

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ASSOCIADO EM  
EDUCAÇÃO FÍSICA – UEM/UEL

JÚNIOR CÉSAR DA SILVA

---

---

**IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE  
GLUTAMINA DIPEPTÍDEO SOBRE OS  
MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO DE  
PESSOAS COM HIV/AIDS SUBMETIDAS A UMA  
SESSÃO AGUDA DE EXERCÍCIOS DE FORÇA**

---

---

Maringá  
2016

**JÚNIOR CÉSAR DA SILVA**

---

---

**IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE  
GLUTAMINA DIPEPTÍDEO SOBRE OS  
MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO DE  
PESSOAS COM HIV/AIDS SUBMETIDAS A UMA  
SESSÃO AGUDA DE EXERCÍCIOS DE FORÇA**

---

---

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física – UEM/UEL, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Educação Física.

**Orientador: Prof. Dr. Ademar Avelar de Almeida Júnior**

Maringá  
2016

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
(Biblioteca Central - UEM, Maringá – PR, Brasil)

S586i Silva, Júnior César da  
Impacto da suplementação de glutamina dipeptídeo sobre os marcadores de estresse oxidativo de pessoas com HIV/AIDS submetidas a uma sessão aguda de exercícios de força / Júnior César da Silva. -- Maringá, 2016.  
54 f.: il. tabs.

Orientador: Prof. Dr. Ademar Avelar de Almeida Júnior.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Educação Física, Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física - UEM/UEL, 2016.

1. Vírus da imunodeficiência humana. 2. Exercício de força. 3. Dietética. I. Almeida Júnior, Ademar Avelar de, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Educação Física. Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física - UEM/UEL. IV. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física. Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física - UEM/UEL. V. Título.

CDD 23.ed. 616.9792

MRP-003523

**JÚNIOR CÉSAR DA SILVA**

**IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE  
GLUTAMINA DIPEPTÍDEO SOBRE OS  
MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO DE  
PESSOAS COM HIV/AIDS SUBMETIDAS A UMA  
SESSÃO AGUDA DE EXERCÍCIOS DE FORÇA**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Maringá, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física – UEM/UEL, na área de concentração em Desempenho Humano e Atividade Física, para obtenção do título de Mestre.

APROVADO em 28 de junho de 2016



Prof. Dr. Alvaro Reischak de Oliveira



Prof. Dr. Rafael Deminice



Prof. Dr. Ademir Avêlar de Almeida Júnior  
(Orientador)

# DEDICATÓRIA

---

Dedico este trabalho aos meus queridos pais Derivaldo José da Silva e Maria Aparecida da Silva, pelo amor incondicional, por serem exemplos de humildade, honestidade e caráter. Aos meus irmãos, Davi Silva e Milene Ap<sup>a</sup> Silva, pelo amor fraterno, com quem posso contar sempre.

# **AGRADECIMENTOS**

Mais uma etapa de minha jornada acadêmica foi concluída, e nada disso seria possível, sem o apoio e incentivo das pessoas, que de fato, sempre estiveram comigo, torceram por mim e oportunizaram momentos de aprendizado.

À Deus, que em meio às tantas provações, nunca me desamparou. Sempre me guiou e mostrou os caminhos a serem trilhados em busca da felicidade, sempre com fé, competência e honestidade.

A meu orientador, Professor Dr. Ademar Avelar de Almeida Júnior, pela oportunidade que me concedeu, pelo conhecimento compartilhado, pela solidariedade prestada, pelo empenho demonstrado, pela paciência que teve comigo, pelos puxões de orelha. Seus ensinamentos com certeza serão levados a diante.

Ao Professor Rafael Deminice, por ter aceito o convite para compor a banca examinadora deste trabalho. Por ter se posto à disposição desde a ideia inicial, por todos os ensinamentos, por ter cedido toda estrutura do laboratório de bioquímica para fazermos as análises, pela parceria e solidariedade prestada.

Ao Professor Doutor Álvaro Reischak de Oliveira por ter aceito o convite para compor a banca examinadora deste trabalho. Pela parceria, disposição e conhecimento compartilhado.

À Universidade Estadual de Maringá em especial ao Departamento de Educação e o Programa de Pós-graduação Associado em Educação UEM/UEL por proporcionarem ótimos professores e toda a infraestrutura necessária para execução desta pesquisa.

Ao Professor Doutor Roberto Bazotte, pelos ensinamentos durante os encontros do grupo e pela parceria construída.

Ao professor Jairo Berti por ceder as instalações do Laboratório de Fisiologia do Departamento de Ciências Fisiológicas da UEM.

Aos colegas do grupo GEPENSE, em especial à Dayane Cristina, que sempre esteve presente durante todo o processo de formação. E que têm uma história de vida muito linda, que me propiciou muitos momentos de reflexão.

À equipe do Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA), que permitiram o acesso aos pacientes e que prestou todo apoio necessário para que pudéssemos realizar e concluir este trabalho.

Ao Professor Ms. Sérgio Roberto Adriano Prati, que participou da minha formação acadêmica e que sempre me motivou à conquistar novos objetivos. Sempre com esperança, fé e pés no chão.

À Guisela, que sempre esteve à disposição na Secretária do Programa de Pós-graduação.

À Dirce, pelo cafezinho diário e que sempre me recebeu com sorriso no rosto.

A meus pais, Derivaldo José da Silva e Maria Aparecida da Silva, que não mediram esforços para que eu pudesse realizar os nossos sonhos. Hoje eu posso dizer com muito orgulho, que “cada tijolo assentado nas construções” por meu pai e que “cada faxina feita” por minha mãe, valeram muito a pena. Sou muito grato a vocês.

A meu irmão Davi José da Silva, que sempre esteve comigo e nunca mediu esforços para me ver feliz.

À minha irmã Milene Aparecida Alves da Silva, que é um exemplo de luta, superação e fé. Que me presentou com dois anjinhos abençoados por Deus, meus sobrinhos Arthur Miguel e Alícia Esther.

A meu cunhado Edson Alves, que sempre esteve presente nos momentos de alegrias e tristezas.

Por fim e não menos importante, todas as moças e senhoras que participaram da amostra, sempre com o sorriso estampado no rosto e com a certeza de que Deus tem o melhor para cada um de nós.

SILVA, Júnior César da. **Impacto da suplementação de glutamina dipeptídeo sobre os marcadores de estresse oxidativo de pessoas com HIV/AIDS submetidas a uma sessão aguda de exercícios de força.** 2016. 54 p. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Departamento de Educação Física. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2016.

## RESUMO

---

O objetivo desta pesquisa foi verificar o impacto da suplementação de glutamina dipeptídeo sobre marcadores de estresse oxidativo em pessoas com HIV/AIDS submetidas a uma sessão aguda de exercícios de força. Compuseram a amostra 10 mulheres HIV+ (45,0 ±12,7 anos; 65,7 ±12,0 kg; 1,5 ±0,1 m). O estudo durou cinco semanas, divididas em três etapas. Na primeira etapa houve familiarização ao protocolo de exercícios de força. Posteriormente, repouso por uma semana. A segunda etapa foi composta por três fases. Na primeira fase, as participantes foram aleatorizadas, duplo-cega, para receberem por sete dias a suplementação de glutamina dipeptídeo (Condição 1) e/ou placebo (Condição 2). No sétimo dia de suplementação, foi realizada a segunda fase, composta pela sessão de exercícios de força e coletas de sangue pré, uma e duas horas após a sessão de exercícios. Na terceira fase ocorreu o período de *washout*. Na terceira etapa, inverteu-se as condições (1 e 2). A sessão constituiu-se de sete exercícios de força, três séries de 8-12 repetições, com intervalo de 90 segundos entre as séries e 120 entre os exercícios. Utilizou-se os seguintes biomarcadores de estresse oxidativo: TBARS, AOPP, FOX, GSH, GSSG e GSH/GSSG. Procedimentos estatísticos para comparações múltiplas foram utilizados. Não foram encontrados resultados significativos relacionados a suplementação (pré), tempo (1 hora) e suplementação X tempo (2 horas). Concluímos que a suplementação de glutamina dipeptídeo não exerceu influência sobre os marcadores de estresse oxidativo após uma sessão aguda de exercícios de força na intensidade sugerida.

**Palavras-Chave:** Vírus da Imunodeficiência Humana, Exercício de Força, Dietética.

SILVA, Júnior César da. **Impact of dipeptide glutamine supplementation on markers of oxidative stress in people with HIV/AIDS submitted to an acute session force exercises.** 2016. 54 p. Thesis of Master in Science (Master in Physical Education) – Physical Education Department. State University of Maringá, Maringá, 2016.

## ***ABSTRACT***

The objective of this research was to investigate the impact of the dipeptide of glutamine supplementation on markers of oxidative stress in people with HIV/AIDS submitted to an acute bout of strength exercises. The sample consisted of 10 HIV + women ( $45.0 \pm 12.7$  years;  $65.7 \pm 12.0$  kg,  $1.5 \pm 0.1$  m). The study lasted for five weeks divided into three stages. In the first stage, there was familiarization with strength exercise protocol. Subsequently, rest for a week. The second stage consisted of three phases. In the first phase, the subjects were randomized; double blind, to receive seven days supplementation with glutamine dipeptide (Condition 1) and/or placebo (Condition 2). On the seventh day of supplementation, the second phase was carried out, consisting of strength training session and pre blood collection, one and two hours after the exercise session. In the third phase was the washout period. In the third stage, reversed the conditions (1 and 2). The session consisted of seven strength exercises three of 8-12 repetitions with an interval of 90 seconds between sets and 120 between the years. We used the following biomarkers of oxidative stress: TBARS, AOPP, FOX, GSH, GSSG and GSH/GSSG. Statistical Procedures for multiple comparisons were used. No significant results related to supplementation (pre), time (1 hour) and supplementation X time (2 hours). We conclude that supplementation of glutamine dipeptide no influence on markers of oxidative stress after an acute bout of strength exercise in the suggested intensity.

**Keywords:** Human Immunodeficiency Virus; Exercise of Force; Dietetics.

# LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1</b> – Delineamento Experimental.....	30
<b>Figura 2</b> – Concentração sérica de Glutathione Reduzida (GSH) determinada, antes (Pré), 1 hora após (1 hora) e 2 horas após (2 horas) uma sessão de exercícios de força executados após uma semana de suplementação de glutamina e/ou placebo (n=10).....	36
<b>Figura 3</b> – Concentração sérica de Glutathione Oxidada (GSSG) determinada, antes (Pré), 1 hora após (1 hora) e 2 horas após (2 horas) uma sessão de exercícios de força executados após uma semana de suplementação de glutamina e/ou placebo (n=10).....	36
<b>Figura 4</b> – Razão entre Glutathione Reduzida (GSH) e Oxidada (GSSG) determinada, antes (Pré), 1 hora após (1 hora) e 2 horas após (2 horas) uma sessão de exercícios de força executados após uma semana de suplementação de glutamina e/ou placebo (n=10).....	37

# LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

---

AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AOPP	Produtos Avançados de Oxidação Proteica
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EO	Estresse Oxidativo
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
FOX	Hidroperóxidos Totais
GSH	Glutathiona Reduzida
GSSG	Glutathiona Oxidada
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
PVHA	Pessoas Vivendo com HIV/AIDS
TARV	Terapia Antirretroviral
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

# **SUMÁRIO**

---

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 OBJETIVO</b> .....	15
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	16
3.1.1 Considerações Gerais HIV/AIDS.....	16
3.1.2 Aspectos Gerais sobre a Glutamina .....	19
3.1.3 Suplementação de Glutamina em PVHA .....	21
3.1.4 Glutaminas X Exercício Físico.....	22
3.1.5 Estresse Oxidativo, Exercício Físico e HIV.....	24
<b>4 MÉTODOS</b> .....	28
4.1.1 Seleção da amostra .....	28
4.1.2 Caracterização da amostra.....	29
4.1.3 Delineamento experimental.....	29
4.1.4 Familiarização e Protocolo de Exercício.....	30
4.1.5 Protocolo de suplementação.....	31
4.1.6 Avaliações laboratoriais .....	32
4.1.7 Tratamento estatístico.....	33
<b>5 RESULTADOS</b> .....	34
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	38
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	42
<b>REFERENCIAS</b> .....	43
<b>ANEXO</b> .....	53

# 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é caracterizada como manifestação no estado clínico avançado provocado pelo Vírus Imunodeficiência Humana (HIV). Acredita-se que os primeiros sintomas provenientes de problemas ocasionados pelo HIV tenham surgido no Continente Africano por volta das décadas de 1960 e 1970 e que até o final do ano de 2013, aproximadamente 35 milhões de pessoas em todo o mundo possuíam HIV/AIDS. Este mesmo levantamento realizado pelo *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS, 2013) ainda estimou que ao longo da história, cerca de 39 milhões de pessoas no mundo teriam morrido em decorrência dos danos provocados pela doença, com maior incidência na África Subsaariana.

