



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA NO TRATAMENTO DE
CÂNCER HEMATOLÓGICO: UMA REVISÃO NARRATIVA

Residente: Carolina Menezes De Gregori

Orientadora: Profa. Dra. Francilene Gracieli Kunradi Vieira

Florianópolis – SC

2024

Carolina Menezes De Gregori

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA NO TRATAMENTO DE
CÂNCER HEMATOLÓGICO: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Residência submetido ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a conclusão da Residência Multiprofissional em Nutrição.

Orientadora: Prof.^a, Dra. Francilene Gracieli Kunradi Vieira

Florianópolis, SC

2024

Ficha catalográfica para trabalhos acadêmicos

De Gregori, Carolina Menezes

Efeito da suplementação de glutamina no tratamento de câncer hematológico: uma revisão narrativa / Carolina Menezes De Gregori ; orientador, Francilene Gracieli Kunradi Vieira, 2024.

56 p.

Monografia (especialização) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Curso de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Glutamina. 3. Suplementação oral. 4. Câncer hematológico. 5. Mucosite. I. Vieira, Francilene Gracieli Kunradi . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Residência Integrada Multiprofissional em Saúde. III. Título.

Carolina Menezes De Gregori

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA NO TRATAMENTO DE
CÂNCER HEMATOLÓGICO: UMA REVISÃO NARRATIVA**

O presente trabalho de conclusão de residência foi avaliado e aprovado, em 02 de dezembro de 2024, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Yara Maria Franco Moreno, Dr.^a
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Viviane Rodrigues Gonçalves da Silva Dingee, Msc.
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Certificamos que esta é a versão original e final do Trabalho de Conclusão de Residência, que foi julgado e qualificado para obtenção do título de Nutricionista Especialista em Alta complexidade em Saúde pelo Programa de Residência Integrada Multiprofissional.

Prof.^a Beatriz Garcia Mendes Borba, Dr.^a
Coordenação do Programa de Residência

Prof.^a Dra. Francilene Gracieli Kunradi Vieira
Orientadora

Florianópolis – SC
2024

*Dedico primeiramente a Deus, aos meus pais,
Valdomiro A. De Gregori e Cacilda M. De Gregori,
ao meu noivo, Emanuel A. Freitas e Paiva,
à minha irmã, Isabel M. De Gregori,
e à minha prima, Juliana De Gregori.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me conceder força, sabedoria e a oportunidade de concluir a residência multiprofissional em alta complexidade, guiando-me em cada etapa desta jornada. Aos meus pais, Valdomiro e Cacilda, pelo amor, suporte incondicional e dedicação à minha educação. Obrigada por sempre acreditarem em mim e por me inspirarem a buscar meus sonhos. Ao meu noivo, Emanuel, pela paciência, amor e apoio inestimáveis durante esses anos. À minha irmã, Isabel, pelo carinho, apoio e companheirismo, que tornaram os momentos difíceis muito mais leves. À minha prima Juliana, pela amizade e incentivo, que me motivaram a seguir em frente com confiança e perseverança em momentos essenciais dessa caminhada.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a. Francilene, pela orientação, carinho, paciência e confiança ao longo deste processo. Foi uma honra aprender com você. À banca avaliadora, Prof.^a Dr.^a. Yara e Msc. Viviane, pela disponibilidade, contribuições e considerações enriquecedoras que fortaleceram este trabalho.

Por fim, agradeço aos amigos que estiveram ao meu lado durante a residência, tornando essa caminhada mais leve e significativa. Levo cada um de vocês no coração e espero que nossa amizade permaneça ao longo da vida.

RESUMO

A glutamina, um aminoácido não essencial, desempenha um papel crucial no metabolismo celular, na função imunológica e na saúde da mucosa intestinal. Em condições de estresse metabólico, como as enfrentadas por indivíduos com câncer hematológico, a demanda por glutamina aumenta consideravelmente. A deficiência desse aminoácido pode levar a complicações significativas, como fraqueza muscular, comprometimento do sistema imunológico e distúrbios gastrointestinais, especialmente em indivíduos submetidos a tratamentos agressivos como quimioterapia e radioterapia. Dessa forma, a suplementação de glutamina tem mostrado potencial para atenuar os efeitos adversos associados a essas terapias, particularmente em relação à mucosite oral e intestinal, contribuindo para uma melhor tolerância ao tratamento e qualidade de vida. No entanto, a literatura ainda apresenta resultados contraditórios quanto à eficácia da glutamina, ressaltando a necessidade de mais estudos clínicos controlados para elucidar seu papel e determinar as dosagens ideais. Além dos efeitos clínicos, o metabolismo da glutamina em células tumorais tem se tornado um foco crescente de interesse. As células cancerígenas frequentemente alteram suas vias metabólicas para aumentar a captação e utilização da glutamina, utilizando-a como fonte de energia e para a síntese de nucleotídeos e aminoácidos, o que favorece a proliferação tumoral e a resistência ao tratamento. Estratégias terapêuticas que visam inibir o metabolismo da glutamina estão emergindo como abordagens promissoras no tratamento do câncer, embora desafios clínicos ainda persistam. Portanto, é essencial que a pesquisa sobre a suplementação de glutamina e seu impacto nas doenças onco-hematológicas continue a ser aprofundada, visando não apenas validar os achados existentes, mas também explorar as interações complexas entre a glutamina, o metabolismo tumoral e a resposta imune, a fim de otimizar estratégias terapêuticas e melhorar os desfechos clínicos desses pacientes.

Palavras-chave: Suplementação Nutricional; Glutamina; Onco-hematologia; Efeitos Clínicos; Manejo nutricional.

ABSTRACT

Glutamine, a non-essential amino acid, plays a crucial role in cell metabolism, immune function and the health of the intestinal mucosa. In conditions of metabolic stress, such as those faced by individuals with hematological cancer, the demand for glutamine increases considerably. A deficiency of this amino acid can lead to significant complications such as muscle weakness, impairment of the immune system and gastrointestinal disorders, especially in individuals undergoing aggressive treatments such as chemotherapy and radiotherapy. Thus, glutamine supplementation has shown potential to mitigate the adverse effects associated with these therapies, particularly in relation to oral and intestinal mucositis, contributing to better treatment tolerance and quality of life. However, the literature still shows contradictory results regarding the efficacy of glutamine, highlighting the need for more controlled clinical studies to elucidate its role and determine the ideal dosages. In addition to clinical effects, glutamine metabolism in tumor cells has become a growing focus of interest. Cancer cells often alter their metabolic pathways to increase glutamine uptake and utilization, using it as an energy source and for the synthesis of nucleotides and amino acids, which favors tumor proliferation and resistance to treatment. Therapeutic strategies aimed at inhibiting glutamine metabolism are emerging as promising approaches to cancer treatment, although clinical challenges remain. Therefore, it is essential that research into glutamine supplementation and its impact on onco-hematological diseases continues to be deepened, aiming not only to validate existing findings, but also to explore the complex interactions between glutamine, tumor metabolism and the immune response, in order to optimize therapeutic strategies and improve the clinical outcomes of these patients.

Keywords: Nutritional Supplementation; Glutamine; Oncohematology; Clinical Effects; Nutritional Management.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Mapa global apresentando o ranking mundial de mortes por câncer em idades abaixo de 70 anos até 2021. Os números de países representados em cada grupo de classificação estão incluídos na legenda..... 19
- Figura 2** - Distribuição espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes, estimadas para o ano de 2023, segundo Unidade da Federação (leucemias)..... 20
- Figura 3** - Total de óbitos por leucemia por regiões brasileiras, entre os anos de 2018 e 2023. 21
- Figura 4** - Efeitos colaterais da quimioterapia..... 26
- Figura 5** - Efeitos da glutamina no tratamento onco-hematológico..... 32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição do número óbitos por leucemia no Brasil, segundo faixa etária, entre os anos de 2018 e 2023.....	21
---	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVO	16
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
3.1 DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS	17
3.2 LEUCEMIA: ESTIMATIVAS E ASPECTOS GERAIS	18
3.3 EFEITO COLATERAIS DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO EM PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS.....	23
3.4 A IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO EM PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS	27
3.5 METABOLISMO DA GLUTAMINA	28
3.6 PAPEL DA GLUTAMINA NO TRATAMENTO ONCO-HEMATOLÓGICO	31
4. METODOLOGIA	34
4.1 TIPO DE ESTUDO	34
4.2 CRITÉRIOS PARA PESQUISA CIENTÍFICA	34
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	35
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
5.1 IMPORTÂNCIA DA GLUTAMINA	36
5.2 EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO GLUTAMINA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICA	37

5.3 O PAPEL DO METABOLISMO DA GLUTAMINA NO CRESCIMENTO TUMORAL E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS.....	39
5.4 GLUTAMINA NO MANEJO ONCOLÓGICO: EVIDÊNCIAS, DESAFIOS E CONTROVÉRSIAS.....	43
6. CONCLUSÕES	47
7. REFERÊNCIAS	48

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, representando um grande problema de saúde pública devido à sua crescente incidência e mortalidade. Cerca de 19,3 milhões de novos casos foram registrados em 2020 (SUNG et al., 2021). Dentre os diferentes tipos de câncer, as neoplasias hematológicas, que incluem leucemias, linfomas e mielomas, caracterizam-se por comprometerem o sangue, a medula óssea e os tecidos linfáticos. Essas doenças são marcadas pela proliferação descontrolada de células malignas no sistema hematopoiético e linfático, e estão associadas a altos níveis de toxicidade (PAES et al., 2022). O manejo terapêutico dessas doenças geralmente requer intervenções intensivas, como quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea (AKBARALI et al., 2022).

Embora eficazes, essas terapias acarretam uma série de efeitos adversos, como imunossupressão, mucosite intestinal e perda de massa muscular, que impactam negativamente na qualidade de vida, na adesão ao tratamento, além de dificultar a recuperação dos pacientes (ALBANO et al., 2021). A quimioterapia, em particular, pode provocar inflamações severas, como a mucosite, resultando em ulcerações dolorosas nas membranas mucosas e comprometendo o trato gastrointestinal, o que causa inflamação e danos à barreira intestinal (MURANAKA et al., 2024). Outros efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, fadiga e perda de apetite, que afetam o bem-estar e a recuperação dos pacientes (CHEN et al., 2022).

Nesse sentido, a suplementação com glutamina, um aminoácido não essencial, tem sido sugerida como uma intervenção para atenuar esses sintomas, proteger a mucosa intestinal, melhorar a absorção de nutrientes e reduzir o risco de infecções oportunistas (PENG et al., 2021). No que diz respeito ao papel da glutamina na preservação da integridade da barreira intestinal, verifica-se sua capacidade de reduzir a permeabilidade e, conseqüentemente, minimizar o risco de translocação bacteriana, o que é particularmente importante em pacientes imunocomprometidos (MURANAKA et al., 2024).

Além disso, a glutamina desempenha um papel vital na saúde do sistema imunológico e na modulação da resposta inflamatória (PEIXOTO et al., 2015). Durante o tratamento oncológico, especialmente em regimes de quimioterapia, os níveis de glutamina podem ser drasticamente reduzidos, contribuindo para o desenvolvimento de mucosite e outros efeitos gastrointestinais adversos (PENG et al., 2021).

