer retal, e em uma revisão integrativa da literatura, Silva (2021) apontou que a suplementação de dietas imunomoduladoras em pacientes com câncer do TGI é eficaz, pois auxilia na melhora da resposta imunológica, inflamatória e no estado geral dos pacientes. Já no trabalho de Sousa *et al* (2019), a imunomodulação possui eficácia no pré e no pós-operatório, reduzindo consideravelmente possíveis complicações. Entretanto, há necessidade da realização de mais estudos randomizados e controlados para reconhecer os resultados de fato. Klek (2017), em

estudo randomizado e controlado, avaliou a eficácia da imunonutrição enteral na sobrevida dos pacientes portadores do estágio 4 de câncer estomacal e concluiu que a nutrição enriquecida não apresentou efeitos significativos na sobrevivência dos indivíduos, visto que uma parcela considerável foi a óbito após o primeiro ano do tratamento.

Por fim, a Sociedade Brasileira de Nutrição Enteral e Parenteral (BRASPEN, 2019) não recomenda o uso de glutamina para pacientes oncológicos e críticos, devido a dados insuficientes para demonstração de sua eficácia quando aliada ao tratamento oncológico, além de estudos que evidenciam a influência da glutamina em vias metabólicas de células tumorais. A Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN, 2017) considera os resultados de pesquisas inconsistentes, além de destacar que grande parte destas possuem grupos pequenos para estudos a respeito da eficácia da suplementação. Com resultados semelhantes, o Consenso Nacional de Nutrição Oncológica (2016) determina que mais estudos com componentes avulsos da imunonutrição devem ser realizados para melhor avaliação dos efeitos de cada um em tratamento oncológico, visto que a solução completa evidencia resultados mais positivos.

Quadro 4. Resumo dos artigos sobre glutamina associada a tratamento de câncer do trato gastrointestinal. Brasília-DF, 2021.

Título do artigo	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Objetivo	Resultados
The effect of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery for cancer: a prospective study. YILDIZ, 2016.	Prospectivo e randomizado	20 pacientes = nutrição enteral / 21 pacientes = nutrição enteral + imunonutrição / Arginina = 7.4g/dia - Glutamina = 7.4g/dia	Avaliar efeito da imunonutrição (arginina, glutamina, leucina, ômega 3 e ácido ribonucleico) em pacientes submetidos a cirurgia de câncer do TGI	Pacientes que receberam solução: Menor incidência de infecções / Melhora da pré-albumina / Menor risco de vazamento anastomótico. Não houve alteração de morbidade entre os dois grupos.
Combination of arginine, glutamine, and omega-3 fatty acid supplements for perioperative enteral nutrition in surgical patients with gastric adenocarcinoma or gastrointestinal stromal tumor (GIST): A prospective, randomized, double-blind study. Ma C, 2018.	Prospectivo, randomizado e duplo cego	17 = receberam imunonutrição / 17 = grupo controle / pacientes submetidos a cirurgia de 2011 - 2016 / Arginina = 5g pré-op. - 15g pós-op. / Glutamina = 30g/dia (parenteral) ou 0.35g/kg de peso ideal/ dia (parenteral) / ômega 3 = 6.96g/dia	Avaliar eficácia da imunonutrição (Arginina, glutamina e ômega 3) nos parâmetros anti-inflamatórios em pacientes submetidos à cirurgia de adenocarcinoma gástrico ou tumor gastrointestinal	Em ambos os grupos: redução de IMC, albumina, pré-albumina, colesterol e HDL / aumento na contagem de leucócitos, IL-6 e PCR. / Aumento de TG e redução de LDL no grupo controle. / A cirurgia para câncer gástrico induz uma resposta catabólica que requer suporte nutricional mais intensivo.
Arginine, glutamine, and fish oil supplementation in cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy: A randomized control study. CHITAPANARUX, et al, 2019	Estudo controle multicêntrico e randomizado	88 pacientes / 28 pacientes com câncer de esôfago	Avaliar a eficácia da suplementação de arginina, glutamina e óleo de peixe na capacidade dos pacientes de aderir a dieta planejada e admitir a toxicidade da quimioradioterapia (CCRT).	Há incidência de toxicidades hematológicas foram significativamente menores em pacientes que fizeram a suplementação de arginina, glutamina e óleo de peixe. Entretanto a suplementação parece não ter efeito significativo na sobrevida global de 2 anos.

