

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

POLLYANA MAYARA NUNHES

EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO COM PESOS E O IMPACTO
DA ASSOCIAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA
DIPEPTÍDEO SOBRE PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E DE
ESTRESSE OXIDATIVO EM INDIVÍDUOS VIVENDO COM HIV

Maringá
2020

POLLYANA MAYARA NUNHES

**EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO COM PESOS E O IMPACTO
DA ASSOCIAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA
DIPEPTÍDEO SOBRE PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E DE
ESTRESSE OXIDATIVO EM INDÍVIDUOS VIVENDO COM HIV**

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de Pós-
Graduação Associado em
Educação Física – UEM/UEL,
para obtenção do título de Mestre
em Educação Física

Orientador: Prof. Dr. Ademar Avelar de Almeida Júnior

Maringá
2020

POLLYANA MAYARA NUNHES

**EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO COM
PESOS E O IMPACTO DA ASSOCIAÇÃO
DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA
DIPEPTÍDEO SOBRE PARÂMETROS
INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE
OXIDATIVO EM INDIVÍDUOS VIVENDO
COM HIV**

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 Desempenho Humano e Atividade Física, para obtenção do título de Mestre.

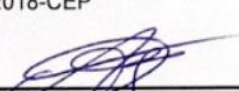
APROVADA em 19 de fevereiro de 2020.

UEM/CCS/DEF
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
EDUCAÇÃO FÍSICA (UEM/UEL)


Prof. Dr. Juliano de Souza
Coordenador

Prof. Dr. **Luis Fernando Deresz**
Participação remota - Resolução nº 013/2018-CEP


Profa. Dra. **Solange de Paula Ramos**


Prof. Dr. **Ademar Avelar de Almeida Junior**
(Orientador)

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

N972e	<p data-bbox="518 1099 730 1122">Nunhes, Pollyana Mayara</p> <p data-bbox="518 1126 1248 1211">Efeito agudo do exercício com pesos e o impacto da associação da suplementação de glutamina dipeptídeo sobre parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo em indivíduos vivendo com HIV / Pollyana Mayara Nunhes. – Maringá, PR, 2020. 76 f. figs., tabs.</p> <p data-bbox="518 1232 1230 1317">Orientador: Prof. Dr. Ademar Avelar de Almeida Junior. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Educação Física, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2020.</p> <p data-bbox="518 1337 1248 1462">1. Infecções por HIV - Exercício físico. 2. Glutamina dipeptídeo (GluD) - Suplementos. 3. Infecções por HIV - Suplementos nutricionais. 4. Placebo (malto dextina) - Terapia antiretroviral. 5. Infecções por HIV - Estresse oxidativo. I. Almeida Junior, Ademar Avelar de, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Educação Física. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. III. Título.</p> <p data-bbox="1094 1547 1259 1570">CDD 23.ed. 616.979</p>
-------	--

Dedicatória

Dedico essa dissertação à minha família, especialmente aos meus pais, João e Kátia, por todo esforço em proporcionar todas as condições para que eu fosse em busca de um sonho, com honestidade e persistência.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente a Deus, a quem busquei forças e apoio em todos momentos de angústias. É dele a vitória alcançada em minha vida.

Agradeço a minha família, em especial meus pais, João e Katia, que foram essenciais nesse processo, sendo meu porto seguro, me apoiando e incentivando, para que eu sempre fosse em busca dos meus sonhos. Muito obrigado por todo amor e carinho nesse período de tantos desafios.

Agradeço ao Tiago, que sempre teve paciência e compreensão em meus momentos de fraqueza e angústia. Obrigado por sempre me incentivar e me ajudar a lutar pelos meus sonhos. Desejo a você todo sucesso em seu caminho também.

Agradeço a minha amiga Dayane, que desde o início, sempre me acolheu, me ensinou e me confortou. Obrigado também por dividir inúmeros momentos de alegrias ao longo desse processo.

Ao Wagner, que se tornou um grande amigo e que apesar dos puxões de orelhas, me proporcionou muitas oportunidades e ensinamentos. Sou extremamente grata a isso.

A Kauana, minha companheira de Mestrado, que sempre foi meu braço direito em todos os momentos. Que nós possamos trilhar um caminho brilhante juntas!

Agradeço também a Prof^ª Dr^ª. Michele, que sempre esteve disposta, quando recorri a ela. E a todos os membros e amigos do grupo GEPENSE, pelo apoio no desenvolvimento dos trabalhos e momentos de descontração. Em especial a Isabela Pasinato, que sempre me ajudou, e confiou a mim uma parte do seu caminho nessa vida acadêmica.

