

Efeitos da Glutamina no Câncer Colorretal

Evidências da Literatura

Ana Lilian Bispo dos Santos, Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, Daniel Carvalho de Toledo, Pedro Henrique Lourenço Cavalcante

RESUMO: O câncer é responsável por aproximadamente, 14% das causas de mortalidade, sendo o câncer colorretal (CCR) o terceiro tipo mais frequente de neoplasia maligna no mundo. Estudos demonstram que a suplementação dietética com glutamina tem diminuído os efeitos colaterais do tratamento antineoplásico. O objetivo deste estudo foi realizar uma análise crítica da literatura, que elucidasse os efeitos da glutamina em portadores de CCR. Foi realizada consulta de artigos originais e de revisão publicados nas bases de dados: LILACS, ENSP, FSP, HISA, PAHO, WHOLIS, Cochrane e MEDLINE, no período de janeiro de 1980 a dezembro de 2009, utilizando-se os descritores: glutamina e neoplasia/câncer colorretal nos idiomas inglês, espanhol e português. Obtiveram-se 65 artigos nas seguintes bases: Cochrane (41,5%) e MEDLINE (58,5%), sendo selecionados 13 artigos, que atenderam aos critérios de inclusão e foram utilizados nas tabelas de estudos clínicos e experimentais. Destes, 33,3% eram procedentes da Cochrane e 66,7% do MEDLINE. Estudos conduzidos em animais e humanos demonstraram que na presença de CCR, a glutamina apresentou possíveis efeitos na redução do crescimento tumoral, melhoria na resposta imunológica e maior sensibilidade do tumor ao tratamento quimioterápico por reduzir os níveis de glutatona tumoral e aumentar ou manter os estoques desse antioxidante no intestino. Contudo, são necessários estudos controlados e randomizados adicionais, para elucidar os possíveis efeitos e os mecanismos de ação da glutamina em uma casuística ampliada com diferentes estadiamentos do câncer colorretal.

PALAVRAS-CHAVE: CÂNCER; GLUTAMINA; SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR

Effects of Glutamine in the Colorectal Cancer

SUMMARY: Cancer is responsible for approximately 14% of all causes of mortality, being colorectal cancer (CRC) the third most common type of malignancy in the world. Studies show that a dietary supplementation with glutamine has decreased the side effects of cancer treatment. The aim of this study was to make a critical analysis of the literature so as to elucidate the effects of glutamine in patients with CRC. Consultation was done in original papers and published review in the following databases: LILACS, ENSP, FSP, HISA, PAHO, WHOLIS, Cochrane e MEDLINE, from January 1980 to December 2009, using descriptors: glutamine and colorectal cancer in English, Spanish and Portuguese. Sixty-five articles were obtained based as follow: Cochrane (41.5%), MEDLINE (58.5%). Thirteen articles that met the criteria for inclusion were selected and used in tables of clinical and experimental studies. Of these, 33.3% were from Cochrane and 66.7% from MEDLINE. Studies conducted with animals and humans have shown that in the presence of CRC, glutamine may have effects on the reduction of tumor growth improving immune response and increasing tumor sensitivity to chemotherapy, since it reduces the levels of tumoral glutathione and increases or maintains the stock of this antioxidant in the intestines. However, additional controlled and randomized trials are needed in order to elucidate the possible effects and mechanisms of action of glutamine in larger sample with different colorectal cancer staging.

KEY-WORDS: CANCER; GLUTAMINE; SUPPLEMENTARY FEEDING

INTRODUÇÃO

O câncer, doença caracterizada pelo crescimento anormal e progressivo da célula a partir de alterações em nível de DNA, é responsável, anualmente, por mais de 7,6 milhões de óbitos no mundo, o que corresponde a, aproximadamente, 14% das causas de mortalidade (1). No Brasil, o câncer representa a segunda causa de morte, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares (2-4).

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo mais frequente de neoplasia maligna no mundo, em ambos os sexos, e o segundo em países desenvolvidos. No Brasil, a estimativa para este tipo de neoplasia em 2010 foi de 13.310 e 14.800 novos casos em homens e mulheres, respectivamente (1).