Glutamina na prevenção e tratamento da mucosite em pacientes adultos oncológicos: revisão sistemática da literatura. MIRANDA, SOUZA, 2015.	Revisão sistemática (2004-2014)	6 estudos (total de 582 indivíduos) / Doses de glutamina entre 7,5g/dia a 30g/dia / Duração do tratamento: 1º dia do tratamento a 15 após o início da quimio ou radioterapia.	Avaliar o uso de glutamina na prevenção e no tratamento de mucosite em pacientes oncológicos adultos submetidos a quimio e radioterapias	2 artigos não encontraram eficácia da glutamina / os 4 restantes encontraram eficácia nos diferentes estágios de mucosite, mas as doses ofertadas não foram as mesmas em todos os artigos, nem o tempo de tratamento.
Adjunctive treatments for the prevention of chemotherapy - and radiotherapy - induced mucositis. THOMSEN, VITETTA, 2018.	Revisão de literatura	60 estudos	Avaliar a utilização de terapias alternativas para o tratamento de mucosites induzidas por quimio e radioterapia.	Glutamina: 9g de Glutamina + dieta elementar = redução de mucosite em tratamento de câncer esofágico mais significativo do que com a Glu sozinha ou sem ela ao tratamento. Revisão de mais 9 artigos mostraram eficácia na redução de mucosite gastrointestinal e diarreia, além de melhorar balanço nitrogenado, desequilíbrio imunológico e cicatrização de feridas provocadas pela quimio e pela radio. Cita ESPEN e MASCC/ISOO.
Influence of enteral glutamine on inflammatory and hormonal response in patients with rectal cancer during preoperative radiochemotherapy. KOZJEK, 2017	Prospectivo, randomizado e duplo cego	33 participantes para Glutamina (30g/dia) 40 participantes para placebo (30g/ dia de maltodextrina) Duração: 5 semanas	Avaliar efeitos das respostas inflamatórias e hormonais da glutamina, via enteral, em pacientes submetidos a radioquimioterapia pré-cirurgia de câncer retal	Redução de IL-6 e cortisol plasmáticos no grupo Glutamina, desencadeando menor resposta ao estresse hormonal durante radioquimioterapia
Tissue effects of glutamine in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. VIDAL-CASARIEGO, 2015.	Randomizado e duplo cego	10 participantes submetidos a cirurgia de câncer retal após quimiorradioterapia. 3 receberam glutamina 7 receberam placebo.	Avaliar os efeitos da glutamina na regressão do tumor e de danos histológicos em pacientes com câncer retal acompanhados por quimiorradioterapia pré-operatória	Glutamina não exerce efeito protetor para regressão do tumor e nem sobre tecidos retais saudáveis submetidos a quimiorradioterapia.
Effect of enteral immunonutrition on immune, inflammatory markers and nutritional status in gastric cancer patients undergoing gastrectomy: a randomized double-blinded controlled trial. Li, 2019.	Randomizado e duplo cego	124 pacientes pós-gastrectomia 5 dias pós cirurgia = Grupo EIN (enteral immune nutrition) e Grupo SEN (standart enteral nutrition) Immunonutrition = arginina, glutamina, ômega 3 e nucleotídeo	Avaliar os efeitos da imunonutrição em resposta inflamatória, função imune e estado nutricional pós-gastrectomia.	Grupo com imunonutrição apresentou melhora significativa na função imunológica e na resposta inflamatória, com redução de PCR e TNF-alfa, e melhora de TCD3 e TCD4.
Randomized study of antiinflammatory and immune modulatory effects of enteral immunonutrition during concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. SUNPAWERA VONG, 2014.	Randomizado	Grupo imunonutrição = 35 Grupo controle = 36 Duração = 28 dias.	Avaliar o efeito da imunonutrição no sistema imune e na resposta inflamatória em pacientes de câncer esofágico submetidos a radio e quimioterapia concomitantemente.	PCR e TNF-alfa aumentaram mais no grupo controle do que no grupo que recebeu imunonutrição. Interferon-gama, IL-6, IL-10, CD3, CD4 e CD8 não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos. Conclusão do estudo: imunonutrição enteral reduz níveis de citocinas inflamatórias em quimio e radio concomitantes.

Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE). MARTIN, 2017.	Randomizado	44 = imunonutrição pré-op. 24 = não receberam suplementação de imunonutrição.	Avaliar se a suplementação de imunonutrição pré-operatória diminui o tempo de internação pós-operatório, complicações infecciosas e morbidade em pacientes submetidos à cirurgia de eletroporação irreversível (IRE) para câncer de pâncreas localmente avançado	Pacientes que receberam imunonutrição apresentaram menos complicações pós-cirúrgicas e menor tempo de internação, além redução de risco nutricional.
Dietas imunomoduladoras em pacientes com câncer do trato gastrointestinal: Revisão integrativa. GUIMARÃES, SILVA, 2021	Revisão integrativa da literatura	11 estudos / 5 sobre o uso da glutamina	Observar através da literatura o efeito de dietas imunomoduladoras em pacientes cirurgicos com câncer do trato gastrointestinal.	Estudos analisados no artigo concluem que a suplementação com dietas imunomoduladoras em pacientes com câncer do TGI é eficaz pois auxilia na melhora da resposta imunológica, inflamatória e no estado nutricional geral dos pacientes.
Imunonutrição em pacientes oncológicos: revisão integrativa. SOUSA, et al, 2019	Revisão integrativa da literatura	10 estudos	Demonstrar os benefícios dos imunomoduladores em pacientes oncológicos.	Observou que a imunonutrição vem sendo muito utilizada no suporte nutricional dos pacientes oncológicos no geral, além disso os resultados demonstram que as dietas imunomoduladoras possuem eficácia no pré e pós operatório , reduzindo possíveis complicações. Entretanto se faz necessário a realização de mais estudos randomizados e controlados.
Elemental diet plus glutamine for the prevention of mucositis in esophageal cancer patients receiving chemotherapy: a feasibility study. TANAKA, 2015.	Randomizado e controlado	10 participantes = controle 10 participantes = apenas Gln 10 participantes = dieta elemental + glutamina	Investigar o efeito da Glutamina e da dieta elemental na prevenção de mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes com câncer esofágico	O grupo que recebeu dieta elemental + gluamina apresentou, significativamente, menor incidência (10%) para mucosite durante o tratamento em relação ao grupo que recebeu apenas glutamina (60%) ou grupo controle (70%). Conclusão do estudo: dieta elemental + Glutamina podem prevenir mucosite durante a quimioterapia, contribuindo para a integridade da mucosa intestinal e permanência do paciente ao tratamento.
Effects of oral glutamine during abdominal radiotherapy on chronic radiation enteritis: a randomized controlled trial. VIDAL CASARIEGO, 2015.	Randomizado, duplo cego, controlado	34 = grupo glutamina (30g/dia) 35 = grupo placebo Duração: 1 ano	Avaliar a eficácia da glutamina na prevenção de enterite provocada por radiação em pacientes submetidos a radioterapia na regio abdominal. Pacientes foram reavaliados 1 ano após o tratamento.	A administração de glutamina durante a radioterapia não exerce função protetora para enterite crônica.
Enriched enteral nutrition may improve short-term survival in stage IV gastric cancer patients: A randomized, controlled trial. KLEK, 2017	Randomizado, controlado	54 = dieta padrão 45 = enteral enriquecida com imunonutrição Duração: 1 ano	Avaliar a influência da imunonutrição enteral na sobrevivência de pacientes com câncer gástrico em estágio IV.	A nutrição enteral enriquecida com arginina, glutamina e ômega 3 não foi fator determinante na sobrevivência dos pacientes que receberam a solução. Estudos mais detalhados se fazem necessários.

Effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery. CHÁIDEZ, 2019.	Prospectivo	30 indivíduos = com suplementação 40 indivíduos = sem suplementação Dose: 0,4g/kg/dia de glutamina parenteral.	Avaliar o efeito da glutamina parenteral em pacientes submetidos a cirurgia de câncer do TGI	Grupo suplementado obteve melhora na contagem de linfócitos, monócitos e pré-albumina. Grupo não suplementado não obteve diferença em marcadores séricos. Os dois grupos tiveram melhora na função intestinal.
Immunonutrition Support for Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Malignancy: Preoperative, Postoperative, or Perioperative? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. SONG, 2015.	Meta-análise	27 estudos randomizados de ensaios controlados	Avaliar a eficácia da imunonutrição em pré, pós e perioperatório pela alternativa de nutrição enteral.	Pacientes suplementados com imunonutrição apresentaram menor incidência de complicações pós-operatórias e redução da estadia hospitalar.
Suplementação de glutamina no tratamento de pacientes com câncer. ABRAHÃO, et al, 2014	Revisão da literatura	30 estudos	O estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre o uso da suplementação de glutamina no tratamento de pacientes com câncer.	Conclui-se que a suplementação da glutamina em pacientes com câncer do TGI, cabeça e pescoço auxilia na melhora do estado geral dos pacientes, diminuindo o tempo de internação e aumentando a massa muscular. A administração desse aminoácido é benéfica em todas as vias, porém a enteral é a mais utilizada pois aumenta a maturidade dos linfócitos totais.
Effect of Glutamine Enriched Nutrition Support on Surgical Patients with Gastrointestinal Tumor: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. KANG, et al, 2015.	Metanálise	13 ensaios clínicos randomizados/ 1034 pacientes	Avaliar o efeito do suporte nutricional enriquecido com glutamina em pacientes cirúrgicos com tumor gastrointestinal.	Mostrou que o suporte nutricional enriquecido com glutamina foi positivo no aumento da albumina sérica, pré albumina sérica, na concentração de igG, igM, igA, células CD3 e na razão CD4/CD8. Além disso mostrou resultado significativo na redução de complicações infecciosas e na diminuição do tempo de internação hospitalar dos pacientes.
Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. LALLA, 2020	Revisão da literatura	108 estudos	Avaliar a eficácia da suplementação de glutamina no tratamento de mucosites em pacientes com câncer do trato gastrointestinal.	demonstraram sucesso sobre o uso da suplementação de glutamina no tratamento de câncer do trato gastrointestinal e maior adesão à terapia quando o suplemento foi usado para melhorar as mucosites oriundas de radioterapia e quimioterapia.
From Krebs to Clinic: Glutamine Metabolism to Cancer Therapy. ALTMAN, 2017	Revisão da literatura	256 estudos	Descrever uma visão atualizada do metabolismo da glutamina e o seu envolvimento na tumorigênese e explorar as potenciais descobertas da ciência no ambiente clínico.	sugere a suplementação de glutamina para fins curativos em condições específicas. O metabolismo da oncogênese é dependente de glutamina e da glicose, e as usa como fontes de energia das próprias células tumorais.

Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. BRASIL, 2016	Consenso	29 estudos, consensos e diretrizes avaliadas	tem como objetivo igualar as condutas nutricionais na assistência ao paciente com câncer.	concluiu que as formulas imunomoduladoras não devem ser usadas em pacientes criticos com câncer já que os estudos avaliados são inconclusivos.
Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer. BRASPEN, 2019	Diretriz	212 estudos, consensos e diretrizes avaliadas	Tem como objetivo apresentar perguntas específicas, cada uma com seu nível de evidência afim de igualar as condutas clínicas no paciente oncológico.	Não há evidências para o uso de glutamina em pacientes críticos, A glutamina não apresenta resultados benéficos na redução de incidência ou gravidade da diarreia induzida por quimio e/ou radioterapia.
ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. ARENDS, J., 2017	Diretriz	90 estudos, consensos e diretrizes avaliadas.	Revisar as abordagens de tratamento atualmente disponíveis e construir uma justificativa para que os médicos envolvidos no cuidado de pacientes com câncer tomem medidas que facilitem o apoio nutricional na prática.	Não orienta a recomendação de glutamina visto que considera os resultados de pesquisas inconsistentes.
The Effect of Amino Acids on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis on Arginine and Glutamine. LOPEZ, 2021	Metanálise	115 estudos	Teve como objetivo realizar uma revisão sistemática e meta-análise dos efeitos da suplementação de arginina e da glutamina na cicatrização de feridas.	A suplementação com arginina e glutamina podem influenciar positivamente a cicatrização de feridas, além de melhorar os parâmetros relacionados a cura e a mortalidade. Entretanto a suplementação de glutamina não teve efeitos significativos nos linfócitos T.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A glutamina no organismo humano se mostra como uma importante aliada do sistema imunológico, das células da mucosa intestinal e da síntese do antioxidante mais importante do organismo, a glutathione. Diante dessa relação, esperava-se encontrar resultados mais assertivos ao associar a sua suplementação a terapias oncológicas, especialmente de neoplasias gastrointestinais.

