

SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA NO PACIENTE ONCOLÓGICO: BENEFÍCIOS NO SUPORTE CLÍNICO E CONTROVÉRSIAS SOBRE O CRESCIMENTO TUMORAL

GLUTAMINE SUPPLEMENTATION IN ONCOLOGY PATIENTS: BENEFITS IN
CLINICAL SUPPORT AND CONTROVERSIES REGARDING TUMOR GROWTH

SUPLEMENTACIÓN DE GLUTAMINA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO:
BENEFICIOS EN EL SOPORTE CLÍNICO Y CONTROVERSIAS SOBRE EL
CRECIMIENTO TUMORAL

Júlio Cesar Luchmann¹

DOI: 10.54899/dcs.v23i92.5969

Recibido: 26/06/2026 | Aceptado: 29/06/2026 | Publicación en línea: 11/07/2026.

RESUMO

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante do organismo e exerce papel central no metabolismo de células de alta taxa de renovação, incluindo enterócitos, linfócitos e células tumorais. A observação in vitro de que tumores são “viciados” em glutamina levou, historicamente, à recusa de sua suplementação em oncologia, sob o receio de estimular o crescimento neoplásico. Esta revisão narrativa reúne evidências experimentais e clínicas para confrontar esse receio com os dados disponíveis e delimitar indicações e contraindicações. A literatura mostra que a dependência de glutamina é seletiva e governada por oncogenes (MYC, KRAS), sendo documentada sobretudo no adenocarcinoma pancreático, no câncer colorretal KRAS-mutado e em tumores MYC-dirigidos. Em contrapartida, estudos de rastreamento isotópico in vivo indicam que glicose e lactato, e não a glutamina, dominam o ciclo do ácido cítrico de muitos tumores sólidos, que ainda habitam um microambiente pobre em glutamina; em melanoma, a suplementação chegou a suprimir o crescimento tumoral. Do ponto de vista clínico, a suplementação é segura em doses de 0,3 a 0,65 g/kg/dia e reduz a gravidade da mucosite oral, da esofagite actínica e da neuropatia periférica induzida por quimioterapia, sem prejuízo demonstrável do controle tumoral ou da sobrevida. A principal exceção é o transplante de células-tronco hematopoéticas, contexto em que as diretrizes não recomendam a glutamina. Conclui-se que a suplementação é uma medida de suporte racional em cenários selecionados, exigindo individualização conforme o perfil molecular do tumor.

Palavras-chave: Glutamina. Neoplasias. Mucosite. Neuropatia Periférica. Terapia Nutricional.

ABSTRACT

Glutamine is the most abundant free amino acid in the body and plays a central role in the metabolism of high-turnover cells, including enterocytes, lymphocytes and tumor cells. The in

¹ Doutorando em Naturopatia com ênfase em Fitoterapia, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba, Paraná, Brasil. E-mail: orez@orez.com.br Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-5675-0456>

vitro observation that tumors are “addicted” to glutamine historically led oncologists to refuse its supplementation, fearing stimulation of neoplastic growth. This narrative review gathers experimental and clinical evidence to confront that fear and to delineate indications and contraindications. The literature shows that glutamine dependence is selective and governed by oncogenes (MYC, KRAS), being documented mainly in pancreatic ductal adenocarcinoma, KRAS-mutant colorectal cancer and MYC-driven tumors. Conversely, in vivo isotope-tracing studies indicate that glucose and lactate, rather than glutamine, dominate the tricarboxylic acid cycle of many solid tumors, which also reside in a glutamine-poor microenvironment; in melanoma, supplementation even suppressed tumor growth. Clinically, supplementation is safe at doses of 0.3 to 0.65 g/kg/day and reduces the severity of oral mucositis, radiation-induced esophagitis and chemotherapy-induced peripheral neuropathy, with no demonstrable detriment to tumor control or survival. The main exception is hematopoietic stem-cell transplantation, in which guidelines do not recommend glutamine. We conclude that supplementation is a rational supportive measure in selected scenarios, requiring individualization according to the molecular profile of the tumor.

Keywords: Glutamine. Neoplasms. Mucositis. Peripheral Neuropathy. Nutritional Therapy.