No CCR, a história familiar de câncer de cólon e reto e a predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino, como as poliposes adenomatosas, assim como o alto consumo de alimentos ricos em gordura animal e a baixa ingestão de frutas, verduras, legumes e cereais constituem-se fatores de risco. Os pacientes portadores de retocolite ulcerativa (RCU) inespecífica e doença de Crohn (DC) têm maior chance de desenvolver esta neoplasia (1).

O risco de desenvolvimento de CCR por RCU e DC tem

aumentado anualmente, alcançando cerca de 12-20% do risco depois dos 30 anos (5).

Estudos revelam que pacientes com câncer apresentam maior comprometimento do estado nutricional, sendo evidenciada a desnutrição em 40-80% dos casos e perda ponderal superior a 10% em cerca de 30% dos pacientes oncológicos (6,7).

A terapêutica antineoplásica pode comprometer ainda mais o estado nutricional, desencadeando graus variados de desnutrição devido a seus efeitos colaterais, que afetam indiretamente a ingestão alimentar e a absorção de nutrientes (8).

Nos pacientes oncológicos com diagnóstico mais tardio é observado o desenvolvimento de desnutrição grave, a caquexia, caracterizada por manifestações clínicas como anorexia, perda involuntária e intensa de peso, depleção de massa muscular com ou sem perda de tecido adiposo, crescimento retardado em crianças, fadiga, anemia, hipalbuminemia, inflamação, resistência à insulina, dentre outras (9,10).

A caquexia está associada à diminuição da resposta ao tratamento específico, da qualidade de vida e à diminuição da auto-estima, além de maiores riscos de infecção pós-operatória e aumento da morbimortalidade (8).

Evidências científicas demonstram que a suplementação dietética com glutamina tem ajudado os pacientes oncológicos a enfrentar os efeitos colaterais do tratamento

Alguns tipos de células, tais como células do sistema imune, rins e intestino, apresentam elevada atividade de glutaminase, sendo considerados tecidos consumidores de glutamina (24). Por outro lado, os músculos esqueléticos, os pulmões, o fígado, o cérebro e, possivelmente, o tecido adiposo apresentam elevada atividade da enzima glutamina sintetase e são considerados tecidos sintetizadores de glutamina (26,27).

EFEITOS FISIOLÓGICOS DA GLUTAMINA NO CÓLON E RETO

Os ácidos graxos de cadeia curta, principalmente os ácidos acético, propiônico e butírico são fontes energéticas primárias das células epiteliais da mucosa colônica. Eles são formados pela fermentação bacteriana anaeróbica de fibras residuais contidas no bolo fecal (28). Em segmentos do cólon, a ausência do bolo fecal impede a formação desses ácidos, bem como sua consequente absorção e utilização pelas células epiteliais. A glutamina, que é um substrato energético secundário para essas células, passa a ser primordial, podendo ser utilizada preferencialmente à glicose como fonte energética (29).

Estudos têm demonstrado que a glutamina pode ser um elemento com atividade energética e trófica importante para o cólon submetido a situações de estresse, que apresenta atrofia da parede epitelial (30).

Segundo René et al. (31), pacientes portadores de tumores gastrointestinais, apontaram concentração três vezes maior de glutamina em vasos que irrigavam o jejuno, em relação à concentração em vasos do íleo e cólon, concluindo que, quantitativamente, a glutamina é um substrato mais importante para as porções proximais do intestino.

PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS DA GLUTAMINA

A função protetora da glutamina, tanto sobre a mucosa intestinal quanto sobre as células neurais e do sistema imunológico, tem sido identificada em humanos e ratos com câncer submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia. São evidenciados ainda os possíveis efeitos terapêuticos da glutamina na prevenção de danos aos tecidos normais, incluindo os nervos periféricos, durante os tratamentos antitumorais (11-15,32).

A glutamina tem demonstrado efeitos na redução da perda do peso corporal, da anorexia e da degradação do tecido muscular durante a quimioterapia, além de tornar o tumor mais sensível ao tratamento quimioterápico, inibindo seu crescimento, por reduzir os níveis de glutatona tumoral e aumentar ou manter os estoques desse antioxidante no intestino (12,16,33).

Os peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) são receptores dos hormônios nucleares, e regulam a expressão dos genes responsivos. Eles também antagonizam a atividade de transcrição de fatores envolvidos na inflamação e na imunidade. Existem três isotipos de PPARs (PPAR γ , PPAR δ e PPAR α), cada um representa um alvo terapêutico

(34). O subtipo PPAR γ , em particular, representa um potencial alvo terapêutico para a quimioprevenção do CCR e das doenças inflamatórias do intestino (5).