Aos meus amigos da “Salinha da Pós”, que dividiram comigo inúmeros momentos de alegrias e também momentos de estresse e tristeza. Obrigado sempre pela ajuda em traduções, estatísticas, e por aí vai. Desejo muita sorte na caminhada de cada um de vocês!!

Aos funcionários da Universidade Estadual de Maringá. Á dona Dirce, que sempre me chamava para tomar um cafezinho após o almoço. A Guisela, que sempre sanou todas as dúvidas relacionadas ao programa.

Ao professor Rafael Deminice, por me receber em seu laboratório e me auxiliar nas dosagens bioquímicas do trabalho. Agradeço também a Camila Padilha, que nos auxiliou e dividiu boas risadas comigo.

Agradeço também aos professores da banca examinadora, Prof^a Dr^a. Solange Ramos de Paula, que me auxiliou muito no desenvolvimento do trabalho e ao Prof^o Dr^o Luís Fernando Deresz, que mesmo a distância se prontificou e auxiliou com grandes colaborações no meu trabalho. Muito obrigado!

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa. Com certeza isso foi importante para que eu me dedicasse integralmente a pós-graduação.

Ao meu orientador, Prof^o Dr^o Ademar Avelar, que desde a minha iniciação científica, me proporcionou grandes aprendizados que foram essenciais para que eu chegasse ao fim de mais uma etapa acadêmica. Sou muito grata pelas oportunidades e ensinamentos.

NUNHES, Pollyana Mayara. **Efeito agudo do exercício com pesos e o impacto da associação da suplementação de glutamina dipeptídeo sobre parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo em indivíduos vivendo com HIV.** Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Educação Física. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2019.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo geral, avaliar o efeito da suplementação de glutamina dipeptídeo (GluD) em mulheres vivendo com HIV e tratadas com terapia antirretroviral, submetidas a uma sessão de exercícios com pesos sobre os marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo. O estudo adotou um delineamento randomizado, duplo-cego e cruzado. A amostra foi composta por mulheres, clinicamente diagnosticadas com HIV. As pacientes realizaram uma sessão de exercícios com pesos que foi constituída de sete exercícios envolvendo diferentes grupamentos musculares para o corpo todo. Para avaliação dos marcadores de estresse oxidativo (TBARS, AOPP, FOX, GSH, GSSG e a relação GSH/GSSG) e de inflamação (TNF- α e IL-6) amostras de sangue foram coletadas antes (pré), 1 hora após (1 hr) e 2 horas após (2 hr) a sessão de exercícios. Para o protocolo de suplementação as participantes foram aleatorizadas de maneira duplo cega e cruzada para receberem GluD ou placebo (maltodextrina) em uma dose de 20 g/dia durante um período de sete dias. A ingestão alimentar foi avaliada através do Recordatório Alimentar de 24 horas que foram analisados pelo *software* Avanutri por nutricionistas habituados a esse procedimento. Os dados foram tratados utilizando o *software* SPSS através de Equações de Estimativas Generalizadas e teste-t pareado, adotando um $p < 0,05$ como sendo estatisticamente significativo. Para tanto foram elaborados dois artigos, sendo que o primeiro aborda o efeito agudo de um protocolo de exercícios com pesos sobre os marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, e o segundo que avaliou se um curto período de suplementação de GluD pode alterar as respostas agudas aos exercícios com pesos. Os principais achados do primeiro artigo confirmam a hipótese de que a sessão de exercícios eleva os marcadores inflamatórios, tendo um aumento final médio de 98% no TNF- α e 52% na IL-6, 2 hr após o término da sessão de exercício, quando comparado aos valores pré exercício. Em relação aos marcadores de estresse oxidativo, apenas o marcador GSSG, apresentou diferença significativa, expressando um aumento final de 160%, sugerindo uma tendência no aumento do estresse oxidativo. No segundo artigo, não houve alterações nos marcadores de estresse oxidativo nas condições placebo e GluD. Já nos marcadores inflamatórios, a condição placebo teve aumento significativo no TNF- α ,

enquanto a condição GluD permaneceu estável. Para a IL-6, nenhuma diferença estatística foi encontrada em ambas as condições. Em resumo, uma sessão de exercícios com pesos pode causar aumento nas respostas inflamatórias e de estresse oxidativo. Porém um curto período de suplementação de GluD pode amenizar a resposta inflamatória aguda provocada por uma sessão de exercício com pesos, sem alterar a resposta dos marcadores de estresse oxidativo, em mulheres vivendo com HIV e que fazem uso da terapia antirretroviral.