RESUMEN

La glutamina es el aminoácido libre más abundante del organismo y desempeña un papel central en el metabolismo de células de alta tasa de renovación, incluyendo enterocitos, linfocitos y células tumorales. La observación in vitro de que los tumores son “adictos” a la glutamina condujo, históricamente, al rechazo de su suplementación en oncología, por el temor de estimular el crecimiento neoplásico. Esta revisión narrativa reúne evidencias experimentales y clínicas para confrontar ese temor con los datos disponibles y delimitar indicaciones y contraindicaciones. La literatura muestra que la dependencia de glutamina es selectiva y está gobernada por oncogenes (MYC, KRAS), siendo documentada sobre todo en el adenocarcinoma ductal de páncreas, en el cáncer colorrectal con mutación de KRAS y en tumores dirigidos por MYC. En contrapartida, los estudios de rastreo isotópico in vivo indican que la glucosa y el lactato, y no la glutamina, dominan el ciclo del ácido cítrico de muchos tumores sólidos, que además habitan un microambiente pobre en glutamina; en el melanoma, la suplementación llegó a suprimir el crecimiento tumoral. Desde el punto de vista clínico, la suplementación es segura en dosis de 0,3 a 0,65 g/kg/día y reduce la gravedad de la mucositis oral, de la esofagitis actínica y de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, sin perjuicio demostrable del control tumoral o de la supervivencia. La principal excepción es el trasplante de células madre hematopoyéticas, contexto en el que las directrices no recomiendan la glutamina. Se concluye que la suplementación es una medida de soporte racional en escenarios seleccionados, que exige individualización según el perfil molecular del tumor.

Palabras clave: Glutamina. Neoplasias. Mucositis. Neuropatía Periférica. Terapia Nutricional.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUÇÃO

A desnutrição e as toxicidades do tratamento são complicações frequentes e clinicamente relevantes no paciente oncológico, contribuindo para piora da qualidade de vida, interrupções terapêuticas e redução da sobrevida. Nesse contexto, substratos nutricionais com propriedades farmacológicas — os chamados farmaconutrientes — têm sido investigados como adjuvantes do suporte clínico, e a glutamina ocupa posição de destaque nessa discussão (Arends et al., 2017).

A glutamina é um aminoácido condicionalmente essencial: em situações de estresse metabólico intenso, a produção endógena pode tornar-se insuficiente para suprir a demanda de tecidos de rápida divisão, como o epitélio intestinal e as células do sistema imune (Kuhn et al., 2010). Essa mesma avidez metabólica, contudo, é compartilhada pelas células tumorais, o que gerou um receio histórico de que a oferta exógena do aminoácido pudesse “alimentar” o câncer. O fenômeno descrito *in vitro* como “vício em glutamina” (Wise; Thompson, 2010) consolidou, por décadas, uma postura de cautela que muitas vezes resultou na simples recusa da suplementação.

O objetivo desta revisão é confrontar esse receio com a evidência experimental e clínica atual, organizando os dados a favor e contra o uso da glutamina e delimitando os cenários em que a suplementação é benéfica, neutra ou desaconselhada. Adota-se uma abordagem deliberadamente equilibrada, evitando tanto o entusiasmo acrítico quanto a proscrição baseada apenas em dados de cultura celular.

METABOLISMO DA GLUTAMINA E A HIPÓTESE DO VÍCIO TUMORAL

Após a transformação maligna, as células tumorais sofrem reprogramação metabólica e passam a captar glutamina em excesso, utilizando-a como fonte de carbono e de nitrogênio para a síntese de nucleotídeos, aminoácidos não essenciais, ácidos graxos e glutatona, além de alimentar o ciclo do ácido cítrico por glutaminólise. Esse consumo elevado sustenta a proliferação acelerada e a manutenção do equilíbrio redox (Wise; Thompson, 2010).

Regulação Oncogênica do Metabolismo da Glutamina

A dependência de glutamina não é um traço universal dos tumores, mas um fenótipo governado por alterações oncogênicas específicas. O proto-oncogene MYC ativa um programa transcricional que estimula a glutaminólise mitocondrial e induz a chamada adição à glutamina, ligando-se diretamente aos promotores de transportadores de alta afinidade, como o SLC1A5, e aumentando a captação do aminoácido (Wise et al., 2008). De modo análogo, a oncoproteína KRAS reprograma o uso da glutamina por uma via não canônica, dependente de GOT1, que mantém a homeostase redox e é necessária para o crescimento tumoral (Son et al., 2013).