A mucosite, caracterizada pela inflamação e ulceração das membranas mucosas, não apenas causa dor e desconforto, mas também pode levar à interrupção do tratamento e ao aumento do risco de infecções, sendo que o uso da glutamina como suplemento durante o tratamento oncológico pode ter efeitos positivos em atenuar esses eventos adversos e melhorar a qualidade de vida do indivíduo (ANDERSON; LALLA, 2020). Além disso, o seu uso pode ser eficaz na redução da severidade da mucosite induzida por quimioterapia, promovendo a reparação celular e a regeneração da mucosa (GARCÍA-GOZALBO; CABAÑAS-ALITE, 2021). Essa ação é atribuída à capacidade da glutamina de servir como um combustível preferencial para as células epiteliais intestinais, estimulando a proliferação celular e a síntese de proteínas, além de modular a resposta imune ao promover a função das células T e a produção de citocinas anti-inflamatórias (ANDERSON; LALLA, 2020).

Considerando o crescente reconhecimento da importância da nutrição no tratamento oncológico, esta revisão narrativa se propõe a reunir as evidências disponíveis sobre o uso da suplementação de glutamina em pacientes onco-hematológicos, uma vez que a mesma tem se destacado por seus potenciais benefícios na mitigação de efeitos adversos da quimioterapia, como a mucosite. No entanto, existem controvérsias e lacunas no conhecimento sobre a eficácia e a segurança da suplementação de glutamina, o que torna sua análise ainda mais relevante.

Este estudo examina tanto os efeitos benéficos documentados da glutamina na redução dos efeitos colaterais associados ao tratamento quanto as discordâncias observadas na literatura, que incluem variações na resposta entre diferentes pacientes e tipos de câncer. A investigação desses aspectos não apenas visa informar práticas terapêuticas mais eficazes, mas também contribuir para a

formulação de estratégias de manejo que possam melhorar a qualidade de vida dos indivíduos em tratamento onco-hematológico.

2. OBJETIVO

Elaborar uma revisão narrativa para reunir evidências científicas disponíveis sobre o efeito do uso da suplementação de glutamina em indivíduos adultos e idosos com câncer hematológico.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS

As doenças onco-hematológicas são neoplasias malignas que acometem o sangue, a medula óssea e o sistema linfático. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o câncer como um conjunto de doenças caracterizadas pela proliferação anormal de células, que ultrapassam os limites teciduais normais, podendo invadir áreas adjacentes ou se espalhar para órgãos distantes por meio da metástase, principal causa de mortalidade relacionada ao câncer (ARBER et al., 2016). Embora cada tipo de câncer possua particularidades, eles compartilham características comuns, como origem genética, proliferação descontrolada, resistência à apoptose (morte celular programada) e potencial de invasão e disseminação para outros tecidos (GARCÍA-GOZALBO; CABAÑAS-ALITE, 2021).

No contexto das doenças onco-hematológicas, existem mais de 12 tipos de leucemia, sendo que os quatro primários são leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC) (INCA, 2022). Destacam-se a Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) e a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), formas agressivas de leucemia, que se originam na medula óssea e impactam a produção de glóbulos brancos, caracterizadas pela proliferação descontrolada de células hematopoiéticas imaturas (AUNG et al., 2021; TEBBI, 2021).

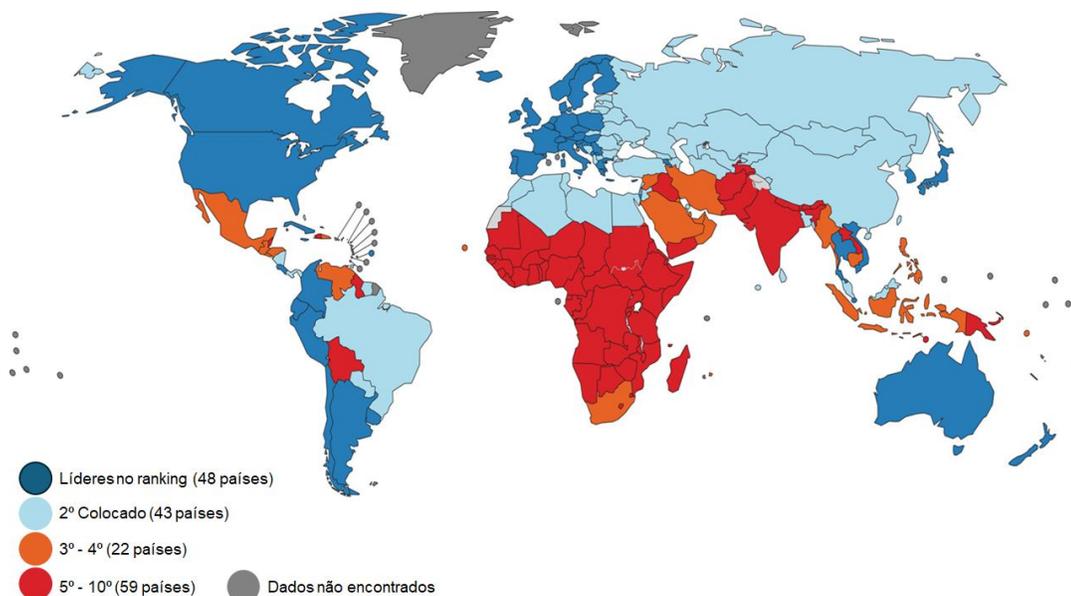
Além delas, incluem-se os linfomas, como o Linfoma de Hodgkin e o Linfoma não-Hodgkin, que afetam os linfócitos e podem comprometer o sistema linfático e a imunidade (SHAILESH MANE, 2024). O Mieloma Múltiplo, por sua vez, é uma neoplasia que se origina nas células plasmáticas da medula óssea, afetando a produção de anticorpos essenciais para a defesa do organismo (COWAN et al., 2022). Todas essas doenças onco-hematológicas comprometem diretamente a função imunológica e a produção celular sanguínea, resultando em consequências graves para a saúde dos pacientes (ABBOTT; USTOYEV, 2019).

As leucemias representam um dos grupos mais prevalentes dentro das doenças onco-hematológicas, afetando um número significativo de pessoas em todo o mundo. A LLA e a LMA estão entre os tipos mais comuns de leucemias, que, apesar de suas diferenças, compartilham características clínicas e patológicas que comprometem gravemente a função imunológica e a saúde geral dos pacientes (DONG et al., 2020). O diagnóstico precoce e a intervenção adequada são fundamentais, uma vez que a leucemia pode evoluir rapidamente, exigindo tratamentos intensivos e multidisciplinares para melhorar as taxas de sobrevivência e a qualidade de vida dos indivíduos afetados (GREAVES, 2016).

3.2 LEUCEMIA: ESTIMATIVAS E ASPECTOS GERAIS

A leucemia é um câncer que tem origem na medula óssea, onde células hematopoiéticas imaturas proliferam de forma anormal e entram na corrente sanguínea (OWENS et al., 2013). Esta neoplasia maligna é uma das mais prevalentes no mundo, sendo que em 2018 ocupou a 15ª posição entre os cânceres mais diagnosticados e foi a 11ª principal causa de mortalidade por câncer, com maior prevalência e mortalidade em países desenvolvidos (TEBBI, 2021). Em 2020, registraram-se aproximadamente 475 mil novos casos globalmente, correspondendo a 2,5% de todos os cânceres, com maior incidência na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e Europa Ocidental (FERLAY et al., 2020). A Figura 1 apresenta um mapa global do ranking mundial de óbitos causados por câncer em idades abaixo dos 70 anos.

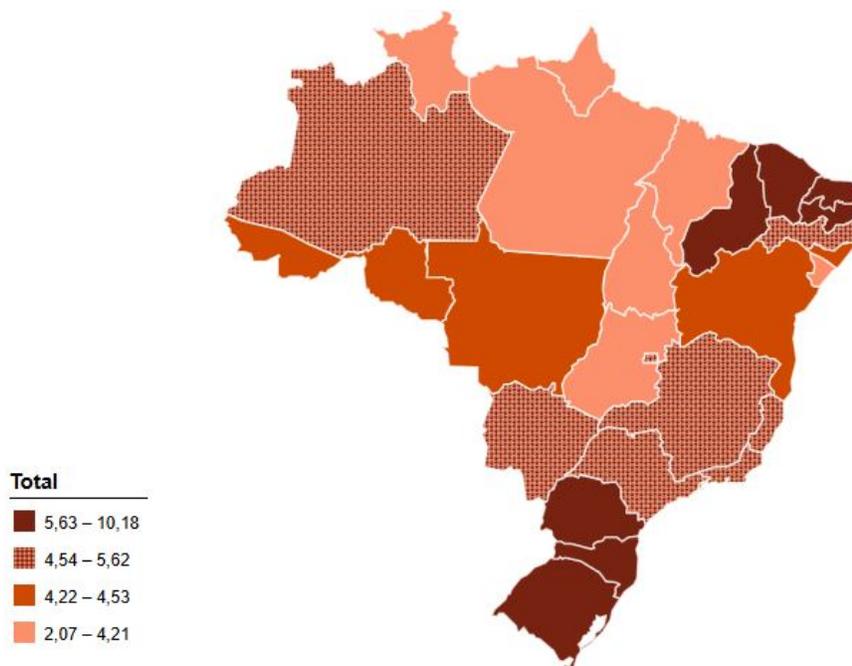
Figura 1 - Mapa global apresentando o ranking mundial de mortes por câncer em idades abaixo de 70 anos até 2021. Os números de países representados em cada grupo de classificação estão incluídos na legenda.



Fonte: Do autor.

No Brasil, foram registrados 6.738 óbitos por leucemia em 2020, com uma taxa de 3,18 por 100 mil habitantes, sendo 3.703 mortes em homens (3,58 por 100 mil) e 3.035 em mulheres (2,80 por 100 mil) (INCA, 2022). Já para o triênio de 2023 a 2025, estima-se o diagnóstico de 11.540 novos casos anuais de leucemia, correspondendo a um risco de 5,33 por 100 mil habitantes, sendo 6.250 casos esperados em homens (5,90 por 100 mil) e 5.290 em mulheres (4,78 por 100 mil). Considerando apenas os tumores malignos, exceto os de pele não melanoma, a leucemia ocupa a décima posição entre os tipos de câncer mais frequentes (INCA, 2023). A Figura 2 apresenta as taxas brutas de incidência de leucemia para cada 100 mil habitantes estimadas em 2023 por regiões brasileiras.