Palavras-Chave: Infecções por HIV. Exercício agudo. Suplementos nutricionais. Citocinas. Radicais livres.

NUNHES, Pollyana Mayara. **Acute effects of resistance training and the impact of the association of glutamine dipeptide supplementation on inflammatory markers and oxidative stress in people living with HIV**. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Educação Física. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2019.

ABSTRACT

The present study had as main objective to assess the effect of the glutamine dipeptide supplementation (GluD) in women living with HIV treated with antiretroviral therapy that underwent a session of resistance training on inflammatory and oxidative stress markers. The study had a randomized, double-blinded, crossover design. The sample was composed of HIV clinically diagnosed women. The individuals performed a session of resistance training with seven exercises comprising different muscle groups. Blood samples were collected in order to perform the oxidative stress (TBARS, AOPP, FOX, GSH, GSSG and GSH:GSSG ratio) and inflammatory markers (TNF- α and IL-6). They were collected before, one (1hr) and two (2hr) hours after exercise session. Considering the supplementation protocol, the individuals were randomly and double-blinded assigned to receive GluD or placebo (maltodextrin) in a daily dose of 20g during a period of seven days. The alimentary intake was evaluated by means of a 24-hour dietary recall, posteriorly analysed with the aid of the software Avanutri[®] by experienced nutritionists. Data were analysed by the software SPSS[®], in which the generalized estimating equation and the paired t test were applied. The significance level adopted was $p < 0.05$. Two distinct papers were originated from the present study. The first one had the aim of verifying the acute effects of resistance training protocol on OS and inflammatory markers, wherein the second paper assessed whether a short period of GluD supplementation can change the acute responses of resistance training. The main findings of the first paper confirms the initially conceived hypothesis that an acute session would increase the inflammatory markers, in which an average increase of 98% and 52% were observed for TNF- α and IL-6, respectively, when the period of two hours after the exercise session was compared to baseline values. Concerning the oxidative stress markers, only the GSSG presented a significant difference, showing an increase of 160%, suggesting thus an increase of oxidative stress. In the second paper, no alteration on the oxidative stress markers was found for both GluD and placebo conditions. As regards to the inflammatory markers, the placebo condition presented a significant increase in TNF-

α . Meanwhile, no difference was observed for the GluD condition. Regarding the IL-6, no difference was found for both conditions. In summary, a session of resistance training can promote an increase on the inflammatory responses as well as on oxidative stress. However, a short period of GluD supplementation may attenuate the acute inflammatory response promoted by a resistance training session, without altering the oxidative stress markers responses, in women living with HIV being treated with the antiretroviral therapy.

Keywords: HIV infections. Acute exercise. Nutritional supplements. Cytokines. Free radicals.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Delineamento do estudo	09
Artigo 1		
Figura 2.	Efeitos da sessão de exercício com pesos em marcadores de estresse oxidativo de mulheres que vivem com HIV.....	18
Figura 3.	Concentrações séricas dos marcadores inflamatórios, TNF- α (painel A) e IL-6 (painel B), pré, pós 1 hr e pós 2 hr de uma sessão de exercícios com pesos	19
Artigo 2		
Figura 4.	Delineamento do estudo	33
Figura 5.	Fluxograma de participantes durante o período de intervenção do estudo. Adaptado de Souza et al. (2018)	36
Figura 6.	Efeitos da sessão de exercícios com pesos associado a um curto período de suplementação de GluD nos marcadores inflamatórios de mulheres que vivem com HIV.....	39

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1.	Caracterização da amostra (n=10)	17
------------------	--	----

Artigo 2

Tabela 2.	Caracterização da amostra (n=10)	37
------------------	--	----

Tabela 3.	Ingestão alimentar das últimas 24 horas antecedentes as sessões de exercício (n=10)	37
------------------	---	----