O Brasil aparece em destaque na América Latina, sendo o país com maior número de Pessoas Vivendo com HIV/AIDS (PVHA), com aproximadamente 798 mil casos confirmados até o ano de 2015, alcançando com estes números, o segundo lugar no continente, ficando atrás apenas dos Estados Unidos da América (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Com o advento tecnológico e ascensão no campo científico, os achados, presentes nas mais diversas fontes, propiciaram a melhora da perspectiva de vida dos pacientes que vivem com a doença.

Dentre essas conquistas, vale destacar a evolução na indústria farmacêutica, que têm desenvolvido uma série de medicamentos, que juntos, recebem o nome de Terapia Antirretroviral (TARV), esta terapia é capaz de atenuar os efeitos nocivos provocados pelo HIV (COUZIGOU et al., 2007). Em contrapartida, o uso da TARV promove o aumento das Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) que elevam substancialmente os níveis de Estresse Oxidativo (EO) no organismo (MANDAS et al., 2009; PENSI; HEMAL; BANERJEE, 2012; SMITH et al., 2013).

A fim de amenizar esses problemas, o exercício físico, especialmente o de força, tem se tornado potencial agente regulador não medicamentoso no tratamento desta população (BRITO; MENDES; FERREIRA, 2013; DERESZ et al., 2010; MENDES et al., 2011; VALLE; HERNANDEZ, 2013). Apesar disso, quando praticado agudamente, pode colaborar na elevação do cortisol, de marcadores de dano muscular e aumento dos níveis de radicais livres, induzindo a formação de ERO, que de acordo com sua concentração, poderá reagir com estruturas celulares, atuando no

processo de oxidação (COOPER et al., 2002; STEHBENS, 2004).

Sabe-se também, que a realização de exercícios de força, inevitavelmente ativa os processos inflamatórios locais da região exercitada devido a lesão muscular, que por sua vez, propicia a regeneração muscular (DESCHENES; KRAEMER, 2002). Concomitantemente, há atividade fagocitária durante os momentos de contração, além do fenômeno de isquemia e reperfusão (FINAUD; LAC; FILARE, 2006). A ativação desses mecanismos eleva os marcadores de EO, aumenta a degradação proteica e acarretam na redução de antioxidantes. Além disso, os processos inflamatórios decorrentes do exercício agudo aumentam a utilização de glutamina pelas células, causando desequilíbrio entre a síntese e degradação deste aminoácido (CRUZAT; PETRY; TIRAPEGUI, 2009; SANTOS; CAPERUTO; COSTA ROSA, 2007).

Diante desses problemas, uma importante alternativa que tem despertado o interesse de diversos pesquisadores é a suplementação de glutamina ( $C_5H_{10}N_2O_3$ ), que tem sido utilizada como importante recurso ergogênico nutricional indispensável em diversos estudos, sobretudo, naqueles que objetivam investigar sua ação no sistema imunológico. Cruzat; Krause; Newsholme (2014) concluíram que esta suplementação é capaz de proporcionar benefícios sobre diversos parâmetros ligados a saúde, pois pode atuar como precursora de glutatona e glutamato, atenuar os efeitos catabólicos, aumenta o volume muscular e amplia a capacidade de armazenamento de GSH no fígado, potencializando a atividade redox celular.

Isso se deve ao fato da glutamina ser importante fonte de energia para células do sistema imune. Além de reduzir os quadros infecciosos, pode atenuar os índices de estresse oxidativo e até mesmo diminuir a quantidade de lesões celulares produzidas por exercícios físicos exaustivos (CURI et al., 2005; KIM, 2011, REN et al., 2013). Alguns estudos têm mostrado eficácia da glutamina sob estímulos agudos e crônicos em condições deteriorantes, tais como câncer, HIV/AIDS, dengues, cirurgias, entre outros (CRUZAT; KRAUSE; NEWSHOLME, 2014).

Apesar disso, a eficácia desta forma de intervenção por via oral tem levantado inúmeras discussões. Aproximadamente 50% da glutamina pode ser metabolizada por células da mucosa intestinal, sendo parcialmente absorvida, o que provavelmente não a torna tão eficaz (LEONES; MAURICIO; CAPOROSI, 2011). Uma maneira encontrada para suprir essa deficiência tem sido a utilização da glutamina dipeptídeo, formada através da associação entre dois aminoácidos (L-

alanil-L-glutamina), permitindo assim, sua absorção praticamente integral, o que a torna potencialmente mais eficaz (CRUZAT et al., 2007).

Diante do exposto, acredita-se que o protocolo de exercícios de força, quando realizado dentro da intensidade sugerida, provoque alteração nos marcadores de estresse oxidativo, e que, a suplementação de glutamina dipeptídeo, possa amenizar os possíveis aumentos dos marcadores de estresse oxidativo gerados por sessão aguda de exercício de força em PVHA.

## **2 OBJETIVO**

---

Verificar o efeito da suplementação de Glutamina Dipeptídeo sobre marcadores de estresse oxidativo em pessoas com HIV/AIDS submetidas a uma sessão aguda de exercícios de força.

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS HIV/AIDS

A AIDS foi descoberta no ano de 1981 nos Estados Unidos da América a partir de casos de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e de sarcoma de *Kaposi*. A princípio, estas alterações foram identificadas em homossexuais jovens do sexo masculino após relatos de imunossupressão. A AIDS é caracterizada como manifestação no estado clínico avançado provocado pelo HIV, cuja transmissão acontece por três vias principais: sexual, parenteral ou vertical. Existem dois tipos de vírus, o tipo 1 (HIV-1) é o mais prevalente no mundo e também mais patogênico e o tipo 2 (HIV-2) é endêmico e se concentra principalmente na África Ocidental, disseminando-se gradativamente pela Ásia (DERESZ et al., 2007; MELO; BRUNI; FERREIRA, 2006; PERLONGHER, 1987; RUBIO, 2000).

Sabe-se que o HIV pertence ao gênero Lentivirus da família *Retroviridae* e contempla os sorotipos HIV-1 e HIV-2. Os dois tipos de HIV possuem estruturas constituídas de proteínas em genoma de ácido ribonucleico, onde suas propriedades são protegidas por um envelope viral, que por sua vez é composto pela proteína complexa designada *env*. As glicoproteínas gp41 e gp120 integram a proteína *env* e exercem funções indispensáveis no processo infeccioso, uma vez que são capazes de unificar os receptores das células hospedeiras (CD4 presente em linfócitos T, receptor de alta afinidade pelo HIV e os receptores de quimiocinas, tidos como co-receptores do HIV, CXCR4 ou CCR5) permitindo a entrada do conteúdo viral na célula. Ainda faz parte da estrutura do vírus o capsídeo que é formado pela proteína p24 e circundado pela proteína matriz p17 situada no interior do HIV. A p24 é responsável por guardar as três principais enzimas virais: transcriptase reversa, a protease e a integrase (BARRE-SINOUSI, 1996; COHEN et al., 2011; FUNKE et al., 2011; MELO; BRUNI; FERREIRA, 2006; YAMAMOTO et al., 2006).

A enzima transcriptase reversa tem por função realizar o processo de modificação das propriedades de ácido ribonucleico em ácido desoxirribonucleico (DNA). Posteriormente, pela ação da integrase ocorre o processo de integração do conteúdo genético do vírus ao material genético da célula hospedeira, formando o

provírus. Por fim e não menos importante, a protease cliva as proteínas precursoras em proteínas estruturais, possibilitando estas a deixarem a célula hospedeira e conseqüentemente infectarem outras células, continuando a sequência da replicação viral (CUNICO; GOMES; VELLASCO, 2008).

Essa replicação viral ataca preferencialmente os Linfócitos T que são os principais alvos afetados pela infecção causada pelo HIV, atingindo especialmente os que propagam receptores para o CD4. O aumento substancial nos estágios infecciosos ocasiona perda progressiva destas células imunes. Eventualmente, com a destruição das células T CD4+ o organismo reduz sua habilidade em combater doenças que são comumente reversíveis e por isso denominadas de oportunistas (YOUNG et al., 2012).

Conseqüentemente, ao ser infectado, o indivíduo passa espontaneamente por algumas etapas de evolução da doença. Essas etapas são compostas por: infecção aguda, infecção assintomática (período de latência clínica) e infecção sintomática (MOGENSEN et al., 2010).

A infecção aguda é ocasionada após a transmissão viral, que pode acontecer por meio da transferência de fluídos corporais, tais como o sangue, sêmen, líquido vaginal e leite materno, sendo transmitido de um sujeito infectado para outro não infectado. Esse período de infecção geralmente dura de duas a três semanas, podendo se estender por aproximadamente seis meses. Cerca de 50% a 90% dos indivíduos apresentam manifestações clínicas nesta fase. Os sintomas são comumente confundidos com um quadro gripal, podendo haver febre, mal estar, mialgia, cefaleia entre outros. Ainda nesta fase, há intensa depleção na contagem de Linfócitos T-CD4+ facilitando a replicação viral (LINT; BOUCHAT; MARCELLO, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A fase assintomática tem por característica, não apresentar sinais de enfermidade e por isso o indivíduo pode permanecer com o vírus até 10 anos sem apresentar manifestações clínicas típicas da doença, por isso, recomenda-se às pessoas que foram expostas a situação de risco, a realização de exames clínicos laboratoriais sempre que possível. Em comparação a etapa anterior, o número de Linfócitos T-CD4+ aumenta e a carga viral diminui (LINT; BOUCHAT; MARCELLO, 2013; MOGENSEN et al., 2010).

Na fase sintomática da infecção, os indivíduos já apresentam quadros de infecções oportunistas, caracterizando a AIDS. Como a fase possui taxas avançadas

da infecção, a carga viral pode ser detectada em até 10.000 cópias/mm<sup>3</sup> e a contagem do número dos Linfócitos T-CD4+ apresentam-se abaixo de 200 células /mm<sup>3</sup> (LINT; BOUCHAT; MARCELLO, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

De acordo com o levantamento epidemiológico realizado pela UNAIDS (2013) sobre casos de infecção pelo HIV, até o ano de 2012, aproximadamente 35,3 milhões de pessoas em todo o mundo estavam infectados pelo vírus, sendo que a maior incidência foi registrada na África Subsaariana com cerca de 25 milhões de pessoas infectadas; 3,9 milhões no Sul e Sudeste da Ásia; 1,5 milhões na América Latina; 1,3 milhões na Europa Oriental e Ásia Central; 1,3 milhões na América do Norte; 880.000 no Leste da Ásia; 860.000 na Europa Ocidental e Central; 260.000 no Oriente Médio e Norte da África; 250.000 no Caribe e 51.000 na Oceania.