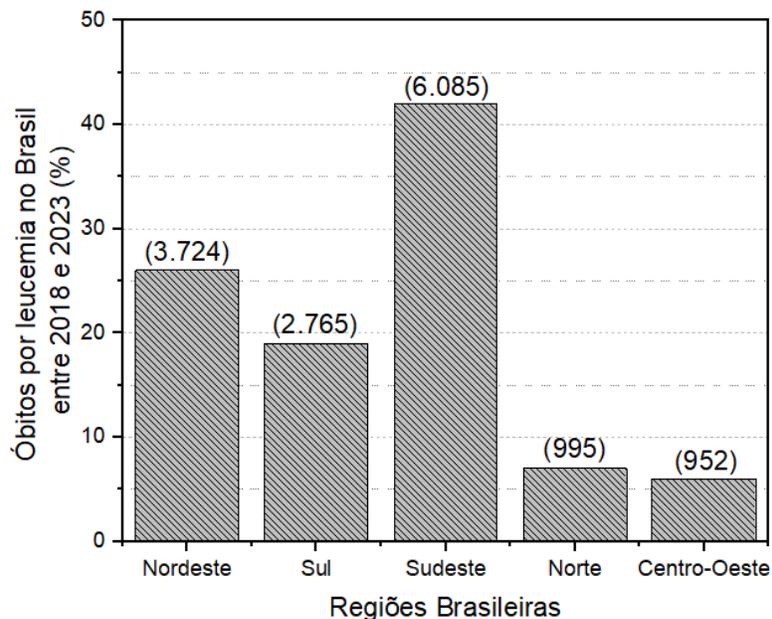
Figura 2 - Distribuição espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes, estimadas para o ano de 2023, segundo Unidade da Federação (leucemias).



Fonte: Adaptado INCA (2022)

A distribuição dos casos de leucemia é influenciada por fatores como localização geográfica, sexo, idade, exposição a substâncias tóxicas e estilo de vida. Entre 2018 e 2023, foram registrados no Brasil 14.521 óbitos por leucemia. A região Sudeste liderou em número de mortes (6.085), seguida pelo Nordeste (3.724), Sul (2.765), Norte (995) e Centro-Oeste (952) (CRUZ et al., 2024), conforme ilustrado na Figura 3. Em relação a distribuição de óbitos conforme a faixa etária, a Tabela 1 demonstra que a prevalência de óbitos por leucemias em geral aumenta com o aumento da idade.

Figura 3 - Total de óbitos por leucemia por regiões brasileiras, entre os anos de 2018 e 2023.



Fonte: Adaptado de Cruz et al. (2024) e DataSUS.gov (Acesso em 23 de setembro de 2024).

Tabela 1 - Distribuição do número óbitos por leucemia no Brasil, segundo faixa etária, entre os anos de 2018 e 2023.

Faixa Etária	<i>n</i>	%
Menor que 1 ano	102	0,09
1 a 4 anos	533	0,01
5 a 9 anos	606	0,035
10 a 14 anos	612	0,10
15 a 19 anos	680	0,38
20 a 29 anos	1238	3,15
30 a 39 anos	1116	8,73
40 a 49 anos	1375	13,31
50 a 59 anos	1903	17,47
60 a 69 anos	2675	19,59
70 a 79 anos	2334	19,35
80 anos ou mais	1347	17,74

Legenda: *n* – Frequência absoluta; % - Frequência relativa percentual

Fonte: Adaptado de Cruz et al. (2024) e DataSUS.gov (Acesso em 23 de setembro de 2024).

Os tipos de leucemia apresentam variações conforme a idade: a LLA é mais comum em crianças, enquanto a LMA é predominante em adultos (DU et al., 2022; TEBBI, 2021). Além disso, outros fatores de risco incluem tabagismo (LMA e LMC), tratamentos prévios com radioterapia ou quimioterapia (LMA e LLA), histórico familiar (LMA e LLC), síndromes genéticas (Down, anemia de Fanconi, Li-Fraumeni) e infecções por HTLV-1 ou EBV (LLA) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2022; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2019).

Responsável pela produção de células-tronco, a medula óssea desempenha um papel essencial na formação de células sanguíneas, como glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Os glóbulos brancos, que incluem granulócitos (eosinófilos, basófilos e neutrófilos), os monócitos (que se transformam em macrófagos) e os linfócitos (células B e T) (ZHANG et al., 2018). Dessa forma, as células-tronco se especializam em duas linhagens celulares principais: linfoblastos e mieloblastos. Os linfoblastos se desenvolvem em linfócitos, enquanto os mieloblastos se diferenciam em glóbulos vermelhos, glóbulos brancos não linfóides ou plaquetas. As células cancerígenas originadas dessas linhagens mielóides ou linfóides são chamadas de células leucêmicas (OWENS et al., 2013).

A leucemia é classificada de acordo com seu início e progressão, sendo a forma aguda caracterizada por um início e progressão rápidos, e crônica, que se desenvolve de forma mais lenta (IRWIN; RIVERA-DEL VALLE; CHANDRA, 2013). Adicionalmente, a leucemia é subdividida com base no tipo de leucócitos afetados, abrangendo tanto células linfóides (linfocíticas ou linfoblásticas) quanto mielóides (mielóides) (OWENS et al., 2013).

O diagnóstico de leucemia envolve um exame físico para avaliar o aumento dos gânglios linfáticos, fígado ou baço e um hemograma completo, que é usado para avaliar o número de células sanguíneas (leucócitos, hemácias e plaquetas) (ZHOU et al., 2021). Na leucemia, há uma produção aumentada de células blásticas imaturas, que não são capazes de amadurecer em células funcionais (WEEDA; MESTRUM; LEERS, 2022). A superprodução de uma linhagem celular na medula óssea leva a um aumento do número de células blásticas, eliminando a produção de outras células

sanguíneas normais, como hemácias e plaquetas, muitas vezes fazendo com que o paciente fique anêmico e trombocitopênico. Para confirmar a presença de células leucêmicas na medula óssea, é realizado um aspirado ou biópsia da medula óssea (THAKUR et al., 2023). Outros testes são geralmente realizados para determinar o tipo específico de leucemia presente por meio da avaliação de anormalidades cromossômicas (citogenética) e punção lombar para avaliar a presença de células leucêmicas no líquido cefalorraquidiano (HAQUE et al., 2024).

Existem várias opções de tratamento disponíveis para a leucemia com base na idade do indivíduo, tipo de leucemia e localização das células leucêmicas. As principais opções de tratamento envolvem quimioterapia usando uma combinação de medicamentos, radioterapia (raios de alta energia usados para destruir células cancerígenas), terapia biológica (medicamentos para aumentar a defesa do próprio corpo contra o câncer) e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) (RADADIYA et al., 2020). Este último permite que altas doses de quimioterapia, radioterapia ou ambas sejam usadas. A terapia de alta dose destrói células normais e leucêmicas. Uma vez que a quimioterapia de alta dose é concluída, células-tronco normais são administradas como substituição para as células sanguíneas destruídas pelo tratamento. As células-tronco são adquiridas por doação própria paciente (autóloga), membro da família ou doador não relacionado compatível (alogenico) ou gêmeo idêntico (singênico) (ALGHAZZAWI et al., 2024).

3.3 EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO EM PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS

O tratamento das neoplasias onco-hematológicas geralmente envolve protocolos agressivos de quimioterapia e, em alguns casos, radioterapia, que atuam diretamente sobre o DNA para eliminar células tumorais. No entanto, esses tratamentos podem causar danos ao DNA de tecidos saudáveis, resultando em toxicidades diversas, como nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, cardiotoxicidade e ototoxicidade (WANG et al., 2021).

A nefrotoxicidade refere-se ao dano renal causado pela exposição a substâncias tóxicas, resultando em comprometimento da função renal (NICOLAYSEN, 2020). Da mesma forma, a hepatotoxicidade envolve a lesão hepática provocada por agentes tóxicos, afetando a capacidade funcional do fígado (GRIGORIAN; O'BRIEN, 2014). A neurotoxicidade se caracteriza pelo dano ao sistema nervoso, causado por substâncias tóxicas que prejudicam as células nervosas e suas funções (WAS et al., 2022). A cardiotoxicidade é a disfunção cardíaca induzida por toxinas, que afetam diretamente a integridade e o desempenho do coração (MUDD; KHALID; GUDDATI, 2021). Por fim, a ototoxicidade corresponde à lesão do sistema auditivo, especialmente do nervo auditivo, levando à perda de audição ou desequilíbrio (GUTHRIE; SPANKOVICH, 2023).

Considerando a quimioterapia, amplamente empregada no tratamento de doenças onco-hematológicas, observa-se que ela está associada a uma gama de efeitos colaterais decorrentes de sua ação citotóxica. A destruição de células cancerígenas e de células saudáveis, particularmente aquela de crescimento rápido, como as da medula óssea, contribui para diversas complicações. A imunossupressão, uma das consequências mais relevantes, aumenta a vulnerabilidade do paciente a infecções graves (SHARMA; JASROTIA; KUMAR, 2024). Essa condição resulta na diminuição das células do sistema imunológico, levando a episódios de febre, calafrios e outros sinais clínicos que demandam monitoramento e intervenção imediata (NURGALI, JAGOE & ABALO, 2018). Pacientes imunossuprimidos enfrentam um risco elevado de hospitalizações, com infecções figurando entre as principais causas de complicações graves e mortalidade nesse grupo. Além disso, anemia induzida pela quimioterapia, resultante da redução na produção de glóbulos vermelhos, provoca sintomas como fadiga intensa, fraqueza e palidez, dificultando ainda mais o enfrentamento dos efeitos colaterais do tratamento (RAZZAGHDOUST; MOFID; PEYGHAMBARLOU, 2020).

Outro efeito colateral frequentemente relatado é a fadiga debilitante, uma sensação de exaustão que não é aliviada pelo descanso e que impacta negativamente a capacidade do paciente de realizar atividades cotidianas. Essa fadiga pode ser acompanhada de apatia e distúrbios emocionais,

como ansiedade e depressão, exacerbados pelo estresse físico e psicológico da doença e do tratamento (MA et al., 2020). As alterações gastrointestinais, como náuseas, êmese, diarreia e constipação, também são comuns durante a quimioterapia, afetando a nutrição e a qualidade de vida dos pacientes (NURGALI; JAGOE; ABALO, 2018). A perda de apetite e as alterações no paladar agravam a ingestão inadequada de nutrientes, o que pode resultar em desnutrição e piora do estado clínico. Em muitos casos, a desnutrição requer intervenções como terapia nutricional específica, destacando a importância de cuidados nutricionais adequados durante o tratamento (ALBANO et al., 2021; MA et al., 2022).

Além disso, a neuropatia periférica induzida por quimioterapia é uma complicação que pode ocorrer em 30-40% dos pacientes tratados com agentes quimioterápicos neurotóxicos (STAFF et al., 2017). Essa condição se manifesta por dor, formigamento e fraqueza nas extremidades, resultando em comprometimento da mobilidade e da funcionalidade. A neuropatia periférica pode persistir mesmo após o término do tratamento, gerando morbidade a longo prazo e afetando a independência dos pacientes. Os diversos efeitos colaterais da quimioterapia podem ser observados na Figura 4.

Figura 4 - Efeitos colaterais da quimioterapia.

Fonte: Adaptado de Katta et al. (2023).