PPAR γ atua regulando a diferenciação celular do cólon. Fiette (35) concluiu em seu estudo que a L-glutamina modula a expressão deste receptor em células Caco-2. A PPAR γ diminui a modulação inflamatória e produz ação antiproliferativa e pró-apoptótica em células epiteliais. O que suprime o processo inflamatório em pacientes com RCU ou DC, que compõem o grupo de alto risco para o desenvolvimento de CCR, podendo ser indicada como neoadjuvante e/ou adjuvante no tratamento preventivo das neoplasias colorretais malignas (35,5).

EFEITOS ADVERSOS E TOXICIDADE DA GLUTAMINA

Alguns pesquisadores se preocupam com a possível relação entre o crescimento do tumor e a suplementação da glutamina, devido a observação dos baixos níveis desse aminoácido apresentados pela maioria das pessoas com câncer (36-38).

Estudos experimentais conduzidos em animais e humanos, entretanto, demonstram que o câncer colorretal não atua como seqüestrador de glutamina (31,39-41), tendo este aminoácido o efeito de reduzir o crescimento tumoral por sua influência na melhora da resposta imune e por tornar o tumor mais sensível ao tratamento quimioterápico (13,16,42,43).

Monson & Schoenstadt (44) referem, em seu estudo, os efeitos neuropsicomotores da glutamina, principalmente em pacientes com enfermidades dessa natureza, como o transtorno bipolar. Eles notaram o surgimento de transtornos depressivos e perda de memória após aplicação parenteral de glutamina. Porém, cabe ressaltar que vários pacientes incluídos no estudo já sofriam de depressão ou lapsos de memória, não sendo possível relação patognomônica.

Também foram levantadas questões sobre a possível nefrotoxicidade da glutamina. Estudos com pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico relatam que a elevação sérica de glutamina tem alto valor preditivo no desenvolvimento de insuficiência renal (45). Todavia, realizando um trabalho com pacientes críticos, Orfila et al. (46) concluíram que a suplementação com glutamina reduziu a incidência de falência renal, hiperglicemia, além de determinar maior rapidez na evolução clínica do paciente.

Segundo Curi (17), a preocupação dos pesquisadores seria com a toxicidade da glutamina livre para uso clínico, devido a liberação de amônia antes e após sua administração. Entretanto, as taxas de amônia liberadas parecem ser insignificantes para causarem efeitos tóxicos. Permanece ainda a necessidade de avaliações mais detalhadas, nos casos de pacientes com função hepática comprometida (47). A depuração plasmática dos dipeptídeos de glutamina em pacientes com cirrose hepática não se altera de modo marcante, mas a insuficiência renal crônica diminui (48). Sendo assim, as condições fisiológicas de cada paciente interferem na toxicidade da glutamina e esta deve ser melhor avaliada (49).

CONSEQUÊNCIAS NUTRICIONAIS DO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO

A terapêutica antitumoral compreende a quimioterapia, a radioterapia, a imunoterapia, a hormonioterapia, a cirurgia ou a combinação destas. Cada uma das modalidades de tratamento pode ocasionar alterações nutricionais, interferindo na capacidade de ingestão, digestão e absorção adequada de nutrientes (50), além de afetar a deglutição e o paladar (7).

Os medicamentos podem afetar indiretamente a ingestão alimentar e a absorção por meio dos desconfortos no sistema digestório, como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, diarréia, febre, estomatite, mucosite e aversão alimentar (8).

A radioterapia diminui a atividade proliferativa nas criptas, interrompendo o suprimento de células às vilosidades e diminuindo a sua espessura e a superfície absorviva da mucosa. Uma das possíveis consequências desta terapia é a enterite, que se manifesta clinicamente por dor abdominal em cólica, diarréia e má-absorção, podendo determinar a interrupção do tratamento (13).

O procedimento cirúrgico está associado ao hipermetabolismo, à degradação de tecidos e à perda protéica. Estas alterações propiciam a diminuição do peso, a fadiga e a deterioração da capacidade funcional (8).

O câncer produz um estado de esforço fisiológico caracterizado por deficiência relativa da glutamina, que pode ser agravada pelos efeitos do tratamento antineoplásico (12,14). E a depleção de glutamina pode causar atrofia epitelial do intestino delgado, estando associada ao colapso da barreira intestinal e a maior probabilidade de translocação bacteriana (11).