O Brasil aparece em destaque na América Latina, sendo o país com maior número de registros de pacientes HIV/AIDS, com aproximadamente 734 mil infectados até junho de 2014, alcançando com esse número o segundo lugar no continente. Esses dados também foram expressos por região, sendo que a Sudeste apresentou o maior número de notificações de casos de infecção pela doença, com 54,4%, seguida da região sul com 20%, enquanto que a região Nordeste obteve 14,3% de casos e as regiões Centro-Oeste e Norte registraram 5,8% e 5,4% ocorrências de infecção pelo HIV respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

No Estado do Paraná, situado na Região Sul do Brasil e que de acordo com a informação anterior do Ministério da Saúde (2014) apresentou 20% do total de casos registrados em todo país, os números indicaram que havia aproximadamente 22 mil casos de HIV em todo o território paranaense. De acordo com o CTA, no município de Maringá localizado na Região Norte do Estado do Paraná a 400 km de Curitiba, o Centro de Testagem e Aconselhamento alcançou a marca de 3.000 casos de HIV em 2015. Vale lembrar que o Município faz parte da 15ª Regional de Saúde que contempla outros municípios, sendo atendidos por volta de 60 pacientes diariamente, entre consultas, novos testes e distribuição de medicamentos.

Com o número de casos cada vez maior no país, o Brasil passou a utilizar a partir do ano de 1996 o acesso universal à TARV. Nove anos após a inserção dessa nova política, observa-se avanços significativos neste setor, como o aumento expressivo de pacientes diagnosticados com infecção pelo HIV/AIDS realizando tratamento da doença, havendo assim, significativa redução de taxas de mortalidade provocadas pelo vírus no Brasil, proporcionando também, aumento da expectativa de

vida dos pacientes contaminados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Objetiva-se a partir do tratamento com a TARV, oportunizar aos pacientes uma gama de medicamentos que regulam e mantêm bons índices na resposta do sistema imunológico, uma vez que eles reduzem os níveis de carga viral e aumentam as taxas de linfócitos T-CD4. Os bons prognósticos do tratamento estão diretamente atrelados ao nível de adesão, sendo determinado a partir do comportamento consciente do paciente em aderir rigorosamente o tratamento estabelecido pelo médico (ZUGE, 2012).

Atualmente, o Ministério da Saúde disponibiliza dezoito medicamentos que fazem parte do planejamento de tratamento, sendo distribuídos em cinco classes de antirretrovirais, compõe-se essas classes: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores de protease, inibidor de fusão e inibidor da integrase. Cada medicamento tem uma ação peculiar, agindo de forma diferente e específica conforme a ação do HIV, o que possibilita maior expectativa de vida ao paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

### 3.1.2 ASPECTOS GERAIS SOBRE A GLUTAMINA

São notáveis os grandes avanços em torno dos recursos capazes de estimular a adesão ao consumo, principalmente se tratando de uma sociedade cada vez mais capitalista. Essas mudanças também trouxeram modificações nos aspectos comportamentais. Pensando em termos alimentares, a suplementação nutricional de determinados produtos tem ganhado destaque mundial em todas as esferas.

Arelado a isso, com a necessidade de se compreender as funções e propriedades desses recursos ergogênicos, o campo científico avançou significativamente. Por exemplo, os primeiros registros realizados sobre a glutamina, demonstrando suas características biológicas, surgiram por volta do século XVIII. Os pesquisadores Hlaziwetz e Habermann, Schulze e Bosshard e Damodaran et al., foram os primeiros a descrever a glutamina e suas mais diversas funções no metabolismo. Em 1935, a partir de um estudo revolucionário desenvolvido pelo famoso pesquisador alemão Sir Hans Adolf Krebs, no qual resultados sugeriram que a célula era capaz de sintetizar ou até mesmo degradar a glutamina, diversos outros pesquisadores demonstraram interesse em desvendar as particularidades deste

aminoácido, especialmente em estudos voltados para o metabolismo, uma vez que a glutamina parece agir diretamente na desintoxicação de amônia e outras importantes ações (TIRAPEGUI; CRUZAT, 2015).

Dentre as funções que este aminoácido desempenha estão: manutenção do sistema imunológico; controle do volume celular; equilíbrio do balanço ácido/básico; provável regulação da síntese e da degradação de proteínas; controle do volume celular; desintoxicação corporal do nitrogênio e da amônia; controle entre o catabolismo e anabolismo; precursor de nitrogênio para a síntese de nucleotídeos promovendo melhora na permeabilidade e integridade intestinal, sendo o principal antioxidante celular, auxiliando na prevenção de lesões oxidativas de estruturas celulares (CORLESS, 2006; CURI et al., 2005; GLEESON, 2008).

Até pouco tempo, a glutamina era considerada um aminoácido não essencial. Em contrapartida, durante os períodos de crescimento, estresse, doença, cirurgias, traumas e inflamações, o consumo de glutamina excede sua disposição, assim, quando a demanda é maior que a produção estabelece-se um quadro de deficiência de glutamina, tornando-se essencial. A partir disso, passou-se a reclassificá-la como aminoácido condicionalmente essencial (LACEY; WILMORE, 1990; LIU et al., 2015).

Desse modo, a glutamina é tida como o aminoácido mais abundante no plasma, representando cerca de 20% do total de aminoácidos que o constitui. Também é o principal participante no *pool* de aminoácidos livres nos tecidos. Em termos quantitativos o músculo esquelético apresenta maior concentração com cerca de 50 a 60% no tecido muscular. Isso se justifica pelo fato de apresentar atividade da enzima glutamina sintetase e aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada. Além disso, a glutamina também contribui para formação de proteínas e exerce função fundamental na transaminação de aminoácidos, por meio da via  $\alpha$ -cetoglutarato e ácido glutâmico (CRUZAT; PETRY; TIRAPEGUI, 2009; GLEESON, 2008; KIM et al., 2014; NOVELLI et al., 2007; ROTH, 2008; TIRAPEGUI; CRUZAT, 2015).

Outro aspecto importante se refere a síntese da glutamina, que ocorre através do ácido glutâmico, valina e isoleucina. Em relação ao seu metabolismo, ele acontece mediante a reação catalisada por duas enzimas, sendo a glutamina sintetase responsável por catalisar a síntese de glutamina realizando a interação entre o glutamato e amônia, enquanto que a enzima glutaminase realiza a reação inversa (WATFORD, 2008).

A atividade da glutamina sintetase pode ser ajustada por múltiplos fatores, entre eles estão: níveis de glicocorticoides, hormônios tireoidianos, hormônio do crescimento e insulina. Todavia, a glutamina é sintetizada preferencialmente pelo músculo esquelético, fígado e cérebro, enquanto a hidrólise ocorre nos rins, linfócitos, macrófagos, trato gastrointestinal e tecido adiposo. É importante mencionar que o fígado é o único órgão que tanto produz quanto consome glutamina, desempenhando função de destaque no metabolismo dela, disponibilizando quantidades significativas de glutamina de acordo com as necessidades metabólicas do organismo (CRUZAT; TIRAPÉGUI, 2009; CURI, 2005; GARCIA JÚNIOR; PITHON-CURI; WATFORD, 2008; ROWBOTTOM; KEAST; MORTON, 1996; WALSH; BLANNIN; CLARK, 1998a).

Contudo, os resultados provenientes da desconstituição da glutamina são capazes de ofertar um radical amino de sua cadeia para formação de outros aminoácidos, episódio conhecido como transaminação. Assim, a glutamina exerce função essencial na gliconeogênese ao participar do ciclo alanina-glicose. Ainda ocorrem outros eventos. Através de desaminação, perde seu grupo amino transformando-se em 2-oxoglutarato. Além disso, como vimos anteriormente, ainda pode ser novamente transformado em glutamina através da glutamina sintetase (NEWSHOLME et al., 2003).

Em relação a sua disposição, ela pode ser encontrada de duas formas, sendo na forma de glutamina livre, com propriedades físico-químicas, ou na forma de dipeptídeo sintética (alanil-glutamina e glicil-glutamina). Os enterócitos respondem melhor aos estímulos proporcionados pela glutamina disponível na forma de dipeptídeo, devido a ação da proteína de transporte dos glicopeptídeos. Ela também apresenta maior estabilidade e melhor solubilidade em solução estável no calor. Já a glutamina de forma livre tem uma baixa solubilidade e estabilidade ao calor com dificuldades de estocagem (TIRAPÉGUI; CRUZAT, 2015; NÄSSL et al., 2011).

### 3.1.3 SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA EM PVHA

Muitos estudos têm investigado os potenciais efeitos da suplementação de glutamina em diferentes populações. Porém, pouco se sabe sobre seus efeitos em pessoas que vivem com HIV/AIDS.

O objetivo de suplementar com glutamina pode ser vantajoso nesta

população, pois sabe-se que este aminoácido atua diretamente no sistema imunológico, nutrindo as células intestinais, tornando-as resistentes contra as doenças oportunistas. A glutamina também age na ressíntese do glicogênio hepático e muscular, pois é precursora de glicose e glicogênio (BORGES-SANTOS et. al, 2012; CRUZAT; KRAUSE; NEWSHOLME, 2014; CURI et al., 2005).

Algumas pesquisas realizadas com PVHA constataram uma importante redução das concentrações de glutamina no organismo desses pacientes, em torno de 50%, isso se deve a ativação das células do sistema imune (LEONES; MAURICIO; CAPOROSSI, 2011).

A suplementação de glutamina em PVHA pode ser um importante recurso auxiliar, pois atua diretamente na manutenção e integridade intestinal, contribuindo significativamente na redução da diarreia que acomete essas pessoas constantemente. A suplementação deste aminoácido também age na defesa do sistema imunológico do hospedeiro reduzindo os casos de infecções oportunistas geradas pela patologia (SAVY, 2002; LEITE et al., 2013).

Borges-Santos et al., (2012) investigaram as respostas da via de aminoácidos cisteína e a glutamina em pacientes com HIV+ em comparação com controles saudáveis HIV-. Os indivíduos foram randomizados e receberam glutamina (20g) e/ou N-acetilcisteína (1g) durante sete dias. Os resultados apontaram que a glutamina foi capaz de aumentar os níveis de glutathione (GSH) nos pacientes com HIV+ quando comparado com o grupo controle saudável.

### 3.1.4 GLUTAMINA X EXERCÍCIOS FÍSICOS

Estudos têm verificado a relação entre a glutamina e o exercício físico. O que se observa é uma intensa redução dos níveis plasmáticos e tecidual de glutamina durante e após a realização do exercício intenso e prolongado. Dentre os mecanismos sugeridos para se compreender a diminuição dessas concentrações de glutamina, encontra-se a elevação dos níveis de concentração do hormônio cortisol, que por sua vez estimula o fluxo de glutamina muscular e também a absorção de glutamina pelo fígado (CRUZAT et al., 2007; GLEESON, 2008).

