



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



Protocolos para o uso da glutamina em mucosite oral em ambiente hospitalar: Uma Revisão Integrativa.

Nathália Maria de Sousa Botelho¹, Paola Fernanda Leal Corazza², Carolinne Nair de Almeida Costa¹, Elaine Marcílio Santos², Marco Antônio Rocco³, Arthur Gomes Alves de Assis², Gustavo da Silva Martins², José Cássio de Almeida Magalhaes², Gabriela Traldi Zaffalon², Reinaldo Oliveira Guedes Junior², Fernando Martins Baeder².



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n6p14036-1455>

Artigo recebido em 27 Maio e publicado em 27 de Junho de 2026

REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

RESUMO

A mucosite oral constitui uma das complicações mais prevalentes e debilitantes associadas ao tratamento antineoplásico, com impacto direto na qualidade de vida, na continuidade terapêutica e no prognóstico clínico dos pacientes hospitalizados. A glutamina, aminoácido condicionalmente essencial em situações de estresse metabólico, tem sido investigada como estratégia terapêutica e preventiva para essa condição. O presente estudo teve como objetivo identificar, analisar e sistematizar os protocolos descritos na literatura científica para o uso da glutamina no manejo da mucosite oral em ambiente hospitalar. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS e SciELO, com delimitação temporal entre 2015 e 2025, utilizando os descritores Stomatitis, Glutamine e Mouth Treatment Outcome. Foram selecionados 7 estudos, os quais foram analisados segundo categorias temáticas: forma de administração, dosagem, duração do protocolo, contexto hospitalar de aplicação e efetividade clínica. Os resultados demonstraram que a glutamina foi utilizada por via oral sistêmica, tópica e intravenosa, com doses variando entre 10g e 30g/dia nas formulações orais e concentrações de 5% a 10g/litro nas formulações tópicas. Os protocolos com início preventivo e doses orais de 30g/dia apresentaram resultados mais consistentes. A via tópica mostrou-se eficaz em populações oncológicas, pediátricas e cirúrgicas, com redução da severidade da mucosite, controle da dor e, adicionalmente, redução da colonização bacteriana oral e da incidência de pneumonia nosocomial. Apesar dos achados predominantemente favoráveis, a heterogeneidade metodológica entre os estudos impede a definição de um protocolo clínico padronizado. Conclui-se que há suporte científico para o uso da glutamina na prevenção e tratamento da mucosite oral em ambiente hospitalar, sendo necessários ensaios clínicos randomizados de maior porte para a consolidação de diretrizes clínicas robustas.

Palavras-chave: Glutamina; Mucosite oral; Resultado do tratamento.

Protocols for the use of glutamine in oral mucositis in a hospital setting: An integrative review.

ABSTRACT

Oral mucositis is one of the most prevalent and debilitating complications associated with antineoplastic treatment, directly impacting quality of life, therapeutic continuity, and clinical prognosis of hospitalized patients. Glutamine, a conditionally essential amino acid in situations of metabolic stress, has been investigated as a therapeutic and preventive strategy for this condition. The present study aimed to identify, analyze, and systematize protocols described in the scientific literature for the use of glutamine in the management of oral mucositis in the hospital setting. This is an integrative literature review conducted in the PubMed/MEDLINE, LILACS, and SciELO databases, with a temporal range between 2015 and 2025, using the descriptors Stomatitis;, Glutamine, and Mouth Treatment Outcome. Seven studies were selected and analyzed according to thematic categories: route of administration, dosage, protocol duration, hospital application context, and clinical effectiveness. The results showed that glutamine was used via systemic oral, topical, and intravenous routes, with doses ranging from 10g to 30g/day in oral formulations and concentrations from 5% to 10g/liter in topical formulations. Protocols with preventive initiation and oral doses of 30g/day showed more consistent results. The topical route proved effective in oncologic, pediatric, and surgical populations, reducing mucositis severity, pain control, and additionally reducing oral bacterial colonization and the incidence of nosocomial pneumonia. Despite predominantly favorable findings, methodological heterogeneity among studies prevents the definition of a standardized clinical protocol. It is concluded that there is scientific support for the use of glutamine in the prevention and treatment of oral mucositis in the hospital environment, and larger randomized clinical trials are needed for the consolidation of robust clinical guidelines.

Keywords: Glutamine; Stomatitis; Treatment Outcome

Instituição afiliada –

1. Faculdade COESP, João Pessoa, Paraíba, Brasil.
2. Universidade Metropolitana de Santos, Santos, São Paulo, Brasil.
3. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Autor correspondente Paola Fernanda Leal Corazza paola_corazza@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) destaca-se como uma das complicações adversas mais relevantes associadas às terapias antineoplásicas, especialmente em pacientes submetidos à quimioterapia e à radioterapia. Trata-se de uma condição inflamatória que acomete a mucosa oral e, em alguns casos, o trato gastrointestinal, sendo desencadeada pela ação citotóxica dos agentes terapêuticos. Clinicamente, pode manifestar-se desde as fases iniciais do tratamento, evoluindo de eritema difuso para ulcerações extensas recobertas por pseudomembranas, contribuindo para o agravamento do quadro clínico (Brito et al., 2012; Porok et al., 1998; Massunaga et al., 2000; Peterson, 1999; Sonis, 2004a).