ESTUDOS EXPERIMENTAIS E CLÍNICOS COM A UTILIZAÇÃO DA GLUTAMINA

Estudos conduzidos em animais de laboratório e em humanos portadores de câncer demonstram efeitos benéficos após a suplementação dietética com glutamina (Tabelas 1 e 2).

Estudos experimentais em animais

Foi observado que a suplementação oral de glutamina em ratos possivelmente melhorou a seletividade das drogas antitumorais e a sensibilidade das células tumorais a quimioterapia, além de reduzir os efeitos adversos na mucosa gastrointestinal causados pela quimioterapia (Tabela 1).

Ensaios clínicos com glutamina em pacientes com câncer colorretal

A suplementação da glutamina em estudos clínicos foi capaz de reduzir a incidência e a severidade de neuropatias periféricas sem interferir na resposta a quimioterapia e na sobrevida dos pacientes (Tabela 2). Foi observada ainda a diminuição do tempo de internação, melhoria dos efeitos colaterais da quimioterapia e melhora no estado nutricional e na recuperação linfocitária de pacientes cirúrgicos.

Tabela 1 - Efeitos metabólicos da glutamina em animais com câncer.

Referência	Tipo de estudo	Tipo de tratamento antineoplásico/Dosagem	Via de administração/Posologia da Glutamina	Efeitos adversos	População alvo/tumor	Resultados
(33)	Modelo experimental com implante de células de fibrosarcomas induzidos por metilcolantreno Controle: l-glicina	Quimioterapia com 20mg/kg de MTX* ou de CON†	Ora. 1g/kg de peso corporal/dia durante 23 dias	Não relata	344 ratos Fischer, machos, pesando 300g. Fibrosarcomas	Os animais que receberam MTX* e dieta com glutamina apresentaram redução da glutatona tumoral, além do aumento ou manutenção dos estoques de glutatona no intestino
(51)	Modelo experimental com implante de carcinoma colorretal (0,05g)	Quimioterapia com 125mg/kg/dia (3x/dia) de CPT-11‡	Oral (gavagem). 0,75g/kg administrado 30 minutos antes de cada dose de CPT-11‡. Associada a suplementação de w-3§ (5% da gordura total da dieta) e oligossacarídeos (8% da dieta)	Não relata	344 ratos Fisher, fêmeas, pesando 150-180g, com 11-12 semanas de idade. Carcinoma colorretal	A glutamina reduziu a incidência e a severidade da diarreia
(52)	Modelo experimental com implante de carcinoma colorretal (0,05g)	Quimioterapia com 125mg/kg/dia (3x/dia) de CPT-11‡	Oral (gavagem). 0,75g/kg administrado 30 minutos antes de cada dose de CPT-11‡	Não relata	344 ratos Fisher, fêmeas, pesando 150-180g, com 11-12 semanas de idade. Carcinoma colorretal	Os ratos que receberam glutamina apresentaram diminuição dos efeitos adversos na mucosa gastrointestinal provocados pela quimioterapia com CPT-11‡

*metrotrexato; †solução salina; ‡irinotecano; §ácidos graxos ômega 3.

Tabela 2 - Efeitos metabólicos da glutamina em pacientes adultos com câncer colorretal.