Tabela 4.	Concentrações séricas de marcadores de estresse oxidativo, pré, 1 hr e 2 hr após uma sessão de exercícios com pesos associado a uma semana de suplementação	38
------------------	---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AOPP	Produtos avançados de oxidação proteica
CAT	Catalase
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
FOX	Hidroperóxido total
GluD	Glutamina Dipeptídeo
GSH	Glutathiona Reduzida
GSSG	Glutathiona Oxidada
GSH/GSSG	Razão entre Glutathiona Reduzida e Glutathiona Oxidada
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IL-6	Interleucina 6
SOD	Superóxido Dismutase
TARV	Terapia Antirretroviral
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UEM	Universidade Estadual de Maringá

SUMÁRIO

1.	ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO	01
2.	INTRODUÇÃO	02
2.1	Objetivo Geral	07
2.2	Objetivo Específico	07
3.	MÉTODOS	08
3.1	Amostra	08
3.2	Delineamento do estudo	08
3.3	Avaliações Bioquímicas	09
3.4	Protocolo de suplementação	10
3.5	Familiarização e protocolo de treino	11
3.6	Avaliação nutricional	11
3.7	Análise estatística	12
4.	RESULTADOS	13
4.1	Artigo original 1	13
4.2	Artigo original 2	28
5.	REFERÊNCIAS	47
	ANEXO 1	58
	APÊNDICE 1	62

1. Estrutura da Dissertação

O referido projeto, cujo objetivo é “ Avaliar o efeito da suplementação de glutamina dipeptídeo em pessoas vivendo com HIV e tratadas com a terapia antirretroviral, submetidas a uma sessão de exercícios com pesos sobre os marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo” está estruturado no modelo Escandinavo conforme as instruções normativas 1/2017 do Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física UEL/UEM.

O primeiro capítulo é destinado a introdução, abordando o tema a ser estudado, a justificativa, objetivos e hipótese do estudo. O segundo capítulo apresenta os métodos que foram utilizados na pesquisa. E por fim o capítulo três que apresenta os resultados em formato de artigos, sendo eles: Artigo 1 - “Efeito agudo de exercícios com pesos sobre marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em indivíduos vivendo com HIV”; Artigo 2 - “Efeito de um curto período de suplementação de glutamina sobre as respostas agudas a uma sessão de exercícios com pesos em pessoas vivendo com HIV”

2. Introdução

Os primeiros casos de infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) foram detectados na década de 70 e 80, sendo este o agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Registros epidemiológicos apontam que no mundo cerca de 36 milhões de pessoas vivem com HIV (UNAIDS, 2018). No Brasil, esses números se encontram em 300.496 casos de infecção, desde o ano de 2007 até junho de 2019 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Outro número alarmante é que cerca de 7.000 mulheres jovens, com idade entre 15 e 24 anos são infectadas pelo vírus toda semana (UNAIDS, 2018). Esses números nos mostram o quão importante é se atentar e investigar a respeito dessa população.

A infecção pelo HIV, manifesta-se em três estágios, sendo eles, a fase aguda, caracterizada pelo tempo da exposição do vírus até o surgimento dos sintomas da doença. Essa fase pode variar de duas a quatro semanas. A fase assintomática, que pode durar muitos anos, é marcada pela forte interação das células de defesa e as mutações do vírus. E por fim, a infecção crônica, caracterizada como a fase mais grave, marcada pela progressão da infecção por HIV para a AIDS, podendo resultar em novas doenças, pois o sistema imune funciona com menos eficiência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

O principal dano causado no organismo é a destruição de células vitais do sistema imune humano, tais como células T auxiliares (TCD4+), sendo esta, a principal célula-alvo do vírus (NAYYAR et al., 2018). Para que o vírus se prolifere, infecte e destrua essa célula, é necessário que as células T auxiliares também se proliferem, tornando esse processo de alto custo energético, necessitando usar a glutamina como fonte de substrato energético (CRUZAT et al., 2009).

Além disso, as células TCD4+ são componentes chaves nas respostas imunes adaptativas, sendo responsável por organizar e controlar as respostas imunológicas (ABBAS, 2013). Assim com esse processo de destruição, essas células entram em colapso, impedindo um funcionamento adequado, causando a imunossupressão progressiva, e conseqüentemente um quadro de doenças oportunistas (SADIQ; GUZMAN, 2018; IVANOV et al., 2016), tumores (MESQUITA JUNIOR et al., 2010), perda de memória imunológica (KAUR; 2000; THOMAS et al., 2019), que podem levar a progressão da doença.