Tumores com Dependência Documentada

Os contextos de maior dependência incluem o adenocarcinoma ductal de pâncreas, no qual a via regulada por KRAS é crítica para a metabolização da glutamina (SON et al., 2013); o câncer colorretal portador de mutações em KRAS; e tumores MYC-dirigidos, como o neuroblastoma com amplificação de MYCN e determinados linfomas (Wise et al., 2008). É justamente essa dependência que fundamenta o desenvolvimento de fármacos inibidores da glutaminase como estratégia antineoplásica — ou seja, nesses tumores a lógica terapêutica é restringir, e não suplementar, a glutamina. Essa distinção é central para a interpretação correta dos dados de segurança discutidos adiante.

DA BANCADA À CLÍNICA: POR QUE OS ACHADOS IN VITRO NÃO SE TRANSFEREM DIRETAMENTE

O argumento do “tumor que se alimenta de glutamina” apoia-se, em grande parte, em experimentos de cultura celular, nos quais o meio é artificialmente rico em nutrientes. A extrapolação desses resultados para o organismo vivo é problemática, e diversas linhas de evidência sugerem que a realidade in vivo é distinta.

Rastreamento Isotópico e Microambiente Tumoral

Estudos de marcação isotópica em pacientes e modelos animais demonstram que, em vários tumores sólidos, glicose e lactato — e não a glutamina — são os principais contribuintes dos intermediários do ciclo do ácido cítrico, com utilização mínima da glutamina nessa via (Ishak Gabra et al., 2020). Soma-se a isso o fato de que tumores sólidos, como melanoma, câncer de pâncreas e colorretal, frequentemente residem em um microambiente pobre em glutamina, ao qual as células precisam se adaptar. As condições de cultura, ao ofertar nutrientes em excesso, exageram artificialmente a essencialidade do aminoácido.

Efeitos Paradoxalmente Favoráveis

Em determinados modelos, a suplementação não apenas deixa de favorecer o tumor como produz efeito oposto. Em melanoma, a suplementação dietética de glutamina inibiu o crescimento tumoral, prolongou a sobrevida em modelo transgênico e aumentou a sensibilidade a um inibidor de BRAF; o mecanismo proposto envolve o aumento de α -cetoglutarato intratumoral, que promove hipometilação da marca H3K4me3 e silencia vias oncogênicas (Ishak Gabra et al., 2020). Há, ainda, a hipótese de que a suplementação reduza os estoques intratumorais de glutatona, sensibilizando o tumor à radioterapia e à quimioterapia, ao mesmo tempo em que protege os tecidos sadios (Kuhn et al., 2010).

SEGURANÇA E IMPACTO SOBRE DESFECHOS ONCOLÓGICOS

Tolerabilidade e Dose

A suplementação de glutamina apresenta perfil de segurança favorável. Estudos de dose-resposta não detectaram toxicidade clínica nem geração de metabólitos tóxicos com doses de até 0,3 g/kg, e doses ainda maiores, de até 0,65 g/kg, foram administradas a pacientes oncológicos sem relatos de intolerância (Kuhn et al., 2010). As faixas usuais em ensaios clínicos situam-se entre 10 e 30 g/dia, por via oral ou em bochechos.

Ausência de Impacto Negativo sobre Controle Tumoral e Sobrevida

O dado clínico mais direto contra o receio de estímulo tumoral provém de um estudo em carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) estágio IIIB tratado com quimiorradioterapia concomitante. A glutamina oral (10 g a cada 8 horas) reduziu a incidência de esofagite actínica aguda grau 3 (7,2% versus 16,7%; $p = 0,02$), a perda de peso (44,6% versus 72,9%; $p = 0,002$) e a necessidade de interrupções não planejadas do tratamento (7,1% versus 20,8%; $p = 0,04$). Crucialmente, não houve impacto detectável sobre o controle tumoral nem sobre a sobrevida: a sobrevida global mediana foi de 21,4 versus 20,4 meses ($p = 0,35$) entre os grupos com e sem glutamina (Topkan *et al.*, 2012).

