



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

O uso da substância imunomoduladora glutamina influencia na população de linfócitos em pacientes com câncer?

Isadora Sande Mathias

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Mathias, Isadora Sande

M431 O uso da substância imunomoduladora glutamina influencia na população de linfócitos em pacientes com câncer?/ Isadora Sande Mathias. Salvador: IS, Mathias, 2013.

viii; 41 fls.

Orientador: Prof. Dr. André Ney Menezes Freire.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Glutamina. 2. Neoplasias. 3. Linfócitos. I. Freire, André Ney Menezes. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 577.112.384



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

O uso da substância imunomoduladora glutamina influencia na população de linfócitos em pacientes com câncer?

Isadora Sande Mathias

Professor orientador: **André Ney Menezes Freire**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

Monografia: *O uso da substância imunomoduladora glutamina influencia na população de linfócitos em pacientes com câncer?*, de **Isadora Sande Mathias**.

Professor orientador: **André Ney Menezes Freire**

COMISSÃO REVISORA:

- **André Ney Menezes Freire** (Presidente), Médico, Professor Adjunto IV do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Nilma Antas Neves**, Médica, Professora Adjunta III do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Ângela Peixoto de Mattos**, Médica, Professora Associada I do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Eder Magalhães Silva Fialho**, Doutorando do Programa de pós Graduação em Patologia Humana e Patologia Experimental da Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA.

Membro suplente

José Tavares Carneiro Neto, Professor Associado IV e Livre Docente do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“A única fonte de aprendizado é a experiência.” (Albert Einstein)

Aos Meus Pais, **Suzane e Luiz**
Fernando, ao Meu Irmão, **Luca** e à
minha querida Avó, **Myriam**, sem o
amor e apoio dos quais eu jamais
caminharia até aqui.

EQUIPE

- **Isadora Sande Mathias**, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: mathias.isadora@outlook.com; e
- **André Ney Menezes Freire**, Professor Orientador. Professor Adjunto e Livre Docente da FMB-UFBA; e Médico do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Recursos próprios do Professor orientador; e2. Recursos próprios da Graduanda. |
|--|

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu prezado Professor orientador, Doutor **André Ney Menezes Freire**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futura médica, bem como pelo apoio técnico e emocional à construção deste trabalho.
- ◆ Ao Doutor **José Tavares-Neto**, Professor do Núcleo de Formação Científica, pela constante disponibilidade e ensinamentos fundamentais ao meu futuro profissional, além de autorizar a apresentação desta monografia à distância. Este é um exemplo de médico humanizado e Professor atencioso que dedica-se avidamente à manutenção dos propósitos científicos desta Universidade.
- ◆ À minha querida colega e amiga, **Natália Duarte Barroso**, pelo apoio em diversos momentos da elaboração desta monografia. Obrigada por acreditar em meus sonhos, algumas vezes até mais que eu.
- ◆ Aos novos e eternos amigos que me auxiliaram de forma fundamental nas últimas etapas da edição e apresentação deste trabalho: **Arthur Carvalho dos Santos** e **Mariana Corinti Son**.

ÍNDICE

1. RESUMO	2
2. INTRODUÇÃO	3
2.1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	3
2.2. JUSTIFICATIVA	9
3. OBJETIVOS	10
4. METODOLOGIA	11
5.1. CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE	11
5.2. FONTES DE INFORMAÇÃO E BUSCA	11
5.2.1. PubMed	11
5.2.2. Cochrane Collaboration	12
5.2.3. Scopus (Elsevier)	12
5.2.4. LILACS	13
5.3. SELEÇÃO DE ESTUDOS	13
5.4. REVISÃO E DISCUSSÃO	13
5. RESULTADOS	14
6. REVISÃO CRÍTICA DOS ARTIGOS SELECIONADOS	15
7. DISCUSSÃO	29
8. CONCLUSÃO E PROPOSTA DE ENSAIO CLÍNICO	35
9. SUMMARY	39
10. REFERÊNCIAS	40

1. RESUMO

Introdução: O câncer é uma importante causa de óbito em todo o mundo, contabilizando 7,6 milhões (cerca de 13% de todos os óbitos), em 2008¹. Diversas pesquisas vêm sendo realizadas com o objetivo de compreender a formação, crescimento e disseminação do câncer, inclusive os mecanismos que possam interferir na sua progressão². Segundo *Hyeyoung Kim*³, a suplementação alimentar com nutrientes, melhorando a função imunológica, traz benefícios a pacientes em estado crítico e cirurgicamente debilitados. Identificar uma possível melhoria das condições dos pacientes com cancer, a partir do uso da glutamina, é a iniciativa ideal para elaborar terapêuticas que promovam melhorias na sua qualidade de vida em diversos aspectos.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed (01/01/2008 a 18/08/2013), Scopus (01/01/2008 a 18/08/2013) e Cochrane Collaboration, com posterior exclusão de artigos baseada em critérios pré-estabelecidos e, na última base, artigos com publicação anterior a 01/01/2008. **Objetivos:** Avaliar se há influência da suplementação com glutamina parenteral na população linfocitária de pacientes com câncer. **Resultados:** A partir dos 66 artigos encontrados nas bases propostas com os filtros definidos, 16 artigos foram recuperados na íntegra para leitura completa. 5 destes artigos tiveram a sua pesquisa ampliada, resultando na seleção de 3 revisões bibliográficas para análise crítica e posterior discussão. Os artigos selecionados ao final foram dos autores: Kuhn et al. 2010⁴; Noé 2009⁵ e Xu et al. 2009⁶. **Discussão:** foi realizada uma discussão integrada dos artigos selecionados, com base em literatura estudada. Foram considerados não só a influência da glutamina parenteral em linfócitos, mas benefícios em outros aspectos e questões de segurança em sua utilização. **Conclusão:** um ensaio clínico randomizado foi proposto e desenhado para concluir com maior acurácia os benefícios da terapêutica parenteral com glutamina.

Palavras-chave: 1. Glutamina; 2. Neoplasias; 3. Linfócitos.

2. INTRODUÇÃO

2.1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

- **Câncer**

Câncer é o termo genérico para um vasto grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. Outros termos utilizados são tumores malignos e neoplasias. Uma característica inerente ao câncer é a rápida produção de células anormais que crescem além dos seus limites usuais, e que podem posteriormente invadir regiões adjacentes do corpo e espalhar-se para outros órgãos – processo denominado metástase. As metástases são a maior causa de morte em pacientes com câncer. O câncer é uma importante causa de óbito em todo o mundo, contabilizando 7,6 milhões (cerca de 13% de todos os óbitos) em 2008. Os principais tipos de câncer são: pulmão, estômago, fígado e colorretal. As mortes por câncer mundialmente estão previstas para continuar crescendo para além de 13,1 milhões em 2030¹.

- **Aspectos clínicos do câncer**

Indivíduos com câncer sofrem perda progressiva de gordura corporal e massa magra corpórea, acompanhada de profunda fraqueza, anorexia e anemia, processo referido como caquexia. A caquexia resulta provavelmente da ação de fatores solúveis tais como as citocinas produzidas pelo tumor e pelo hospedeiro. Suspeita-se de que o TNF produzido por macrófagos em resposta às células tumorais ou pelas próprias células tumorais medeia a caquexia. O TNF em altas concentrações pode mobilizar gorduras dos depósitos teciduais e suprimir o apetite; ambas atividades contribuem para a caquexia. Outras citocinas, como IL-1 e IFN- γ possuem ação sinérgica com o TNF. Atualmente, não há tratamento satisfatório para a caquexia do câncer, que não seja a

remoção do tumor. Foi estimado que um terço dos óbitos por câncer é atribuível à caquexia, em vez de diretamente decorrente do crescimento do tumor por si só. A transformação tumoral acarreta em mudanças na produção de citocinas locais. As células inflamatórias presentes no tecido tumoral podem contribuir para o desenvolvimento e manutenção do câncer, através da liberação de potentes mediadores solúveis que regulam fatores como a sobrevivência e proliferação das células, angiogênese, remodelamento dos tecidos, metabolismo e a integridade genômica. Na formação tumoral, há relatos de que as inflamações crônicas podem favorecer a transformação neoplásica. O processo de angiogênese, que ocorre com a participação de mediadores inflamatórios como citocinas e fatores de crescimento, melhora o aporte nutricional para o tumor. Na metástase, a presença desses componentes inflamatórios, em especial os fatores de crescimento e prostaglandina E₂ (PGE₂) contribuem para a invasividade do tumor.^{2;7}