Referência	Tipo de estudo	Tipo de tratamento antineoplásico/Dosagem	Via de administração/Posologia da Glutamina	Efeitos adversos	População alvo/tumor	Resultados
(14)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado	Quimioterapia com Oxaliplatin (Eloxatin®), 85mg/m ² de ácido folínico, 20mg/m ² , seguidos por 500mg/m ² de FU**	Oral. 15g duas vezes ao dia durante duas semanas	Não relata	86 pacientes com adenocarcinoma de cólon ou reto com lesões metastáticas	A glutamina reduziu a incidência e severidade neuropatia periférica sem interferir na resposta a quimioterapia e na sobrevida destes pacientes
(53)	Estudo histológico de adenocarcinoma colorretal	Observação do ciclo celular a partir de administração de glutamina	Exposição de células tumorais à glutamina. 15g/L diários durante 18 dias	Não relata	Adenocarcinomas colorretais humanos	A proliferação de células cancerígenas estimulada pelo uso de l-glutamina, l-arginina, RNA ¹¹ e w-3 PUFA ^{6,8} é improvável devido ao efeito citotóxico do w-3 PUFA ⁸
(42)	Ensaio clínico randomizado, prospectivo, duplo-cego	Ressecção colorretal	Parenteral 0,18g/kg/dia durante 6 dias após ressecção intestinal	Não relata	20 pacientes com adenocarcinoma colorretal, recebendo nutrição parenteral	A glutamina pode melhorar a função das células T em pacientes cirúrgicos com nutrição parenteral
(54)	Ensaio clínico randomizado, prospectivo, duplo-cego	Ressecção colorretal	Parenteral. 0,3g/kg/dia de Ala-Gln ^{§§} durante 5 dias	Não relata	28 pacientes com carcinoma colorretal submetidos a cirurgia abdominal eletiva, sendo que 15 receberam Ala-Gln ^{§§}	Pacientes que receberam Ala-Gln ^{§§} apresentaram diminuição do tempo de internação, melhora do balanço nitrogenico e melhor recuperação linfocitária
(55)	Ensaio clínico randomizado, prospectivo, duplo-cego e placebo controlado	Ressecção colorretal	Oral. 30mg/kg/dia do fungo <i>Agaricus Sylvaticus</i> que contém glucanas, lectinas, ergosterol, triterpenos, arginina e glutamina (3,93g/100g de fracción de fungo)	Não relata	56 pacientes com câncer colorretal, estádios I, II e III	Dieta com fungo melhorou a qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória reduzindo os efeitos deletérios provocados pelo tratamento convencional
(11)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado	Quimioterapia com FU [#] e FA ^{##}	Oral. 18g/dia durante 15 dias	Não relata	62 pacientes com câncer de cólon, em fase pós-operatória	A glutamina foi benéfica por amenizar os efeitos da quimioterapia sobre a absorção e permeabilidade intestinal
(43)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado	Ressecção colorretal	Parenteral. 1g/kg/dia durante 5 dias no pós-operatório	Não relata	109 pacientes operados com câncer colorretal	A glutamina reduziu as complicações pós-operatórias e tempo de internação em pacientes submetidos a ressecção colorretal por câncer
(56)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado	Ressecção colorretal	Parenteral. 0,3-0,4g/kg/dia de Ala-Gln ^{§§} por 7 dias pós-operatório	Não relata	40 pacientes com câncer colorretal	A suplementação com Ala-Gln ^{§§} melhorou a função imune e o balanço nitrogenado em pacientes com câncer colorretal

Tabela 2 - Efeitos metabólicos da glutamina em pacientes adultos com câncer colorretal (continuação).

Referência	Tipo de estudo	Tipo de tratamento antineoplásico/Dosagem	Via de administração/Posologia da Glutamina	Efeitos adversos	População alvo/tumor	Resultados
(57)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado	Quimioterapia com FAM (FU# 600mg/m², doxorubicina 30mg/m²; mitomixina 10mg/m²) em pacientes com câncer gástrico e com FOLFOX-4 (oxaliplatina 85mg/m², dl; ácido folínico 200mg/m²; FU# 400mg/m²) em pacientes com câncer colorretal	Intravenosa. 20g de Ala-Gln ^{ss} por 5 dias	Não relata	44 pacientes com câncer gástrico (n=26) ou colorretal (n=18)	A administração profilática de Ala-Gln ^{ss} foi efectiva em prevenir o rompimento da permeabilidade intestinal induzida pelo tratamento quimioterápico
(58)	Estudo multicêntrico randomizado	Regime de Irinotecan 125mg/m²/semana (intravenoso), FU# 500mg/m²/semana (intravenoso) e Leucovorina 20mg/m²/semana (intravenoso).	Oral. 10g de glutamina, diluída em água, de 8 em 8 horas	Não relata	41 pacientes com câncer colorretal	A glutamina aparentou não aumentar a eficácia ou diminuir a toxicidade no tratamento com Irinotecan, FU# e IFL ^v para cânceres de cólon e reto metastáticos

#fluorouracila; †† ácido ribonucleico; ## ácidos graxos polinsaturados ômega 3; ‡ L-alanina-L-glutamina; ††† ácido folínico; †††† leucovorina