Dentre os efeitos adversos mais debilitantes, destaca-se a mucosite, que consiste em inflamação e ulcerações dolorosas das mucosas, especialmente na boca (oral) e no trato gastrointestinal (SONIS, 2022). Esse quadro é frequente em tratamentos com altas doses de agentes citostáticos (quimioterápicos), podendo prejudicar significativamente a alimentação devido a dor intensa e dificuldade para engolir (MARIA SCIUCA et al., 2024), resultando em perda de peso e elevado risco de desnutrição (BEIRER, 2021). Em muitos casos, essa condição leva à necessidade de nutrição parenteral parcial ou total (BROWN; GUPTA, 2020). Além disso, a mucosite aumenta o risco de infecções, já que as lesões nas mucosas orais podem servir como porta de entrada para microrganismos, exigindo intervenções médicas adicionais. A presença de mucosite também pode interferir na continuidade do tratamento oncológico, uma vez que os pacientes podem necessitar de

interrupções no protocolo terapêutico devido à gravidade das lesões, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes, impactando diretamente a recuperação e aumentando a mortalidade (GARCÍA-GOZALBO; CABAÑAS-ALITE, 2021; SONIS, 2022).

Diante do exposto, é fundamental considerar estratégias de prevenção e tratamento da mucosite no cuidado integral de pacientes onco-hematológicos, minimizando complicações e promovendo a adesão ao tratamento (BROWN; GUPTA, 2020). O controle dos efeitos colaterais, com enfoque em abordagens individualizadas que combinem suporte psicológico, terapia nutricional e cuidados contínuos, é essencial para garantir o bem-estar geral e a continuidade do tratamento (BROWN; GUPTA, 2020).

3.4 A IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO EM PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS

A nutrição desempenha um papel fundamental no suporte ao tratamento oncológico e na manutenção da saúde dos pacientes com câncer hematológico. Uma ingestão nutricional adequada é essencial para o suporte imunológico, a manutenção da massa muscular e a recuperação dos tecidos, que são frequentemente comprometidos por tratamentos intensivos como quimioterapia e radioterapia (SCHMIDT et al., 2022). A nutrição adequada ajuda a minimizar os efeitos adversos dos tratamentos, reduz a incidência de complicações, como a mucosite oral (MO) e a infecção, e melhora a tolerância ao tratamento (MALIHI et al., 2013). Nutrientes específicos, como proteínas, vitaminas e minerais, são cruciais para a reparação celular, a função imunológica e a produção de glóbulos vermelhos e brancos (PEDRETTI et al., 2023). Além disso, uma dieta balanceada pode auxiliar na manutenção do peso corporal e na preservação da força física, aspectos essenciais para a qualidade de vida dos pacientes e para a eficácia dos tratamentos (LIGIBEL et al., 2022).

Furci e colaboradores (2023), em sua revisão narrativa, propõem que a microbiota intestinal, a dieta e fatores genéticos e ambientais interagem complexamente no desenvolvimento e progressão

da leucemia, e que a modulação da microbiota intestinal e uma dieta saudável podem ser estratégias importantes para a prevenção e tratamento da doença. Porém, mais pesquisas são necessárias para confirmar essas associações e desenvolver estratégias terapêuticas eficazes (FURCI et al., 2023).

A desnutrição é um problema prevalente em pacientes onco-hematológicos, e pode ter um impacto significativo no prognóstico e na resposta ao tratamento (PEDRETTI et al., 2023). A perda de peso, a diminuição da massa muscular e a deficiência de micronutrientes são frequentemente observadas devido à combinação de efeitos colaterais do tratamento, como náuseas, êmese, alterações no paladar e apetite, além do aumento das necessidades metabólicas associadas ao câncer e ao tratamento. A desnutrição pode levar a uma maior suscetibilidade a infecções, redução da capacidade de tolerar terapias agressivas e aumento da frequência de complicações, o que pode resultar em interrupções no tratamento oncológico e em piores resultados clínicos (YALCIN et al., 2019). Pacientes com câncer hematológico desnutridos apresentam uma resposta reduzida ao tratamento, maior tempo de hospitalização e uma qualidade de vida diminuída comparada a pacientes sem desnutrição, enfatizando a importância de estratégias nutricionais proativas e personalizadas para otimizar o suporte nutricional ao tratamento e melhorar os desfechos de saúde desses pacientes (YILMAZ et al., 2020).

3.5 METABOLISMO DA GLUTAMINA

O metabolismo de aminoácidos em doenças hematológicas malignas é um campo de pesquisa promissor, focado em como as células cancerosas utilizam e adaptam esse metabolismo para sustentar seu crescimento e sobrevivência. Essas células frequentemente apresentam alterações que atendem suas crescentes demandas por energia e biossíntese, transformando os aminoácidos em metabólitos intermediários essenciais para várias vias biossintéticas. As terapias de depleção de aminoácidos, que utilizam enzimas heterólogas ou recombinantes, têm se mostrado eficazes, principalmente em células

tumorais, que apresentam maior necessidade desses compostos em comparação às células normais (TABE; LORENZI; KONOPLEVA, 2019).

Entre os aminoácidos estudados, a arginina é crucial, pois muitas células tumorais carecem da enzima arginosuccinato sintetase (ASS1), tornando-as dependentes de fontes externas. Terapias como a arginase e a arginina deiminase (ADI) buscam esgotar essas fontes, inibindo o crescimento tumoral. A asparagina, embora não essencial, é vital para células com baixos níveis da enzima asparagina sintetase (ASNS), levando ao uso da asparaginase para sua degradação e, conseqüentemente, à inibição do crescimento celular (FERNANDES et al., 2017). A cisteína, por sua vez, é fundamental para a síntese de glutathiona, um antioxidante importante, e sua depleção através de terapias como a cisteínase pode aumentar o estresse oxidativo nas células cancerosas (FERNANDES et al., 2017). Com o avanço das pesquisas, novas terapias direcionadas a essas vias metabólicas prometem melhorar os resultados do tratamento, especialmente em pacientes resistentes a abordagens convencionais.

A glutamina é um aminoácido não essencial que desempenha um papel crítico no crescimento e na proliferação de várias células cancerosas, que apresentam uma alta demanda por esse nutriente. Utilizada como fonte de energia, a glutamina também é fundamental para a biossíntese de moléculas essenciais, como aminoácidos e nucleotídeos (CRUZAT et al., 2018). No contexto do câncer, o metabolismo da glutamina muitas vezes é alterado, tornando-a uma fonte crucial de carbono e nitrogênio (ALTMAN; STINE; DANG, 2016).

Nesse contexto, o metabolismo da glutamina exerce um papel fundamental na nutrição celular, especialmente nas células tumorais de leucemia. O carbono proveniente da glutamina é incorporado no ciclo do ácido cítrico (TCA), fornece os blocos necessários para a biossíntese de lipídios e outros metabólitos essenciais ao funcionamento celular. Por sua vez, o nitrogênio derivado dessa via metabólica é crucial para a síntese de aminoácidos e nucleotídeos, que são indispensáveis para o crescimento celular acelerado, específico das células tumorais. Assim, a glutamina não só sustenta a

produção de energia, mas também oferece os componentes necessários para o rápido crescimento e a manutenção das células cancerígenas, o que torna um alvo relevante no desenvolvimento de terapias que visam o metabolismo celular em tumores (HU, 2021).

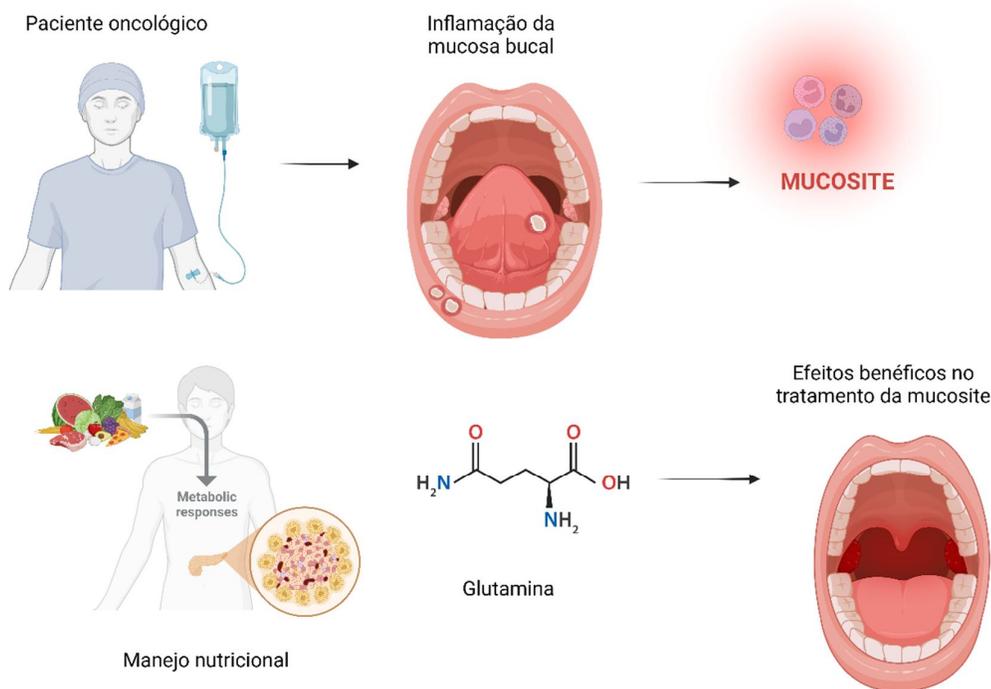
Igualmente importante, a glutamina exerce uma função fundamental para a homeostase redox, pois participa na síntese da glutathiona (GSH), um potente antioxidante que protege as células cancerosas contra o estresse oxidativo (AHN; METALLO, 2015). Esse mecanismo é vital para a sobrevivência de células tumorais em ambientes desfavoráveis. Ademais, a glutamina também regula a autofagia, um processo pelo qual as células degradam seus próprios componentes para sobreviver sob condições de estresse, promovendo a resistência das células tumorais (JIN et al., 2023).

A dependência das células cancerosas pela glutamina torna o metabolismo deste aminoácido um alvo terapêutico promissor (BIANCUR et al., 2017). As células tumorais expressam níveis elevados de transportadores de glutamina, que facilitam sua captação do fluido extracelular. Uma vez dentro da célula, a glutamina é convertida em glutamato pela ação da glutaminase, uma enzima com sua expressão frequentemente elevada em diversos tipos de câncer (ZHANG; PAVLOVA; THOMPSON, 2017). O glutamato, por sua vez, é utilizado no ciclo ACT ou convertido em outros metabólitos essenciais, como alanina e aspartato. Interromper esse processo, através de inibidores do metabolismo da glutamina, como inibidores dos transportadores de glutamina, inibidores da glutaminase, ou inibidores da síntese de GSH, pode aumentar o estresse oxidativo, inibir o crescimento e dificultar a proliferação das células tumorais (BOTT; MAIMOUNI; ZONG, 2019; GRINDE et al., 2019). Embora os inibidores do metabolismo da glutamina sejam promissores, mais pesquisas são necessárias para desenvolver estratégias terapêuticas eficazes e seguras para o tratamento do câncer (JIN et al., 2023)

3.6 PAPEL DA GLUTAMINA NO TRATAMENTO ONCO-HEMATOLÓGICO

Em condições normais, o corpo é capaz de produzir quantidades adequadas de glutamina, contudo, em situações de estresse metabólico, como durante o tratamento oncológicos suas reservas podem ser severamente depletadas (JIN et al., 2023). Pacientes onco-hematológicos, especialmente aqueles submetidos à quimioterapia e radioterapia, frequentemente sofrem com a supressão imunológica e danos ao trato gastrointestinal, o que compromete sua capacidade de recuperação e aumentando o risco de complicações (WIDJAJA et al., 2020). Nesse contexto, a suplementação oral de glutamina tem sido considerada uma abordagem terapêutica para reduzir os efeitos adversos desses tratamentos, ao melhorar a função imunológica e promover a integridade da mucosa intestinal (ANDERSON; LALLA, 2020), conforme ilustrado na Figura 5.