Sabe-se também, que a realização de exercícios de força, inevitavelmente ativa os processos inflamatórios locais da região exercitada devido a lesão muscular,

que por sua vez, propicia a regeneração muscular. Concomitantemente, há atividade fagocitária durante os momentos de contração, além do fenômeno de isquemia e reperfusão (FINAUD; LAC; FILARE, 2006). A ativação desses mecanismos eleva os marcadores de EO, aumenta a degradação proteica e acarreta na redução de antioxidantes. Além disso, os processos inflamatórios decorrentes do exercício agudo aumentam a utilização de glutamina pelas células, causando um desequilíbrio entre a síntese e degradação deste aminoácido (CRUZAT; PETRY; TIRAPEGUI, 2009; SANTOS; CAPERUTO; COSTA ROSA, 2007).

Aliado ao fato das concentrações plasmáticas e teciduais de glutamina serem afetadas pelo exercício agudo ou treinamento, a utilização de glutamina oriunda de diferentes tipos de dietas e por suplementação pode alterar estas concentrações. Isso dependerá da proporção e quantidade a ser ofertada antecipadamente à realização do exercício físico (ROGERO; TIRAPEGUI, 2003).

A suplementação com glutamina possivelmente atua na ressíntese de glicogênio muscular e hepático. O volume celular é um mecanismo que estimula a síntese de glicogênio hepático e também muscular. Todo esse processo independe da alteração da captação de glicose sanguínea. A partir do momento em que há captação de glutamina pela célula, simultaneamente com a captação de água, é aceitável que este aminoácido propicie a ressíntese de glicogênio no período pós-exercício. Além do mais, pode haver aumento do volume celular devido ao fato da captação muscular ser condicionada a presença de sódio (ROGERO; TIRAPEGUI, 2003)

Com isso, a utilização de recursos nutricionais antes, durante e após o exercício, independentemente de seu caráter, tem sido amplamente estudada com o intuito de atenuar os efeitos catabólicos atrelados à redução dos níveis (em especial) de glutamina em humanos e também em animais. Apesar disso, a eficácia desta forma de intervenção por via oral tem levantado inúmeras discussões. Isso porque cerca de 50% da L-glutamina pode ser metabolizada por células da mucosa intestinal, não sendo completamente absorvida, o que provavelmente não a torna tão eficaz. Uma maneira encontrada para suprir essa deficiência tem sido a utilização de dipeptídeos de glutamina, em especial a L-alanil-L-glutamina (CRUZAT et al., 2007).

Vale lembrar que o principal órgão que capta e metaboliza a glutamina no organismo é o intestino. Por conta disso, uma quantidade significativa da glutamina obtida através da dieta é utilizada pelas células intestinais. São as células da mucosa que consomem primariamente a glutamina disponível no organismo. Elas também

representam a maior quantidade de células de proliferação rápida em indivíduos saudáveis (LACEY; WILMORE, 1990; ROGERO; TIRAPEGUI, 2003).

Alguns estudos se propuseram a investigar a suplementação com glutamina relacionada com o exercício físico.

Song et al., (2015) tiveram por objetivo determinar se a suplementação com glutamina, que oferece suporte a saúde imunológica, altera a função imune em atletas durante o treinamento de carga pesada. 24 atletas foram distribuídos aleatoriamente a um grupo experimental (n = 12) e um grupo controle (n = 12). Os Atletas foram exercitados usando cargas de treinamento pesadas durante 6 semanas. Atletas do grupo experimental fizeram uso de 10 g de glutamina por via oral, uma vez por dia, começando três semanas após o teste inicial, enquanto os atletas do grupo de controle receberam placebo. A função imunológica foi avaliada medindo os seguintes marcadores de imunidade: T contagens CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> celulares, soro IgA (Imunoglobulina A), IgG (Imunoglobulina G) e IgM (Imunoglobulina M) e natural killer. As percentagens de células T circulantes CD8<sup>+</sup> foram significativamente diferentes antes e depois no grupo experimental (p <0,05). Atividade das células NK também foi significativamente diferente entre os dois grupos após o treinamento. No entanto, não foram observadas diferenças nos níveis de IgA, IgG, IgM ou soro. Assim, a suplementação de glutamina pode ser capaz de restaurar a função imune e reduzir os efeitos imunossupressores provados pelo treinamento com altas cargas.

### 3.1.5 ESTRESSE OXIDATIVO, EXERCÍCIO FÍSICO E HIV

Muito se especula sobre a síndrome lipodistrófica que acomete a saúde de PVHA. Atualmente, a disfunção mitocondrial encontra-se entre os mecanismos fisiopatológicos sugeridos para esclarecimento dela. Sabe-se que essa disfunção induz a redução de células adiposas, ocasionando consequentemente a lipoatrofia, comumente ligada ao uso de inibidores de protease (GRUNFELD, 2010; VALLE; HERNANDEZ, 2013).

Sabe-se também que a mitocôndria, por meio da cadeia transportadora de elétrons, é a principal fonte geradora de radicais livres. Os radicais livres são formados da seguinte forma: Cada elemento químico possui camadas eletrônicas denominadas K, L, M e N, e também subníveis representados pelas letras s, p, d, f. Entende-se

como radical livre a molécula ou átomo que possui alta reatividade e que contém quantidade ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica. O não emparelhamento de elétrons nesta última camada, confere poder reativo a átomos ou moléculas (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; YU; ANDERSON, 1997).

A formação dos radicais livres ocorre mediante vários processos de reações de oxirredução. No momento em que há desemparelhamento de elétrons do átomo ou molécula acontece a oxidação e quando o elétron reintegra a camada eletrônica ocorre a redução (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

As organelas citoplasmáticas exercem importantes funções na produção dos radicais livres, ao metabolizar o oxigênio, o nitrogênio e o cloro. A formação constante e em grande quantidade de radicais livres pode provocar inúmeros prejuízos nas células. Entretanto, a geração em quantidades adequadas, oportuniza a produção de energia, através da cadeia transportadora de elétrons, propicia a ativação de genes, além de proteger contra o processo de infecção (SHAMI; MOREIRA, 2004).

Esses radicais livres são constituídos principalmente pelo ânion superóxido, o peróxido de hidrogênio e radical hidroxila. Este conjunto produz efeitos deletérios ao organismo, debilitando suas funções (PREMKUMAR; BOWLUS, 2003).

O efeito mais comum que essa associação pode causar é o estresse oxidativo. O estresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre o sistema de regulação redox, onde há excesso na produção de agentes oxidantes, ERO, em relação ao sistema de defesa antioxidante fisiológico. Isso gera danos aos lipídeos, proteínas, DNA e outras moléculas (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; YU; ANDERSON, 1997).

Para combater a desarmonia entre os sistemas de regulação, o organismo necessita da ação dos agentes antioxidantes. Os antioxidantes têm por finalidade reduzir e inibir lesões eventualmente ocasionadas pelos radicais livres. Os agentes antioxidantes são tidos como principal centro de equilíbrio das reações redox no organismo, agindo sinergicamente (WEYDERT; CULLEN, 2010).

Os antioxidantes são classificados em enzimáticos (que constituem a primeira defesa endógena de neutralização das ERO) e não enzimáticos. Os principais componentes do sistema antioxidante enzimático são as enzimas superóxido dismutase; a catalase e a glutathione peroxidase. As defesas não-enzimáticas são compostas principalmente por antioxidantes hidrossolúveis, por exemplo, GSH, ácido ascórbico e compostos obtidos diretamente da dieta, tais como o betacaroteno e as vitaminas C e E (FINAUD; LAC; FILAIRE, 2006; WEYDERT;

CULLEN, 2010).

Entre os mecanismos que contribuem para a progressão da infecção pelo HIV e o desenvolvimento da AIDS, encontra-se o EO induzido pela produção das ERO durante a ativação de leucócitos e macrófagos (DERESZ et al., 2007).

A infecção pelo HIV é seguida por alterações nas estruturas e funções atreladas ao sistema imunológico, o que ocasiona sobretudo, alterações moleculares nas membranas celulares. Ocorre também o aumento do estresse oxidativo em PVHA. Essa elevação é ocasionada pela redução nos níveis de glutathione, aumentos expressivos na glutathione oxidada, interferindo na razão GSH/GSSG e lipoperoxidação. Outro fator que contribui é a redução da atividade de enzimas antioxidantes catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase (DERESZ et al., 2007; STEHBENS, 2004).

Diante disso, para minimizar os problemas decorrentes do estresse oxidativo, é necessário avaliar a condição em que o organismo se encontra. Uma das maneiras de verificar é através da peroxidação lipídica ou lipoperoxidação, que visa identificar a intensidade de agressão provocada pelas ERO em relação aos ácidos graxos polinsaturados dos fosfolípidos das membranas das células, que as desintegram e permite a entrada dessas espécies nas estruturas intracelulares (HALLIWELL, 2006).

Outro método bastante utilizado acontece por meio de análises relacionadas com a atividade das enzimas que constituem o sistema antioxidante enzimático (catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase). As informações trazidas por estas enzimas são essenciais para se determinar o tipo de ação que deve ser tomada para minimizar os problemas nocivos gerados pelo desequilíbrio redox (WEYDERT; CULLEN, 2010).

O estresse oxidativo induzido pelo exercício de acordo com Deresz et al. (2007) pode ser avaliado por diferentes marcadores no sangue, na urina e no tecido muscular. Os autores relatam que o mais usual tem sido a medida de produtos da lipoperoxidação, como por exemplo o pentano expirado, o malondialdeído, os isoprostanos e dienos conjugados. Outros marcadores que verificam os níveis de estresse oxidativo como a glutathione, a razão glutathione reduzida/glutathione oxidada e a atividade das enzimas antioxidantes, também tem sido bastante utilizada.

A magnitude do estresse oxidativo também pode ser monitorada pela razão GSSG/GSH. A produção de GSSG e depleção de GSH ocorrem quando acontece a

inativação de um agente oxidante. A recuperação da GSH é gerada mediante a integridade do sistema de óxido-redução. Todavia, em condições exacerbadas de agentes oxidantes e/ou deficiência do sistema protetor, existirá desequilíbrio entre o consumo de GSH e a produção de GSSG (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

Deresz et al., (2010) avaliaram o efeito de uma sessão de exercícios aeróbicos seguido de exercícios resistidos sobre o sistema antioxidante em infectados pelo HIV e indivíduos não-HIV. A amostra foi composta por 14 soropositivos e 14 HIV-negativo. Eles realizaram uma sessão de 20 minutos em um cicloergômetro seguido por um conjunto de seis exercícios de resistência. Foram feitas coletas em três momentos: basal, após o exercício aeróbio e depois de exercícios de resistência. Em comparação com o grupo controle o GSH foi significativamente menor no grupo HIV em basal, após exercícios aeróbicos e de resistência. O grupo controle apresentou valores de TBARS mais elevados após o exercício aeróbio em comparação com o grupo de HIV.

## 4 MÉTODOS

### 4.1.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA.

A amostra do estudo foi composta inicialmente por 14 mulheres, selecionadas por conveniência, clinicamente diagnosticadas HIV+, que são atendidas pelo Centro de Testagem e Aconselhamento, responsável pelo serviço de atendimento especializado em Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS localizado no Município de Maringá no Estado do Paraná.

Como critérios iniciais de inclusão elas deveriam ter mais de 18 anos; fazer uso regular da TARV há mais de seis meses; estar com o quadro clínico estabilizado e com quantificação de carga viral do HIV estável nos seis últimos meses; não ter participado de programas de treinamento físico nos últimos seis meses precedentes ao estudo; não apresentar limitações inflamatórias agudas ou crônicas (artrites, lesões músculo-articulares) que impossibilitassem a prática de exercício de força; não estar gestante e; não possuir distúrbios psiquiátricos.