Do ponto de vista conceitual e fisiopatológico, a MO caracteriza-se como um processo inflamatório doloroso e debilitante, resultante de uma complexa interação entre dano epitelial direto, resposta inflamatória exacerbada e alterações vasculares, incluindo aumento da permeabilidade, vasodilatação e migração leucocitária, com participação ativa de macrófagos no processo inflamatório (Handschel et al., 2001; Peterson, 1999; Sonis, 2004a). Anatomicamente, acomete predominantemente mucosas não ceratinizadas em pacientes submetidos à quimioterapia, enquanto, na radioterapia, as lesões tendem a restringir-se aos campos irradiados (Ikebe et al., 2005; Peterson, 1999; Sonis, 2004a). Sua apresentação clínica varia de formas leves, caracterizadas por eritema e ardência, até quadros severos com ulcerações profundas, dor intensa e necessidade de analgesia opioide (Sonis, 2004b; Scully & Epstein, 1996).

A mucosite oral tem uma alta incidência em pacientes submetidos a tratamento de câncer, de aproximadamente 85% a 100%, dependendo do tipo de terapia, da dose aplicada e das características do paciente (Brito et al., 2012; Porok et al., 1998; Massunaga et al., 2000). Nos hospitais, a prevalência de danos à mucosa é bastante alta (em particular, no caso de pacientes com câncer e pacientes gravemente doentes, e em terapias intensivas).

Em nível clínico, a mucosite oral tem um efeito severo na qualidade de vida: dor, disfagia, dificuldade em falar podem levar à desnutrição e caquexia, necessitando de

terapia nutricional (Trotti et al., 2003; Sanguineti et al., 2013). Além disso, o comprometimento da integridade da mucosa promove infecções secundárias e contribui para internações mais longas, o que aumenta ainda mais a morbidade da terapia.

A mucosite oral em seu estágio severo é também um fator limitante importante para o uso contínuo e aumentado de terapias antineoplásicas (Köstler et al. 2001; Kankaanranta et al., 2012), e pode até resultar em ajuste de dose ou cessação do tratamento, afetando diretamente o prognóstico do câncer. Embora o tratamento tenha avançado, ainda não há consenso sobre um modelo padrão-ouro único e eficaz para prevenir e manejar a doença, sugerindo uma abordagem complementar (Worthington et al., 2011).

Com isso em mente, a glutamina tem sido extensivamente avaliada como um agente terapêutico candidato. Em condições fisiológicas, é um aminoácido não essencial que serve como o principal substrato energético para células epiteliais e modula a resposta imune fundamentalmente e promove a integridade da mucosa e a homeostase orgânica (Campos et al., 1996).

Em condições de estresse metabólico, incluindo câncer, infecção e trauma, seu nível sistêmico é reduzido e a demanda aumentada, dando origem a um estado de deficiência relativa (Curi, 2000; Decker, 2002).

A glutamina tem relevância importante no cenário oncológico, pois as células neoplásicas requerem fortemente este composto e ele estimula o metabolismo sistêmico; mobilização de reservas musculares, bem como formação de caquexia; assim, a depleção de glutamina para tecidos de rápido crescimento (por exemplo, mucosa oral) (Fernandes & Curi, 2000; Van Der Hulst et al., 1993; Shewchuk et al., 1997; Algara et al., 2007).

Esta depleção pode exacerbar processos inflamatórios e lesões na mucosa devido à intervenção antineoplásica (Lacely & Wilmore, 1990). Do ponto de vista terapêutico, a prevalência, duração e severidade da mucosite oral em pacientes em quimioterapia e radioterapia têm sido descritas como reduzidas pela suplementação de glutamina; particularmente através da administração tópica, que permite a captação

direta pelas células epiteliais e uso rápido (Anderson et al., 1998; HUANG et al., 2019).

Além disso, tal aminoácido exerce potencial para modular uma resposta ao câncer de células tumorais sensíveis que podem não responder à radioterapia por meios inibitórios aos sistemas antioxidantes intracelulares e manter o tecido saudável do hospedeiro (Hong et al., 1992; Klimberg & McClellan, 1996).

No entanto, apesar das evidências encorajadoras, há uma variação considerável na utilização da glutamina, por exemplo, na dose, modo de administração, frequência e duração do tratamento, o que complica o objetivo de padronizar seu uso na prática clínica. Além disso, ainda existem discrepâncias sobre sua eficácia e modos ótimos de uso na literatura. Portanto, as evidências disponíveis sobre o uso de glutamina na mucosite oral devem ser sistematizadas para fornecer suporte à prática clínica em hospitais e promover estratégias terapêuticas mais eficientes e seguras.

Explanar sobre o assunto de maneira clara e concisa, referenciando todos os autores que tiverem suas ideias expressas em seus argumentos.

METODOLOGIA

Realizou-se uma pesquisa de abordagem quantitativa para determinar a quantidade de artigos selecionados e qualitativa para analisar os estudos incluídos. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, um método que favorece a prática em saúde baseada em evidências ao possibilitar a síntese e análise crítica de estudos com delineamentos diversos sobre uma mesma temática.