Figura 5 - Efeitos da glutamina no tratamento onco-hematológico.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

No tratamento de pacientes oncológicos, a suplementação de glutamina tem mostrado potencial para mitigar diversos efeitos colaterais relacionados à toxicidade dos tratamentos antineoplásicos (CHEN et al., 2014). A glutamina atua como substrato energético para as células imunológicas, contribuindo para a manutenção da resposta imune, o que é crucial em pacientes imunocomprometidos (KUHNS et al., 2010). Além disso, a glutamina desempenha um papel importante na preservação da integridade do epitélio gastrointestinal, cuja destruição pode resultar em mucosite e outras complicações gastrointestinais que afetam diretamente a qualidade de vida dos pacientes (AKBARALI et al., 2022). A suplementação de glutamina pode reduzir a incidência e a gravidade desses efeitos adversos, melhorando a tolerância ao tratamento e acelerando a recuperação pós-terapia (MURANAKA et al., 2024). No entanto, apesar da suplementação de glutamina proporcionar benefícios potenciais na proteção da mucosa intestinal e no suporte ao sistema

imunológico durante o tratamento quimioterápico, seu uso não é recomendado de maneira habitual devido à evidência limitada e inconclusiva quanto à sua eficácia, especialmente no que diz respeito à recidiva tumoral e outros desfechos críticos. Dessa forma, a decisão sobre a sua utilização deve ser feita de forma individualizada, levando em consideração as necessidades e condições clínicas de cada paciente (ARENDS et al., 2017).

4. METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo quanti-qualitativo, documental e exploratório, conduzido por meio de uma revisão narrativa da literatura científica sobre suplementação de glutamina em pacientes onco-hematológicos submetidos a tratamento. A escolha pela revisão narrativa se deve à sua flexibilidade em abranger diferentes tipos de estudos e permitir uma visão ampla e crítica sobre o tema, sem as restrições metodológicas de uma revisão sistemática. Este método visa descrever e apresentar dados sobre a suplementação oral de glutamina em pacientes onco-hematológicos, com base em estudos encontrados na literatura abrangendo essa temática. A abordagem narrativa permitirá uma análise abrangente das evidências disponíveis, focando em protocolos e *guidelines* sobre suplementação, interações com tratamentos oncológicos e seus impactos clínicos.

4.2 CRITÉRIOS PARA PESQUISA CIENTÍFICA

A busca por artigos foi realizada em bases de dados científicas reconhecidas, como *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science* e *ScienceDirect*. O período de busca abrangeu os últimos cinco anos (2019–2024), visando a utilização dos estudos mais recentes sobre a suplementação de glutamina em pacientes onco-hematológicos, especialmente no contexto de tratamentos com quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave (em inglês e português), combinadas com operadores booleanos (“AND”, “OR”): “nutritional supplementation”, “hematological cancers”, “onco-hematological diseases”, “supplementation”, “*cancer*” e “glutamine”.

Os termos foram selecionados com base na suplementação de glutamina e sua relevância no tratamento de neoplasias hematológicas, conforme discutido na literatura. Filtros foram aplicados

para incluir apenas estudos envolvendo humanos, revisões de literatura, ensaios clínicos, e artigos disponíveis em inglês e português, priorizando aqueles com acesso livre ao público (*open access*).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram definidos para garantir a relevância e qualidade dos estudos analisados. Foram incluídos artigos originais e revisões que discutissem o uso da suplementação de glutamina em pacientes onco-hematológicos, publicados entre 2019 e 2024 e disponíveis integralmente nas bases de dados consultadas, em inglês ou português. A pesquisa focou em estudos que abordaram a suplementação de glutamina no contexto de doenças onco-hematológicas, incluindo leucemias como leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crônica (LLC) e leucemia mieloide crônica (LMC). A faixa etária dos pacientes estudados foi restrita a adultos e idosos.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos estudos que se restringissem a relatos de casos isolados, que envolvessem tipos de câncer diferentes dos onco-hematológicos, ou que tivessem como público-alvo crianças. Publicações como teses, dissertações, monografias, anais de congressos ou conferências, e artigos que não fossem revisados por pares ou que estivessem em línguas diferentes do inglês e português também foram desconsiderados. Este estudo foi realizado na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), com o objetivo de fornecer subsídios sobre a suplementação de glutamina no tratamento de pacientes onco-hematológicos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 IMPORTÂNCIA DA GLUTAMINA

A glutamina, um L-alfa-aminoácido, destaca-se como o aminoácido livre mais abundante na circulação sanguínea humana. Este aminoácido desempenha funções cruciais no organismo, incluindo a biossíntese de proteínas e o fornecimento de energia celular. Embora possa ser sintetizada endogenamente, a glutamina também é obtida por meio da dieta, especialmente em situações que demandam um aumento do metabolismo (ANDERSON; LALLA, 2020).

Considerada um substrato essencial para células em proliferação, a glutamina é particularmente importante para células do trato gastrointestinal, linfócitos, macrófagos, reticulócitos e fibroblastos. Em condições fisiológicas normais, a produção endógena de glutamina é geralmente adequada para satisfazer as necessidades do organismo (PERNA et al., 2019). Contudo, em contextos patológicos e sob estresse catabólico, essa produção pode ser insuficiente para atender à demanda de órgãos e células que dependem desse aminoácido para seu funcionamento ideal, incluindo o intestino, fígado, rins e sistema imunológico (YOO et al., 2020).

A deficiência de glutamina está associada a uma série de problemas de saúde, afetando múltiplos sistemas do organismo. No sistema muscular, a falta de glutamina compromete a função muscular, resultando em fraqueza e fadiga. No contexto imunológico, essa deficiência pode enfraquecer a resposta do sistema imune, aumentando a suscetibilidade a infecções (CRUZAT et al., 2018). Ademais, o déficit de glutamina impacta o trato gastrointestinal, contribuindo para o desenvolvimento de condições como a síndrome do intestino irritável (SII) e a doença inflamatória intestinal (DII). No sistema nervoso central, a escassez de glutamina pode prejudicar funções cognitivas, levando a fadiga mental, dificuldades de concentração e problemas de memória (YOO et al., 2020).

Recentemente, a glutamina tem se destacado como um suplemento promissor no manejo dos efeitos colaterais associados à quimioterapia e radioterapia em pacientes oncológicos, especialmente em sua eficácia na redução da mucosite oral e intestinal (CORREA et al., 2020). A mucosite é uma inflamação dolorosa que afeta as membranas mucosas da boca e do trato gastrointestinal, frequentemente resultante de tratamentos agressivos contra o câncer (MARIA SCIUCA et al., 2024). Além disso, a glutamina demonstrou resultados positivos na melhoria da tolerância dos pacientes ao tratamento oncológico, como quimioterapia e radioterapia (HALAMA; SUHRE, 2022; MURANAKA et al., 2024; YANG et al., 2021). Essa evidência sugere que a suplementação com glutamina pode ser uma ferramenta valiosa para otimizar o tratamento do câncer, melhorando não apenas a resposta clínica, mas também a qualidade de vida dos pacientes (HALAMA; SUHRE, 2022).

5.2 EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO GLUTAMINA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS

A eficácia da suplementação parenteral de glutamina em indivíduos adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) foi investigada por Cho et al. (2019) em um estudo realizado com 91 indivíduos no Hospital Universitário de Seul Bundang, na Coreia do Sul, entre agosto de 2013 e julho de 2017. Os participantes foram divididos em dois grupos: grupo de glutamina, que recebeu nutrição parenteral contendo glutamina, e o grupo sem glutamina, que recebeu nutrição parenteral sem glutamina. A dose de glutamina administrada no grupo de glutamina foi de 20 g de L-alanyl-L-glutamina (13,46 g de L-glutamina) por frasco de 100 mL. A duração da suplementação de glutamina foi de $7,6 \pm 1,4$ dias, e o tempo total de intervenção, que inclui a nutrição parenteral total, foi de $14,6 \pm 9,9$ dias para o grupo de glutamina. É importante ressaltar que o artigo não especifica se as doses foram individualizadas para cada paciente.

Cho et al. (2020) relataram que o grupo que recebeu glutamina apresentou uma menor incidência de infecções clinicamente documentadas e uma redução na mortalidade em 100 dias em

comparação com o grupo sem glutamina. No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação à mudança de peso, duração da mucosite, neutropenia ou desenvolvimento da doença do enxerto versus hospedeiro aguda (DEVH). Embora a mucosite tenha sido avaliada, o estudo não se concentrou especificamente em analisar a eficácia da glutamina nesse desfecho. A duração média da mucosite foi de $13,3 \pm 9,5$ dias no grupo com glutamina e $10,8 \pm 7,6$ dias no grupo sem glutamina, entretanto, a análise multivariada não encontrou associação significativa entre a administração de glutamina e a duração da mucosite, indicando que a glutamina não teve impacto relevante nesse aspecto.

Apesar dos resultados positivos relacionados à infecção e mortalidade, Cho et al. (2019) enfatizam que não há evidências suficientes para apoiar o uso de glutamina na melhoria de outros desfechos clínicos, como a mucosite. No entanto, sugerem a realização de pesquisas adicionais para avaliar o impacto da suplementação de glutamina em fases posteriores como a duração da mucosite e a incidência de doença do exercício contra hospedeiro (GVHD), além de determinar o tempo ideal de suplementação. Os autores recomendam que estudos futuros incluam períodos mais prolongados de suplementação para permitir uma análise mais abrangente dos efeitos da glutamina em pacientes submetidos ao TCTH.

Recentemente, uma revisão narrativa da literatura investigou a suplementação tanto oral quanto parenteral da glutamina para a prevenção e tratamento da MO em indivíduos adultos e pediátricos com câncer, incluindo pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) que receberam quimioterapia com altas doses de metotrexato. As doses diárias de glutamina variaram entre os estudos, sendo que a maioria utilizou 400 mg por kg de peso corporal. Os resultados encontrados foram mistos: enquanto alguns estudos indicaram que a glutamina reduziu a incidência e a gravidade da MO, outros não observaram efeitos significativos (GARCÍA-GOZALBO; CABAÑAS-ALITE, 2021). Segundo García-Gozalbo e Cabañas-Alite (2021), os possíveis benefícios da suplementação

oral com glutamina incluem a redução da incidência e gravidade da MO, a diminuição da sua duração, uma menor necessidade de cuidados de suporte, além da melhora na qualidade de vida dos pacientes.