A descoberta de que a utilização de drogas anti-inflamatórias não esteroidais por longos períodos diminui o risco de câncer, chegando a uma redução de 40-50% no caso de câncer de cólon, reforça a relação proposta entre presença de inflamação e desenvolvimento do câncer. Dentre as principais citocinas inflamatórias, na inflamação associada a tumores estão o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-12) e IFN. Além da formação excessiva de espécies reativas de oxigênio na inflamação crônica, os metabólitos do ácido araquidônico, incluindo prostaglandinas e leucotrienos, são liberados por células inflamatórias.²

- **Abordagem cirúrgica do câncer**

A meta do tratamento do câncer é curar a doença ou prolongar a vida do paciente aumentando sua qualidade de vida. O diagnóstico e tratamento do câncer devem ser

complementados por suporte psicológico. O tratamento cirúrgico é largamente considerado na remoção do câncer, através da ressecção das massas tumorais, desse modo, curando o paciente. O grau de sobrevivência do paciente após a cirurgia é altamente influenciado pelo status da doença e a seleção dos pacientes e é, conseqüentemente, variável. É bem reconhecido que a cirurgia é inerentemente traumática para os tecidos normais e cancerosos. De fato, muitas vezes o objetivo não é visualizar diretamente o tecido neoplásico de todo durante a extirpação cirúrgica, enquanto ressecar uma margem adequada de tecido normal circundante. Esse trauma do tecido local, biologicamente, gera uma significativa e mensurável cascata de liberação de citocinas e ocorre uma estimulação imune.^{1; 8}

Imunossupressão após a maioria das cirurgias abertas é bastante documentada e usualmente dura 7 a 14 dias após a cirurgia, a menos que uma infecção sobrevenha. Em linhas gerais, nesse período, citocinas pró-inflamatórias são transitoriamente suprimidas e citocinas pró-regulatórias/inibitórias são elevadas. A estimulação do sistema imune que ocorre após a cirurgia é usualmente vista como inespecífica. No entanto, ultimamente parece que a estimulação de respostas imunes pré-existentes contra o câncer (e outros estados inflamatórios pré-existentes) podem ocorrer para efetivamente aumentar essas contínuas respostas imunes. Antígenos do câncer são liberados durante a cirurgia, especialmente se o tecido neoplásico for violado ou traumatizado de alguma forma, mesmo que isquemiado. Essa liberação de antígeno poderia efetivamente constituir uma “auto-vacinação”, com capacidade de estimular o sistema imune de uma forma imediata e prolongada. A direção que a resposta imune é levada seria potencialmente dependente da extensão da estimulação traumática (sinais de necrose e perigo) e da direção que a resposta imune é definida – responsividade ou tolerância – no

momento da cirurgia. Essas explicações são plausíveis e, se provadas verdadeiras, virtualmente todas as cirurgias do câncer serão potencialmente constituídas como uma significativa “auto-vacinação” e muitas vezes será clinicamente bem-sucedida.⁸

- **Assistência nutricional ao paciente cirúrgico**

A desnutrição do paciente cirúrgico associa-se a complicações no período pós cirúrgico. A cirurgia pode contribuir para uma deterioração progressiva do estado nutricional por ação direta, com má absorção de proteínas e gorduras (observado em pancreatectomias e gastrectomias), ou por efeitos indiretos, como aumento da demanda metabólica em pacientes infectados ou com reação febril neutropênica. Pacientes portadores de neoplasias, dependendo do tipo de tumor e estadiamento, podem apresentar um requerimento energético maior, especialmente após serem submetidos a tratamentos como a cirurgia. A terapia nutricional no paciente adulto oncológico submetido à cirurgia tem o objetivo de prevenir ou reverter a piora do estado nutricional, bem como evitar um quadro de caquexia e melhorar a qualidade de vida do paciente.⁹

- **Glutamina como um imunonutriente**

A suplementação dietética com nutrientes melhorando a função imunológica é benéfica em pacientes em estado crítico e cirurgicamente debilitados. Alguns nutrientes específicos com efeitos imunológicos e farmacológicos, em determinadas doses, são referidos como imunonutrientes. Imunonutrientes representativos são: arginina, ácidos graxos ômega-3, glutamina, nucleotídeos, beta-caroteno e/ou aminoácidos de cadeia ramificada. A glutamina é o aminoácido mais abundante e possui diversos papéis no organismo. No entanto, a glutamina está esgotada nas reservas musculares durante estresse metabólico severo, como sepse e grandes cirurgias. Pacientes em estado crítico que recebem a fórmula imunológica tiveram uma restauração mais rápida da mitose de

linfócitos, redução de complicações infecciosas e redução de mortalidade em relação aos que não recebem. O termo “imunonutrição” é baseado no conceito de que a má nutrição prejudica a função imune. A glutamina foi diversas vezes omitida da alimentação enteral e das infusões parenterais. Durante o estresse catabólico (trauma, sepse, queimaduras), a glutamina é rapidamente liberada das reservas musculares e seus níveis intracelulares diminuem. Portanto, a glutamina torna-se condicionalmente essencial nesses casos.³

A glutamina é sintetizada no sistema esquelético e secretada na corrente sanguínea para, a partir daí, alcançar os tecidos. Células renais, hepáticas, intestinais e células do sistema imunológico são as mais importantes consumidoras de glutamina. A glutamina é o componente essencial no funcionamento ótimo de neutrófilos e macrófagos, e também na proliferação linfocitária. Esse aminoácido fornece combustível para células de divisão rápida (particularmente linfócitos e enterócitos). A glutamina também é um precursor para o antioxidante endógeno glutathione. A glutamina possui um importante papel na imunidade mediada por células e na integridade da mucosa intestinal. A suplementação com glutamina durante uma doença melhora a barreira intestinal, a função linfocitária e preserva a massa magra corpórea. A glutamina protege o organismo contra o choque séptico por prevenir a depleção de glutathione e assim reduzindo a morte celular, que ocorre durante o choque. Em pacientes cirúrgicos e oncológicos, a suplementação por glutamina diminui a produção de algumas citocinas pró-inflamatórias.^{3; 10}

A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) é uma das muitas condições relacionadas à inflamação sistêmica, disfunção orgânica e falência de órgãos. Seus quatro critérios são: temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$; frequência respiratória > 20

movimentos/minuto ou $p\text{CO}_2 < 32\text{mmHg}$; frequência cardíaca $> 90\text{bpm}$; leucocitose: mais que 12.000 células por mm^3 , ou mais que 10% de células imaturas na periferia. SIRS é um subconjunto da tempestade de citocinas no qual há uma regulação anormal de diversas citocinas. Febre e leucocitose são características da fase aguda da reação, enquanto taquicardia é geralmente o sinal inicial do comprometimento hemodinâmico. Taquipneia deve estar relacionada ao estresse metabólico devido à infecção e inflamação, mas pode também ser um sinal de ameaça de perfusão inadequada, resultando no começo do metabolismo celular anaeróbico.^{10; 11}

Em um ensaio clínico randomizado prospectivo, foram analisados pacientes cuja glutamina foi adicionada à nutrição total parenteral, que possuíam pelo menos dois critérios de SIRS, admitidos na Unidade de Tratamento Intensivo. Foi concluído que a glutamina dipeptídeo adicionada à terapia total parenteral diminuiu significativamente a contagem leucocitária e de células NK, o que deve estar associado à supressão da inflamação e melhora da recuperação clínica. Ensaio clínico maior e controlado são necessários para determinar a eficácia potencial da suplementação nutricional por glutamina como uma terapia adjunta em doenças críticas.¹⁰

Em uma revisão sistemática acerca da suplementação por glutamina, foi demonstrado que a suplementação parenteral é mais benéfica que a enteral, em termos de infecção e tempo de internamento. Doses maiores que $0,2\text{g/kg/dia}$ diminuíram as complicações por infecção em pacientes cirúrgicos quando comparado a doses menores. Foi sugerido, então, uma dose ideal de suplementação por glutamina de $0,5\text{g/kg/dia}$.¹²

2.2. JUSTIFICATIVA

Diante da agressividade das condições clínicas do câncer, muitas vezes tornando os pacientes debilitados, surge a necessidade de identificar fatores que possam promover bons resultados na recuperação dos pacientes. Esse trabalho, ao revisar e avaliar o impacto da terapêutica parenteral com glutamina em pacientes desnutridos com câncer, poderá servir de base para futuros estudos e novas abordagens. A identificação da melhoria da população linfocitária dos pacientes, a partir do uso da glutamina, é fundamental para a elaboração de estratégias terapêuticas futuras que possam promover melhorias na sua qualidade de vida e tolerabilidade das intervenções. Principalmente quimioterapia e cirurgia, com menor morbi-mortalidade.