A coleta de dados seguiu seis etapas metodológicas: a primeira etapa envolveu a definição do tema alinhado aos objetivos propostos. A segunda etapa tratou dos critérios estabelecidos para inclusão ou exclusão dos artigos. Na terceira etapa, foram coletadas informações dos estudos selecionados, seguidas pela sua estratificação. A quarta fase consistiu na avaliação dos métodos empregados nos estudos. A quinta etapa focou na interpretação e contextualização dos resultados, enquanto a última concentrou-se na apresentação, argumentação e revisão dos artigos escolhidos.

Na fase inicial, formulou-se a questão central: quais protocolos são descritos na literatura científica para o uso da glutamina no manejo da mucosite oral em pacientes hospitalizados? Dois revisores independentes e calibrados realizaram a triagem e seleção dos artigos, começando pelos títulos e posteriormente pelos resumos completos. Divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores. Em seguida, foram definidos critérios de elegibilidade junto às diretrizes de inclusão e exclusão para seleção dos artigos.

Para buscar os artigos, utilizaram-se descritores padronizados nos idiomas inglês e português conforme as diretrizes da Biblioteca Regional de Medicina (Bireme): Mucosites orais, Glutamina e Tratamento da mucosite bucal. Os operadores booleanos utilizados foram OR e AND. A estratégia de busca implementada foi: (Mucosites orais) AND (Glutamina) AND (Tratamento da mucosite bucal).

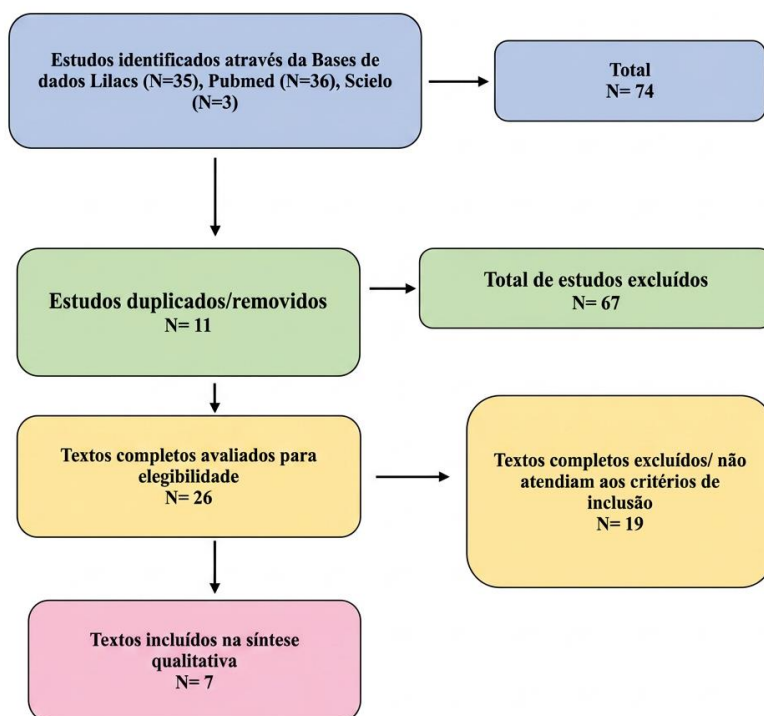
As bases eletrônicas consultadas incluíram PubMed/MEDLINE, LILACS e SciELO. Na base PubMed, a busca inicial resultou em 32 estudos identificados, sendo que 4 foram selecionados após aplicar os filtros pertinentes. Na LILACS também foram encontrados 32 estudos, com 1 artigo sendo escolhido após filtragem. Por fim, na SciELO foram identificados e selecionados 2 estudos. Estudos duplicados e publicações que não estavam acessíveis em sua totalidade foram excluídos do processo seletivo.

A pesquisa foi delimitada temporalmente entre 2015 e 2025, considerando como limite final o ano de 2025. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem o uso da glutamina por qualquer via de administração no manejo ou prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos a tratamentos antineoplásicos ou em ambiente hospitalar. Excluíram-se estudos realizados apenas em modelos animais, publicações indisponíveis na íntegra ou aqueles sem relação direta com o uso clínico da glutamina no contexto da mucosite oral.

Os itens analisados no conteúdo dos estudos seguiram uma sequência rigorosa: 1) objetivo relevante ao tema; 2) método apropriado; 3) discussão contextualizada sobre resultados; 4) amostra adequadamente selecionada; 5) detalhes sobre coleta de dados; 6) relação entre pesquisador e participantes; 7) preservação das normas éticas;

8) análise rigorosa fundamentada dos dados; 9) apresentação abrangente dos resultados; 10) contribuições significativas, limitações identificadas e sugestões para futuras pesquisas. Todo esse processo de busca e seleção foi detalhado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma de busca e seleção dos artigos.



Fonte: autoria própria, 2026.