No entanto, os trabalhos expostos demonstraram controvérsias de resultados e não possibilitaram uma conclusão mais concisa que afirme a eficácia da suplementação de glutamina em tratamento de câncer do trato gastrointestinal e, dessa forma, faz-se necessário a realização de mais estudos controlados e duplo-cegos que visem avaliar a utilização de glutamina em tratamento oncológico e que abordem dose padrão para que o resultado seja mais fidedigno - visto que nos estudos aqui abordados as doses variaram de 7,5g/dia a 30g/dia - e, assim, permita alcançar um consenso em relação a eficácia do suplemento em terapias. Também, mostra-se necessária a abordagem dos compostos da imunonutrição de forma avulsa para a análise dos reais efeitos de cada um no metabolismo dos pacientes.

Tendo em vista que a adequação do estado nutricional do indivíduo portador desse tipo de doença é de muita relevância para a sua sobrevivência, recomenda-se que o mesmo obtenha um acompanhamento nutricional individualizado desde o diagnóstico do tumor. O profissional

nutricionista possui um papel fundamental para garantir uma distribuição de nutrientes de acordo com as necessidades energéticas de cada indivíduo, visando prevenir a desnutrição e minimizar os sinais e sintomas que geralmente surgem durante o tratamento proposto, o que demonstra que, nesse caso, uma alimentação equilibrada e adequada apresenta efeitos mais promissores quando comparada com estratégias nutricionais que envolvam a suplementação de glutamina, dado que os resultados ainda são controversos. No fim, o principal objetivo é promover melhor bem-estar e saúde ao paciente oncológico.

REFERÊNCIAS

- ABRAHÃO, S. A.; MACHADO, E. C. **Suplementação de Glutamina no Tratamento de Pacientes com Câncer**: uma revisão bibliográfica. **Revista EVS**. Goiás, v. 41, ed. 2, jun 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.18224/est.v41i2.3379>.
- ALTMAN, B. J.; STINE, Z. E.; DANG, C. V. From Krebs to Clinic: Glutamine Metabolism to Cancer Therapy. **Nature Review Cancer**, v. 16, n. 10, p. 619–634, jun, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.71>.
- ANDERSON, P. M.; LALLA, R. V. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. **Nutrients**, v. 12, n. 6: 1675, jun, 2020. DOI: 10.3390/nu12061675.
- ARENDS, J. *et al.* ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. **Elsevier**, Edimburgo, v. 36, n. 5, p. 1187 – 1196, 23 jun. 2017. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.017.
- BRASIL, Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer. **BRASPEN**. v. 34, p. 2-32, 2019. Disponível em: https://f9fcfefb-80c1-466a-835e-5c8f59fe2014.filesusr.com/ugd/a8daef_19da407c192146e085edf67dc0f85106.pdf. Acesso em: 15 nov. 2021.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **ABC do Câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ed. 2: 59-67, Rio de Janeiro: INCA, 2012. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc_do_cancer_2ed.pdf. Acesso em: 20 out. 2021.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Caderno de Atenção Primária**: Rastreamento. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília, 2010. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf. Acesso em: 15 out 2021.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. v. 2. ed. 2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/consenso-nutricao-oncologica-vol-ii-2-ed-2016.pdf>. Acesso em: 20 set. 2021.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Estimativa | 2020**: Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 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: 20 set. 2021.
- CHAIDEZ, B. *et al.* Effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery. **Nutrición Hospitalaria**. v. 36(1): 5-12, mar, 2019. DOI: 10.20960/nh.1816.

CHITAPANARUX, I. *et al.* **Arginine, glutamine, and fish oil supplementation in cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy: A randomized control study.** Elsevier, p. 1, 10, 23 mai. de 2019. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2019.05.005.

GALE, R. P. Diagnóstico de câncer. **Manual MSD**, 2018. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/vis%C3%A3o-geral-sobre-c%C3%A2ncer/diagn%C3%B3stico-de-c%C3%A2ncer>. Acesso em: 13 out. 2021.

GUIMARÃES, T. A.; SILVA, L. C.; SALES, A. L. **Dietas imunomoduladoras em pacientes com câncer do trato gastrointestinal: Revisão integrativa.** Revista de atenção à saúde. v. 19, 2 out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.13037/ras.vol19n69.7608>.

KANG, K. *et al.* **Effect of Glutamine Enriched Nutrition Support on Surgical Patients with Gastrointestinal Tumor: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.** Chinese Medical Journal. v. 128, ed. 2, jan, 2015. DOI: 10.4103/0366-6999.149219.