De modo convergente, em câncer colorretal metastático tratado com oxaliplatina, a glutamina oral reduziu a neuropatia periférica sem afetar a resposta à quimioterapia nem a sobrevida (Wang *et al.*, 2007). Em conjunto, esses achados sustentam a noção de que, nas condições clínicas estudadas, a suplementação atua sobre os tecidos saudáveis sem comprometer a eficácia antineoplásica.

EVIDÊNCIA DE BENEFÍCIO NO SUPORTE CLÍNICO

O valor da glutamina em oncologia concentra-se na proteção dos tecidos normais frente à agressão da quimioterapia e da radioterapia, e não em qualquer ação antitumoral direta de uso rotineiro.

Mucosite Oral

A evidência sobre mucosite é favorável quanto à gravidade, embora heterogênea quanto à incidência. Uma meta-análise específica para câncer de cabeça e pescoço sob radioterapia concluiu que a glutamina oral atenua a mucosite grave, ainda que não reduza a incidência de mucosite de qualquer grau (Leung; Chan, 2016). Em sentido mais conservador, outra meta-análise não encontrou benefício significativo sobre a incidência de mucosite oral (risco relativo de 0,98; IC 95% 0,94–1,02) nesse mesmo cenário (Shuai *et al.*, 2020). Ensaios clínicos randomizados em carcinomas de orofaringe e laringe reforçam a redução da gravidade e da disfagia associadas ao tratamento (Pathak *et al.*, 2019), e revisões sobre o tema descrevem

benefícios na cicatrização da mucosa quando a glutamina é ofertada por via tópica e oral (Anderson; Lalla, 2020).

Esofagite Actínica

Em pacientes com CPNPC avançado submetidos a quimiorradioterapia, a suplementação profilática de glutamina (10 g a cada 8 horas) reduziu de forma expressiva a incidência de esofagite actínica aguda grau 2 ou 3 (6,7% versus 53,4%; $p = 0,004$), com boa tolerabilidade e melhora da qualidade de vida (Chang *et al.*, 2019). O efeito radioprotetor sobre a mucosa esofágica é consistente com os achados de Topkan *et al.* (2012).

Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia

A neuropatia periférica é toxicidade limitante de dose de taxanos e platinas. Estudos pioneiros sugeriram que a glutamina reduz a gravidade da neuropatia associada ao paclitaxel em altas doses (Vahdat *et al.*, 2001). Em câncer colorretal metastático sob oxaliplatina, a glutamina diminuiu a neuropatia de graus 1–2 (16,7% versus 38,6% após dois ciclos) e a necessidade de redução de dose, sem prejuízo da eficácia ou da sobrevida (Wang *et al.*, 2007). A evidência, contudo, não é uniforme, conforme detalhado na seção de controvérsias.

Outras Toxicidades

Revisões da área associam a glutamina à redução da diarreia induzida por irinotecano, da doença veno-oclusiva hepática no contexto de quimioterapia em altas doses e da cardiotoxicidade relacionada às antraciclinas, além de contribuir para o balanço nitrogenado e a preservação da massa muscular em situações de caquexia (Kuhn *et al.*, 2010).

CONTROVÉRSIAS, RESULTADOS NEGATIVOS E A EXCEÇÃO DO TRANSPLANTE

Uma revisão honesta exige a exposição das evidências discordantes, que delimitam os contornos do uso responsável da glutamina.

Inconsistência entre Meta-Análises

Como descrito, há divergência entre meta-análises quanto à mucosite: o benefício parece restringir-se à redução da gravidade, sem efeito robusto sobre a incidência (Leung; Chan, 2016; Shuai *et al.*, 2020). Essa heterogeneidade decorre de diferenças em doses, vias de administração, esquemas terapêuticos e instrumentos de avaliação, e recomenda cautela na generalização dos resultados.

A Exceção do Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

O sinal de alerta mais relevante provém do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Um ensaio randomizado em transplante autólogo relatou mucosite oral mais grave e maior número de recidivas no grupo que recebeu nutrição parenteral suplementada com glutamina; um ensaio posterior, em 120 crianças com malignidades hematológicas, não observou efeito sobre gravidade ou duração da mucosite, pega do enxerto, doença do enxerto contra hospedeiro, recidiva ou mortalidade. Com base nesses dados, a diretriz prática da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo não recomenda o uso de glutamina no TCTH (Muscaritoli *et al.*, 2021). Esse achado é biologicamente coerente com a dependência de glutamina das malignidades hematológicas e reforça a necessidade de individualização.