3. OBJETIVOS

A partir da seleção de artigos científicos recentes em diferentes bases de dados, exclusão de artigos de acordo com critérios estabelecidos, e leitura crítica do resultado final encontrado, foi buscada a resposta para a questão central do estudo, baseada nos seguintes critérios:

<u>Critério</u>	<u>Escolha</u>
Paciente	Pacientes com câncer
Intervenção	Suplementação com glutamina parenteral
Comparação	Nenhuma intervenção
Desfecho	Alterações na população linfocitária

Assim, definindo a pergunta: em pacientes com câncer, a suplementação com glutamina parenteral fornece alguma alteração na população linfocitária em relação a não suplementação?

Após a coleta de artigos e revisão crítica dos resultados encontrados, será proposto um ensaio clínico randomizado, com metodologia a ser escolhida e descrita após a discussão e avaliação dos obstáculos e necessidades encontradas.

4. METODOLOGIA

4.1. CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE

A partir da definição do tema pretendido e elaboração da pergunta, iniciou-se uma busca ativa de artigos nas bases de dados escolhidas: PubMed, Cochrane Collaboration, Scopus (Elsevier) e LILACS, por serem bases reconhecidas no contexto científico e mantenedoras de um grande acervo para pesquisa. Os descritores utilizados foram *glutamine, lymphocytes e câncer*. Foram elegíveis os artigos e revisões cujo tema central era a suplementação parenteral com o imunonutriente glutamina em pacientes oncológicos e o seu efeito na população linfocitária, publicados entre 01/01/2008 e 18/08/2013. As estratégias de busca e filtros utilizados foram específicos para cada base e serão detalhadas no próximo tópico.

4.2. FONTES DE INFORMAÇÃO E BUSCA

4.2.1. PubMed

Nessa base, no campo de pesquisa, foram utilizados os descritores *glutamine lymphocytes e cancer* separados em diferentes campos de pesquisa, associados através do *AND*. A partir da busca inicial, foi aplicado o filtro para o período de 01/01/2008 a 18/08/2013. Também foi aplicado o filtro para apenas revisões, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e ensaios clínicos controlados, finalizando com um total de 20 artigos para análise de título e resumo.

A partir da leitura de títulos e resumos, foram excluídos 4 artigos com tema central divergente do proposto na pesquisa, 6 artigos abordando tratamento com glutamina enteral e não parenteral e 1 artigo publicado no idioma chinês. Totalizando 11 artigos excluídos e 9 artigos selecionados para recuperação e análise.

4.2.2. Cochrane Collaboration

Na base de dados Cochrane, cujo acesso foi possibilitado através do portal periódicos CAPES, foram utilizados os descritores *glutamine*, *lymphocytes* e *cancer* separados por espaço, sem vírgulas, colocados no mesmo campo de pesquisa. Foram encontradas 4 revisões sistemáticas Cochrane, 1 resumo de revisão sistemática com qualidade avaliada, 9 registros Cochrane de ensaios controlados (CENTRAL/CCTR), sendo 1 artigo já encontrado na base PubMed, totalizando, portanto, 13 artigos.

A partir da leitura de títulos e resumos, foram excluídos 11 artigos com data de publicação anterior a 01/01/2008, sendo selecionados 2 artigos, um deles aceito por ter sido atualizado após a data limite estabelecida.

4.2.3. Scopus (Elsevier)

Na base de dados Scopus, da Elsevier, foram buscados os termos *glutamine*, *lymphocytes* e *cancer*, em campos de pesquisa separados e associados pelo termo *AND*, refinados para título, resumo ou palavras-chave, publicados de 2008 até 17/08/2013. A busca foi filtrada para apenas Artigos e Revisões, no idioma inglês. Foram encontrados 42 artigos, dos quais 10 já haviam sido encontrados em outras bases, totalizando 32 artigos para análise inicial.

A partir da leitura de títulos e resumos, foram excluídos 23 artigos com tema central divergente do proposto na pesquisa, 3 artigos abordando tratamento com glutamina enteral e 1 artigo abordando estudos com espécie não humana. Totalizando 27 artigos excluídos e 5 artigos selecionados para recuperação e pesquisa detalhada.

4.2.4. LILACS

Na base de dados latino-americana LILACS, foram buscados os termos *glutamina*, *linfócitos* e *câncer*, separados por espaço, no mesmo campo de pesquisa, sem vírgulas. Foi encontrado apenas um artigo que foi excluído por possuir data de publicação anterior à estabelecida nos critérios, além de estar publicado no idioma espanhol.

4.3. SELEÇÃO DE ESTUDOS

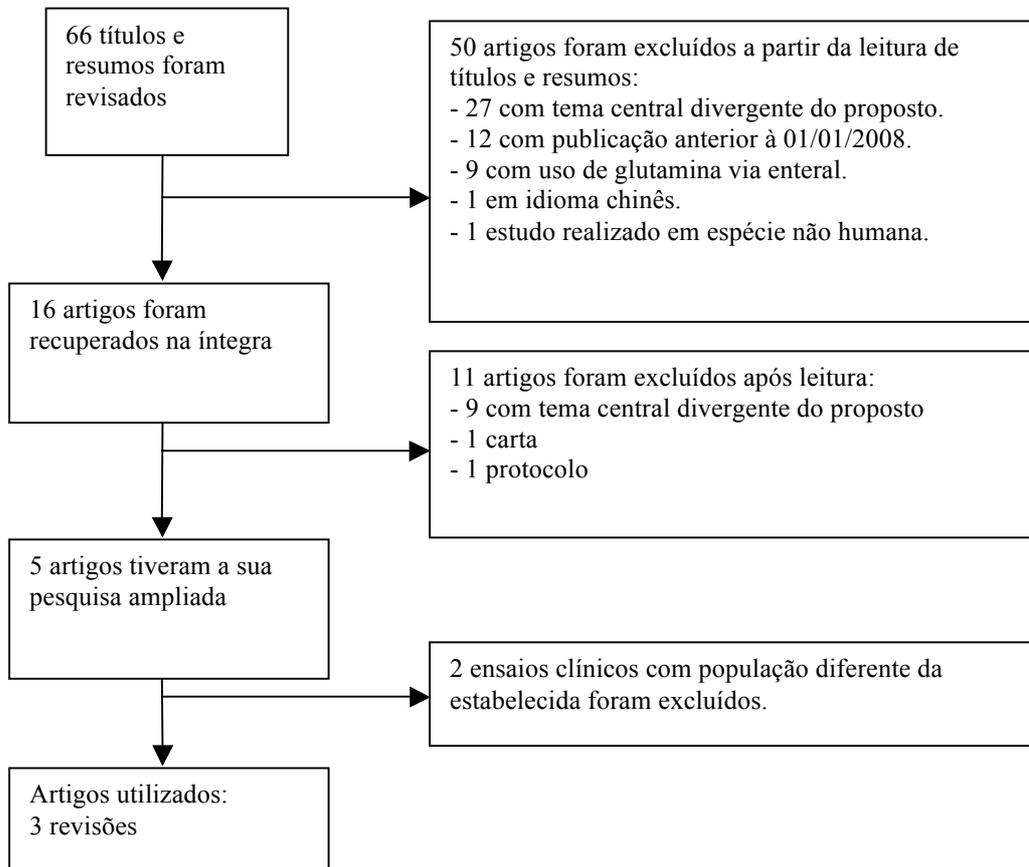
Os 17 artigos selecionados nas quatro bases, a partir da leitura de título e resumo dos 66 artigos encontrados, foram recuperados na íntegra para análise detalhada da concordância com o tema.