Os artigos analisados nesta revisão integrativa foram organizados com base nas interações entre os protocolos de utilização da glutamina e seus impactos sobre a mucosite oral em ambientes hospitalares. Foram seguidos critérios que possibilitaram comparações entre os objetivos, a interconexão dos temas e as conclusões alcançadas. Os resultados foram estruturados da seguinte maneira: Autor/Ano/Tipo de estudo/Objetivos/Correlações e associações/Conclusões, categorizados em tópicos temáticos que abrangeram: método de administração, dosagem aplicada, duração e tempo do protocolo, contexto hospitalar de aplicação e eficácia clínica observada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O propósito deste estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura que

investigasse os protocolos referentes à utilização de glutamina no tratamento da mucosite oral em pacientes internados. O foco foi identificar as modalidades de administração, as dosagens, a duração do tratamento, os contextos clínicos em que é aplicada e a efetividade clínica relatada.

O Quadro 1 descreve os autores, ano de publicação, tipo de estudo, objetivos e conclusões dos artigos selecionados para a revisão.

Quadro 1. Distribuição dos artigos selecionados para a revisão integrativa da literatura.

Autor/Ano	Desenho do Estudo	Objetivo	Conclusão
Bockel et al., 2018	Artigo de revisão	Revisar as atualizações no manejo farmacológico das complicações mucosas orais induzidas por radioterapia	A glutamina intravenosa (30g/dia) reduziu a incidência de mucosite grave em pacientes com câncer de cabeça e pescoço
Huang et al., 2019	Ensaio clínico randomizado duplo-cego (Fase III)	Avaliar a associação entre glutamina oral e toxicidades agudas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço	A glutamina oral reduziu a severidade máxima da mucosite oral na análise por protocolo ($p=0,009$)
Al-Taie & Koseoglu, 2023	Estudo prospectivo randomizado controlado	Avaliar os efeitos de três enxaguantes bucais em complicações orais de pacientes com câncer de cólon	O enxaguante de glutamina foi significativamente superior na redução da mucosite oral, dor e xerostomia ($p<0,0001$)
Pachón Ibáñez et al., 2018	Estudo prospectivo de coortes não randomizado	Avaliar a eficácia da glutamina oral na prevenção da mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço	A glutamina oral reduziu a incidência de mucosite oral (HR 1,78; $p=0,047$) e odinofagia (HR 2,87; $p=0,0003$)
Izaola et al., 2010	Estudo prospectivo aberto	Investigar suplemento oral imunomodulador com arginina e glutamina em pacientes pós-cirúrgicos	A fórmula melhorou proteínas séricas e foi associada a baixa taxa de mucosite oral (20%)
Sankaran et al., 2025	Ensaio clínico randomizado cruzado	Avaliar enxaguante com glutamina na mucosite oral em crianças com leucemia linfoblástica aguda	Reduziu mucosite grave (3,1% vs 44%; $p<0,001$), duração (2 vs 5 dias) e escores de dor ($p<0,001$)
Gao et al., 2024	Ensaio clínico randomizado duplo-cego paralelo	Determinar efeitos do cuidado oral com glutamina 5% após neurocirurgia	Reduziu mucosite oral (23% vs 52%; $p<0,001$) e pneumonia nosocomial (8% vs 24%; $p<0,01$)

Fonte: Autoria própria, 2026.

A análise dos estudos evidenciou que a glutamina foi utilizada por diferentes vias de administração, sendo as principais a via oral sistêmica, a via tópica por meio de enxaguantes bucais e a via intravenosa.

A administração oral sistêmica foi empregada nos estudos de Huang et al. (2019), Pachón Ibáñez et al. (2018) e Izaola et al. (2010). Nessa modalidade, a glutamina é ingerida em solução ou em formulação associada a outros nutrientes, permitindo sua absorção intestinal e distribuição sistêmica, com potencial de benefício tanto para a mucosa oral quanto para outros tecidos de alta renovação celular. Destaca-se que a via oral favorece a adesão ao tratamento em regime ambulatorial e hospitalar, sendo bem tolerada nos estudos analisados, sem relatos expressivos de efeitos adversos gastrointestinais.

A administração tópica, por sua vez, foi utilizada por Al-Taie e Koseoglu (2023), pelo estudo em crianças com leucemia linfoblástica aguda Sankaran et al. (2025) e por

Gao et al. (2024), na forma de enxaguantes bucais com técnica de bochecho e deglutição ou bochecho com swab. Esse método permite contato direto da glutamina com a mucosa oral lesionada, possibilitando absorção local e efeito imediato sobre as células epiteliais. Al-Taie e Koseoglu (2023) demonstraram superioridade da glutamina tópica em relação à benzidamina e ao bicarbonato de sódio tanto na redução da mucosite oral quanto da dor e da xerostomia. O estudo em crianças com leucemia linfoblástica aguda confirmou redução expressiva da mucosite grave com o enxaguante de glutamina utilizado pela técnica de bochecho e deglutição.

Gao et al. (2024) também utilizaram a via tópica, em contexto distinto dos demais estudos. A solução foi preparada na concentração de 5%, a partir de 5mL de glutamina injetável diluídos em 95mL de solução salina normal, sendo aplicada duas vezes ao dia por meio de bochecho, esfregaço e limpeza com swab em pacientes pós-neurocirurgia acamados. Esse protocolo destaca-se por adaptar a glutamina tópica ao cuidado de enfermagem hospitalar em pacientes sem capacidade de higiene oral autônoma, ampliando o escopo de aplicação da glutamina para além do contexto oncológico.