Quando essa resposta adaptativa não consegue mais atuar de maneira eficiente, uma resposta imune inata começa a agir, dando início a resposta inflamatória exacerbada,

caracterizada pelas células fagocíticas locais, principalmente macrófagos que reconhecem os agentes agressores, que também usam a glutamina com fonte de energia (NEWSHOLME et al., 1996). A ação desses macrófagos pode ser prejudicial, pois há a produção de citocinas inflamatórias que provocam catabolismo e também estresse oxidativo (KRUIZE et al., 2019).

Diante disso, pessoas vivendo com HIV tem elevação acentuada na produção de citocinas pró-inflamatórias como, Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6), quando comparados com indivíduos não infectados, sendo este um fator que pode contribuir para a replicação do vírus, além de causar a apoptose de células TCD4+ (TILTON et al., 2006; KWAME et al., 2018).

O TNF- α , é considerado uma citocina pró-inflamatória detectada durante o curso da doença em plasma e linfonodos de pacientes infectados pelo HIV, podendo ocasionar o aumento da transcrição e replicação do vírus. Além disso, estimulam a progressão da doença (HERBEIN, 2016). A IL-6, é uma interleucina originalmente descrita como pró-inflamatória de ação ampla que é liberada por células do sistema imune, como, monócitos e macrófagos (DEEKS et al., 2013), por fibroblastos, células endoteliais. Também é secretada pelo músculo esquelético durante o exercício físico, tendo propriedade anti inflamatórias e funcionando como sensor energético (MANOLE et al., 2018).

O aumento do consumo da glutamina pelo sistema imunológico durante essa ação do vírus no organismo, prejudica a sua redistribuição para outros tecidos do corpo, em especial para o músculo estriado esquelético, que pode atenuar as respostas inflamatórias (PEDERSEN; TOFT, 2000; SIKALIDIS, 2015). Dessa forma o músculo não consegue manter seu sistema enzimático funcionando adequadamente, pois há falta desse substrato antioxidante (BARBIERI; SESTILI, 2012), resultando em desequilíbrio no sistema antioxidante e pró oxidante, causando um quadro de estresse oxidativo (SHARMA, 2014).

Isso pode fazer com que o músculo necrose, catabolize e perca proteínas, e assim toda vez que sofre essas agressões, ele sente-se ameaçado, produzindo moléculas inflamatórias e de estresse oxidativo (CRUZAT et al., 2018). Todo esse quadro contribui para que o processo inflamatório se desenvolva, tornando-se um ciclo vicioso de inflamação fazendo com que esse quadro seja progressivo (ARCOS-JIMÉNEZ et al., 2018). Dessa forma o paciente que vive com HIV, desenvolve também a sarcopenia (WANG; BAI et al., 2012), que tem alta prevalência nessa população (ECHEVERRÍA et al., 2018) em função desse ambiente inflamatório e também da própria doença.

A doença causada pela infecção por HIV ainda não possui cura, entretanto com a descoberta da replicação em células TCD4+ e o avanço da medicina, foi desenvolvido a

Terapia Antirretroviral (TARV), uma combinação de fármacos, que inclui classes de drogas caracterizadas pelos inibidores de transcriptase reversa, inibidores de protease e inibidores de fusão (LU et al., 2018), que tem por função inibir ou retardar a replicação viral (PAU; GEORGE, 2014), ocasionando a redução da morbidade e mortalidade, proporcionando melhora drástica na expectativa de vida das pessoas que vivem com HIV/AIDS e poupando o esgotamento maciço do sistema imune (WERSOM et al., 2013; HILEMAN et al., 2017).

De acordo com Ronsholt et al., (2013) mesmo após o tratamento com a TARV o indivíduo infectado apresenta sinais de inflamação, porém de maneira reduzida. Isso ocorre porque existem dois mecanismos pelo qual o vírus persiste no organismo, o primeiro, as concentrações das drogas da TARV nos tecidos linfáticos podem ser insuficientes para suprimir a replicação do HIV (FLETCHER et al., 2014), e o segundo, porque há um reservatório do vírus em células TCD4+ e macrófagos infectadas em indivíduos tratados com TARV (CHOMONT et al., 2009). Embora a TARV não consiga atuar de maneira eficiente na inflamação, Kwame et al., (2018), apontam que ela é capaz de ocasionar efeitos adversos em relação ao quadro inflamatório, aumentando os níveis de marcadores pró inflamatórios, o que pode ser prejudicial aos pacientes.