4.4. REVISÃO E DISCUSSÃO

Os artigos selecionados serão revisados de forma isolada. Após a revisão, será realizada uma discussão com base na análise da literatura recente e pregressa, encontrando ou não uma resposta para o desfecho proposto. Além disso, será designada a necessidade ou não de mais pesquisas sobre o tema e, se necessário, será proposto um novo projeto de ensaio clínico randomizado e definidas novas variáveis, com base nas carências encontradas, obstáculos e objetivos do contexto atual da clínica da nutrologia oncológica.

5. RESULTADOS

Os resultados obtidos foram sintetizados no diagrama a seguir:



6. REVISÃO CRÍTICA DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P, Stehle P. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. Eur J Nutr. 2010 Jun;49(4):197-210.⁴

Neste artigo, estudos de intervenção experimental e clínica foram identificados em uma revisão sistemática da base de dados MEDLINE, utilizando palavras-chave e artigos de revisão. Os objetivos da revisão foram de avaliar dados clínicos experimentais e *in vivo* relacionados aos potenciais efeitos da administração de glutamina em hospedeiros portadores de tumor e obter conclusões acerca do uso de suplementação com glutamina na oncologia clínica.

Os estudos encontrados na revisão foram suplementados com publicações identificadas através de pesquisa manual e outros estudos previamente conhecidos pelos autores.

Os resultados foram divididos em estudos experimentais com suplementação por glutamina e estudos de intervenção clínica, sendo estes divididos em suplementação enteral ou parenteral com glutamina.

- **Estudos experimentais:**

Em ratos com pequenos e grandes sarcomas, a nutrição parenteral total suplementada com glutamina (20% da carga total de nitrogênio; 0,3g de glutamina por dia) não afetou os níveis de glutathione (GSH) do tumor mas aumentou os níveis de GSH da mucosa intestinal significativamente. Apesar de, em um dos estudos, a glutamina não ter afetado o peso do tumor por si só, não se pode excluir o fato de que a quantidade real de células tumorais dentro do tumor pode ser aumentada com a suplementação por glutamina. (Austgen et al. 1992 *apud* Kuhn et al.⁴)

Após administração de 5-fluorouracil em ratos, a nutrição parenteral total com dipeptídeo alanil-glutamina aumentou a glutamina plasmática e os níveis de GSH mas não melhorou as taxas de mortalidade. (Yu et al. 1996 *apud* Kuhn et al.⁴)

Em ratos com hepatoma, a nutrição parenteral total com glutamina não afetou o peso do tumor e a síntese de DNA e proteína. Além disso, a deficiência de glutatona induzida por tumor na mucosa do jejuno pôde ser prevenida com suplementação por glutamina parenteral, indicando um papel benéfico da glutamina em repor estoques de glutatona no tecido hospedeiro. (Ishibashi et al. 1997; Yoshida et al. 1995, *apud* Kuhn et al.⁴)

- **Estudos de Intervenção Clínica**

O artigo divide esta seção em suplementação por glutamina oral/enteral e suplementação parenteral por glutamina. Por se tratar do tema central desta revisão, será discutida apenas a suplementação parenteral por glutamina e os achados encontrados.

Até o momento do artigo em questão, apenas 12 estudos haviam avaliado os efeitos do tratamento com glutamina em nutrição parenteral em pacientes com câncer.

No primeiro estudo prospectivo, duplo cego de terapia parenteral com glutamina em pacientes transplantados de medula óssea, 45 pacientes que haviam passado por transplante alogênico foram randomizados para receber nutrição parenteral total com glutamina (0,57g/kg/dia) ou sem glutamina por 4 semanas pós transplante. Os pacientes suplementados com glutamina tiveram uma melhora no balanço nitrogenado, diminuição da incidência de infecções, taxas reduzidas de colonização microbiana e menor tempo de internamento. (Ziegler et al. 1992 *apud* Kuhn et al.⁴).

Em um estudo similar, 29 pacientes com neoplasias malignas hematológicas e tumores sólidos submetendo-se a transplantes de medula óssea alogênicos ou autólogos, foi encontrada uma redução significativa do tempo de internamento, mas sem alterações

nas taxas de infecção com a nutrição parenteral total com glutamina. (Schloerb & Amare 1993 *apud* Kuhn et al.⁴)

Em estudos randomizados consecutivos em pacientes com neoplasias hematológicas submetidos a altas doses de quimioterapia e transplante autólogo de células tronco do sangue periférico, a recuperação linfocitária pós-transplante foi melhorada com a glutamina (Piccirillo et al. 2003 *apud* Kuhn et al.⁴). Durante quimioterapia citotóxica de altas doses, infusão diária de 50g de glicil-glutamina preservou os níveis de proteína C e albumina, protegendo, assim, a função hepática de pacientes com estado nutricional geral adequado. (Brown et al. 1998 *apud* Kuhn et al.⁴).

Em pacientes com bom estado nutricional geral, portadores de tumores sólidos e hematológicos, tratados com altas doses de quimioterapia e transplante autólogo de medula óssea, efeitos benéficos da glutamina parenteral não foram confirmados (Pytlík et al. 2002 *apud* Kuhn et al.⁴).

O artigo também cita estudos que demonstraram um aumento da sobrevida a curto prazo em pacientes submetidos à transplante de células tronco do sangue periférico, sugerindo um papel imunomodulador da glutamina.

Os autores sintetizam os estudos clínicos com glutamina parenteral em pacientes oncológicos em uma tabela. Os dados foram organizados por período do estudo, tipo de estudo, número de pacientes, tipo de pacientes, regime terapêutico e resultados. Os estudos cujos resultados consideraram influência ou não na população linfocitária dos pacientes são sintetizados a seguir:

· **Piccirillo et al. 2003 *apud* Kuhn et al.**⁴

Foram realizados dois ensaios clínicos randomizados consecutivos, com 27 e 21 pacientes. Os pacientes apresentavam malignidades hematológicas, altas doses de quimioterapia e transplante de células tronco do sangue periférico.

Os pacientes foram submetidos à nutrição parenteral total com Glutamina livre (n=27: 20g/dia; n=21: 13,46g/dia).

Resultados: a terapêutica é segura e efetiva. Houve melhora na recuperação linfocitária após transplante de células tronco.

· **Scheid et al. 2004 *apud* Kuhn et al.**⁴

Foi realizado um ensaio clínico randomizado com 54 pacientes portadores de leucemia mieloide aguda, submetidos à quimioterapia mielossupressora sem transplante de medula óssea.

Os pacientes foram submetidos à nutrição parenteral com glicil-glutamina (20g) durante os ciclos de quimioterapia.

Resultados: recuperação de neutrófilos significativamente mais rápida em pacientes suplementados. Não houveram impactos na neutropenia febril ou na recuperação de linfócitos CD4+ ou CD8+ ou na ativação de monócitos.

Na discussão, os autores questionam o fato de a glutamina ser a fonte de energia de células cancerosas humanas, além de exibirem uma taxa de consumo de glutamina 5 a 10 vezes maior que células não malignas. Isso pode provocar a interpretação de que a glutamina disponível promove um comportamento tumoral mais agressivo, podendo estimular o crescimento tumoral. Em contrapartida, o artigo cita o estudo de Bobrovnika-Marjon 2005, que demonstra que a privação de glutamina em linhagens de

células de carcinoma de mama humano induziu a secreção de citocinas pró-angiogênicas e pró-metastáticas (Fator de Crescimento Vascular Endotelial e IL-8). Porém, os estudos *in vitro* são muito contraditórios e demonstram que informações confiáveis sobre os efeitos da glutamina devem ser obtidas em estudos *in vivo*.

De acordo com o artigo, se há uma situação de depleção de glutamina, isso não pode impedir ou sequer retardar o crescimento tumoral. Além disso, a depleção grave de glutamina está associada a distúrbios em funções fisiológicas como na integridade de mucosa e diminuição da competência imunológica. Assim, qualquer esforço para promover aporte suficiente de glutamina deve melhorar a qualidade de vida do paciente.

Também é constatado que o uso parenteral da glutamina e dipeptídeos de glutamina foi mais efetivo que o uso oral/enteral. A aplicação parenteral de solução preparada instantaneamente de glutamina livre ou produtos dipeptídeos disponíveis comercialmente asseguram uma disponibilidade de 100% do substrato.