5.3 O PAPEL DO METABOLISMO DA GLUTAMINA NO CRESCIMENTO TUMORAL E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

A glutamina desempenha um papel essencial no metabolismo celular, atuando como fonte de carbono e nitrogênio para a biossíntese de macromoléculas, o metabolismo energético e a manutenção da homeostase redox em células malignas. Ni e colaboradores (2023) revisaram o metabolismo da glutamina em células cancerígenas, destacando processos como captação, transporte e vias metabólicas específicas. A revisão enfatiza a importância de transportadores de glutamina como ASCT2, LAT1 e XCT, além de enzimas-chave, como glutaminase (GLS), glutamato desidrogenase (GDH) e glutamina sintetase (GS), que regulam a utilização da glutamina no contexto tumoral.

Os autores também analisaram como os oncogenes, incluindo BRAF, KRAS, MYC e PIK3CA, intensificam a dependência de glutamina em diferentes tipos de câncer, tornando este aminoácido vital para a sobrevivência e proliferação celular. Estratégias terapêuticas discutidas incluem o uso de inibidores de transportadores de glutamina, enzimas metabólicas e antimetabólitos, além de agentes que reduzem a disponibilidade de glutamina no organismo. A revisão conclui que a inibição do metabolismo da glutamina, especialmente em combinação com outras terapias, apresenta potencial como abordagem eficaz no tratamento do câncer. No entanto, os autores ressaltam a necessidade de estudos adicionais para compreender melhor o papel desse metabolismo no diagnóstico e terapia oncológica, visando o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Nesse contexto, em sua revisão narrativa, Yang e colaboradores (2021) abordaram a reprogramação metabólica como uma característica central das células tumorais, destacando sua alta captação de glicose e glutamina para sustentar demandas bioenergéticas e biossintéticas elevadas. Dessa forma, o metabolismo da glutamina é apontado como um alvo terapêutico promissor, uma vez

que este aminoácido é essencial para a biossíntese, bioenergética e homeostase redox das células tumorais. No entanto, a heterogeneidade metabólica dos tumores e sua flexibilidade adaptativa representam desafios significativos para terapias direcionadas.

Para enfrentar esses obstáculos, o estudo sugere estratégias como a estratificação de pacientes e o uso de combinações terapêuticas para otimizar os inibidores do metabolismo da glutamina. Além disso, explora os mecanismos de resistência tumoral, como a ativação de vias metabólicas alternativas, e os impactos heterogêneos dessa abordagem na resposta imune. Em síntese, embora a inibição do metabolismo da glutamina tenha potencial terapêutico, sua eficácia depende de abordagens personalizadas e integradas para superar a complexidade metabólica e imunológica dos tumores. A leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T), um câncer agressivo originado da transformação maligna de progenitores de células T, apresenta super expressão significativa da quinase WEE1, reguladora do checkpoint G2-M do ciclo celular. Estudos recentes demonstraram que a inibição farmacológica de WEE1 induz uma ampla reprogramação metabólica, resultando em maior dependência da glutamina para o metabolismo celular, fundamental para a biossíntese, geração de energia e manutenção da homeostase redox nas células cancerosas (HU et al., 2021).

De acordo com Juncheng Hu e colaboradores (2021), a combinação de inibidores de WEE1 com inibidores da glutamina sintetase (GLS1) mostrou efeito sinérgico, promovendo elevada letalidade em linhagens celulares de LLA-T e eficácia em modelos de xenotransplantes derivados de pacientes. Essa abordagem terapêutica associa a inibição de quinases do ciclo celular com a modulação do metabolismo da glutamina, oferecendo uma estratégia promissora para o tratamento dessa neoplasia. O estudo combinou experimentos *in vitro*, que elucidaram os mecanismos moleculares envolvidos, com experimentos *in vivo*, que validaram os resultados em modelos animais, conferindo robustez às evidências apresentadas. Essas descobertas destacam o papel do WEE1 na LLA-T e sugerem novas direções terapêuticas baseadas na integração de vias metabólicas e reguladoras do ciclo celular.

Similarmente, Zexin Wang e colaboradores (2024) apresentaram uma revisão sistemática recente que abordou o papel crucial do metabolismo da glutamina na leucemia, propondo a glutaminase e o ASCT2 como alvos terapêuticos promissores e enfatizando a necessidade dessas abordagens terapêuticas, destacando o papel central do metabolismo da glutamina no crescimento e proliferação de células leucêmicas. Nesse contexto, a glutaminase (GLS), responsável pela conversão da glutamina em glutamato, e o transportador de glutamina ASCT2 despontam como alvos terapêuticos promissores, com estudos demonstrando que sua inibição reduz a proliferação celular e induz apoptose em células leucêmicas.

O artigo enfatiza também a complexidade do metabolismo da glutamina, sugerindo que abordagens terapêuticas multi-alvo são mais eficazes do que estratégias focadas em uma única via metabólica. Reconhecendo as limitações dos estudos existentes, com amostras pequenas e metodologias heterogêneas, a revisão ressalta a importância de investigações adicionais para esclarecer o papel da glutamina em diferentes subtipos de leucemia. Assim, o estudo contribui significativamente para a compreensão do metabolismo da glutamina e suas implicações no tratamento da leucemia, apontando caminhos para terapias mais eficazes e personalizadas (WANG, 2024).

Gregory e colaboradores (2019) exploraram a inibição do metabolismo da glutamina em conjunto com medicamentos que alteram o estado redox mitocondrial como uma estratégia terapêutica para leucemia. Eles descobriram que o uso do inibidor da glutaminase CB-839 reduz significativamente a produção de glutatona, antioxidante em diferentes tipos de leucemia mieloide aguda (LMA), resultando no acúmulo de espécies reativas de oxigênio mitocondriais (mitoROS) e na morte celular por apoptose. A inibição da glutaminase aumenta a sensibilidade das células de LMA a medicamentos adjuvantes, como o trióxido de arsênio (ATO) e a homoharringtonina (HHT), que, quando combinados com CB-839, intensificam a produção de mitoROS e promovem uma morte celular mais eficaz em linhagens celulares de LMA, amostras de pacientes e modelos murinos. Essas

terapias combinadas também mostraram eficácia na eliminação de células de leucemia linfoblástica aguda (LLA) tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Os autores concluem que direcionar o metabolismo da glutamina, em conjunto com medicamentos que afetam o estado redox mitocondrial, pode ser uma estratégia terapêutica promissora para diversos tipos de leucemia.

No estudo de Xiong e colaboradores (2021), os autores exploraram o papel crucial do metabolismo da glutamina na progressão do linfoma de células T natural killer (NKTCL), um tipo agressivo de linfoma frequentemente associado à infecção pelo vírus Epstein-Barr. O estudo identifica o transportador de glutamina SLC1A1 como um regulador central desse metabolismo alterado da glutamina, demonstrando que sua super expressão aumenta a captação de glutamina, promovendo a proliferação e o crescimento tumoral *in vitro* e *in vivo*. Além disso, destacam a resistência das células tumorais à asparaginase, um fármaco utilizado no tratamento do NKTCL, associado à expressão de SLC1A1.

Curiosamente, o estudo mostra que a asparaginase é capaz de contrapor essa dependência de glutamina, restaurando a imunidade das células T e aumentando a sensibilidade das células tumorais ao tratamento. Além disso, a expressão de SLC1A1 foi correlacionada à redução da atividade das células T citotóxicas e da expressão de PD-L1, um marcador de imunossupressão. Dada a relevância dessas descobertas, o estudo sugere que o SLC1A1 é um alvo terapêutico promissor, tanto por sua influência no metabolismo da glutamina quanto por seu impacto no microambiente imunológico, sendo um preditor independente de melhor sobrevida em pacientes tratados com regimes baseados em asparaginase (XIONG et al., 2021). No entanto, mais estudos são necessários para validar essas conclusões e definir estratégias terapêuticas otimizadas para pacientes com NKTCL.

5.4 GLUTAMINA NO MANEJO ONCOLÓGICO: EVIDÊNCIAS, DESAFIOS E CONTROVÉRSIAS

As investigações científicas sobre a suplementação oral de glutamina no tratamento de doenças onco-hematológicas permanecem limitadas, especialmente ao considerar a literatura mais recente (2019-2024). A maioria dos estudos encontrados sobre o uso da suplementação oral de glutamina durante o tratamento oncológico, analisam a mucosite oral (MO) entre os desfechos primários e são realizados especialmente em indivíduos com câncer de cabeça e pescoço (CCP) (ALSUBAIE et al., 2021; DE SOUSA MELO et al., 2021; HUANG et al., 2019; IBRAHIM et al., 2024; TSUJIMOTO et al., 2023). Ademais, existem inconsistências em relação aos reais benefícios da suplementação oral com glutamina sobre este desfecho clínico.

Shuai e colaboradores (2020) em sua meta-análise, investigaram o efeito da glutamina oral no manejo da MO em indivíduos com CCP recebendo radioterapia isolada ou em combinação com quimioterapia. Seis ensaios clínicos randomizados (ECR), envolvendo 441 indivíduos foram incluídos na análise final. Dentre esses estudos, cinco utilizaram uma dose diária de 10g de glutamina e um estudo utilizou 15g de glutamina. A meta-análise revelou que a glutamina oral não reduziu significativamente a incidência de MO (razão de risco [RR] = 0,98, intervalo de confiança [IC] de 95% = 0,94–1,02), nem aliviou o desenvolvimento de mucosite moderada ou grave (OM moderada a grave: RR = 0,81, IC de 95% = 0,59–1,12; OM grave: RR = 0,45, IC de 95% = 0,13–1,52). No entanto, o estudo sugere que a glutamina oral pode ter o potencial de reduzir o uso de opioides (RR = 0,84, IC de 95% = 0,71–0,99). A questão relacionada ao potencial da glutamina oral em atrasar o início da MO permanece incerta, devido aos resultados conflitantes de tempo entre as análises quantitativas (diferença média [DM] = 4,11 dias, IC de 95% = 3,49–4,73) e qualitativas.

Conforme apontado por Shuai e colaboradores (2020), a suplementação oral de glutamina parece não oferecer benefícios clínicos significativos para prevenir ou diminuir a incidência e a

gravidade da mucosite causada por radiação em pacientes com CCP. Além disso, ainda é incerto que a mesma é eficaz em retardar o início da MO. Embora possa haver algum potencial para aliviar a dor oral, os resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que o tamanho do efeito observado, tanto para o atraso no início da mucosite quanto para a redução do uso de opioides, foi marginal. O estudo ressalta a necessidade de mais ECR com metodologias mais rigorosas e em maior escala para aprimorar a qualidade das evidências (SHUAI et al., 2020).

