

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 14 de novembro de 2025

Por que a glutaminólise direcionada falha: o custo de alterar a fisiologia essencial

por Richard Z. Cheng, M.D., Ph.D.

Editor-chefe, Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular

Abstrair

A via metabólica da glutamina para o glutamato (glutaminólise) tem sido amplamente anunciada na oncologia como um alvo de "bolsa de combustível" para a proliferação de células cancerígenas. No entanto, apesar de décadas de entusiasmo pré-clínico e ensaios clínicos iniciais, avanços terapêuticos significativos permanecem indescritíveis. Este artigo argumenta que a falha fundamental está na premissa: a glutamina é um **nutriente condicionalmente essencial** para a fisiologia normal do hospedeiro (imune, intestinal, mitocondrial, redox) e, portanto, o bloqueio sistêmico ameaça o terreno tanto quanto o tumor. Do ponto de vista ortomolecular, restaurar o equilíbrio metabólico, em vez de privar nutrientes essenciais, fornece uma estratégia mais racional e sustentável para o tratamento abrangente do câncer.

A discussão a seguir foi inspirada por uma pergunta feita durante minha apresentação na **25ª Conferência Anual Reimagining Cancer Care na Riordan Clinic (novembro de 2025)**. O público perguntou se direcionar a glutaminólise poderia ser uma abordagem metabólica viável para a terapia do câncer. Este artigo expande minha resposta, explicando por que, tanto do ponto de vista bioquímico quanto ortomolecular, essa estratégia representa um impasse conceitual na pesquisa e desenvolvimento do câncer.

Este caso exemplifica o maior erro de atacar o metabolismo essencial em vez de restaurá-lo, um tema recorrente na pesquisa moderna de doenças crônicas.

1. Aumento da glutaminólise como alvo do câncer

Desde o início da década de 2010, a pesquisa do metabolismo do câncer enfatizou o papel da glutamina na sobrevivência, proliferação e biossíntese de células tumorais. Estudos documentaram que muitas células cancerígenas regulam positivamente os transportadores de glutamina (por exemplo, SLC1A5 / ASCT2), glutaminase (GLS1 / GLS2) e vias anapleróticas a jusante que alimentam o ciclo de TCA [\[1-3\]](#).

Na influente revisão "Glutaminólise: uma marca registrada do metabolismo do câncer", Yang et al. (2017) descreveram a glutamina como "o aminoácido circulante mais abundante ... fundamental para muitas funções celulares fundamentais nas células cancerígenas", incluindo metabolismo mitocondrial, geração de antioxidantes e biossíntese [\[1\]](#).

A partir dessas descobertas, emergiu a lógica predominante: inibir o metabolismo da glutamina → privar as células cancerígenas de combustível, precursores biossintéticos, proteção redox, matar → ou retardar o crescimento do tumor.

2. O papel crítico da glutamina na fisiologia normal do hospedeiro

O que muitas vezes é subestimado na pesquisa focada em tumores é que a glutamina não é "combustível lixo" no corpo, mas desempenha papéis essenciais na fisiologia normal. Em estados de estresse (infecção, trauma, câncer), a glutamina torna-se condicionalmente essencial. Ele suporta enterócitos, linfócitos, síntese de glutathione, equilíbrio ácido-base e reservas de substrato mitocondrial [\[2, 3\]](#).

Por exemplo:

- **Os enterócitos e a mucosa intestinal** requerem glutamina para sua integridade; a privação de glutamina pode levar à quebra da barreira intestinal [\[3\]](#).
- **As células imunes** (especialmente os linfócitos) são grandes consumidoras de glutamina; privá-las pode afetar a defesa do hospedeiro.
- **Regulação redox:** A glutamina fornece glutamato para a síntese de glutathione, um antioxidante chave.
- **No músculo esquelético**, a glutamina serve como um transportador e reservatório de nitrogênio, modulando a homeostase ácido-base durante o estresse e a lesão.