Os efeitos da TARV no estresse oxidativo nesses pacientes, também é inconclusivo na literatura. Há estudo que aponta que a TARV pode contribuir para a melhoria da defesa antioxidante, porém sem normalização completa (AUKRUST et al., 2003). A terapia não atenua o estresse oxidativo causado pela infecção (MUSSISI et al., 2018) ou pode até mesmo contribuir para um aumento ainda maior no estresse oxidativo (MANDAS et al., 2009; SUNDARAM et al., 2008), em virtude dos componentes que são metabolizados pela mitocôndria, que ao quebrar a molécula acaba produzindo espécies reativas de natureza proteica que provoca deficiência na mitocôndria (WILLIAMS et al., 2017).

Com esse processo ocorrendo no organismo, conseqüentemente há alterações no sistema de defesa antioxidante, que tem por função proteger a célula de espécies reativas. Os sistemas de defesas podem ser divididos em dois, sendo eles o enzimático e o não enzimático. O sistema antioxidante enzimático é composto por enzimas, como a Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT), e Glutathione (GSH). Já o sistema não enzimático inclui compostos que o próprio organismo sintetiza e que podem também ser ingeridos na dieta, como a coenzima Q, ácido úrico, ácido ascórbico, α -tocoferol, entre outros (DERESZ et al., 2007).

Sabendo das alterações nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo que as pessoas vivendo com HIV sofrem, estratégias não medicamentosas capazes de minimizar

esses efeitos são de extrema importância para as pessoas com HIV/AIDS. Dentre essas estratégias, tem sido sugerido o exercício físico, que pode ser realizado de diversas maneiras.

Uma delas é o treinamento com pesos, que pode exercer um efeito protetor contra a inflamação, ou seja, possui efeitos anti-inflamatórios (GLEESON et al., 2011), estimula a formação de antioxidantes celulares (DE SOUSA et al., 2017) e também estimula a síntese proteica revertendo o catabolismo (ABREU et al., 2016). Além disso, a literatura já aponta benefícios para diversas doenças crônicas (PEDERSEN; SALTIN, 2015) e também para a população em questão, como, melhora da força e parâmetros imunológicos (POTON et al., 2017; DE BRITO-NETO et al., 2019), composição corporal, perfil lipídico, biomarcadores inflamatórios (ZANETTI et al., 2016), função cognitiva (SOUZA et al., 2018), além de uma possível melhora na pressão arterial (DOMINGUES et al., 2018).

Apesar dos benefícios proporcionados pelo exercício, quando praticado de maneira aguda, ele também é capaz de causar alterações imunes, caracterizando-se por aumentos em várias citocinas como TNF- α e IL-6 e alterações oxidativas por conta de uma depleção de substratos glicolíticos, acúmulos de substratos que geram oxidação e conseqüentemente uma diminuição na defesa antioxidante endógena (BLOOMER, 2008). Essas alterações também são dependentes do volume, intensidade e a população que realiza o exercício, de modo que a literatura encontre ainda uma dificuldade para chegar a um consenso sobre esses efeitos no organismo, pois os estudos ainda são muito heterogêneos (DE SOUSA et al., 2017).

Sabe-se que o exercício pode causar alterações na glutaminemia (nível de glutamina no plasma) por conta de alguns fatores, entre eles a falta do suprimento nutricional para os linfócitos, sendo a glutamina, um combustível importante para essas células, que é depletada durante a exigência causada pelos músculos esqueléticos (HOFFMAN-GOETZ; PEDERSEN, 1994). E também porque a glutamina é a principal precursora de Glutathione (GSH), que representa o principal antioxidante celular não enzimático (AMORES-SÁNCHEZ; MEDINA, 1999; CRUZAT et al., 2007), sendo depletada durante o exercício, na intenção de proteger contra o estresse oxidativo e restaurar a homeostase.

Além disso, pessoas vivendo com HIV tem esgotamento da glutamina ainda maior no organismo, em decorrência do trabalho excessivo das células do sistema imune nas fases agudas e crônicas da infecção (LEONE et al., 2016). A glutamina ($C_5H_{10}N_2O_3$), é o aminoácido mais abundante no organismo, sendo classificado como um aminoácido não essencial, de forma que o próprio organismo é capaz de produzir e sintetizá-la (CURI et al., 2005). Entretanto, em situações de sepse ou outras condições de catabolismo, seus níveis tendem a reduzir, sendo necessário à sua suplementação (WRAY et al., 2002).