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cabe mencionar que a principal limitação do presente estudo foi o fato de os pesquisadores não submeterem para publicação relatórios de pesquisa que produziram resultados “negativos”. Tal limitação caracteriza o que se denomina viés de publicação. Apesar dessa limitação, o estudo trouxe um resultado positivo, pois possibilitou as seguintes conclusões:

- a) pesquisas conduzidas em animais e humanos com câncer colorretal demonstraram que a glutamina traz resultados benéficos na redução do crescimento tumoral;
- b) melhoria na resposta imunológica;
- c) aumento na sensibilidade do tumor ao tratamento quimioterápico por reduzir os níveis de glutathione tumoral e aumentar ou manter a concentração desse antioxidante no intestino. Contudo, são necessários estudos controlados e randomizados adicionais aos já realizados para elucidar os possíveis mecanismos de ação da glutamina em uma casuística ampliada com diferentes tipos câncer.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro (bolsas de Iniciação Científica) recebido pela Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal ao projeto de pesquisa do qual resultou este artigo de revisão.

Fonte financiadora

Apoio financeiro (bolsas de Iniciação Científica) recebido pela Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal ao projeto de pesquisa do qual resultou este artigo de revisão.

REFERÊNCIAS

1 - Instituto Nacional do Câncer; Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2009.

2 - Silva SMCS, Mura JDPM. Tratado de Alimentação, nutrição & dietoterapia. São Paulo: Roca; 2007.

3 - Fortes RC, Melo AL, Recôva VL, Novaes MRGC. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. Rev Bras Cancerol 2007;53:277-89.

4 - Fortes RC, Melo AL, Recôva VL, Novaes MRGC. Alterações Lipídicas em Pacientes com Câncer Colorretal em Fase Pós-Operatória: Ensaio Clínico Randomizado e Duplo-Cego com Fungos Agaricus sylvaticus. Rev Bras Coloproct 2008;28:281-8.

5 - Carter AB, Misyak SA, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Dietary Modulation of Inflammation-Induced Colorectal Cancer through PPARγ. PPAR Res 2009;2009:1-9.

6 - Garófolo A, Petrilli, AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. Rev Nut 2006;19:611-21.

7 - Araújo FF, Silva CC, Fortes RC. Terapia nutricional enteral em pacientes oncológicos: uma revisão da literatura. Com. Ciências Saúde 2008;19:61-70.

8 - Ulsenheimer A, Silva ACPS, Fortuna VFF. Perfil nutricional de pacientes com câncer segundo diferentes indicadores de avaliação. Rev Bras Nutr Clin 2007;22:292-7.

9 - Fortes RC, Novaes MRGC. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. Rev Bras Cancerol 2006;52:363-71.

10 - Evans WJ, Morley JE, Argile's J, et al. Cachexia: a new definition. Clin Nutr 2008;27:1-7.

11 - Daniele B, Perrone F, Gallo C, et al. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial. Gut 2001;48:28-33.

12 - Savarese DM, Savy G, Vahdat L, Wischmeyer PE, Corey B. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. Cancer Treat Rev 2003;29:501-13.

13 - Diestel CF, Lopes-Paulo F, Marques RG, Horts NL, Caetano CER. Efeito da suplementação oral de l-glutamina na parede colônica de ratos submetidos à irradiação abdominal. Act Cir Bras 2005;20:94-100.