Portanto, a depleção de glutamina é um insulto sistêmico, não uma terapia direcionada, e contradiz o princípio de preservar a integridade do hospedeiro.

3. Por que a estratégia terapêutica ficou aquém

Apesar da justificativa bioquímica convincente, a tradução clínica tem sido decepcionante.

Principais razões:

- **Plasticidade metabólica:** As células tumorais podem compensar aumentando a dependência da **fermentação de glicose ou aminoácidos** quando a glutamina é restrita. No entanto, conforme enfatizado na teoria metabólica mitocondrial do câncer, a maioria das células tumorais parece incapaz de oxidar eficientemente ácidos graxos ou cetonas como combustível devido a defeitos mitocondriais [\[3-5\]](#). Esse aparente paradoxo entre flexibilidade metabólica e deterioração mitocondrial reflete diferenças entre tipos e estágios de tumores, uma complexidade que ressalta a necessidade de cuidados metabólicos individualizados e baseados em campo.
- **Heterogeneidade do tumor:** Nem todos os tumores são verdadeiramente viciados em glutamina; os biomarcadores para identificar esses subtipos permanecem fracos [\[3, 4\]](#).
- **Toxicidade do hospedeiro:** Como a glutamina é vital para os tecidos normais, a inibição causa efeitos colaterais limitantes da dosagem [\[2\]](#).
- **Benefício mínimo de sobrevida** até agora: Embora os ensaios de fase inicial (por exemplo, o inibidor de GLS CB-839) tenham mostrado sinais modestos, o benefício impactante em larga escala permanece ausente (até o momento).

Em sua revisão de 2023 "Visando o metabolismo da glutamina como uma estratégia terapêutica para o câncer", Jin et al. observou "muitos obstáculos... antes de desenvolver um medicamento clinicamente eficaz". [\[4\]](#)

De fato, o **telaglenastat não conseguiu melhorar os resultados em estudos randomizados de fase II de carcinoma de células renais (CANTATA; NCT02071862) e câncer de mama triplo-negativo (ENDEVOR; NCT03428217)**, o que levou à interrupção de seu programa de desenvolvimento [\[4\]](#).

Do ponto de vista ortomolecular, o problema é que essa abordagem ainda se baseia **na privação e não na restauração**, tornando-a vulnerável tanto à lesão do hospedeiro quanto à adaptação do tumor.

4. Além de "matar o tumor de fome": por que a contenção por si só falha

A terapia metabólica do câncer não deve se concentrar apenas em restringir o suprimento de energia do tumor, porque não há muito que possa ser realizado a esse respeito. As células tumorais têm ampla flexibilidade metabólica, enquanto o terreno do hospedeiro (mitocôndrias, sistema imunológico, estado redox) sofre maior privação.

O câncer é uma doença multifatorial, influenciada por toxinas, déficits nutricionais, inflamação, desregulação imunológica, desregulação endócrina e estresse psicossocial [\[6\]](#). Portanto, a Oncologia Integrativa requer uma abordagem multi-ângulo, abordando simultaneamente a desintoxicação, a reposição de micronutrientes, o reparo mitocondrial, a modulação imunológica e a resiliência psicológica [\[7-9\]](#).

Muitos no campo da oncologia metabólica permanecem obcecados em "matar" células cancerígenas, muitas vezes ignorando que a restauração do solo é igualmente, e muitas vezes mais, importante do que a destruição de células tumorais. Décadas de estratégias citotóxicas produziram benefícios mínimos de sobrevivência. Sem corrigir o ambiente bioquímico interno que permitiu a adaptação maligna, qualquer tentativa de "matar de fome" o tumor permanece transitória e contraproducente.

5. Perspectiva Ortomolecular: Restauração, Não Restrição

A Medicina Ortomolecular, conforme proposto por Linus Pauling, busca *otimizar as condições moleculares para a saúde*. Deste ponto de vista, a terapia do câncer deve ter como objetivo restaurar a **homeostase mitocondrial e redox**, não privar nutrientes essenciais.