Além disso, alvos potenciais do hospedeiro, bem como células imunocompetentes, podem utilizar a glutamina diretamente para a síntese de proteínas, formação de glutathione ou produção de energia (Labow & Souba 2000 *apud* Kuhn et al.⁴). A aplicação parenteral parece ser mais efetiva no suporte metabólico.

Como o glutamato sozinho dificilmente pode ser transportado por membranas celulares, a glutamina é um precursor essencial do glutamato para a síntese de glutathione. A glutathione protege as células do estresse oxidativo. (Chen et al. 1991 *apud* Kuhn et al.⁴).

Um fato muito interessante abordado na discussão é que a administração de glutamina influencia beneficemente os níveis de glutathione nos tecidos hospedeiros mas não influencia a glutathione nas células tumorais. Uma possível explicação é baseada no fato

de as células tumorais possuírem um ambiente intracelular relativamente mais acidótico comparado às células normais. (Klimberg et al. 1996 *apud* Kuhn et al.⁴).

Também é discutido o papel da glutamina na resposta do sistema imune do hospedeiro aos tumores. As células NK, uma subpopulação de linfócitos citotóxicos presentes em indivíduos normais, são capazes de realizar uma atividade citolítica espontânea contra uma variedade de células tumorais e mostraram ser importantes no controle da indução e progressão do câncer. As células NK dependem de um suporte adequado de glutamina para a sua proliferação (Klimberg et al. 1996; Klimberg 2005; Wischmeyer 2003, *apud* Kuhn et al.⁴). A discussão mostra que a progressão dos tumores está associada com a depressão da atividade de células NK devido a uma queda das concentrações de glutamina e glutatona intracelulares. (Medina 2001 *apud* Kuhn et al.⁴). Conseqüentemente, a suplementação de glutamina lentifica o crescimento tumoral por uma regulação positiva do sistema imune (Klimberg et al. 1996 *apud* Kuhn et al.⁴). Estudos *in vitro* demonstraram a dependência de glutamina e glutatona na estimulação da citotoxicidade células NK por IL-2 (Liang et al. 1989 *apud* Kuhn et al.⁴).

O artigo discute que, provavelmente, a suplementação com glutamina pode contribuir para enfraquecer o efeito imunossupressor do quimioterápico L-asparaginase, uma enzima que quebra os aminoácidos asparagina e glutamina. Ele é utilizado como um agente no tratamento da leucemia linfoblástica aguda e muitos pacientes não conseguem completar o tratamento com sucesso, sendo uma das complicações a imunossupressão. (Bunpo et al. 2008 *apud* Kuhn et al.⁴).

Por fim, o artigo conclui que há uma grande quantidade de evidências de estudos experimentais e clínicos que confirmam que a suplementação com glutamina em

pacientes com câncer melhoram o metabolismo e condição clínica do hospedeiro sem aumentar o crescimento tumoral.

Na clínica, administração suficiente de glutamina dentro de uma terapia nutricional é segura e bem tolerada para melhorar a qualidade de vida de pacientes com câncer.⁴

Noé JE. *L-glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective. Integr Cancer Ther. 2009 Dec;8(4):409-415.*⁵

Este artigo endereça questões de segurança, eficácia, dosagem e toxicidade da glutamina utilizada na terapêutica integrada do câncer. Especialmente em relação ao papel da glutamina como fonte preferencial de energia não apenas para enterócitos e linfócitos, mas também para células malignas.

- **Background:**

A glutamina é considerada um aminoácido não essencial, no entanto possui diversos papéis bioquímicos primários. É a fonte preferencial de energia de células de elevado turnover, como linfócitos, enterócitos e células malignas enquanto está indiretamente envolvida na regulação da síntese proteica. A glutamina também é precursora da síntese de DNA e glutathiona (GSH).

Ela é fonte de energia essencial na manutenção e restauração do TGI e manter a estrutura intestinal fisiológica.

Em estudos recentes, a glutamina foi indicada como aminoácido essencial a pacientes em estado crítico. Estudos sugerem que pode ser mandatória em pacientes em tratamento quimioterápico e radioterápico – ambos causam dano à mucosa intestinal, tanto estomatite quanto mucosite ou enterocolite (Souba 1993; Savarese et al. 2003; Cambridge Nutraceuticals, *apud* Noé⁵).

- **Biologia e Bioquímica da Glutamina:**

A glutamina é regulada no corpo por duas enzimas: glutaminase e glutamina sintetase. A glutaminase hidrolisa glutamina em amônia e glutamato. Isso é essencial às trocas nitrogenadas corpóreas, nas quais uma alta atividade da glutaminase é característica de

células de divisão rápida. Glutamina sintetase catalisa a síntese de glutamina a partir de glutamato e amônia.

Quando o corpo está sob a influência de estressores, que aumentam as demandas metabólicas, a glutamina é extraída do músculo esquelético e liberada na circulação. Subsequentemente, durante períodos de estresse catabólico, mais glutamina é liberada a partir do músculo esquelético. Durante estes períodos de estresse metabólico aumentado, a glutamina intracelular é reduzida em 50% (Cambridge Nutraceuticals *apud* Noé⁵). A ingestão dietética normal de glutamina é de aproximadamente 1 g/dia. Pacientes com tumores malignos têm redução da glutamina plasmática (Kubota et al. 1992 *apud* Noé⁵). Não é completamente compreendido o porquê da redução significativa de glutamina nesses pacientes; acredita-se que pode estar relacionada a uma redução de massa muscular, conversão de glutamato em glutamina pelo músculo ou captação tumoral e redução da ingestão oral.

Yoshida et al.¹³, mostrou que a glutamina é captada pelo tumor em crescimento, e a diminuição da glutamina no plasma pode causar a caquexia do câncer. Devido ao fato de a glutamina ser captada pelo músculo esquelético pelo tumor em crescimento, é essencial determinar quando a glutamina é segura para uso em pacientes com câncer.

O estudo também discorre sobre o fato de pesquisadores haverem mostrado que a glutamina não apenas mantém as células saudáveis livres de efeitos colaterais da quimioterapia, mas também aumenta a susceptibilidade de células tumorais ao tratamento. Outros estudos também mostraram que a glutamina não aumenta o tamanho do tumor, ao contrário, o crescimento do tumor é contrabalanceado pelo suporte de estoques de glutamina, produção de glutamato e aumento da função imune por atividade de células *natural killer* (NK) (Rouse et al. 1995; Fahr et al. 1994, *apud* Noé⁵).

A glutamina, a partir da diminuição dos níveis intracelulares de glutathione em células tumorais, as torna mais sensíveis à radiação e quimioterapia. Ao mesmo tempo, a glutamina restaura os níveis baixos de glutathione em tecidos hospedeiros normais, aumentando o estado geral dos tecidos e resultando em menor morbi-mortalidade associada ao câncer e seu tratamento. Ademais, a suplementação aumenta o índice terapêutico de radio e quimioterapia. (Klimberg & McClellan 1996 *apud* Noé⁵)

- **Efeitos da glutamina no sistema imunológico**

A regulação positiva do sistema imune é primariamente realizada por linfócitos. Os linfócitos utilizam a glutamina como fonte primária de energia. Células NK representam uma fração de linfócitos. A função ideal das células NK depende de níveis adequados de glutamina e glutathione. Evidências *in vivo* documentaram um aumento da atividade de células NK com suplementação por glutamina (Cambridge Nutraceuticals *apud* Noé 2009.⁵)

No estudo de Klimberg et al.¹⁴, pesquisadores mostraram que a redução da atividade de células NK observada em hospedeiros portadores de tumor estava associada a altos níveis de prostaglandinas produzidas por monócitos *in vitro*. Anteriormente, os pesquisadores demonstraram que a atividade das células NK depende dos níveis de glutamina *in vivo* e *in vitro*. Também foi descoberto que glutathione é antagonista da síntese de prostaglandina E2 (PGE2). Os pesquisadores admitiram a hipótese de que a glutamina, através do aumento da produção de glutathione, levariam à redução dos níveis de PGE2 e regulação positiva da atividade citotóxica de células NK. Utilizando um modelo de câncer de mama em ratos, 344 ratos receberam por gavagem 1g/kg/dia de glutamina ou uma quantidade isonitrogenada de Freamina. Após 7 semanas, os ratos foram sacrificados. Os linfócitos foram isolados e examinados para a atividade de

células NK. Concentrações de glutamina, glutatona e PGE2 também foram medidas. O grupo tratado com glutamina teve um aumento de 2,5 vezes na atividade das células NK. Esse fato está correlacionado ao aumento de 25% na concentração de glutatona e uma queda proporcional na síntese de PGE2. A conclusão deste estudo foi que a suplementação oral com glutamina aumentou a atividade de células NK e diminuiu o crescimento do tumor. Além disso, o aumento de glutamina tem efeitos terapêuticos contra as células cancerosas, relacionados à defesa do hospedeiro e habilidade de tolerar quimioterapia.