A glutamina pode ser encontrada de duas formas, sendo a glutamina na sua forma livre e forma di e tripeptídeo (alanil-glutamina) (ROGERO et al., 2004). De acordo com Adibi (1997), os di e tripeptídeos são transportados pelo epitélio intestinal através do transportador oligopeptídico Pept-1, presente na borda da escova intestinal, que apresenta uma maior taxa de captação intestinal. Essa informação vai ao encontro com os achados de Rogero et al., (2004) em que a glutamina utilizada em sua forma dipeptídeo acarretou maior concentração, retornando em seus valores basais mais rapidamente quando comparado com a glutamina em sua forma livre.

A suplementação com GluD tem se demonstrado eficaz para fornecer substratos necessários para aumentar e normalizar a disponibilidade de GSH (BORGES SANTOS et al., 2012). Assim suplementar pacientes com infecção por HIV com glutamina pode ser uma intervenção nutricional benéfica que pode potencializar os efeitos do exercício físico por restabelecer mais rapidamente as defesas antioxidantes.

Diante do exposto, submeter os pacientes que vivem com HIV aos exercícios com pesos pode ser uma estratégia interessante para trazer benefícios ao tratamento, porém ainda é inconclusivo na literatura, quais são os efeitos dessa intervenção nesses pacientes. Paralelo a isso a suplementação com glutamina, pode vir a contribuir para minimizar os possíveis efeitos maléficos do exercício nessa população ou potencializar possíveis efeitos positivos do exercício. Diante disso, ainda é necessário compreender melhor a resposta dessa combinação nos marcadores de inflamação e estresse oxidativo desses pacientes. Assim, o objetivo do presente estudo foi de avaliar o efeito da suplementação de glutamina dipeptídeo em pessoas vivendo com HIV e tratadas com terapia antirretroviral, submetidas a uma sessão de exercícios com pesos sobre os marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo.

2.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito da suplementação de glutamina dipeptídeo em mulheres vivendo com HIV e tratadas com terapia antirretroviral, submetidas a uma sessão de exercícios com pesos sobre os marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo.

2.2 Objetivo específico:

- Investigar se uma sessão de exercícios com pesos pode alterar, de forma aguda, os marcadores inflamatórios (IL-6 e TNF- α) e de estresse oxidativo (FOX, AOPP, GSH, GSSG e razão GSH/GSSG) de mulheres vivendo com HIV.

3. MÉTODOS

3.1 Amostra

Fizeram parte da amostra, mulheres diagnosticadas com infecção por HIV, recrutadas no Centro de Testagem e Aconselhamento, responsável pelo serviço de atendimento especializado em DST/AIDS do Município de Maringá. Como critério de inclusão as participantes deveriam fazer uso regular da Terapia Antirretroviral Altamente Ativa há mais de um ano; estar com quadro clínico estabilizado e com quantificação de carga viral do HIV estável nos seis últimos meses; ter 18 anos ou mais; não terem sido submetidas ao treinamento físico nos últimos seis meses; não apresentar limitações inflamatórias agudas ou crônicas (artrites, lesões músculo-articulares); e não estarem gestantes. Após serem informadas dos detalhes e procedimentos da pesquisa, as voluntárias foram convidadas a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 1) e a aprovação ética foi obtida pelo Comitê de Ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Maringá, Brasil (Processo nº 1.245.413) (anexo 1).

3.2 Delineamento do estudo

O estudo teve duração de cinco semanas, sendo estas divididas em duas etapas (Figura 1). Os procedimentos adotados na primeira etapa, deram origem ao artigo original 1, e foi caracterizada pela realização do protocolo de familiarização, composta por três sessões intervaladas por 48 horas, com os exercícios que seriam realizados no protocolo de treino. Após as sessões de familiarização foi realizada a primeira sessão de exercícios com pesos, com coletas de sangue pré, uma e duas horas após. Posteriormente, as participantes tiveram uma semana de repouso antes de iniciar a segunda etapa que deu origem ao artigo original 2. Essa segunda etapa foi composta por três fases, com duração de uma semana. Na primeira fase, as participantes foram separadas aleatoriamente, de maneira duplo-cega, para receberem, por sete dias, a suplementação de GluD (Condição 1) e/ou placebo (Condição 2). No sétimo e último dia de suplementação, foi realizada a sessão de exercícios com pesos e coletas de sangue pré, uma hora e duas horas após a realização da sessão de exercícios. A segunda fase foi caracterizada pela realização do período de *wash out*, 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 (GluD), automaticamente passaram para a condição 2 (Placebo), e vice-versa, adotando assim um delineamento randomizado, duplo-cego e cruzado. O cegamento dos procedimentos foi realizado por um pesquisador que não participou das avaliações e das sessões de exercício.