A via intravenosa foi referenciada no artigo de revisão de Bockel et al. (2018), que cita o estudo de Cerchietti et al. (2006), no qual a glutamina intravenosa na dose de 30g/dia foi utilizada em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimiorradioterapia. Embora os resultados tenham demonstrado redução significativa da mucosite grave, a revisão destaca as limitações metodológicas relacionadas à técnica de radioterapia empregada, que está fora dos padrões assistenciais atuais, o que restringe a aplicabilidade desses achados.

Essa heterogeneidade nas formas de administração reflete a ausência de um protocolo clínico padronizado e evidencia a necessidade de estudos comparativos diretos entre as diferentes vias para subsidiar recomendações baseadas em evidências.

A análise das dosagens empregadas nos estudos incluídos revelou considerável variação, sem consenso estabelecido na literatura.

Pachón Ibáñez et al. (2018) utilizaram glutamina oral na dose de 10g a cada 8 horas, totalizando 30g/dia, dose que se mostrou eficaz na redução da incidência de

mucosite oral e odinofagia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Os autores observaram que a resposta não foi dose-dependente em relação ao peso corporal, sugerindo que essa dose fixa pode ser adequada independentemente das características antropométricas do paciente.

Huang *et al.* (2019) empregaram doses de 5g de glutamina associados a 10g de maltodextrina por tomada, administrados três vezes ao dia, totalizando 15g de glutamina/dia, administrada a partir de sete dias antes do início da radioterapia, durante o tratamento e por duas semanas após o seu término. Embora a análise por protocolo tenha demonstrado redução significativa na severidade máxima da mucosite ($p=0,009$), a análise multivariada não confirmou esse efeito, sugerindo que a dose de 15g/dia pode ser insuficiente para impactar de forma independente o desfecho clínico.

Al-Taie e Koseoglu (2023) utilizaram glutamina tópica na concentração de 10g por sachê dissolvido em 1 litro de água, administrada em bochechos três vezes ao dia durante três meses. Nessa modalidade tópica, o contato direto com a mucosa oral permite efeito local relevante, o que pode explicar a superioridade observada em relação aos demais enxaguantes.

O estudo em crianças com leucemia linfoblástica aguda Sankaran *et al.* (2025) não especifica a concentração exata por dose, referindo administração duas vezes ao dia na forma de bochecho e deglutição, com início um dia antes de cada ciclo de metotrexato em altas doses.

Izaola *et al.* (2010) utilizaram uma fórmula oral imunomoduladora contendo 5g de glutamina por unidade, administrada em dois bricks ao dia, totalizando 10g/dia, associada à arginina e outros nutrientes, durante 12 semanas. Essa dose diária mais baixa, combinada a um veículo viscoso, pode ter favorecido maior tempo de contato com a mucosa oral, contribuindo para a baixa taxa de mucosite relatada no subgrupo em radioterapia.

Gao *et al.* (2024) utilizaram solução tópica de glutamina a 5% (5mL de glutamina injetável em 95mL de solução salina), aplicada duas vezes ao dia. Essa formulação difere das demais por empregar glutamina injetável como base para o preparo do enxaguante, o que representa uma estratégia de acesso facilitado em ambiente hospitalar,

especialmente em unidades onde a glutamina intravenosa já está disponível na farmácia.

A via intravenosa descrita por Bockel et al. (2018), com referência ao estudo de Cerchietti et al. (2006), utilizou 30g/dia, correspondendo à dose sistêmica mais elevada entre os protocolos analisados.

Em síntese, as doses variaram de 10g a 30g/dia por via oral ou intravenosa, e de 10g/litro ou 5% por via tópica, sem definição de dose mínima eficaz ou dose ideal para cada contexto clínico. Essa variabilidade compromete a comparabilidade entre os estudos e limita a elaboração de recomendações uniformes.

A duração dos protocolos de uso da glutamina variou consideravelmente entre os estudos, sendo observadas tanto abordagens preventivas, iniciadas antes do tratamento antineoplásico, quanto abordagens terapêuticas, iniciadas após o surgimento da mucosite.

Huang et al. (2019) adotaram a abordagem preventiva de forma mais estruturada, iniciando a administração sete dias antes do início da radioterapia, mantendo-a durante todo o período de tratamento e por duas semanas após sua conclusão. Essa estratégia busca preparar a mucosa oral antes da exposição ao agente agressor, sustentando a proteção ao longo do período de maior risco e favorecendo a recuperação tecidual no período pós-tratamento.

Pachón Ibáñez et al. (2018) administraram a glutamina durante todo o curso do tratamento radioterápico (70 Gy, com cinco frações semanais), com seguimento semanal dos pacientes durante o período de tratamento, com duração total variando conforme o esquema terapêutico individual.

Al-Taie e Koseoglu (2023) mantiveram o uso do enxaguante bucal com glutamina de forma contínua durante os três meses de quimioterapia com 5-fluorouracil, iniciado a partir do primeiro dia após a administração do quimioterápico, sem descontinuação entre os ciclos, configurando o protocolo de maior duração entre os estudos tópicos analisados.