Ao longo do estudo, quatro participantes não puderam concluir todas as etapas do experimento e acabaram sendo excluídas das análises. Sendo assim a amostra final desse trabalho foi de 10 mulheres.

Todas as mulheres participaram do estudo voluntariamente e de acordo com o interesse pessoal puderam abandonar o estudo a qualquer momento sem sofrer quaisquer prejuízos. Após serem informadas sobre a proposta do estudo e os procedimentos aos quais seriam submetidos, elas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá (UEM) e, aprovado sob o parecer n. 1.245.413.

A participação de cada indivíduo se deu mediante o atendimento aos critérios de inclusão e a liberação por parte do médico pertencente à equipe do CTA/PR. A avaliação clínica de cada paciente para determinar a capacidade de participação dos mesmos ao projeto coube ao médico infectologista responsável pelo tratamento, com base no histórico individual, nos exames laboratoriais e nos progressos do quadro clínico. As pacientes foram abordadas individualmente, logo após a pré-consulta periódica, onde receberam um convite para participarem do

estudo.

#### 4.1.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Previamente ao início do estudo, algumas informações específicas foram obtidas a partir de entrevistas individuais, bem como a investigação dos prontuários, visando obter o maior número de informações possíveis, afim de caracterizar a amostra, como: histórico patológico, tempo de diagnóstico, início da terapia e medicamentos utilizados ao longo do tratamento. Essas informações foram verificadas apenas para os fins da pesquisa e tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a identidade do paciente.

Para determinação do perfil antropométrico de cada participante, medidas de massa corporal e estatura foram obtidas. Para isso, uma balança digital da marca Urano, com resolução de 0,1 kg, foi utilizada para a medida da massa corporal e um estadiômetro de madeira, com resolução de 0,1 cm, foi empregado para a mensuração da estatura. O IMC foi estabelecido por meio da relação entre a massa corporal (kg) e o quadrado da estatura (m<sup>2</sup>).

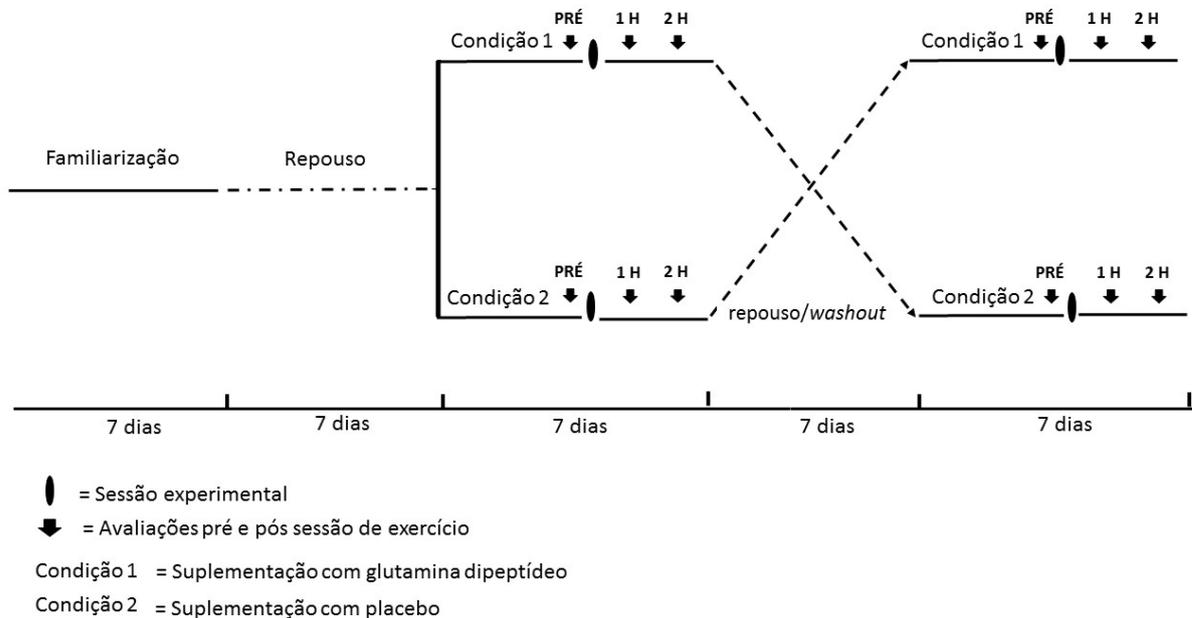
#### 4.1.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O estudo teve duração total de cinco semanas, sendo estas, divididas em três etapas. A primeira etapa foi caracterizada pela realização do protocolo de familiarização aos exercícios de força. Este protocolo foi composto por quatro sessões de exercícios de força, intervaladas por 48 horas, no qual foi aplicado exatamente os mesmos exercícios que compuseram as sessões experimentais. Posteriormente, as participantes tiveram uma semana de repouso antes de iniciar a segunda etapa.

A segunda etapa foi composta por três fases, cada qual com duração de uma semana. Na primeira fase, as participantes foram inicialmente separadas aleatoriamente, de maneira duplo-cega, para receberem, por sete dias, a suplementação de glutamina dipeptídeo (Condição 1) e/ou placebo (Condição 2). No sétimo e último dia de suplementação, foi realizada a segunda fase, composta pela sessão de exercícios com pesos e coletas de sangue pré, uma hora e duas horas

após a realização da sessão de exercícios. A terceira fase foi caracterizada pela realização do período de *washout*, sendo que nesta fase as participantes não receberam nenhum tipo de suplementação, assim como não realizaram nenhum tipo de exercício físico.

Os procedimentos adotados na terceira e última etapa foram idênticos aos da segunda etapa. A única diferença entre elas foi a inversão das condições, ou seja, aqueles indivíduos que durante a etapa 1 se encontravam na condição 1 (glutamina dipeptídeo), automaticamente passaram para a condição 2 (Placebo) durante a etapa 3, e vice-versa, adotando assim um delineamento randomizado, duplo-cego e cruzado/*crossover*.



**Figura 1**– Delineamento experimental.

#### 4.1.4 FAMILIARIZAÇÃO E PROTOCOLO DE EXERCÍCIO

O protocolo de familiarização foi composto por quatro sessões de exercícios de força, intervaladas por 48 horas, no qual foi aplicado exatamente os mesmos exercícios que compuseram as sessões experimentais. Vale destacar que a primeira sessão de familiarização foi realizada com o intuito das participantes conhecerem os aparelhos, exercícios e movimentos de cada um deles, sendo executados, a priori, sem cargas. De modo geral, a familiarização ocorreu na perspectiva de amenizar possíveis desconfortos causados pela realização dos

exercícios e também auxiliar na definição das cargas para cada exercício do protocolo.

A prescrição dos exercícios de força se baseou no *Guideline* para prescrição de exercícios em pessoas com HIV/AIDS (GRACE; SEMPLE; COMBRINK, 2015). A sessão de exercícios com pesos constituiu-se de sete exercícios de força (*chest press*; *leg press 45°*; puxador alto por trás; extensão de joelhos; tríceps no pulley; flexão de joelhos; rosca scott de bíceps braquial) envolvendo diferentes grupamentos musculares, com três séries por exercício. Os exercícios foram escolhidos por serem amplamente utilizados em ambientes de pesquisa e também por frequentadores de academia.

O intervalo de recuperação adotado foi de 90 segundos entre as séries e 120 segundos entre os exercícios. O número de repetições utilizadas em cada uma dessas séries foi de 8-12 repetições, sendo utilizado o método de cargas fixas. As cargas foram compatíveis com o número de repetições estipuladas para cada exercício.

A escala *OMNI Resistance Exercise Scale* (OMNI-RES), de percepção subjetiva de esforço, foi empregada com o intuito de auxiliar na determinação da carga de cada exercício. Às cargas dos exercícios foram determinadas durante a familiarização e as sessões experimentais, correspondendo a uma intensidade equivalente ao intervalo de cinco a sete (5-7) da escala OMNI-RES (LAGALLY; ROBERTSON, 2006).

#### 4.1.5 PROTOCOLO DE SUPLEMENTAÇÃO

As participantes foram distribuídas de forma aleatória e duplo cega para receberem as seguintes substâncias:

- Glutamina Dipeptídeo = 20 g/dia;
- Maltodextrina = 20 g/dia.

A utilização de 20 g/dia de glutamina dipeptídeo, foi prescrita de acordo com o estudo realizado por (BORGES-SANTOS et al., 2012).

As substâncias foram entregues em saches, sendo que cada participante recebeu sete saches (de glutamina dipeptídeo ou placebo) de acordo com a

aleatorização, contendo a porção correta para cada dia da semana e mais sete sachês de suco Clyght® zero açúcar, sabor uva. As embalagens de glutamina dipeptídeo e placebo eram idênticas e as substâncias utilizadas possuíam cor e textura semelhantes.

As participantes foram orientadas a diluírem as substâncias recebidas de acordo com a sua condição (glutamina + suco de uva ou placebo + suco de uva) em 300 ml de água e ingerir após o almoço. Caso elas esquecessem, sugeriu-se a ingestão logo após o jantar. Enfatizou-se que todas mantivessem seus hábitos alimentares rotineiros durante todo o período de duração do estudo.

#### 4.1.6 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS

As avaliações dos marcadores bioquímicos foram realizadas através de amostras de sangue coletadas por um profissional habilitado nos momentos que antecederam e sucederam as sessões de exercícios, sendo estas antes, uma hora e duas horas após a sessão de exercícios. O profissional responsável pelas coletas de sangue possuía ampla experiência com os procedimentos.

Foram coletados 10 ml de sangue venoso de jejum de cada indivíduo, em tubos vacutainer®, heparinizados. Os tubos foram mantidos no escuro e refrigerados com gelo até o final da coleta e depois centrifugados a 3500 rpm por 10 min à 4 °C. O soro e o sangue total foram separados e armazenados à -80°C para posteriores análises.

A determinação dos marcadores de estresse oxidativo ocorreu através das seguintes análises:

Hidroperóxido total (FOX) foi determinado no plasma de acordo com o descrito por Costa et al. (2006). O reagente FOX foi preparado com 100µmol/L de xilenol orange, 4mmol/L butil-hidroxitolueno, 25mmol/L de ácido sulfúrico e 250µmol/L de sulfato ferroso em solução de água: metanol (9:1, v/v). Uma alíquota de 75µL de plasma em cada tubo de ensaio foi utilizada. Após 30 minutos de incubação em temperatura ambiente, os tubos foram centrifugados por 10 min a 3500 rpm e o sobrenadante lido a 560 nm. O peróxido total no plasma foi determinado comparando com curva H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como padrão e branco.

A determinação de produtos avançados de oxidação proteica (AOPP)

ocorreu através do protocolo sugerido por Witko-Sarsat et al. (1996). Para esse ensaio utilizou-se 40 µL de plasma. Foi adicionado 20µL de ácido acético, 150 µL de PBS, e a primeira leitura foi realizada a 340 nm. Em seguida, após a adição de 10 µL de iodeto de potássio e 5 minutos de incubação a temperatura ambiente, nova leitura foi realizada a 340 nm. Os valores foram comparados com curva padrão de cloramina-T e branco.

As Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) foram determinadas no plasma, conforme descrito por Costa et al. (2006). Os reagentes foram preparados da seguinte forma: para cada 100 amostras, foram utilizados 15g de TCA, 0,375g de TBA e 2,08mL de HCL. Os tubos de ensaio para cada amostra foram marcados; padrão e branco; pipetou-se 100µL de plasma, em seguida foi adicionado 1mL de solução TCA-TBA-HCL; a solução foi aquecida por 30 min a 100°C em banho-maria e centrifugada a 3500 rpm por 5 minutos, a leitura do sobrenadante foi realizada à 525 nm e comparada com o padrão de MDA e branco.

A glutathiona reduzida (GSH), glutathiona oxidada (GSSG) e a razão GSH/GSSG foram determinadas pelo método adaptado de Costa et al. (2006). Ambos marcadores foram verificados a partir do sangue total e corrigido por hemoglobina.

#### 4.1.7 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Os dados foram armazenados e processados por meio o *Statistica for Windows* versão 6.0. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para análise da distribuição dos dados. O teste de Mauchly's foi utilizado para verificação da esfericidade dos dados. Nas variáveis nas quais a esfericidade foi violada, como indicado pelo teste de Mauchly, as análises foram ajustadas pela correção de Greenhouse-Geisser. A análise de variância (ANOVA) 3 x 2 para medidas repetidas foi utilizada para as comparações intra e inter condições. Para ambas as análises (ANOVA e ANCOVA), o teste *post hoc* de Tukey foi utilizado quando uma razão F significativa for identificada para efeito isolado dos fatores analisados ou para interação entre eles.

## 5 RESULTADOS

A tabela 1 traz às características físicas, parâmetros imunológicos e virológicos das participantes.

**Tabela 1** – Caracterização da amostra (n=10).

Variável	Média	Desvio Padrão
Idade (anos)	45,7	± 11
Peso (Kg)	67	± 11,3
Altura (m)	1,55	± 0,04
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,7	± 3,7
CD4 (mm <sup>3</sup> )	369,7	± 202,0
CD8 (mm <sup>3</sup> )	802,8	± 308,7
Carga Viral (unidade)	23,1	± 61,4
Tempo de TARV (anos)	6,1	± 5,6

**Nota:** IMC= Índice de Massa Corporal; m= Metros; mm= Milímetros cúbicos; CD4= Contagem de Linfócitos do tipo 4; CD8= Contagem de Linfócitos do tipo 8; TARV= Terapia Antirretroviral.

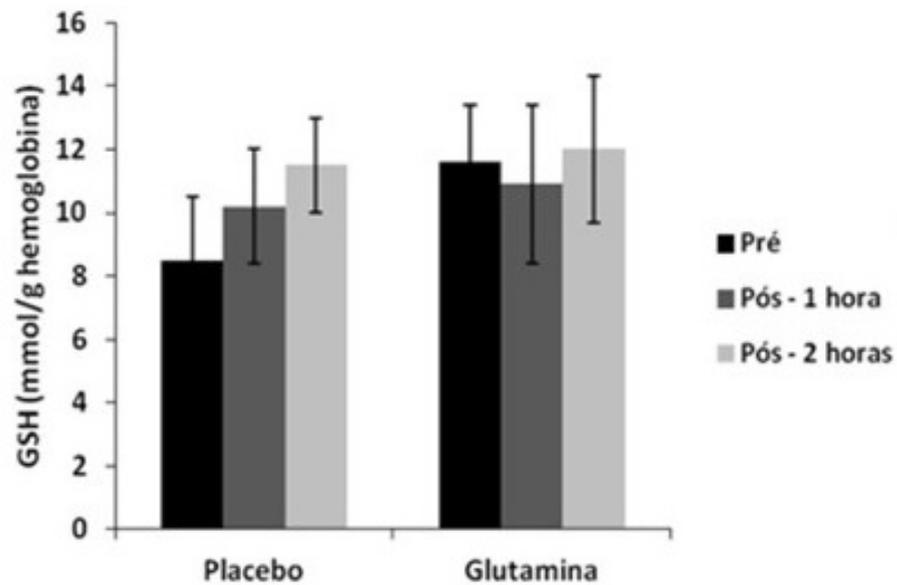
Na tabela 2 são comparados os efeitos: suplemento; tempo; e suplemento X tempo, através das TBARS, pelo AOPP e FOX. Não foi encontrada diferença estatística significativa para análise dos fatores isolados e tampouco para a interação entre eles.

**Tabela 2** – Concentrações séricas dos marcadores de estresse oxidativo determinados, antes (Pré), 1 hora após (1 hora) e 2 horas após (2 horas) uma sessão de exercícios de força executados após uma semana de suplementação de glutamina e/ou placebo (n=10).

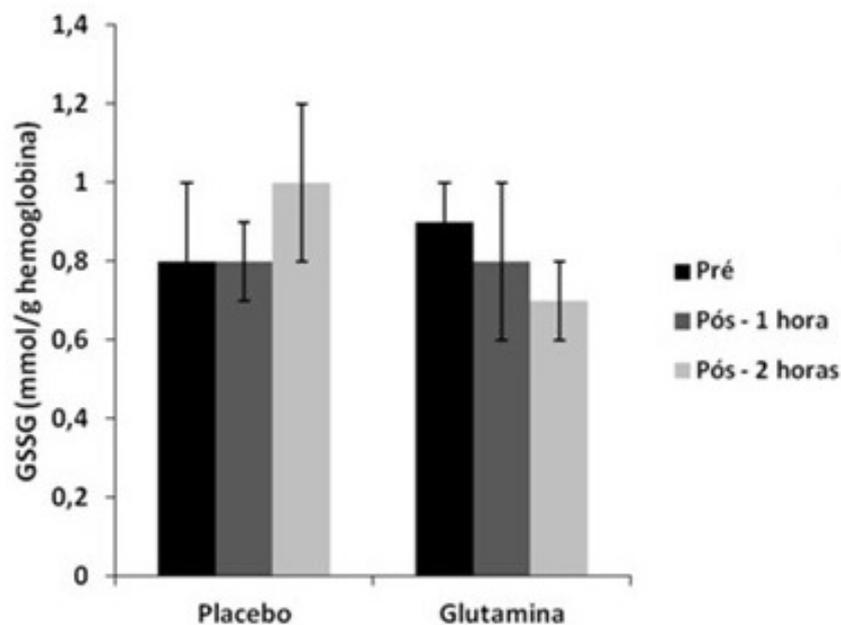
	Placebo	Glutamina	EFEITOS	F	P
TBARS ( $\mu\text{mol/L}$ )			ANOVA		
Pré	5,8 $\pm$ 2,0	4,4 $\pm$ 1,2	Suplemento	1,05	0,32
1 hora	6,0 $\pm$ 3,2	6,0 $\pm$ 4,1	Tempo	0,99	0,38
2 horas	5,3 $\pm$ 1,4	4,8 $\pm$ 1,4	Suplemento X Tempo	0,46	0,64
AOPP ( $\mu\text{mol/L}$ )			ANOVA		
Pré	621,8 $\pm$ 208,8	557,3 $\pm$ 125,1	Suplemento	0,31	0,58
1 hora	588,7 $\pm$ 131,4	615,6 $\pm$ 169,6	Tempo	0,66	0,52
2 horas	582,9 $\pm$ 123,5	536,2 $\pm$ 118,2	Suplemento X Tempo	0,80	0,46
FOX ( $\mu\text{mol/L}$ )			ANOVA		
Pré	27,7 $\pm$ 16,3	28,8 $\pm$ 14,8	Suplemento	0,01	0,93
1 hora	35,6 $\pm$ 43,7	33,9 $\pm$ 22,2	Tempo	0,75	0,48
2 horas	27,6 $\pm$ 15,5	30,6 $\pm$ 23,2	Suplemento X Tempo	0,08	0,92

**Nota:** TBARS= Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico; AOPP= Produtos Avançados de Oxidação Proteica; FOX= Método de verificação dos Hidroperóxidos Totais.

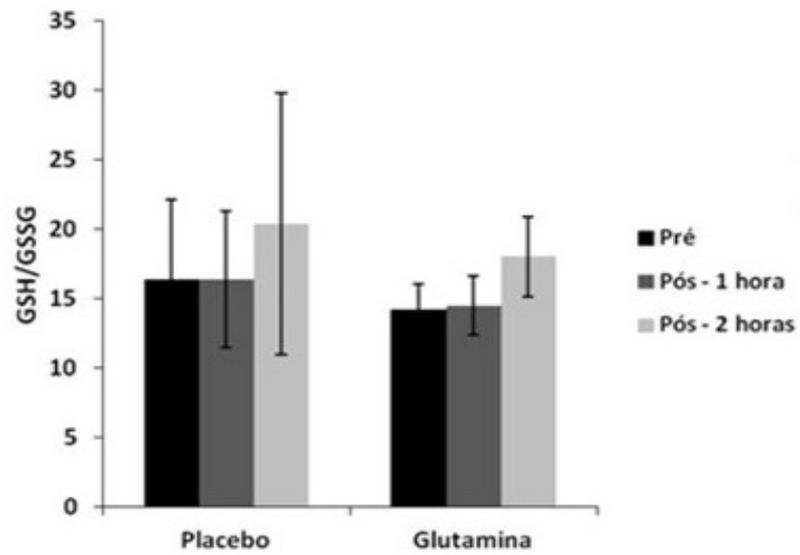
Os dados de GSH, GSSG e a razão entre eles estão apresentados, respectivamente, nas figuras 2, 3 e 4. Não foram encontrados valores estatisticamente significativos em nenhum dos efeitos analisados: suplemento (Placebo e Glutamina), nos diferentes intervalos de tempo (Pré, 1 hora e 2 horas após). Na interação entre eles (suplemento x tempo) também não houve diferença estatística significativa.



**Figura 2** – Concentração sérica de Glutathione Reduzida (GSH) determinada, antes (Pré), 1 hora após (1 hora) e 2 horas após (2 horas) uma sessão de exercícios de força executados após uma semana de suplementação de glutamina e/ou placebo (n=10).



**Figura 3** – Concentração sérica de Glutathione Oxidada (GSSG) determinada, antes (Pré), 1 hora após (1 hora) e 2 horas após (2 horas) uma sessão de exercícios de força executados após uma semana de suplementação de glutamina e/ou placebo (n=10) GSSG (n=10).



**Figura 4** – Razão entre Glutathiona Reduzida (GSH) e Oxidada (GSSG) determinada, antes (Pré), 1 hora após (1 hora) e 2 horas após (2 horas) uma sessão de exercícios de força executados após uma semana de suplementação de glutamina e/ou placebo (n=10).

## 6 DISCUSSÃO

O estudo envolvendo PVHA é um tópico de crescente interesse na literatura. Embora haja muito interesse em desmistificar o HIV/AIDS, algumas situações intervencionais envolvendo esta população, ainda são pouco exploradas. Arelado a isso, o presente estudo investigou o impacto da suplementação de glutamina dipeptídeo sobre marcadores de estresse oxidativo em pessoas com HIV/AIDS submetidas a uma sessão aguda de exercícios de força.

Sabe-se que PVHA apresentam uma série de problemas imunológicos, efeitos colaterais e doenças oportunistas em decorrência da patologia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Em virtude disso, pesquisas tem sugerido a prática de exercício físico como tratamento alternativo capaz de melhorar a saúde dessa população (BRITO et al, 2013). Apesar dos efeitos benéficos da prática regular de exercício físico, estarem amplamente divulgados, alguns trabalhos mostraram que de forma aguda o exercício pode aumentar o EO e produzir respostas inflamatórias (FINAUD; LAC; FILARE, 2006; McBRIDE et al., 1998).