As principais estratégias incluem:

- **Suficiência de micronutrientes:** vitaminas C, D3, E, complexo B, Mg, Zn, Se [\[10\]](#).
- **Suporte mitocondrial:** CoQ10, ácido α -lipóico, N-acetilcisteína, carnitina.
- **Modulação metabólica:** Nutrição com baixo teor de carboidratos / cetogênica, jejum intermitente, desintoxicação de metais pesados e desreguladores endócrinos.
- **Restauração do sistema:** equilíbrio imunológico, otimização hormonal, alinhamento circadiano e redução do estresse.

Este **modelo baseado em restauração** fortalece a resiliência do hospedeiro e complementa as terapias direcionadas ou convencionais, a base da **Terapia Integrativa Ortomolecular do Câncer (IOCT)** e o **Modelo de Intervenção de Princípio Triplo (TPIM)** discutido em minha *trilogia* *Da Mutação ao Metabolismo* [7].

6. Implicações práticas para o tratamento abrangente do câncer

- **Avalie o terreno do hospedeiro primeiro:** avalie o status de micronutrientes, a função mitocondrial, a competência imunológica, a integridade intestinal e a carga de toxinas antes de qualquer intervenção metabólica.
- **Use biomarcadores com sabedoria:** ^ 18F-fluoroglutamina (FGln) PET pode ajudar a identificar tumores verdadeiramente dependentes de glutamina [3].
- **Priorize a restauração:** Certifique-se de que as vias de desintoxicação e a suficiência nutricional sejam otimizadas para que o estresse terapêutico seja tolerável.
- **Favorecer a restauração em vez da restrição:** Terapias metabólicas, como jejum intermitente, cetose leve e suporte de micronutrientes, melhoram a homeostase redox sem prejudicar a fisiologia essencial.

7. Conclusão: Da supressão   restauração

Embora o direcionamento da glutaminólise já tenha parecido mecanicamente elegante,   bioquimicamente incorreto e clinicamente fútil. Os tumores evoluem; Os hóspedes se deterioram.

O verdadeiro progresso no tratamento do câncer está em passar da supressão metabólica para a restauração metabólica, **de uma abordagem centrada no mecanismo para uma abordagem orientada pela causa raiz, de uma abordagem convencional de via única para uma abordagem integrativa de vários ângulos**, da obsessão por *matar células para reconstruir o terreno biológico* que sustenta a saúde.

Conforme articulado em minha série *Da mutação ao metabolismo* (Partes I-III) [8], a próxima era da oncologia deve integrar **princípios ortomoleculares, reabilitação metabólica e biologia de sistemas** tanto na pesquisa quanto na prática.

Matar o tumor de fome nunca deve significar matar de fome o hospedeiro. A restauração, não a restrição, é o futuro do tratamento metabólico do câncer.


Sobre o promotor

Richard Z. Cheng, MD, Ph.D. - *Editor-Chefe, Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular* (orthomolecular.org); *Diretor do Conselho, Riordan Clinic*

O Dr. Cheng é um médico certificado pelo conselho baseado nos EUA, treinado pelo NIH e especializado em terapia integrativa do câncer, medicina ortomolecular, medicina funcional e antienvelhecimento. Ele mant m práticas ativas nos Estados Unidos e na China.

Membro da Academia Americana de Medicina Antienvhecimento e membro do Hall da Fama da Sociedade Internacional de Medicina Ortomolecular, o Dr. Cheng é um dos principais defensores de estratégias de saúde baseadas em nutrição e causa raiz. Ele também atua como revisor especialista do Conselho de Examinadores Médicos da Carolina do Sul e co-fundou a China Low Carbohydrate Medicine Alliance e a International Society of Metabolic Oncology.