O estudo em crianças com leucemia linfoblástica aguda Sankaran et al. (2025) adotou protocolo com duração de sete dias ou até a resolução da mucosite, iniciado um

dia antes de cada ciclo de metotrexato em altas doses. Essa abordagem individualizada, orientada pela persistência da lesão, configura um protocolo flexível e adaptado ao contexto pediátrico.

Izaola *et al.* (2010) utilizaram suplementação oral durante 12 semanas em pacientes ambulatoriais pós-cirúrgicos, sendo essa a maior duração de protocolo entre os estudos analisados, com objetivo de suporte nutricional prolongado e prevenção de complicações associadas à radioterapia adjuvante.

Gao *et al.* (2024) aplicaram o protocolo durante todo o período de internação pós-operatória, com início imediato após a cirurgia e manutenção enquanto persistia a necessidade de cuidados orais supervisionados. Os autores reconhecem como limitação o período médio de intervenção restrito a três dias e propõem que estudos futuros adotem períodos mais prolongados para avaliação de desfechos de longo prazo.

Os achados evidenciam que protocolos preventivos, com início antecipado à agressão terapêutica, tendem a apresentar melhores resultados, corroborando o modelo fisiopatológico da mucosite oral, que inclui fases iniciais de dano epitelial e inflamatório anteriores à manifestação clínica das lesões. A ausência de uniformidade nos protocolos de duração representa uma limitação importante para a prática clínica e para a comparação dos resultados entre os estudos.

Os estudos analisados abrangeram contextos hospitalares distintos, incluindo pacientes oncológicos em tratamento radioterápico, quimioterápico, combinado e pós-cirúrgico, pacientes pediátricos em tratamento hematológico e pacientes cirúrgicos em ambiente de neurocirurgia.

O contexto mais amplamente representado foi o de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia com ou sem quimioterapia concomitante, presente nos estudos de Huang *et al.* (2019), Pachón Ibáñez *et al.* (2018) e Izaola *et al.* (2010). Essa população apresenta risco elevado de mucosite oral, com incidência estimada entre 85% e 100% dos pacientes tratados (Trotti *et al.*, 2003), sendo a mucosite a principal causa de interrupção do tratamento antineoplásico nesse grupo.

O contexto de oncologia gastrointestinal foi contemplado por Al-Taie e Koseoglu (2023), cujo estudo incluiu pacientes com câncer de cólon em quimioterapia com 5-

fluorouracil, esquema associado a incidência de até 40% de complicações orais. Nesse cenário, a glutamina tópica demonstrou efetividade superior aos demais agentes testados, sugerindo sua aplicabilidade também fora do contexto clássico de radioterapia de cabeça e pescoço.

O contexto pediátrico em oncohematologia foi representado pelo estudo em crianças com leucemia linfoblástica aguda Sankaran et al. (2025), que avaliou pacientes em tratamento com metotrexato em altas doses, agente com elevada mucotoxicidade. A inclusão dessa população reforça a relevância da glutamina no manejo da mucosite em contextos de alta intensidade terapêutica, e amplia a aplicabilidade das evidências para faixas etárias pediátricas, historicamente sub-representadas nos estudos sobre o tema.

O contexto pós-cirúrgico em ambiente de neurocirurgia foi contemplado de forma exclusiva por Gao et al. (2024), que avaliaram pacientes acamados após neurocirurgia, incluindo casos de hemorragia cerebral, tumor encefálico e trauma craniano, com alto risco de mucosite oral nosocomial e pneumonia associada à ventilação mecânica. Essa população apresenta características clínicas específicas: redução da secreção salivar, incapacidade de higiene oral autônoma, risco elevado de colonização bacteriana orofaríngea e translocação microbiana para o trato respiratório inferior. A inserção desse contexto amplia o espectro de aplicabilidade da glutamina para além da oncologia, abrangendo pacientes críticos hospitalizados em risco de complicações infecciosas orais e pulmonares.

A avaliação da efetividade clínica da glutamina foi o desfecho central analisado em todos os estudos incluídos, com resultados predominantemente favoráveis, embora com graus variados de significância estatística.

Pachón Ibáñez et al. (2018) observaram que pacientes sem suplementação de glutamina apresentaram risco 1,78 vezes maior de desenvolver mucosite oral (IC 95%: 1,01–3,16; $p=0,047$) e risco 2,87 vezes maior de odinofagia (IC 95%: 1,62–5,18; $p=0,0003$), além de maior taxa de interrupção do tratamento antineoplásico (19,8% vs 6,9%; $p=0,002$) e maior necessidade de analgesia e sonda nasogástrica. Esses dados indicam que a glutamina oral exerce impacto clinicamente relevante não apenas sobre a mucosa oral, mas também sobre a continuidade e a tolerabilidade do tratamento

oncológico.

Al-Taie e Koseoglu (2023) demonstraram que o enxaguante com glutamina foi significativamente superior à benzidamina e ao bicarbonato de sódio na redução da incidência de mucosite oral (3,3% vs 18,9% e 12,2%; $p=0,029$), na duração do tratamento das complicações orais (10,8 vs 15 e 14,5 dias; $p<0,0001$) e no controle da dor ($p=0,039$). Adicionalmente, pacientes do grupo glutamina apresentaram discreta melhora nos escores de desconforto psicológico e qualidade de vida ao final do estudo, evidenciando que o benefício da glutamina se estende além dos desfechos clínicos objetivos, impactando positivamente a experiência subjetiva do paciente durante o tratamento.