Pensando nisso, uma das hipóteses testadas surgiu da premissa de que as participantes que vivem com HIV/AIDS ao realizar exercícios de força de forma aguda, poderiam ter alterações nos marcadores de estresse oxidativo. Haja vista que estudos realizados com objetivo de verificar o efeito do exercício em pessoas saudáveis, sugerem aumento de estresse oxidativo em diferentes marcadores induzidos pelo exercício de força (BLOOMER et al., 2007).

Hipotetizamos ainda, que, a glutamina dipeptídeo por ser importante fonte de energia para células do sistema imunológico, reduzir os quadros infecciosos, ser precursora de glutatona e glutamato, poderia agir diminuindo o EO induzido pelo exercício de força (CURI et al., 2005; CORLESS, 2006; GLEESON, 2008).

Para verificar as hipóteses, optou-se por realizar um delineamento experimental cruzado, cujo a principal vantagem em estudos comparativos é que o sujeito atua como seu próprio controle, há também tentativa de neutralizar os mecanismos de confusão (MACLURE; MITTLEMAN, 2000). Apesar disso, pode haver efeito residual entre um período e outro. Pensando nisso, o período de pausa temporal (*washout period*) foi definido também em sete dias (BORGES-SANTOS et al., 2012).

É importante ressaltar que, há aumento significativo na captação de

glutamina por vários órgãos, principalmente pelo fígado e rins durante e logo após a execução de exercícios intensos. Esta captação supera os níveis de síntese e liberação de glutamina pelo músculo esquelético. Este fenômeno gera redução na disponibilidade de glutamina para as células que compõe o sistema imunológico, afetando suas funções (CURI, 2005; GIBALA, 2001; ROHDE; MACLEAN; PEDERSEN, et al. 1998).

Aliado ao fato das concentrações plasmáticas e teciduais de glutamina serem afetadas pelo exercício agudo ou treinamento, a utilização de glutamina dipeptídeo oriunda de diferentes tipos de dietas e por suplementação pode alterar as concentrações, isso dependerá da proporção e quantidade a ser ofertada antecipadamente à realização de exercício físico (ROGERO; TIRAPEGUI, 2003).

As participantes deste estudo fizeram uso de 20 gramas de glutamina dipeptídeo durante sete dias. BORGES-SANTOS et al., (2012) sugerem que essa porção de glutamina e o período de uso, seriam suficientes para atenuar danos oxidativos.

Os resultados do presente estudo, não comprovaram as hipóteses, uma vez que o protocolo de exercício aplicado não foi capaz de promover EO. Este estudo sugere que exercícios de força quando realizados na intensidade intervalada de 5-7 na escala OMNI, não promove alteração nos marcadores de estresse oxidativo verificados em PVHA. É importante mencionar, a imprecisão de conclusões acerca dos possíveis efeitos da suplementação de glutamina dipeptídeo, pois não houve aumento do EO. Sendo assim, os resultados encontrados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma variável analisada.

Vale ressaltar que o monitoramento da intensidade dos exercícios executados foi realizado a partir da escala OMNI, que é uma escala exaustivamente utilizada e validada na literatura por diversos trabalhos (LAGALLY; ROBERTSON, 2006). A escala foi desenvolvida especialmente para classificar a intensidade subjetiva do esforço em exercício resistido. Já a prescrição do número de séries e repetições, foi determinado com base no *Guideline* para prescrição de exercícios em PVHA, proposto por Grace; Semple; Combrink (2015) que contém importantes informações referentes a como trabalhar com PVHA.

Se por um lado não foi possível promover EO por meio dos parâmetros sugeridos, mostramos que o exercício de força, realizado na intensidade analisada (5-7), pode ser seguro para essa população. O que resta responder ainda é se o exercício

realizado nessa intensidade, a partir da determinação da carga por esta ferramenta (escala OMNI) é suficiente para gerar modificações positivas a longo prazo.

Há lacunas a serem consideradas. O metabolismo da glutamina proveniente da ação exercida pelo exercício físico, não está totalmente elucidado na literatura. Outros fatores merecem destaque, seja a duração, volume de sessão e intensidade dos exercícios, condição nutricional apresentada pelos indivíduos, diferença nos intervalos de coletas de sangue e até mesmo as técnicas utilizadas para análises bioquímicas da glutamina, podem ser grandes responsáveis por muitos dados contraditórios encontrados e expostos por diferentes autores (WALSH et al., 1998b; CRUZAT et al, 2007).

A fim de minimizar os possíveis problemas decorrentes dos períodos de coleta, este estudo se pautou nas conclusões de Michailidis et al. (2007), que enfatizam que o tempo de coleta da amostra após o exercício pode levar a diferentes interpretações em relação as respostas do EO induzido pelo exercício. Segundo os autores, a coleta de amostras de sangue até quatro horas após o exercício deve ser suficiente para satisfazer a descrição das mudanças em EO após exercício exaustivo de moderada duração. Sugere-se ainda que o tempo ideal para a coleta de sangue após a sessão de exercícios em indivíduos destreinados são de uma hora para TBARS e duas horas para, GSH e GSSG.

No que diz respeito aos resultados, os achados de Deresz et al. (2010), em relação a peroxidação lipídica são semelhantes aos encontrados neste estudo, os autores não observaram diferenças significativas das TBARS entre grupo controle (HIV+) e grupo treinamento quando submetidos ao treinamento resistido.

Borges-Santos et al. (2012) encontraram resultados diferentes aos do presente estudo ao investigarem o GSH. Os resultados apontaram que a glutamina foi capaz de aumentar os níveis de glutathiona nos pacientes com HIV+. Em contrapartida, ao analisarem a razão GSH/GSSG os autores não encontraram diferenças, corroborando com nossos achados.

Garcia et al. (2014) testaram a hipótese de que o treinamento físico pode melhorar parâmetros bioquímicos e imunológicos de PVHA. Concluiu-se que o treinamento físico foi capaz de reduzir o marcador de peroxidação lipídica, além de melhorar a atividade das enzimas catalase, superóxido dismutase e glutathiona peroxidase, que denota um possível restabelecimento do sistema antioxidante. Estes resultados contrapõem-se com nossos achados, uma vez que não encontramos

alteração no marcador de peroxidação lipídica.

Galera (2008) realizou um estudo, cujo objetivo foi avaliar os efeitos sobre o estresse oxidativo da suplementação oral de glutamina em doses nutracêuticas, em indivíduos de meia idade e idosos. Os achados são similares aos encontrados no presente estudo. A concentração sanguínea de glutathione total não mostrou alteração com a suplementação de glutamina, tampouco houve alteração na capacidade de antioxidante do sistema glutathione avaliada pelo cálculo da razão GSH/GSSG e na peroxidação de lipídeos avaliada pela dosagem de TBARS.

A fim de verificar os níveis de estresse oxidativo em PVHA Mandas et al. (2009), investigaram 162 pacientes. Níveis séricos oxidantes foram significativamente maiores no grupo HIV tratados com a TARV, em comparação com os grupos não tratados e de controle.

Sugere-se para futuros trabalhos verificar se a prescrição de exercícios através da percepção subjetiva de esforço, a partir da escala OMNI, é suficiente para provocar alterações positivas a longo prazo em PVHA. Sugere-se também, a inclusão de grupo controle (HIV-) e análise da glutaminemia a fim de obter informações mais amplas e precisas.

## 7 CONCLUSÃO

---

Em conclusão, os resultados do presente estudo demonstraram que a suplementação de glutamina dipeptídeo não exerceu impacto sobre os marcadores de estresse oxidativo de pessoas com HIV/AIDS submetidas a uma sessão aguda de exercícios de força.

## REFERÊNCIAS

BARRÉ-SINOUSSE, F. HIV as the cause of AIDS. **Lancet**, v. 348, n. 9019, p. 31–35, 1996.

BLOOMER, R. J.; FRY, A. C.; FALVO, M. J.; et al. Protein carbonyls are acutely elevated following single set anaerobic exercise in resistance trained men. **Journal Science Medicine Sport**, v. 10, n. 6, p. 411-417, 2007

BORGES-SANTOS, M. D.; MORETO, F.; PEREIRA, P. C. M.; et al. Plasma glutathione of HIV+ patients responded positively and differently to dietary supplementation with cysteine or glutamine. **Nutrition**, v. 28, n. 7, p. 753-756, 2012.

BRITO, C. J.; MENDES, E. L.; FERREIRA, A. P.; et al. Impacto do treinamento resistido na força e hipertrofia muscular em HIV-soropositivos. **Motriz: Revista de Educação Física**, v. 19, n. 2, p. 313–324, 2013.

COHEN, M. S.; CHEN, Y. Q.; MCCAULEY, M.; et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 6, p. 493–505, 2011.

COOPER, C. E.; VOLLAARD, N. B.; CHOUEIRI, T.; et al. Exercise, free radicals and oxidative stress. **Biochemical Society Transactions**, v. 30, p. 280-284, 2002.

CORLESS, M. Glutamine regulates expression of key transcription factor, signal transduction, metabolic gene, and protein expression in a clonal pancreatic-cell line. **Journal of Endocrinology**, v. 190, n. 3, p. 719–727, 2006.

COSTA, C. M. DA; SANTOS, R. C. C. DOS; LIMA, E. S. A simple automated procedure for thiol measurement in human serum samples. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 5, p. 345–350, 2006.

COUZIGOU, C.; SEMAILLE, C.; STRAT, Y. LE; et al. Differential improvement in survival among patients with AIDS after the introduction of HAART. **AIDS Care**, v. 19, n. 4, p. 523–531, 2007.

CRUZAT, V. F.; ROGERO, M. M.; BORGES, M. C.; et al. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 5, p. 336–342, 2007.

CRUZAT, V. F.; PETRY, É. R.; TIRAPEGUI, J. Glutamina : Aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 5, p. 392–397, 2009.

CRUZAT, V. F.; TIRAPEGUI, J. Effects of oral supplementation with glutamine and alanyl-glutamine on glutamine, glutamate, and glutathione status in trained rats and subjected to long-duration exercise. **Nutrition**, v. 25, n. 4, p. 428–435, 2009.

CRUZAT, V.; KRAUSE, M.; NEWSHOLME, P. Amino acid supplementation and impact on immune function in the context of exercise. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 11, n. 1, p. 61, 2014.

CUNICO, W.; GOMES, C.; JUNIOR, W. V. HIV-recentes avanços na pesquisa de fármacos. **Química Nova**, v. 31, n. 8, p. 2111–2117, 2008.

CURI, R.; LAGRANHA, C. J.; DOI, S. Q.; et al. Molecular mechanisms of glutamine action. **Journal of Cellular Physiology**, v. 204, n. 2, p. 392–401, 2005.

DESCHENES, M. R.; KRAEMER, W. J. Performance and physiologic adaptations to resistance training. **American Journal Physical Medicine Rehabilitation**; 81(Suppl):S3-S16, 2002

DERESZ, L. F.; LAZZAROTTO, A. R.; MANFROI, W. C.; et al. O estresse oxidativo e o exercício físico em indivíduos HIV positivo. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 4, p. 275–279, 2007.

DERESZ, L. F.; SPRINZ, E.; KRAMER, A. S.; et al. Regulation of oxidative stress in response to acute aerobic and resistance exercise in HIV-infected subjects: a case-control study. **AIDS Care**, v. 22, n. 11, p. 1410–1417, 2010.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 43, n. 1, p. 61–68, 1997.

FINAUD, J.; LAC, G.; FILAIRE, E. Oxidative stress: Relationship with exercise and training. **Sports Medicine**, v. 36, n. 4, p. 327–358, 2006.