- **Prevenção da caquexia do câncer e tratamento com glutamina**

Embora em condições de homeostasia a glutamina não seja considerada um aminoácido essencial, em momentos de catabolismo, a síntese de glutamina não consegue suprir a elevada demanda (Lacey & Wilmore 1990; Souba 1993, *apud* Noé⁵). O crescimento do tumor é inversamente proporcional aos estoques de glutamina no hospedeiro e a caquexia do câncer é marcada por depleção massiva de glutamina no músculo esquelético (Cambridge Nutraceuticals; Klimberg & McClellan 1996, *apud* Noé⁵). A depleção de glutamina também ocorre no trauma ou sepse por conta do consumo de glutamina por linfócitos e enterócitos em estados de catabolismo elevado. (Klimberg & McClellan 1996 *apud* Noé⁵; Yoshida et al.¹³)

- **Dosagem**

Pequenos estudos clínicos piloto foram feitos com doses de até 20g/dia de glutamina por nutrição parenteral total (Piccirillo et al. 2003 *apud* Noé⁵). Foi descoberto que o tratamento não era apenas seguro e efetivo para mucosite e estomatite mas também tinha o efeito adicional da recuperação linfocitária (Skubitz & Anderson 1996; Anderson et al. 1998; Piccirillo et al. 2003; On-line medical dictionary 2009; Garcia-de-

Lorenzo et al. 2003; Panigrahi et al. 1997; Daniele et al. 2001; Jebb et al. 1994, *apud* Noé⁵; Yoshida et al.¹³). Tem sido recomendado por diversos pesquisadores que a dose terapêutica de glutamina deve ser de 20 a 40g/dia (Garcia-de-Lorenzo et al. 2003; Panigrahi et al. 1997, *apud* Noé⁵).

Na conclusão, o artigo ratifica o fato de a glutamina ser uma importante fonte de energia para os linfócitos, lembrando o aumento da função imune via aumento da atividade de células NK por supressão da PGE2. Portanto, a glutamina também possui um efeito terapêutico contra células neoplásicas no que tange as defesas do hospedeiro e habilidade de tolerar a quimioterapia.⁵

Xu J, Yunshi Z, Li R. Immunonutrition in surgical patients. *Current Drug Targets*. 2009;10:771-777.⁶

Este artigo aborda uma revisão de achados recentes relacionados à eficácia de imunonutrientes em pacientes cirúrgicos. A sua relevância para o tema abordado está na necessidade de análise dos efeitos da suplementação com glutamina em pacientes com câncer submetidos à cirurgia e relacionar os resultados com pacientes clínicos em condição de desnutrição e outros estados críticos, dentre eles os pacientes da clínica oncológica. Esta avaliação é importante para delinear estudos relacionados ao quadro clínico do paciente com câncer, avaliar tempo de internamento ou até sugerir novos estudos com suplementação de glutamina em pacientes da oncologia clínica e cirúrgica, sabendo como o sistema imune se comporta em situações de hiperinflamação e estresse e como a glutamina pode influenciar nesta recuperação.

Inicialmente é realizada uma revisão do estado nutricional do paciente cirúrgico não oncológico, com a desnutrição associada a estados progressos e ao tipo de cirurgia. Após um estresse cirúrgico, existem duas fases: a hiperinflamação e a imunossupressão, acredita-se que a fase de imunossupressão siga a fase de hiperinflamação (Calder 2007 *apud* Xu et al.⁶). Na fase de hiperinflamação, citocinas como o TNF alfa, interleucinas IL-1b, IL-6 e IL-8 são excessivamente produzidas, o que predispõe o paciente à acidose metabólica, hipotensão e falência múltipla de órgãos, (Slotwinski et al. 2007 *apud* Xu et al.⁶). Caso a hiperinflamação não seja controlada, os pacientes tornam-se imunossuprimidos. A imunossupressão é caracterizada pela queda na expressão do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) por monócitos, dificuldade na habilidade dos monócitos em estimular linfócitos T, dificuldade na proliferação de linfócitos T e baixa produção de citocinas como IFN-gama por linfócitos T helper, fatores associados à defesa do hospedeiro contra bactérias e vírus. Por outro lado, altos níveis de Th2 e

citocinas de linfócitos T regulatórios, como IL-4 e IL-10 estão associadas à inibição da defesa do hospedeiro contra bactérias e vírus (Guo et al. 2006; Xu et al. 2006, *apud* Xu et al.⁶).

Ao discutir a glutamina, o artigo menciona o fato desta constituir 70% dos aminoácidos liberados pelo músculo esquelético durante o estresse, promovendo combustível metabólico para linfócitos T, enterócitos e outras células de proliferação rápida, como já mencionado nas outras revisões. A administração de glutamina parenteral no pós-operatório de cirurgia colorretal aumentou a proliferação de linfócitos sanguíneos e outro estudo mencionado avaliando pacientes suplementados via parenteral com glutamina demonstrou aumento da contagem linfocitária (Hasenboehler et al. 2006 *apud* Xu et al.⁶).

- **Pacientes Cirúrgicos com Câncer**

Pacientes com neoplasias malignas possuem um metabolismo alterado. Comparando com pacientes não oncológicos com perda de peso, o suporte nutricional em pacientes oncológicos com perda de peso é útil para a correção do balanço energético, no entanto, é difícil prevenir ou reverter a perda de massa magra (Richard et al. 2007 *apud* Xu et al.⁶).

Ao final do artigo, os autores concluem que há a necessidade de mais pesquisas, maiores e com ensaios clínicos melhor desenhados para descobrir quando a imunonutrição melhora a função imune, refletindo em melhorias clínicas em pacientes vulneráveis.

7. DISCUSSÃO

Após realizada a busca por artigos científicos dos últimos 5 anos que relacionem a suplementação por glutamina parenteral em pacientes oncológicos, com a melhoria das condições imunológicas, especificamente da população linfocitária, pôde-se perceber uma falta de ensaios clínicos randomizados recentes. Através da análise do diagrama apresentado em *Resultados*, pode-se observar que apenas 3 revisões bibliográficas foram encontradas via leitura ativa e seleção de artigos nas bases propostas, uma delas⁶ abordando o tema sob forma indireta.

- **Glutamina e linfócitos**

Durante a busca ativa por estudos nas bases selecionadas e de acordo com a metodologia pré estabelecida, também foi observado um grande número de estudos abordando a utilização da glutamina via enteral, o que pode também ser visto no diagrama de *Resultados*, e seu uso visando a melhoria das condições do trato gastrointestinal. Esta utilização é bastante importante nos cuidados de pacientes críticos e submetidos a um tratamento debilitante como a quimioterapia. No entanto, há uma enorme carência de estudos recentes abordando essa imunonutrição por via parenteral, o que figura um grande desafio para os nutrólogos e oncologistas que visam sempre novas formas de melhorar a qualidade de vida de seus pacientes.

Diante da supramencionada ausência de ensaios clínicos e dada a importância de avaliar os riscos e benefícios da utilização de glutamina parenteral em pacientes críticos, como os pacientes da oncologia clínica, surge a importante necessidade de desenhar novos estudos em centros de referência em nutrição parenteral e imunonutrição.

Em relação ao uso de glutamina por via parenteral, foram encontrados diversos artigos referentes a outros tipos de paciente, como estado crítico e pacientes cirúrgicos. A partir da análise destes artigos, pôde-se comparar os pacientes em questão com o perfil de paciente escolhido para este trabalho, traçando semelhanças e concluindo que a utilização desta imunonutrição por via parenteral pode ser extremamente benéfica para os pacientes da oncologia clínica.