O estudo em crianças com leucemia linfoblástica aguda Sankaran et al. (2025) demonstrou resultados expressivos com a glutamina tópica, com redução da incidência de mucosite grave de 44% para 3,1% (RR 0,07; IC 95%: 0,01–0,35; $p<0,001$), redução da duração da mucosite (mediana de 2 vs 5 dias; $p<0,001$) e redução significativa dos escores de dor ($p<0,001$). Esses resultados são particularmente relevantes por se tratar de uma população pediátrica, na qual a mucosite grave representa impacto significativo na adesão e continuidade do tratamento com metotrexato em altas doses.

Por outro lado, Huang et al. (2019) não confirmaram o benefício da glutamina oral na análise multivariada (OR: 0,3; IC 95%: 0,05–1,67; $p=0,169$), embora a análise por protocolo tenha demonstrado redução significativa na severidade máxima da mucosite (grau médio máximo 1,6 vs 2,1; $p=0,009$). Os autores identificaram que a redução do índice de massa corporal durante a radioterapia foi o principal preditor independente da gravidade da mucosite, sugerindo que a deterioração do estado nutricional global pode limitar o efeito protetor da glutamina isolada. Esse achado reforça a perspectiva de que o suporte nutricional integral, e não apenas a suplementação isolada de glutamina, é determinante nos desfechos clínicos dessa população.

Izaola et al. (2010), embora não tenham conduzido um ensaio clínico randomizado, observaram que apenas 20% dos pacientes com radioterapia no grupo suplementado desenvolveram mucosite oral com significância clínica, valor consideravelmente inferior ao reportado na literatura para essa população (80–90%). Os autores atribuem esse resultado, em parte, ao veículo viscoso da fórmula utilizada, que pode ter favorecido maior tempo de contato da glutamina com a mucosa oral,

potencializando seu efeito protetor local.

Gao et al. (2024) apresentaram resultados expressivos em um contexto clínico inédito entre os estudos analisados. O cuidado oral com glutamina a 5% reduziu significativamente a incidência de mucosite oral (23% vs 52%; $p < 0,001$), de detritos locais (14% vs 38%; $p < 0,001$) e de halitose (23% vs 46%; $p < 0,001$) em comparação ao cuidado oral convencional com solução salina. A eficácia da glutamina foi comparável à da clorexidina composta, sem superioridade estatisticamente significativa entre os dois grupos ativos.

Adicionalmente, os autores avaliaram a colonização bacteriana oral e a incidência de pneumonia nosocomial, desfechos não contemplados pelos demais estudos desta revisão. A colonização bacteriana oral foi significativamente reduzida nos grupos glutamina e clorexidina em comparação ao controle, e a incidência de pneumonia hospitalar foi de 8% no grupo glutamina versus 24% no grupo controle ($p < 0,01$). Esses achados introduzem uma dimensão relevante para a prática clínica hospitalar: a glutamina, além de seu potencial na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos, demonstra eficácia no cuidado oral de pacientes cirúrgicos hospitalizados com risco de complicações infecciosas, com ausência de efeitos adversos relevantes e facilidade de preparo a partir de insumos já disponíveis na farmácia hospitalar.

Bockel et al. (2018), em sua revisão farmacológica, concluem que a evidência disponível sobre glutamina intravenosa, embora promissora, é insuficiente para sustentar sua recomendação nas diretrizes internacionais (MASCC/ISOO), em razão das limitações metodológicas dos estudos disponíveis, como amostras reduzidas, técnicas de radioterapia obsoletas e protocolos heterogêneos de quimioterapia.

Em conjunto, os resultados apontam para um benefício predominantemente favorável da glutamina no manejo da mucosite oral, com efeitos mais consistentes nos protocolos tópicos e nas doses orais mais elevadas ($\geq 30\text{g/dia}$), com impacto sobre a redução da severidade, controle da dor e tempo de cicatrização. A heterogeneidade metodológica entre os estudos, contudo, limita a extrapolação dos resultados e reforça a necessidade de ensaios clínicos randomizados de maior rigor metodológico, amostras mais representativas e desfechos padronizados para a consolidação de protocolos

clínicos baseados em evidências.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa sistematizou os principais protocolos de glutamina no manejo da mucosite oral em pacientes hospitalizados, evidenciando sua diversidade e potencial terapêutico. Os estudos indicam que a glutamina reduz significativamente a incidência, severidade, duração da mucosite, além de aliviar a dor e preservar a qualidade de vida, tanto pela via oral sistêmica quanto tópica. Doses orais de 30 g/dia, iniciadas preventivamente, mostraram maior eficácia, alinhadas ao modelo fisiopatológico da doença. A administração tópica demonstrou viabilidade em populações com limitação para suplementação oral volumosa, também reduzindo a colonização bacteriana e a pneumonia nosocomial. Contudo, a heterogeneidade metodológica entre os estudos, incluindo variações em populações, dosagens, vias e avaliações, limita a padronização dos protocolos clínicos. Assim, conclui-se que a glutamina apresenta respaldo científico para prevenção e tratamento da mucosite oral, recomendando-se a realização de ensaios clínicos randomizados maiores, com protocolos e desfechos uniformizados, para estabelecer diretrizes clínicas robustas.