KLEK, S. *et al.* **Enriched enteral nutrition may improve short-term survival in stage IV gastric cancer patients: A randomized, controlled trial.** Journal Nutrition. v. 36: 46-53, abr, 2017. DOI: 10.1016/j.nut.2016.03.016.

KOZJEK, N. R. *et al.* Influence of enteral glutamine on inflammatory and hormonal response in patients with rectal cancer during preoperative radiochemotherapy. **European Journal of Clinical Nutrition.** 71(5):671-673, Mar, 2017. DOI: 10.1038/ejcn.2017.11.

LI, K. *et al.* **Effect of Enteral Immunonutrition on Immune, Inflammatory Markers and Nutritional Status in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: A Randomized Double-Blinded Controlled Trial.** Journal of investigative surgery. v. 0: 1-10, Mar, 2019. DOI: 10.1080/08941939.2019.1569736.

LÓPEZ, E. *et al.* **The Effect of Amino Acids on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis on Arginine and Glutamine.** Nutrients, 13(8): 2498, jul, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082498>.

LOPEZ-VAQUERO, D. *et al.* Double-blind randomized study of oral glutamine on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis and dermatitis in head and neck cancer. **Molecular and clinical oncology.** vol. 6,6: 931-936. Jun, 2017. DOI: 10.3892/mco.2017.1238.

MA, C. *et al.* **Combination of arginine, glutamine, and omega-3 fatty acid supplements for perioperative enteral nutrition in surgical patients with gastric adenocarcinoma or gastrointestinal stromal tumor (GIST): A prospective, randomized, double-blind study.** Journal of postgraduate medicine. v. 64,3: 155-163. jul, 2018. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_693_17.

MARTIN, R.C.G *et al.* Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE). **Journal of Cancer Surgery.** v. 43(4):772-779, abr, 2017. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.01.002.

MARTUCCI, R.; REIS, P.; RODRIGUES, V. Câncer. *In*: CUPPARI, L. **Nutrição clínica no adulto**. 4. ed. Barueri: Manole, 2019. p. 296 – 324.

MENG, C. *et al.* Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. **Genomics Proteomics Bioinformatics**. 16(1):33-49, fev, 2018. DOI: 10.1016/j.gpb.2017.06.002.

MIRANDA, M.; SOUZA, D. **Glutamina na Prevenção e Tratamento da Mucosite em Pacientes Adultos Oncológicos**: Uma Revisão Sistemática da Literatura. *Revista brasileira de Cancerologia*. v. 61, n. 3, p. 277,285. 21 set. 2015. DOI: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2015v61n3.521>.

SOBED. Dia Mundial do Câncer: alerta para toda a população. SOBED. 2020. Disponível em: <https://www.sobed.org.br/sobedcomunicacao/noticias/single/nid/dia-mundial-do-cancer-alerta-para-toda-a-populacao/>. Acesso em: 11 de abr. de 2021.

SONG, G. *et al.* **Immunonutrition Support for Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Malignancy**: Preoperative, Postoperative, or Perioperative? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine journal*. v. 94(29):e1225, jul, 2015. DOI: 10.1097/MD.0000000000001225.

SOUSA, F. *et al.* **Imunonutrição em pacientes oncológicos**: revisão integrativa. *Research, Society and Development*. v. 9 (2), jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i2.2004>.

SUMPAWERAVONG, S. *et al.* Randomized study of antiinflammatory and immune modulatory effects of enteral Immunonutrition during concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. **Nutrition and Cancer**. v. 66(1): 1-5, jan. 2014. DOI: 10.1080/01635581.2014.847473.

TANAKA, Y. *et al.* **Elemental diet plus glutamine for the prevention of mucositis in esophageal cancer patients receiving chemotherapy**: a feasibility study. *Support care Cancer*. v. 24(2):933-941, fev, 2016. DOI: 10.1007/s00520-015-2864-9.

THOMSEN, M.; VITETTA, L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy - and Radiotherapy - Induced Mucositis. **Integrative Cancer Therapies**. v. 17(4): 1027–1047, jul, 2018. DOI: 10.1177/1534735418794885.