- 14 - Wang WS, Lin JK, Lin TC, et al. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *Oncologist* 2007;12:312-19.
- 15 - Cunha-Lopes WM, Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento D, Gomes-Da-Silva MHJ, Silva VAT. Associação de glutamina e probióticos no trofismo mucoso do cólon na peritonite experimental. *Rev Col Bras Cir* 2007;34:48-53.
- 16 - Xue H, Le Roy S, Sawyer MB, Field CJ, Dieleman LA, Baracos VE. Single and combined supplementation of glutamine and n-3 polyunsaturated fatty acids on host tolerance and tumour response to 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxy-camptothecin (CPT-11)/5-fluorouracil chemotherapy in rats bearing Ward colon tumour. *Br J Nutr* 2009;2:1-9.
- 17 - Curi R. Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Rio de Janeiro: Sprint; 2000.
- 18 - Rogero MM, Tirapegui JO. Considerações nutricionais e bioquímicas da suplementação de glutamina em atletas: controvérsias e aspectos atuais. *J Metab Nutr* 2003;7:106-17.
- 19 - Neu J, Demarco V, Li N. Glutamine: clinical applications and mechanisms of action. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:69-75.
- 20 - Newsholme P, Lima MMR, Procopio J, et al. Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:153-63.
- 21 - Rowbottom DG, Keast D, Morton AR. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sports Med* 1996;21:80-97.
- 22 - Cruzat VF, Petry ER, Tirapegui J. Glutamina: Aspectos Bioquímicos, Metabólicos, Moleculares e Suplementação. *Rev Bras Med Esporte* 2009;15:392-7.
- 23 - Pinel C, Coxam V, Mignon M, et al. Alterations in glutamine synthetase activity in rat skeletal muscle are associated with advanced age. *Nutr* 2006;22:778-85.
- 24 - Labow BJ, Souba WW, Abcouwer SF. Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism - glutaminase and glutamine synthetase. *J Nutr* 2001;131:2467-74.
- 25 - Rennie MJ, Bowtell JL, Bruce M, Khogali SEO. Interaction between glutamine availability and metabolism of glycogen, tricarboxylic acid cycle intermediates and glutathione. *J Nutr* 2001;131:2488-90.
- 26 - Newsholme P, Procopio J, Lima MMR, Pithon-Curi TC, Curi R. Glutamine and glutamate - their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochem Funct* 2003;21:1-9.
- 27 - Cruzat VF, Rogero MM, Borges MC, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. *Rev Bras Med Esporte* 2007;13:336-42.
- 28 - Cukier C, Magnoni D, Alvarez TS. Nutrição Baseada na Fisiologia dos Órgãos e Sistemas. São Paulo: Sarvier; 2005.
- 29 - Lopes-Paulo F. Alterações estruturais na mucosa do cólon derivado - Estudo estereológico experimental em ratos. *Rev Bras Coloproct* 2002;22:164-9.
- 30 - Khan J, Liboshi Y, Cui L, et al. Alanine-glutamine-supplemented parenteral nutrition increases luminal mucus gel and decreases permeability in the rat small intestine. *J Parenter Enter Nutr* 1999;23:24-31.
- 31 - René RWJH, Maarten FM, Nicolas EPD, Peter BS. Glutamine Extraction by the Gut Is Reduced in Patients with Depleted Gastrointestinal Cancer. *Ann Surg* 1997;225(1):112-21.
- 32 - Vahdat L, Papadopoulos K, Lange D, et al. Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. *Clin Cancer Res* 2001;7:1192-7.
- 33 - Rouse BSK, Nwokedi BSE, Woodliffe J, Epstein J, Klimberg VS. Glutamine Enhances Selectivity of Chemotherapy Through Changes in Glutathione Metabolism. *Ann Surg* 1995;221:420-6.
- 34 - Kostadinova R, Wahli W, Michalik L. PPARs in diseases: control mechanisms of inflammation. *Curr Med Chem* 2005;12:2995-3009.
- 35 - Fiette C, Huin C, Collet P, Plénat F, Dauça M, Schohn H. Expression of PPARgamma is reduced by medium supplementation with L-glutamine in human colorectal Caco-2 cells. *Int J Mol Med* 2008;22:825-32.
- 36 - Decker GM. Glutamine: Indicated in Cancer Care? *Clin J Oncol Nurs* 2002;6:112-5.
- 37 - Martins AMCRPF. Metabolismo Da Glutamina Na Célula Tumoral. *Arq Inst Biol* 2003;70:231-7.
- 38 - Marino F, Giani I, Clerico G, et al. Glutamine supplementation in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;9:851-9.
- 39 - Holm E. Substrate Balances across Colon Carcinomas in Humans. *Cancer Research* 1995;55:1373-8.