A revisão sistemática com meta-análise conduzida por Alsubaie et al. (2021) apresentaram resultados contrários ao citado anteriormente. Foram avaliados os efeitos da suplementação oral de glutamina na prevenção e tratamento da MO induzida por radioterapia em indivíduos com CCP. Os achados revelaram que, embora a glutamina não tenha reduzido significativamente a incidência ou o tempo de início da MO em qualquer grau, ela demonstrou benefícios importantes na redução da gravidade da MO. Pacientes que receberam glutamina apresentaram uma menor incidência de mucosite grave e uma redução na pontuação média máxima de severidade, (RR = 0,39, IC de 95% [0,17, 0,91], p = 0,03). Além disso, a glutamina mostrou-se eficaz em relação ao grupo de controle na redução do uso de opioides analgésicos (RR = 0,69, 95% CI [0,48, 0,99], p = 0,04); na diminuição da necessidade de alimentação por sonda nasogástrica (RR = 0,44, 95% CI [0,21, 0,93], p = 0,03); e na redução de interrupções do tratamento radioterápico (RR = 0,33, 95% CI [0,19, 0,58], p < 0,001). Esses resultados sugerem que a suplementação de glutamina pode melhorar a qualidade de vida dos indivíduos ao mitigar os sintomas da mucosite e reduzir a necessidade de intervenções clínicas adicionais durante a radioterapia (ALSUBAIE et al., 2021).

A literatura sobre o uso da glutamina no tratamento da MO em indivíduos com câncer apresenta controvérsias e limitações. Os resultados dos estudos são contraditórios, com alguns mostrando benefícios e outros não (DE MENÊSES et al., 2020). A eficácia da glutamina pode variar conforme o tipo de câncer, o estágio da doença e fatores individuais dos indivíduos (MURANAKA

et al., 2024). A maioria das pesquisas possui amostras pequenas e específicas, destacando a necessidade de estudos maiores e mais diversificados. Além disso, a variação nas doses e esquemas de administração dificulta a comparação dos resultados. Embora a glutamina tenha potencial no manejo da MO, sua eficácia ainda precisa ser confirmada em investigações futuras, que devem considerar diferentes fatores e a interação com outros tratamentos (ANDERSON; LALLA, 2020). A glutamina pode ser útil em determinados casos, mas não deve ser vista como uma solução universal (YANG et al., 2021).

De forma similar, o estudo de meta-análise de Tang et al. (2021) avaliou os efeitos da suplementação com glutamina no tratamento da MO em pacientes com diversos tipos de câncer que receberam quimioterapia e/ou radioterapia, reunindo dados de 15 ECR com um total de 988 participantes. Embora a glutamina não tenha reduzido a incidência total de MO (razão de risco, RR: 0,94), os resultados mostraram uma redução significativa na gravidade da mucosite (diferença média padronizada, SMD: 0,73) e na incidência de casos graves de MO (RR: 0,41). Além disso, a suplementação com glutamina demonstrou benefícios na redução da necessidade de analgésicos opioides (RR: 0,84), no uso de sondas de alimentação (RR: 0,46), na hospitalização (RR: 0,39) e na interrupção do tratamento causada pela MO (RR: 0,49). Em indivíduos submetidos a quimioterapia e radioterapia combinadas (CRT), a glutamina apresentou um efeito protetor significativo contra a MO, embora não tenha reduzido a incidência de mucosite grave nesses indivíduos.

Entre os estudos incluídos na pesquisa de Tang e colaboradores (2021), um em particular focou em indivíduos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) tratados com altas doses de metotrexato, administrando 400 mg/kg/dia de glutamina por via oral 24 horas antes da quimioterapia e continuando por 14 dias, enquanto o grupo controle recebia solução salina normal. Neste estudo, a glutamina não reduziu a incidência total de MO, mas reduziu de forma significativa a incidência de mucosite grave (RR: 0,21, IC 95%: 0,06-0,81, $p = 0,02$). Esses achados sugerem que, embora a

glutamina não previna completamente o aparecimento da MO, ela pode ser eficaz na mitigação de sua gravidade e nas complicações associadas, como a necessidade de intervenções médicas adicionais.

Os efeitos da glutamina no contexto oncológico revelam uma dualidade complexa, manifestando-se tanto de forma benéfica quanto prejudicial, dependendo do ambiente celular e da fase da doença, conforme discutido por Wang e colaboradores (2023). Este aminoácido é crucial para o crescimento e a sobrevivência de diversas células tumorais, especialmente em condições de alta demanda metabólica. A interrupção do metabolismo da glutamina pode ser uma estratégia terapêutica eficaz para inibir o crescimento tumoral e, em determinadas situações, induzir a morte celular programada (apoptose) em células neoplásicas (Wang et al., 2023).

Entretanto, a glutamina também exerce um papel protetor significativo, contribuindo para a defesa celular contra o estresse oxidativo e a regulação da função imunológica. A suplementação dietética de glutamina está associada ao aumento dos níveis de glutatona (GSH), um antioxidante intracelular essencial, que pode proteger células normais durante tratamentos oncológicos e facilitar a desintoxicação hepática (WANG et al., 2023). Assim, embora a glutamina se apresente como um alvo terapêutico promissor, sua aplicação no tratamento do câncer é um tema controverso, com estudos apresentando resultados divergentes. Enquanto algumas pesquisas sugerem que a glutamina pode ser benéfica na prevenção e alívio da MO, além de reduzir a necessidade de opioides em pacientes submetidos a radioterapia, outros estudos não demonstram uma redução significativa na incidência ou gravidade da mucosite.

Portanto, é imprescindível que mais investigações sejam realizadas para elucidar completamente o papel terapêutico da glutamina e os potenciais riscos associados ao seu uso.

6. CONCLUSÕES

Com base na análise dos efeitos da glutamina no tratamento de doenças onco-hematológicas, conclui-se que este aminoácido pode desempenhar um papel fundamental na saúde de pacientes oncológicos, especialmente na mitigação de efeitos adversos relacionados a tratamentos como quimioterapia e radioterapia. A suplementação de glutamina mostrou-se vantajosa na redução da MO e intestinal, além de favorecer uma melhor tolerância aos regimes terapêuticos, o que, por sua vez, pode levar a uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes.

Entretanto, as evidências sobre sua eficácia são ainda controversas e heterogêneas, com estudos que apresentam resultados variados, especialmente em relação à sua capacidade de prevenir e tratar a mucosite em diferentes tipos de câncer. Embora alguns ensaios clínicos indiquem benefícios significativos, outros não conseguem demonstrar resultados consistentes. Isso sugere a necessidade de uma avaliação mais aprofundada das doses, modalidades de administração e perfis de pacientes que podem se beneficiar da suplementação.

Além disso, a interação da glutamina com o metabolismo tumoral e seu papel na regulação de processos bioquímicos em células cancerosas apontam para a possibilidade de novas abordagens terapêuticas que combinam a inibição do metabolismo da glutamina com outros tratamentos. Portanto, é fundamental que futuras pesquisas se concentrem na padronização de protocolos de suplementação e na exploração do potencial terapêutico da glutamina, garantindo um melhor entendimento de seu papel no tratamento oncológico e na promoção do bem-estar dos pacientes. A continuidade de estudos rigorosos é essencial para esclarecer as controvérsias atuais e estabelecer diretrizes baseadas em evidências para o uso de glutamina na prática clínica oncológica.

7. REFERÊNCIAS

ABBOTT, M.; USTOYEV, Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 35, n. 5, p. 150923, out. 2019.

ABREU, Gabriella Morais; DE SOUSA, Sarah Campos; GOMES, Eriston Vieira. Leucemia Linfóide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa/Lymphoid and Myeloid Leukemia: A brief narrative review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 8, p. 80666-80681, 2021.

AHN, C. S.; METALLO, C. M. Mitochondria as biosynthetic factories for cancer proliferation. **Cancer & Metabolism**, v. 3, n. 1, p. 1, 25 dez. 2015.

AKBARALI, H. I. et al. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities. In: [s.l: s.n.]. p. 131–166.

ALBANO, D. et al. Imaging side effects and complications of chemotherapy and radiation therapy: a pictorial review from head to toe. **Insights into Imaging**, v. 12, n. 1, p. 76, 10 dez. 2021.

ALGHAZZAWI, D. et al. A comprehensive study for selecting optimal treatment modalities for blood cancer in a Fermatean fuzzy dynamic environment. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 1896, 22 jan. 2024.

ALSUBAIE, H. M. et al. Glutamine for prevention and alleviation of radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck squamous cell cancer: Systematic review and meta-analysis of controlled trials. **Head & Neck**, v. 43, n. 10, p. 3199–3213, 9 out. 2021.

ALTMAN, B. J.; STINE, Z. E.; DANG, C. V. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 16, n. 10, p. 619–634, 29 out. 2016.

ANDERSON, P. M.; LALLA, R. V. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1675, 4 jun. 2020.

ARBER, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of

myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391–2405, 19 maio 2016.

ARENDS, J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 11–48, 2017.

AUNG, M. M. K. et al. Insights into the molecular profiles of adult and paediatric acute myeloid leukaemia. **Molecular Oncology**, v. 15, n. 9, p. 2253–2272, 11 set. 2021.

BEIRER, A. Malnutrition and cancer, diagnosis and treatment. **memo - Magazine of European Medical Oncology**, v. 14, n. 2, p. 168–173, 1 jun. 2021.

BIANCUR, D. E. et al. Compensatory metabolic networks in pancreatic cancers upon perturbation of glutamine metabolism. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 15965, 3 jul. 2017.

BOTT, A.; MAIMOUNI, S.; ZONG, W.-X. The Pleiotropic Effects of Glutamine Metabolism in Cancer. **Cancers**, v. 11, n. 6, p. 770, 4 jun. 2019.

BROWN, T. J.; GUPTA, A. Management of Cancer Therapy–Associated Oral Mucositis. **JCO Oncology Practice**, v. 16, n. 3, p. 103–109, mar. 2020.

CHEN, Q.-H. et al. The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Critical Care**, v. 18, n. 1, p. R8, 9 jan. 2014.

CHEN, W. et al. Gastrointestinal inflammation plays a critical role in chemotherapy-induced nausea and vomiting. **European Journal of Pharmacology**, v. 936, p. 175379, dez. 2022.

Cho YK, Hong SY, Jeon SJ, Namgung HW, Lee E, Lee E, Bang S. **Efficacy of parenteral glutamine supplementation in adult hematopoietic stem cell transplantation patients**. BR 2019; 54:23-30.

CORREA, M. E. P. et al. Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 5, p. 2449–2456, 14 maio 2020.

COWAN, A. J. et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma. **JAMA**, v. 327, n. 5,

p. 464, 1 fev. 2022.

CRUZ, D. C. DA et al. Perfil epidemiológico dos óbitos por leucemia no Brasil nos anos de 2018 a 2023. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 5, p. e1813545648, 6 maio 2024.

CRUZAT, V. et al. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1564, 23 out. 2018.

DE MENÊSES, A. G. et al. Effects of oral supplementation in the management of oral mucositis in cancer patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 49, n. 2, p. 117–125, 25 fev. 2020.

DE SOUSA MELO, A. et al. Nutritional supplements in the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer: Narrative literary review. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 43, p. 31–38, jun. 2021.

DONG, Y. et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. **Experimental Hematology & Oncology**, v. 9, n. 1, p. 14, 19 dez. 2020.

DU, M. et al. The Global Burden of Leukemia and Its Attributable Factors in 204 Countries and Territories: Findings from the Global Burden of Disease 2019 Study and Projections to 2030. **Journal of Oncology**, v. 2022, p. 1–14, 25 abr. 2022.

FERLAY, J. et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *International Journal of Cancer*, New York, Apr. 2021. DOI 10.1002/ijc.33588.