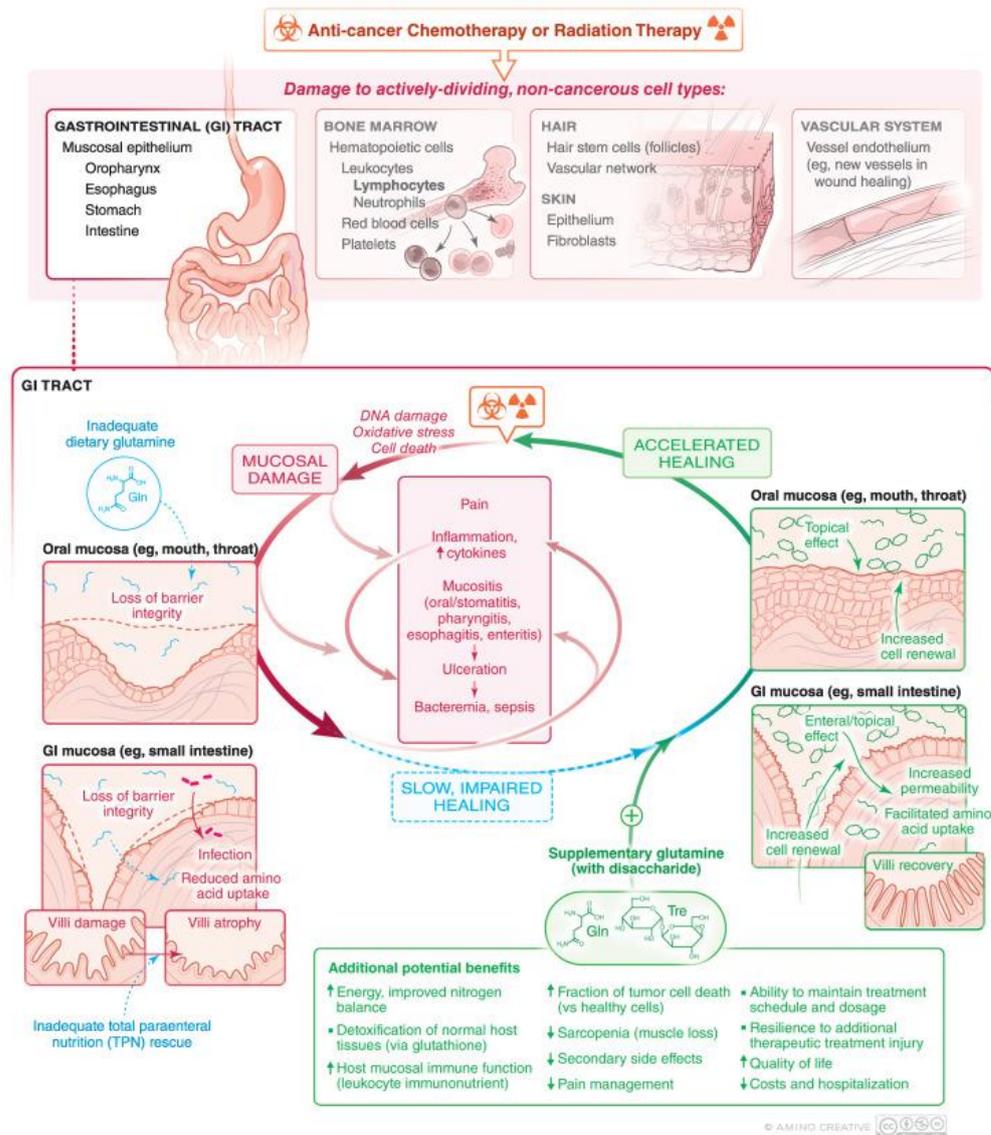
VIDAL-CASARIEGO, A. *et al.* **Effects of oral glutamine during abdominal radiotherapy on chronic radiation enteritis**: a randomized controlled trial. *Journal Nutrition*. v. 31(1):200-4, jan, 2015. DOI: 10.1016/j.nut.2014.08.003.

VIDAL-CASARIEGO, A. *et al.* Tissue effects of glutamine in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. **Nutrición Hospitalaria**. v. 31(4): 1689-1692, jan, 2015. DOI: 10.3305/nh.2015.31.4.8521.

YILDIZ, S. Y. *et al.* **The effect of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery for cancer**: a prospective study. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 46: 393-400, fev. 2016. DOI: 10.3906/sag-1411-1.

ANEXOS

Anexo 1



Physical damage and amino acid malnutrition can both contribute to slow healing and worse mucosal injury from cancer chemotherapy and/or radiation. Dietary glutamine may ameliorate some of these side effects of cancer therapy. **ANDERSON, Peter M. 2020.**