O Dr. Cheng oferece serviços de consulta de Medicina Ortomolecular Integrativa online.

 Siga seus insights mais recentes no Substack: <https://substack.com/@rzchengmd>

Referências

1. Yang, L.; Venneti, S.; Nagrath, D. Glutaminólise: Uma marca registrada do metabolismo do câncer. *Revisão Anual de Engenharia Biomédica* 2017, 19, (Volume 19, 2017), 163-194. DOI: [10.1146/annurev-bioeng-071516-044546](https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071516-044546); Disponível online: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-bioeng-071516-044546>.
2. Jin, L.; Alesi, G.N.; Kang, S. Glutaminólise como alvo para a terapia do câncer. *Oncogene* 2016, 35, (28), 3619-3625. DOI: [10.1038/onc.2015.447](https://doi.org/10.1038/onc.2015.447).
3. Wang, Z.; Liu, F.; Ventilador, N.; Zhou, C.; Li, D.; Oliveira, T.; Dong, Q.; Oliveira, C.J.; Zhao, Y. Direcionamento da glutaminólise: novas perspectivas para entender o desenvolvimento do câncer e novas estratégias para potenciais terapias direcionadas. *Testa. Oncol.* 2020, 10. DOI: [10.3389/fonc.2020.589508](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.589508); Disponível online: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2020.589508/full>.
4. Jin, J.; Byun, J.-K.; Choi, Y.-K.; Parque, K.-G. Visando o metabolismo da glutamina como estratégia terapêutica para o câncer. *Exp Mol Med* 2023, 55, (4), 706-715. DOI: [10.1038/s12276-023-00971-9](https://doi.org/10.1038/s12276-023-00971-9); Disponível online: <https://www.nature.com/articles/s12276-023-00971-9>.
5. Seyfried, T.N. O câncer como doença metabólica: sobre a origem, manejo e prevenção do câncer; Wiley, 2012.; Disponível online: <https://www.wiley.com/en-us/Cancer+as+a+Metabolic+Disease%3A+On+the+Origin%2C+Management%2C+and+Prevention+of+Cancer-p-9780470584927>.
6. Hanahan, D.; Weinberg, R.A. Características do câncer: a próxima geração. *Célula* 2011, 144, (5), 646-74. DOI: [10.1016/j.cell.2011.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013); Disponível online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867411001279>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376230>.
7. Cheng, R. Da mutação ao metabolismo: toxinas, mitocôndrias e terapia integrativa do câncer ortomolecular (IOCT): implicações para ASCVD e DM2. 2025. DOI: [10.20944/preprints202510.1142.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202510.1142.v1); Disponível online: <https://www.preprints.org/manuscript/202510.1142>.
8. Cheng, R.Z. Da mutação ao metabolismo: toxinas ambientais e dietéticas como impulsionadores ascendentes da disfunção mitocondrial e doenças crônicas. 2025. DOI: [10.20944/preprints202509.1767.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202509.1767.v1); Disponível online: <https://www.preprints.org/manuscript/202509.1767/v1>.

9. Cheng, R.Z. Da mutação ao metabolismo: análise da causa raiz dos drivers iniciadores do câncer. 2025. DOI: [10.20944/preprints202509.0903.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202509.0903.v1); Disponível online: <https://www.preprints.org/manuscript/202509.0903/v1>.
10. Levy, T.E. Epidemia Oculta: Infecções Orais Silenciosas Causam a Maioria dos Ataques Cardíacos e Cânceres de Mama: Levy, J.D.: 9780983772873: Amazon.Com: Livros. Disponível online: https://www.amazon.com/Hidden-Epidemic-Infections-Attacks-Cancers/dp/0983772878/ref=sr_1_1?crid=27896O0DO4F8V&keywords=hidden+pandemic+by+levy&qid=1649867812&srefix=hidden+pandemic+by+levy%2Caps%2C88&sr=8-1 (acessado em 14 de abril de 2022).