POSICIONAMENTO DAS DIRETRIZES

As diretrizes de nutrição clínica em oncologia adotam postura ponderada. A glutamina é reconhecida como farmaconutriente de interesse, mas as recomendações específicas variam conforme o cenário, e os documentos enfatizam a ausência de consenso em vários pontos (Arends *et al.*, 2017). A posição mais clara e categórica é a não recomendação no contexto de TCTH (Muscaritoli *et al.*, 2021). Para mucosite e esofagite actínicas, o suporte é reconhecido como promissor, porém de nível de evidência moderado a baixo, exigindo ensaios bem desenhados para confirmação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O receio histórico de que a suplementação de glutamina “alimente o tumor” não encontra sustentação na maioria dos tumores sólidos estudados *in vivo*. O rastreamento isotópico evidencia o predomínio de glicose e lactato no metabolismo tumoral, o microambiente é frequentemente pobre em glutamina e, em melanoma, a suplementação chegou a inibir o crescimento neoplásico (Ishak Gabra *et al.*, 2020). A dependência de glutamina é real, porém seletiva, restrita sobretudo a tumores dirigidos por MYC e KRAS e às malignidades hematológicas (Wise *et al.*, 2008; SON *et al.*, 2013).

Do ponto de vista do suporte clínico, a suplementação é segura nas doses estudadas e reduz a gravidade da mucosite, da esofagite actínica e da neuropatia periférica, sem prejuízo demonstrável do controle tumoral ou da sobrevida (Topkan *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2007; Chang *et al.*, 2019). A principal contraindicação é o TCTH (Muscaritoli *et al.*, 2021).

Conclui-se que a glutamina deve ser compreendida como medida adjuvante de suporte, racional em cenários selecionados, e não como agente antitumoral nem como risco indiscriminado. A decisão de suplementar deve considerar o tipo histológico, o perfil molecular do tumor, o esquema terapêutico e o estado nutricional, em conduta individualizada e integrada à equipe assistencial. As lacunas remanescentes — sobretudo a escassez de ensaios de grande porte com desfechos oncológicos primários — justificam a continuidade da investigação.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, P. M.; LALLA, R. V. Glutamine for amelioration of radiation and chemotherapy associated mucositis during cancer therapy. **Nutrients**, v. 12, n. 6, art. 1675, 2020.
- ARENDS, J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 11-48, 2017.
- CHANG, S. C. et al. Oral glutamine supplements reduce concurrent chemoradiotherapy-induced esophagitis in patients with advanced non-small cell lung cancer. **Medicine**, v. 98, n. 8, art. e14463, 2019.
- ISHAK GABRA, M. B. et al. Dietary glutamine supplementation suppresses epigenetically-activated oncogenic pathways to inhibit melanoma tumour growth. **Nature Communications**, v. 11, art. 3326, 2020.
- 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, 2010.

LEUNG, H. W.; CHAN, A. L. F. Glutamine in alleviation of radiation-induced severe oral mucositis: a meta-analysis. **Nutrition and Cancer**, v. 68, n. 5, p. 734-742, 2016.

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

PATHAK, S. et al. A randomized controlled trial to evaluate the role and efficacy of oral glutamine in the treatment of chemo-radiotherapy-induced oral mucositis and dysphagia in patients with oropharynx and larynx carcinoma. **Cureus**, v. 11, n. 6, art. e4855, 2019.

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, art. 49, 2020.

SON, J. et al. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway. **Nature**, v. 496, n. 7443, p. 101-105, 2013.

TOPKAN, E. et al. Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. **BMC Cancer**, v. 12, art. 502, 2012.

VAHDAT, L. et al. Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. **Clinical Cancer Research**, v. 7, n. 5, p. 1192-1197, 2001.

WANG, W. S. et al. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. **The Oncologist**, v. 12, n. 3, p. 312-319, 2007.

WISE, D. R. et al. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 48, p. 18782-18787, 2008.

WISE, D. R.; THOMPSON, C. B. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 35, n. 8, p. 427-433, 2010.