- 40 - Hagmüller E, Kolimar HB, Gunther H, Hoim E, Trede M. Protein Metabolism in Human Colon Carcinomas: In Vivo Investigations Using a Modified Tracer Technique with L-[1-¹³C]Leucine. *Cancer Research* 1995;55:1160-7.
- 41 - Van Der Hulst RRWJ, Von Meyenfeldt MF, Deutz NEP, Soeters PB. Glutamine Extraction by the Gut Is Reduced in Patients with Depleted Gastrointestinal Cancer. *Ann Surg* 1997;225:112-21.
- 42 - O'riordain MG, Fearon KCH, Ross JA, et al. Glutamine-Supplemented Total Parenteral Nutrition Enhances T-Lymphocyte Response in Surgical Patients Undergoing Colorectal Resection. *Ann Surg* 1994;220:212-21.
- 43 - Oguz M, Kerem M, Bedirli A, et al. L-alanine-L-glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis* 2007;9:515-20.
- 44 - Monson K, Schoenstadt A. Glutamine Side Effects. Washington: Clinaco: Bring Health for Life; c 2006-2009. <http://www.mental-health.emedtv.com/glutamine/glutamine-side-effects.html>
- 45 - Dols MC, Calle SG, Pino AM, Diaz IA, Garcá JA, Caderon VG, et al. Glutamina sérica como factor predictivo de insuficiencia renal em pacientes oncológicos tratados con quimioterapia basada en cisplatino. *Oncologia* 2005;28:30-8.
- 46 - Orfila GM, Talaverón JML, García BG, et al. Utilización de glutamina en nutrición parenteral en paciente crítico: efectos sobre la morbi-mortalidad. *Nutr Hosp* 2007;22:61-7.
- 47 - Souba WW, Herskowitz K, Austgen TR, Chen MK, Salloum RM. Glutamine nutrition: theoretical considerations and therapeutic impact. *J Parent Ent Nutr* 1990;14:237-43.
- 48 - Abumrad NN, Morse EL, Lochs H, Williams PE, Adibi AS. Possible Sources of glutamine for parenteral nutrition: impairei on glutamine metabolism. *Am J Physiol* 1989;257:228-34.
- 49 - Hornsby-Lewis L, Shike M, Brown P, Klang M, Pearlstone D, Brennan M. L-Glutamine supple in home total parenteral nutrition patients: stability, safety, and effects on intestinal absorptkm. *J Em Nutr* 1994;18:268-73.
- 50 - Barrère APN, Kamata LH. Informações Nutricionais Para Auxiliar os Pacientes Oncoematológicos a Lidarem com Efeitos Colaterais do Tratamento. *Prática Hospitalar* 2007;49:25-8.
- 51 - Xue H, Sawyer MB, Field CJ, Dieleman LA, Baracos VE. Nutritional Modulation of Antitumor Efficacy and Diarrhea Toxicity Related to Irinotecan Chemotherapy in Rats Bearing the Ward Colon Tumor. *Clin Cancer Res* 2007;23:7146-54.
- 52 - Xue H, Saeyer MB, Field CJ, Dieleman LA, Murray D, Baracos VE. Bolus Oral Glutamine Protects Rats against CPT-11-Induced Diarrhea and Differentially Activates Cytoprotective Mechanisms in Host Intestine but Not Tumor. *J Nutr* 2008;138:740-6.
- 53 - Dupertius YM, PONT GB, Buchegger F, Pichard C. Effect of an immunonutrient mix on human colorectal adenocarcinoma cell growth and viability. *Nutr* 2007;23:672-80.
- 54 - Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, et al. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized, double-blind, controlled study. *Ann Surg* 1998;227:302-8.
- 55 - Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRG. Qualidade de Vida de Pacientes com Câncer Colorretal em Uso de Suplementação Dietética com Fungos *Agaricus Sylvaticus* após Seis Meses de Seguimento: Ensaio Clínico Aleatorizado e Placebo-Controlado. *Rev Bras Coloproct* 2007;27:130-38.
- 56 - Jing-Xiang S, Xiao-Huang T, Lie W, Chen-Jing L. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition in patients with colorectal cancer. *Clin Nutr* 2004;1:49-53.
- 57 - Li Y, Ping X, Yu B, Liu F, Ni X, Li J. Clinical trial: prophylactic intravenous alanine-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy - a randomized crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:452-8.
- 58 - Pan CX, Loehrer P, Seitz D, et al. A phase II trial of irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin combined with celecoxib and glutamine as first-line therapy for advanced colorectal cancer. *Oncol* 2005;69:63-70.

Correspondence to:

Dr.^a Ana Lilian Bispo dos Santos
FEPECS - Fundação de Ensino e Pesquisa em
Ciências da Saúde
SMHN Quadra 03, conjunto A, Bloco 1
Edifício Fepecs
Brasília/DF
CEP: 70710-907 Brasil

e-mail: analilian_nutricao@yahoo.com.br