FERNANDES, H. S. et al. Amino acid deprivation using enzymes as a targeted therapy for cancer and viral infections. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 27, n. 3, p. 283–297, 4 mar. 2017.

FURCI, F. et al. Microbiota, Diet and Acute Leukaemia: Tips and Tricks on Their Possible Connections. **Nutrients**, v. 15, n. 19, p. 4253, 3 out. 2023.

GARCÍA-GOZALBO, B.; CABAÑAS-ALITE, L. A Narrative Review about Nutritional

Management and Prevention of Oral Mucositis in Haematology and Oncology Cancer Patients Undergoing Antineoplastic Treatments. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 4075, 15 nov. 2021.

GREAVES, M. Leukaemia “firsts” in cancer research and treatment. **Nature Reviews Cancer**, v. 16, n. 3, p. 163–172, 25 mar. 2016.

GREGORY, M. A. et al. Targeting glutamine metabolism and redox state for leukemia therapy. *Clinical Cancer Research*, v. 25, n. 13, p. 4079-4090, 1 jul. 2019.

GRIGORIAN, A.; O'BRIEN, C. B. Hepatotoxicity secondary to chemotherapy. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 2, n. 2, p. 95–102, 2014.

GRINDE, M. T. et al. Glutamine to proline conversion is associated with response to glutaminase inhibition in breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 21, n. 1, p. 61, 14 dez. 2019.

GUTHRIE, O. W.; SPANKOVICH, C. Emerging and established therapies for chemotherapy-induced ototoxicity. **Journal of Cancer Survivorship**, v. 17, n. 1, p. 17–26, 13 fev. 2023.

HALAMA, A.; SUHRE, K. Advancing Cancer Treatment by Targeting Glutamine Metabolism—A Roadmap. **Cancers**, v. 14, n. 3, p. 553, 22 jan. 2022.

HAQUE, R. et al. Advancing Early Leukemia Diagnostics: A Comprehensive Study Incorporating Image Processing and Transfer Learning. **BioMedInformatics**, v. 4, n. 2, p. 966–991, 1 abr. 2024.

HU, J. et al. WEE1 inhibition induces glutamine addiction in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, v. 106, n. 7, p. 1816-1827, jul. 2021.

HUANG, C.-J. et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 109, n. 3, p. 606–614, mar. 2019.

IBRAHIM, S. S. et al. Clinical and biochemical assessment of the effect of glutamine in management of radiation induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: Randomized

controlled clinical trial. **Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 125, n. 3, p. 101827, jun. 2024.

IRWIN, M. E.; RIVERA-DEL VALLE, N.; CHANDRA, J. Redox Control of Leukemia: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 18, n. 11, p. 1349–1383, 10 abr. 2013.

JIN, J. et al. Targeting glutamine metabolism as a therapeutic strategy for cancer. **Experimental and Molecular Medicine**, v. 55, n. 4, p. 706–715, 2023.

KATTA, B. et al. The Incidence and Severity of Patient-Reported Side Effects of Chemotherapy in Routine Clinical Care: A Prospective Observational Study. **Cureus**, 29 abr. 2023.

KUHN, K. S. et al. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. **European Journal of Nutrition**, v. 49, n. 4, p. 197–210, 21 jun. 2010.

LIGIBEL, J. A. et al. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 40, n. 22, p. 2491–2507, 1 ago. 2022.

Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer Incidência de Câncer no Brasil ESTIMATIVA 2023.

MA, G.; ZHANG, Z.; LI, P.; ZHANG, Z.; ZENG, M.; LIANG, Z.; LI, D.; WANG, L.; CHEN, Y.; LIANG, Y.; NIU, H. Reprogramming of glutamine metabolism and its impact on immune response in the tumor microenvironment. *Cell Commun Signal*. 2022 Jul 27.

MA, Y. et al. Prevalence and risk factors of cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Nursing Studies**, v. 111, p. 103707, nov. 2020.

MALIHI, Z. et al. Nutritional status and quality of life in patients with acute leukaemia prior to and after induction chemotherapy in three hospitals in a prospective study. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 26, n. s1, p. 123–131, 30 jul. 2013.

MARIA SCIUCA, A. et al. Oral Mucositis in Patients With Chemotherapy Treatment. **Romanian Journal of Oral Rehabilitation**, v. 16, n. 1, 2024.

MUDD, T. W.; KHALID, M.; GUDDATI, A. K. Cardiotoxicity of chemotherapy and targeted agents. **American journal of cancer research**, v. 11, n. 4, p. 1132–1147, 2021.

MURANAKA, H. et al. Glutamine Supplementation as an Anticancer Strategy: A Potential Therapeutic Alternative to the Convention. **Cancers**, v. 16, n. 5, 2024.

NICOLAYSEN, A. Nephrotoxic Chemotherapy Agents: Old and New. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 27, n. 1, p. 38–49, jan. 2020.

Ni R, Li Z, Li L, Peng D, Ming Y, Li L, Liu Y. Rethinking glutamine metabolism and the regulation of glutamine addiction by oncogenes in cancer. **Front Oncology**, mar. 2023,

NURGALI, K.; JAGOE, R. T.; ABALO, R. Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae? **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 22 mar. 2018.

OWENS, J. et al. The Need for Evidence Based Nutritional Guidelines for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Acute and Long-Term Following Treatment. **Nutrients**, v. 5, n. 11, p. 4333–4346, 31 out. 2013.

PAES, R. D. et al. Hematological Diseases. In: **The Golden Guide to Oncologic Pharmacy**. Cham: Springer International Publishing, 2022. p. 73–120.

PEDRETTI, L. et al. Role of Nutrition in Pediatric Patients with Cancer. **Nutrients**, v. 15, n. 3, p. 710, 30 jan. 2023.

PEIXOTO, A. R. B. et al. Efeito Da Glutamina Nos Sintomas Gastrointestinais E No Consumo. **Rev Pesq Saúde**, v. 16, n. 3, p. 159–165, 2015.

PENG, T.-R. et al. Effectiveness of glutamine in the management of oral mucositis in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 8, p.

4885–4892, 17 ago. 2021.

PERNA, S. et al. The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 20, p. 5232, 22 out. 2019.

RADADIYA, A. et al. Improving the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. **Biochemistry**, v. 59, n. 35, p. 3193–3200, 8 set. 2020.

RAZZAGHDOUST, A.; MOFID, B.; PEYGHAMBARLOU, P. Predictors of chemotherapy-induced severe anemia in cancer patients receiving chemotherapy. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 1, p. 155–161, 16 jan. 2020.

SCHMIDT, T. et al. Supportive Care in Oncology—From Physical Activity to Nutrition. **Nutrients**, v. 14, n. 6, p. 1149, 9 mar. 2022.

SHAILESH MANE, A. Non-Hodgkins Lymphoma: A Comprehensive Guide. **Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics**, p. 99–106, 29 maio 2024.

SHARMA, A.; JASROTIA, S.; KUMAR, A. Effects of Chemotherapy on the Immune System: Implications for Cancer Treatment and Patient Outcomes. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 397, n. 5, p. 2551–2566, 31 maio 2024.

SHUAI, T. et al. Oral Glutamine May Have No Clinical Benefits to Prevent Radiation-Induced Oral Mucositis in Adult Patients With Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in Nutrition**, v. 7, 17 abr. 2020.

SONIS, S. T. Precision medicine for risk prediction of oral complications of cancer therapy—The example of oral mucositis in patients receiving radiation therapy for cancers of the head and neck. **Frontiers in Oral Health**, v. 3, 18 ago. 2022.

STAFF, N. P. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. **Annals of Neurology**, v. 81, n. 6, p. 772–781, 5 jun. 2017.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 4 maio 2021.

TABE, Y.; LORENZI, P. L.; KONOPLEVA, M. Amino acid metabolism in hematologic malignancies and the era of targeted therapy. **Blood**, v. 134, n. 13, p. 1014–1023, 26 set. 2019.

TANG, G. et al. Role of Glutamine in the Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Nutrition and Cancer**, v. 74, n. 2, p. 482–495, 7 fev. 2021.

TEBBI, C. K. Etiology of Acute Leukemia: A Review. **Cancers**, v. 13, n. 9, p. 2256, 8 maio 2021.

THAKUR, S. et al. Utility of bone marrow aspiration and trephine biopsy in various haematological malignancies. **International Journal of Research in Medical Sciences**, v. 11, n. 4, p. 1128–1135, 17 mar. 2023.

TSUJIMOTO, T. et al. L-Glutamine and Survival of Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer Receiving Chemoradiotherapy. **Nutrients**, v. 15, n. 19, p. 4117, 23 set. 2023.

WANG, M. et al. Amino acids in hematologic malignancies: Current status and future perspective. **Frontiers in Nutrition**, v. 10, 23 mar. 2023.

WANG, S. et al. Cancer Treatment-Induced Accelerated Aging in Cancer Survivors: Biology and Assessment. **Cancers**, v. 13, n. 3, p. 427, 23 jan. 2021.

WANG, Z.; LIU, M.; YANG, Q. Glutamine and leukemia research: progress and clinical prospects. **Discover Oncology**, v. 15, n. 1, p. 391, 31 ago. 2024.

WAS, H. et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 28 mar. 2022.

WEEDA, V.; MESTRUM, S. G. C.; LEERS, M. P. G. Flow Cytometric Identification of

Hematopoietic and Leukemic Blast Cells for Tailored Clinical Follow-Up of Acute Myeloid Leukemia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 18, p. 10529, 11 set. 2022.

WIDJAJA, N. A. 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**, v. 21, n. 7, p. 2117–2121, 1 jul. 2020.

XIONG, J. et al. SLC1A1 mediated glutamine addiction and contributed to natural killer T-cell lymphoma progression with immunotherapeutic potential. **eBioMedicine**, v. 72, p. 103614, out. 2021.

YALCIN, S. et al. Nutritional Aspect of Cancer Care in Medical Oncology Patients. **Clinical Therapeutics**, v. 41, n. 11, p. 2382–2396, nov. 2019.

YANG, W.-H. et al. Enhancing the Efficacy of Glutamine Metabolism Inhibitors in Cancer Therapy. **Trends in Cancer**, v. 7, n. 8, p. 790–804, ago. 2021.

YILMAZ, M. et al. The effect of malnutrition on mortality in hospitalized patients with hematologic malignancy. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 3, p. 1441–1448, 4 mar. 2020.

YOO, H. C. et al. Glutamine reliance in cell metabolism. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 52, n. 9, p. 1496–1516, 17 set. 2020.

ZHANG, J.; PAVLOVA, N. N.; THOMPSON, C. B. Cancer cell metabolism: the essential role of the nonessential amino acid, glutamine. **The EMBO Journal**, v. 36, n. 10, p. 1302–1315, 15 maio 2017.

ZHANG, Y. et al. Hematopoietic Hierarchy – An Updated Roadmap. **Trends in Cell Biology**, v. 28, n. 12, p. 976–986, dez. 2018.

ZHOU, M. et al. Development and Evaluation of a Leukemia Diagnosis System Using Deep Learning in Real Clinical Scenarios. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, 24 jun. 2021.