REFERÊNCIAS

- Algara M, Rodríguez N, Viñals P, Lacruz M, Foro P, Reig A, et al. Prevention of radiochemotherapy induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(2):342-9.
- Al-Taie A, Koseoglu A. Potential therapeutic effects of different mouthwashes for alleviation and treatment of oral complications of 5-fluorouracil-based chemotherapy in patients with colon cancer. *Eur J Hosp Pharm.* 2023;30(4):202-7
- Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer.* 1998;83(7):1433-9.
- Bockel S, Vallard A, Lévy A, François S, Bourdis M, Le Gallic C, et al. Pharmacological

modulation of radiation-induced oral mucosal complications. *Cancer Radiother.* 2018;22(5):429-37.

Brito LF, Silva LS, Fernandes DD, Pires RA, Nogueira ADR, Souza CL, et al. Perfil nutricional de pacientes com câncer assistidos pela casa de acolhimento ao paciente oncológico do sudoeste da Bahia. *Rev Bras Canc.* 2012;58(2):163-71.

Campos FG, et al. Importância da glutamina em nutrição na prática clínica. *Arq Gastroenterol.* 1996;33(2):86-92.

Cerchietti LC, Navigante AH, Lutteral MA, Castro MA, Kirchuk R, Bonomi M, et al. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(5):1330-7.

Curi R. Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Rio de Janeiro: Sprint; 2000. 261 p.

Decker GM. Glutamine: indicated in cancer care? *Clin J Oncol Nurs.* 2002;6(2):112-5.

Fernandes LC, Curi R. Glutamina e câncer. In: Curi R. Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Rio de Janeiro: Sprint; 2000. cap. 14.

Gao Y, Yang H, Zhang X, Ma Y, Wang L. Effectiveness of glutamine oral care in reducing oral mucositis and improving oral health after neurosurgery: a randomized controlled trial with microbiome analysis. *Med Sci Monit.* 2024;30:e942585.

Handschel J, et al. Increase of RM3/1-positive macrophages in radiation-induced oral mucositis. *J Pathol.* 2001;193(2):242-7.

Hong RW, et al. Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury. *Ann Surg.* 1992;215:114-9.

Huang CJ, Huang MY, Fang PT, Chen F, Wang YT, Chen CH, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(3):606-14.

Ikebe T, et al. Severity of oral mucositis correlates with the response of oral cancer to preoperative radiochemotherapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:642-5.

Izaola O, de Luis DA, Cuellar L, Terroba MC, Ventosa M, Martin T, et al. Influence of an immuno-enhanced formula in postsurgical ambulatory patients with head and neck cancer. *Nutr Hosp.* 2010;25(5):793-6.

Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, Saarilahti K, Atula T, Collan J, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: final analysis of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):e67-75.

Klimberg VS, McClellan JL. Glutamine, cancer, and its therapy. *Am J Surg.* 1996;172(5):418-24.

Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(5):290-315.

Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev.* 1990;48(8):297-309.

Massunaga VM, Ayoub AC, Frias MAE, Kobayashi RM. Efeitos colaterais da quimioterapia: complicações no sistema digestivo. In: Ayoub AC, Frias MAE, Barros MA, Kobayashi RM. *Bases da enfermagem em quimioterapia.* São Paulo: Lemar; 2000. p. 371-84.

Pachón Ibáñez J, Pereira Cunill JL, Osorio Gómez GF, Irles Rocamora JA, Serrano Aguayo P, Quintana Ángel B, et al. Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine. *Nutr Hosp.* 2018;35(2):428-33.

Peterson DE. Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncol.* 1999;11(4):1-7.

Porok D, Kristjanson L, Nikoletti S, Cameron F, Pedler P. Predicting the severity of radiation skin reactions in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1998;25(6):1019-29.

Sanguineti G, Rao N, Gunn B, Ricchetti F, Fiorino C. Predictors of PEG dependence after IMRT±chemotherapy for oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2013;107(3):300-4.

Sankaran SS, Dewan P, Malhotra RK, Harit D, Kashyap B, Yadav M, et al. Glutamine mouthwash for preventing methotrexate-induced mucositis in children with acute

lymphoblastic leukemia: a randomized cross-over trial. Indian Pediatr. 2025.
doi:10.1007/s13312-025-00042-4.

Sonis ST. The pathobiology of mucositis. Nat Rev Cancer. 2004;4(4):277-84.

Sonis ST. A biological approach to mucositis. J Support Oncol. 2004;2(1):21-36.

Scully C, Epstein JB. Oral health for the cancer patient. Oral Oncol Eur J Cancer. 1996;32B:281-92.

Shewchuk LD, Baracos VE, Field CJ. Dietary L-glutamine supplementation reduces the growth of the Morris Hepatoma 7777 in exercise-trained and sedentary rats. J Nutr. 1997;127(1):158-66.

Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiother Oncol. 2003;66(3):253-62.

Van Der Hulst RR, Van Kreel BK, Von Meyenfeldt MF, Brummer RJ, Arends JW, Deutz NE, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. Lancet. 1993;341(8857):1363-5.

Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(4):CD000978.