Até o estudo de Kuhn et al.⁴, segundo informações presentes no artigo, apenas 12 ensaios clínicos (Ziegler et al. 1992; Schloerb & Amare 1993; van Zaanen et al. 1994; Brown et al. 1998; Decker-Baumann et al. 1999; Pytlik et al. 2002; Piccirillo et al. 2003; Scheid et al. 2004; Sykorova et al. 2005; Cerchietti et al. 2006; Oguz et al. 2007; da Gama Torres et al. 2008, *apud* Kuhn et al.⁴) haviam avaliado os efeitos da nutrição total parenteral com glutamina em pacientes com câncer. Analisando os seus anos de publicação, foi notado que o último estudo citado foi realizado em junho de 2008, ficando, portanto, fora do período abrangido na metodologia desta revisão. Assim corroborando a carência de ensaios clínicos randomizados acerca do tema proposto nos anos subsequentes.

Estudos histopatológicos mostram que muitos tumores são circundados por infiltrados de células mononucleares compostos de linfócitos T, células NK e macrófagos, e que linfócitos e macrófagos ativados encontram-se presentes nos linfonodos, drenando os locais de crescimento tumoral. A presença de infiltrados linfocíticos em alguns tipos de melanomas e cânceres de mama indica um melhor prognóstico.¹⁵

As células NK, compondo com os macrófagos a imunidade natural a tumores, podem destruir *in vitro* certas linhagens de células tumorais, particularmente as de tumores hematopoiéticos. O reconhecimento do MHC classe I fornece sinais inibitórios para os

linfócitos NK. Alguns tumores perdem a expressão de moléculas do MHC classe I, se tornando bons alvos para estes linfócitos. No entanto, o papel das células NK na imunidade tumoral *in vivo* ainda não está claro, apesar de já terem sido descritos alguns pacientes com deficiência de células NK e alta incidência de linfomas associados ao EBV, por exemplo.¹⁵

Como observado na *Revisão Crítica dos Artigos Seleccionados*, a função das células NK está na dependência do estoque de glutamina e glutatona. Associando os dados ao provável papel destes linfócitos na imunidade natural aos tumores, pode-se apontar para um papel benéfico da imunonutrição com glutamina na regressão do tumor, via recuperação linfocitária. Porém, é fundamental esclarecer a exata função das células NK contra tumores *in vivo*.

Respostas imunológicas a tumores mediadas por linfócitos T e respostas humorais ocorrem espontaneamente, havendo evidências de papel protetor desempenhado por linfócitos T. O principal mecanismo de imunidade tumoral é a destruição das células tumorais por linfócitos T CD8.¹⁵

Nas evidências de intervenção clínica com glutamina descritas por Kuhn et al.⁴ apenas dois artigos de intervenção clínica abordaram a relação da glutamina com linfócitos, sendo que apenas um deles mostrou melhora no perfil linfocitário, enquanto o outro evidenciou impacto positivo apenas em recuperação neutrofílica.

Ainda na revisão de Kuhn et al.⁴, também foi discutida uma diminuição do tempo de internamento em pacientes com câncer submetidos à terapia parenteral com glutamina, além da diminuição das taxas de infecção e de colonização microbiana, o que é indicativo de uma influência positiva no perfil linfocitário destes pacientes,

considerando que a defesa contra microorganismos é mediada por mecanismos de imunidade natural e adquirida, mediada por linfócitos B e T.

- **Outros papéis benéficos da glutamina**

Além do possível papel benéfico da suplementação parenteral com glutamina, de acordo com os artigos revisados e bibliografia buscada, este imunonutriente é liberado em grande quantidade em situações de estresse, objetivando fornecer combustível à células de proliferação rápida. Considerando o estresse metabólico causado por situações debilitantes como o câncer, principalmente em pacientes da oncologia cirúrgica e pacientes com outras comorbidades, uma ampliação do uso de glutamina poderia implicar não só em uma melhora na imunidade tumoral, mas na melhora metabólica do paciente, evidenciada em aspectos clínicos e em menores períodos de hospitalização.

Nos artigos de intervenção clínica abordados por Kuhn et al.⁴, foram observadas visíveis melhorias clínicas e uma redução de risco pós operatório dos pacientes, com, inclusive, alguns artigos mostrando redução de taxas de infecção.

De acordo com o artigo de Noé⁵, discutido anteriormente, o uso de glutamina é benéfico no tratamento da mucosite e caquexia, consequências do dano à mucosa intestinal causado no tratamento quimioterápico. Assim, pode-se observar mais um efeito debilitante do tratamento oncológico sendo amenizado por este imunonutriente.

Buscando evidências dos efeitos benéficos glutamina parenteral nas subpopulações linfocitárias, foram encontrados diversos benefícios em outros parâmetros, inclusive uma melhora na tolerância de tratamentos como cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Estes dados guiarão novas linhas de pesquisa, podendo ser sugeridos novos ensaios

clínicos bem direcionados, caminhando para a ampliação, ou uma possível padronização, do uso da glutamina em hospitais.

- **Desafio: glutamina como possível substrato energético tumoral.**

Uma questão colocada em evidência por todos os autores, e de extrema importância na decisão da suplementação parenteral dos pacientes, é a influência do tratamento com glutamina no crescimento tumoral.

Visto que a glutamina é a fonte preferencial de energia de células de divisão rápida, bem como de células tumorais, consolida-se como preocupação a possibilidade de uma suplementação com este imunonutriente ser prejudicial ao paciente, promovendo o crescimento do tumor e sua maior agressividade diante de um maior aporte energético. No entanto, as evidências até então observadas apontam que a suplementação parenteral com glutamina não possui este efeito maléfico.

O artigo de Kuhn et al.⁴, discute alguns estudos experimentais abordando a questão da influência da glutamina no tamanho tumoral. Enquanto dois estudos experimentais abordados pelo autor mostraram que a suplementação não afetou o peso do tumor, um destes estudos menciona que não se pode excluir a possibilidade da glutamina aumentar o número de células tumorais. Todos esses dados e referências podem ser observados no capítulo *Revisão crítica dos artigos selecionados*.

A maioria dos autores estudados defende que não há impacto significativo do uso de glutamina sobre o tamanho do tumor, e essa questão parece ser bem definida. De maneira geral, uma depleção de glutamina seria altamente prejudicial às defesas imunológicas do paciente, tornando secundária a possibilidade de regressão no tamanho do tumor. Somam-se a isso os efeitos imunossupressores das terapias anti-neoplásicas.

Ao passo que a glutamina é um possível substrato para o tumor, as melhorias imunológicas já evidenciadas atuam como um contrabalanço, já que otimizam o combate natural do hospedeiro às células tumorais. Porém, a controvérsia existe e necessita ser bem estudada, ao passo que alguns trabalhos inclusive mostram redução do tamanho tumoral a partir do uso da glutamina.

Considerando a importância de uma terapêutica que visa melhorar as condições clínicas e a sobrevida de pacientes gravemente debilitados, apenas poucos artigos atualizados contemplando a questão podem ser considerados insuficientes para determinar uma tomada de decisão de tamanho impacto social e de saúde pública.

8. CONCLUSÃO E PROPOSTA DE ENSAIO CLÍNICO

Considerando as inovações científicas e tecnológicas dos últimos 5 anos e o caráter dinâmico dos métodos utilizados em ensaios clínicos para obtenção de resultados com maior confiabilidade, foi discutida necessidade de realização de novos ensaios clínicos randomizados para melhor avaliar a influência da terapêutica parenteral com glutamina em pacientes da oncologia clínica, ponderando seus riscos, benefícios e segurança.

As inovações da terapêutica da imunonutrição em pacientes tão críticos como os pacientes oncológicos, agravados ou não por quimioterapia e/ou cirurgia são de fundamental importância na busca da qualidade de vida destes pacientes, podendo melhorar as suas condições clínicas a partir de uma melhora das condições linfocitárias, bem como diminuir seu tempo de internamento e otimizar um possível tratamento em casa.

A partir da constatação desta necessidade, é proposta uma nova pesquisa, sob a forma de Ensaio Clínico Randomizado, cujos resultados servirão para delinear novos caminhos terapêuticos e/ou paliativos que facilitem a recuperação imunológica e clínica dos pacientes oncológicos. A pesquisa poderá ser realizada em uma parceria entre a Universidade Federal da Bahia e a Santa Casa de Misericórdia da Bahia, recrutando pacientes do Serviço de Nutrição Enteral e Parenteral (SENEP) do Hospital Santa Izabel, sob coordenação do Professor Doutor André Ney Menezes Freire. É interessante conferir ao estudo um caráter multidisciplinar, unindo as equipes de Nutrologia, Oncologia, Cirurgia, Nutrição, Enfermagem e outras áreas de interesse. Isto irá fornecer diferentes abordagens à linha de pesquisa central e ajudará a definir outras questões acerca da utilização da glutamina, conferindo otimização e mais segurança em seu uso.