FUNKE, J.; DÜRR, R.; DIETRICH, U.; et al. Natural killer cells in HIV-1 infection: A double-edged sword. **AIDS Reviews**, v. 13, n. 2, p. 67–76, 2011.

GALERA, S. C. Efeito da suplementação oral de glutamina sobre o estresse oxidativo em indivíduos de meia idade e idosos. 2008. 162 f. Tese (Doutorado em Cirurgia) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2008.

GARCIA, A.; FRAGA, G. A.; VIEIRA, R. C.; et al. Effects of combined exercise training on immunological, physical and biochemical parameters in individuals with HIV/AIDS. **Journal of Sports Sciences**, v. 32, n. 8, p. 785–792, 2014.

GARCIA JÚNIOR, J. R.; PITHON-CURI, T. C.; CURI, R. Conseqüências do exercício para o metabolismo da glutamina e função imune. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 6, p. 99–107, 2000.

GIBALA, M. J. Regulation of skeletal muscle amino acid metabolism during exercise. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v.11, p.87-108, 2001.

GLEESON, M. Dosing and efficacy of glutamine supplementation in human exercise and sport training. **The Journal of nutrition**, v. 138, n. 10, p. 2045S–2049S, 2008.

GRACE, J. M.; SEMPLE, S. J.; COMBRINK, S. Exercise therapy for human

immunodeficiency virus/AIDS patients: Guidelines for clinical exercise therapists. **Journal of Exercise Science & Fitness**, v. 13, n. 1, p. 49–56, 2015.

GRUNFELD, C. Dyslipidemia and its Treatment in HIV Infection. **Topics in HIV medicine : A Publication of the International AIDS Society, USA**, v. 18, n. 3, p. 112–8, 2010.

HALLIWELL, B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. **Plant Physiology**, v. 141, n. 2, p. 312–322, 2006.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. **Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2013**. Geneva, Switzerland; 2013.

KIM, H. Glutamine as an immunonutrient. **Yonsei Medical Journal**, v. 52, n. 6, p. 892–7, 2011.

KIM, M.H.; KIM, A.; YU, J. H.; et al. Glutamine deprivation induces interleukin-8 expression in ataxia telangiectasia fibroblasts. **Inflammation Research**, v. 63, n. 5, p. 347–356, 2014.

LACEY, J. M.; WILMORE, D. W. Is glutamine a conditionally essential amino acid? **Nutrition Reviews**, v. 48, n. 8, p. 297–309, 1990.

LAGALLY, K. M.; ROBERTSON, R. J. Construct validity of the OMNI resistance exercise scale. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 20, n. 2, p. 252-256, 2006.

LEITE, R. D.; LIMA, N. L.; LEITE, C. A. C.; et al. Improvement of intestinal permeability with alanyl-glutamine in HIV patients: a randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 50, n. 1, p. 56-63, 2013.

LEONES, J. R.; BRITO MAURICIO, D.; CAPOROSSO, C. A influência da glutamina como imunofármacônútriente para controle de alterações metabólicas em pacientes

com HIV. COORTE – **Revista Científica do Hospital Santa Rosa**. v. 3, p. 40-44, 2011.

LINT, V. C.; BOUCHAT, S.; MARCELLO, A. HIV-1 transcription and latency: an update. **Retrovirology**, v. 10, n. 1, p. 67, 2013.

LIU, J.; MAI, K.; XU, W.; et al. Effects of dietary glutamine on survival, growth performance, activities of digestive enzyme, antioxidant status and hypoxia stress resistance of half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis* Günther) post larvae. **Aquaculture**, v. 446, p. 48–56, 2015.

MACLURE, M.; MITTLEMAN, M. A. Should we use a case-crossover design? **Annual Review of Public Health**, v. 21, p. 193–221, 2000.

MANDAS, A.; IORIO, E. L.; CONGIU, M. G.; et al. Oxidative Imbalance in HIV-1 Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2009, p. 1–7, 2009.

McBRIDE, J. M., KRAEMER, W. J.; TRIPLETT-McBRIDE, T.; et al. Effect of resistance exercise on free radical production. **Medicine Science Sports Exercise**, vol. 30, n. 1, p. 67-72, 1998.

MELO, E. B.; BRUNI, A. T.; FERREIRA, M. M. C. Inibidores Da Hiv-Integrase: Potencial Abordagem Farmacológica Para Tratamento Da Aids. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 555–562, 2006.

MENDES, E.; RIBEIRO ANDAKI, A.; BRITO, C.; et al. Beneficial effects of physical activity in an HIV-infected woman with lipodystrophy: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 5, n. 1, p. 430, 2011.

MICHAILIDIS, Y. A. Z.; JAMURTAS, A., Z.; NIKOLAIDIS, M. A.; et al. Sampling Time is Crucial for Measurement of Aerobic Exercise-Induced Oxidative Stress. **Medicine Science Sports Exercise**, v. 39, n. 7, p. 1107-1113, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de tratamento: recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Recomendações para a prática de atividades físicas para pessoas vivendo com HIV e aids**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST, Aids e hepatites virais; 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para adultos vivendo com HIV/Aids**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST, Aids e hepatites virais; 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico DST/Aids. Ano III - nº 1, 2014**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST, Aids e hepatites virais; 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: HIV/AIDS**. Ano IV, n. 1, Brasília, 2015

MOGENSEN, T. H.; MELCHJORSEN, J.; LARSEN, C. S.; et al. Innate immune recognition and activation during HIV infection. **Retrovirology**, v. 7, p. 54, 2010.

NÄSSL, A. M.; RUBIO-ALIAGA, I.; FENSELAU, H.; et al. Amino acid absorption and homeostasis in mice lacking the intestinal peptide transporter PEPT1. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 301, n. 1, p. G128–37, 2011.

NEWSHOLME, P.; LIMA, M. M. R.; PROCOPIO, J.; et al. Glutamine and glutamate as vital metabolites. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, n. 2, p. 153–163, 2003.

NOVELLI, M.; STRUFALDI, M. B.; ROGERO, M. M.; et al. Suplementação de Glutamina Aplicada à Atividade Física. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**,

v. 15, n. 1, p. 109–117, 2007.

PENSI, T.; HEMAL, A.; BANERJEE, T. Simultaneous HAART improves survival in children coinfecting with HIV and TB. **Tropical Medicine & International Health**, v. 17, n. 1, p. 52–58, 2012.

PERLONGHER, N. O. **O que é AIDS?** 2. ed. São Paulo: Brasiliense, 1987.

PETRY, É. R.; ALVARENGA, M. L.; CRUZAT, V. F.; et al. Suplementações Nutricionais E Estresse Oxidativo. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 35, n. 4, p. 1071–1092, 2013.

PREMKUMAR, K.; BOWLUS, C. L. Ascorbic acid does not increase the oxidative stress induced by dietary iron in C3H mice. **The Journal of nutrition**, v. 134, n. 2, p. 435–8, 2004.

REN, W.; LI, Y.; YU, X.; et al. Glutamine modifies immune responses of mice infected with porcine circovirus type 2. **British Journal of Nutrition**, v. 110, n. 06, p. 1053–1060, 2013.

ROHDE, T., MACLEAN, D. A., PEDERSEN, B. K. Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise. **Medicine Science Sports Exercise**, Baltimore, v.30, p.856-862, 1998.

ROTH, E. Nonnutritive effects of glutamine. **The Journal of nutrition**, v. 138, n. 10, p. 2025S–2031S, 2008.

ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. Aspectos nutricionais sobre glutamina e atividade física. **Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, v. 25, p. 87–112, 2003.

ROWBOTTOM, D. G.; KEAST, D.; MORTON, A R. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 21, n. 2, p. 80–97, 1996.

RUBIO, Alfonso Delgado. **96 respostas sobre AIDS**. Tradução por Vera Lúcia do Amaral. São Paulo: Scipione, 2000.

SANTOS, R. V. T.; CAPERUTO, É. C.; ROSA, L. F. B. P. C. Effects of acute exhaustive physical exercise upon glutamine metabolism of lymphocytes from trained rats. **Life Sciences**, v. 80, n. 6, p. 573-578, 2007.

SAVY, G. K. Glutamine supplementation: heal the gut, help the patient. **Journal of Infusion Nursing**, v. 25, n. 1, p. 65-69, 2002.

SHAMI, N. J. I. E.; MOREIRA, E. A. M. Licopeno como agente antioxidante. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 2, p. 227–236, 2004.

SMITH, R. L.; BOER, R.; BRUL, S.; et al. Premature and accelerated aging: HIV or HAART? **Frontiers in Genetics**, v. 3, p. 1–10, 2013.

SÖDERGREN, E.; NOUROOZ-ZADEH, J.; BERGLUND, L.; et al. Re-evaluation of the ferrous oxidation in xylenol orange assay for the measurement of plasma lipid hydroperoxides. **Journal of Biochemical and Biophysical Methods**, v. 37, n. 3, p. 137–146, 1998.

SONG, Q. H.; XU, R. M.; ZHANG, Q. H.; et al. Glutamine supplementation and immune function during heavy load training. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 53, n. 5, p. 372-376, 2015.

STEBBENS, W. E. Oxidative stress in viral hepatitis and AIDS. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 77, n. 2, p. 121–132, 2004.

TIRAPEGUI, J.; CRUZAT, V. F. Glutamine and Skeletal Muscle. In: Glutamine in Clinical Nutrition. **Springer New York**, p. 499-511, 2015.

VALLE, L.; HERNANDEZ, R. Physical activity as antioxidant and palliative beneficial

option in human immunodeficiency virus infection. **Oxidants and Antioxidants in Medical Science**, v. 2, n. 4, p. 231, 2013.

WALSH, N. P.; BLANNIN, A. K.; CLARK, A. M.; et al. The effects of high-intensity intermittent exercise on the plasma concentrations of glutamine and organic acids. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 77, n. 5, p. 434–8, 1998a.

WALSH, N. P.; BLANNIN, A. K.; ROBSON, P. J.; et al. Glutamine, exercise and immune function: links and possible mechanisms. **Sports Medicine**, v. 26: p. 77-91, 1998b.

WATFORD, M. Glutamine metabolism and function in relation to proline synthesis and the safety of glutamine and proline supplementation. **The Journal of nutrition**, v. 138, n. 8, p. 2003S–2007S, 2008.

WEYDERT, C. J.; CULLEN, J. J. Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue. **Nature Protocols**, v. 5, n. 1, p. 51–66, 2010.

WITKO-SARSAT, V.; FRIEDLANDER, M.; CAPELLÈRE-BLANDIN, C.; et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. **Kidney International**, 49:1304-13, 1996.

YAMAMOTO, T.; MIYOSHI, H.; YAMAMOTO, N.; et al. Lentivirus vectors expressing short hairpin RNAs against the U3-overlapping region of HIV nef inhibit HIV replication and infectivity in primary macrophages. **Blood**, v. 108, n. 10, p. 3305–12, 2006.

YOUNG, J.; PSICHOGIOU, M.; MEYER, L.; et al. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. **PLoS medicine**, v. 9, n. 3, p. e1001194, 2012.

YU, T. W.; ANDERSON, D. Reactive oxygen species-induced DNA damage and its modification: A chemical investigation. **Mutation Research - Fundamental and**

**Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 379, n. 2, p. 201–210, 1997.

ZUGE, S.S. **Fatores associados à adesão ao tratamento antirretroviral de adultos que têm HIV/aids. 2013.** Dissertação (mestrado), Departamento de Enfermagem, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2013.

# ANEXO



**ANEXO – OMNI Resistance Exercise Scale (OMNI-RES)**