Inicialmente, deverá ser realizada uma extensa revisão sistemática, com meta análise, de estudos clássicos em humanos e experimentais em não-humanos avaliando a influência da imunonutrição com glutamina no crescimento e agressividade do tumor, comprovando a segurança e eficácia desta terapêutica. Esta revisão deverá servir como base para a elaboração do projeto a ser apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa, bem como para a construção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que será apresentado e detalhadamente explicado aos pacientes no período de triagem. Uma vez definido que não há riscos ou impactos negativos da terapêutica, o projeto e suas variáveis de análise serão melhor desenhados e transferidos para a prática.

Desta forma, inicialmente, propõe-se um Ensaio Clínico Randomizado, multidisciplinar.

Algumas sugestões de métodos são dispostas a seguir:

- **Aspectos éticos:**

Esta proposta deverá ser apresentada ao Comitê de Ética em Pesquisa Celso Figueirôa, do Hospital Santa Izabel (Santa Casa de Misericórdia da Bahia), para ser realizada pela equipe do Serviço de Nutrição Enteral e Parenteral (SENEP), visando o melhor conhecimento dos impactos desta intervenção e melhoria da qualidade de vida e recuperação dos pacientes com câncer. Os pacientes serão voluntários e, caso não aceitem, não possuirão nenhum tipo de distinção no tratamento hospitalar. Os pacientes que optarem por participar da pesquisa deverão assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, explicado pela equipe da pesquisa, e ser cadastrados para a randomização.

- **Randomização:**

Uma proposta inicial para a randomização é uma randomização simples por ordem de internamento no hospital: sendo o primeiro paciente usuário de glutamina e o seguinte, não. Também poderá ser considerada a estratificação de pacientes com características marcantes similares, como tipo de tumor ou realização de cirurgia, para posteriormente ser realizada a randomização.

- **Estudo piloto inicial:**

Para otimizar o andamento e os resultados da pesquisa, é importante realizar um estudo piloto inicial, com uma quantidade pequena de pacientes. Isto irá auxiliar na definição da melhor estratégia de coleta de dados, além do conhecimento de dificuldades encontradas e como solucioná-las.

O principal objetivo do estudo piloto inicial é definir os tempos ideais de administração de glutamina e de análise laboratorial para obter resultados significativos. A coleta sanguínea para análise laboratorial no piloto deverá ser realizada em um maior número de dias, para, posteriormente, serem definidos dois ou três momentos de coleta por paciente no estudo principal. Assim, pode-se decidir a janela de tempo ideal para que sejam avaliados os desfechos estabelecidos, podendo ocorrer a inclusão ou exclusão de variáveis a serem analisadas.

Deve-se ressaltar que a coleta deverá ser feita em acesso pré-existente, discutido e definido com a equipe de enfermagem do hospital, para que não haja injúrias constantes e desnecessárias aos pacientes.

- **Glutamina e Placebo**

A dose de glutamina administrada deverá ser definida no período de estudos iniciais, com base nos *guidelines* mais atualizados da A.S.P.E.N.. A dose poderá ser ajustada de acordo com os resultados encontrados no estudo piloto. Para aumentar o nível de evidência dos resultados encontrados, propõe-se a utilização de placebo e a realização do estudo em caráter duplo-cego.

- **Desfechos avaliados:**

O desfecho principal a ser avaliado será o perfil de linfócitos B, T e NK antes e após a suplementação com glutamina parenteral.

Outros desfechos que poderão ser avaliados são: condições clínicas (presença de febre, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial). Condições nutricionais (composição corporal e outros critérios a serem definidos com equipe de Nutrição). Período de internamento após a administração de glutamina, com devida padronização por tipos de câncer, idade e outras características. Incidência de infecções. Contagem de outros subtipos leucocitários. Avaliação do sistema complemento. Tolerância à quimioterapia, com definição prévia de padrões de tolerância/intolerância.

É interessante, também, a realização de um ensaio clínico randomizado com pacientes cirúrgicos, diante das condições críticas destes pacientes previamente discutidas. Este trabalho seria baseado na administração de glutamina em diferentes tempos pré e pós operatórios, estabelecendo variáveis a ser estudadas como linfócitos T e citocinas inflamatórias, além de estado nutricional em avaliação multidisciplinar e tempo de internamento padronizado para intervenções cirúrgicas de diferentes portes.

9. SUMMARY

Introduction: Cancer is an important cause of death worldwide, accounting for 7.6 millions (around 13% of all deaths), in 2008¹. Many researches are being performed with the aim of understanding the formation, growth and dissemination of cancer, including the mechanisms that may affect its progression.² According to Hyeyoung Kim³, the dietary supplementation with nutrients, improving immune function, brings benefits to patients in critically ill and surgically weakened. Identifying a possible improvement in cancer patients' conditions, by the use of glutamine, is the ideal initiative to elaborate therapeutics that promote improvements in their quality of life in several aspects. **Methods:** A bibliographical research was performed in the following databases, PubMed (01/01/2008 to 08/18/2013), Scopus (01/01/2008 to 08/18/2013) and Cochrane Collaboration, with posterior articles' exclusion based in pre-established criteria and, in the last database, articles published before 01/01/2008. **Objectives:** To determine if the parenteral glutamine supplementation affects the lymphocytes' population of cancer patients. **Results:** From the 66 articles found in the proposed databases with the defined filters, 16 full articles were retrieved for reading. 5 of these articles had their research expanded, resulting in the selection of 3 bibliographical reviews for critical analysis and subsequent discussion. The selected articles were from the authors: Kuhn et al.⁴; Noé⁵ and Xu et al.⁶. **Discussion:** an integrate discussion of the selected articles was made based on the studied literature. Were considered not only the influence of parenteral glutamine in lymphocytes but benefits in other aspects and security issues about its use. **Conclusion:** a randomized clinical essay was proposed and designed to conclude with more accuracy the benefits of parenteral glutamine therapy.

Key words: 1. Glutamine; 2. Neoplasms; 3. Lymphocytes.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. World Health Organization. Cancer. Fact Sheet n297. Fev 2012. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
2. Loch-Neckel G, Mazzuco TL, Koepf J, Dias MA, Calixto JB. Inflamação e Câncer: discutindo a patogênese e o tratamento dos gliomas. Biosaúde, Londrina. 2008 Jan./Jun.;10(1):69-86.
3. Kim H. Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei Med J.* 2011; 52(6):892-897
4. Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P, Stehle P. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur J Nutr.* 2010 Jun;49(4):197-210
5. Noé JE. L-glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective. *Integr Cancer Ther.* 2009 Dec;8(4):409-415.
6. Xu J, Yunshi Z, Li R. Immunonutrition in surgical patients. *Current Drug Targets.* 2009;10:771-777.
7. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças.* 8ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier;2010. p. 259-330.
8. Coventry BJ, Ashdown ML. Complete clinical responses to cancer therapy caused by multiple divergent approaches: a repeating theme lost in translation. *Cancer Management and Research.* 2012 Mai 26;4:137-149.
9. INCA - Instituto Nacional do Câncer . Consenso nacional de nutrição oncológica. Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2009. 126 p. ISBN 978-85-7318-154-8.
10. Cetinbas F, Yelken B, Gulbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Critical Care.* In Press 2010.
11. Salles MJC, Sprovieri RSR, Bedrikow R, Pereira AC, Cardenuto SL, Azevedo PRC, et al. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepsis - revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. 1999; 45(1):86-92.
12. A.S.P.E.N, Board of Directors. Clinical Guidelines. Position Paper: Parenteral Nutrition Glutamine Supplementation. *J Parenteral Enteral Nutr.* 2011;23.
13. Yoshida S, Kaibara A, Ishibashi N, Shirouzu K. Glutamine supplementation in cancer patients. *Nutrition.* 2001;17:766-768.
14. Klimberg VS, McClellan JL. Glutamine, cancer, and its therapy. *Am J Surg.* 1996;172:418-424.
15. Abbas KA, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia Celular e Molecular.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.