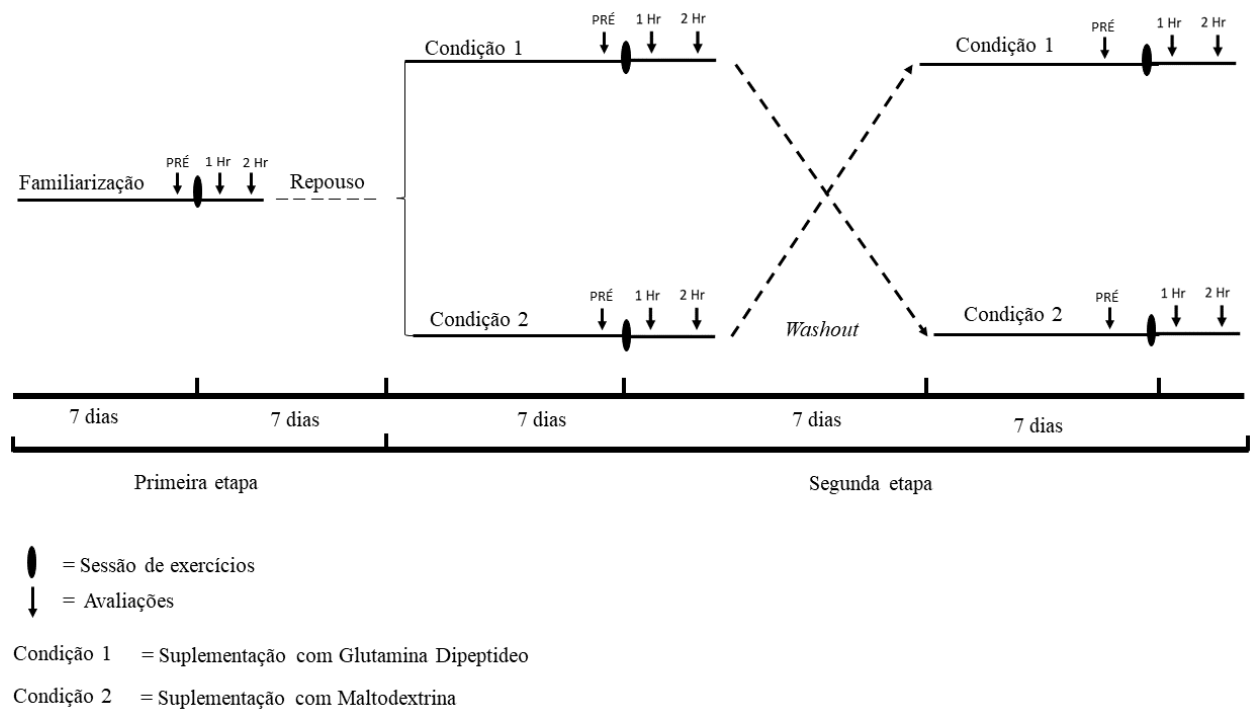


Figura 1. Delineamento do estudo

3.3 Avaliações Bioquímicas

Amostras de sangue foram coletadas antes (pré), 1 hora após (1h) e 2 horas após (2h) o término da sessão de exercício. Foram coletado 10 ml de sangue venoso, em jejum, de cada indivíduo em tubos vacutainer® (BD, São Paulo, Brasil), com EDTA. Os tubos foram mantidos no escuro e refrigerados com gelo até o final da coleta e depois centrifugados a 3500 rpm, por 10 minutos, à 4 °C. O soro e o sangue total foram armazenados à -80°C para posteriores análises. A determinação dos marcadores de estresse oxidativo ocorreu por meio das seguintes análises: Hidroperóxido total (FOX) foi determinado de acordo com o descrito por Södergren et al. (1998). A determinação de produtos avançados de oxidação proteica (AOPP) ocorreu através do protocolo sugerido por Witko-Sarsat et al. (1996). Os produtos lipoperoxidação foram detectados através da determinação de TBARS conforme descrito por Costa et al. (2006). A glutathiona reduzida (GSH), glutathiona oxidada (GSSG) e a razão GSH/GSSG foram determinadas pelo método adaptado de Costa et al. (2006). O fator de

necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6) foram medidos por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA) comerciais (Termo Fisher Scientific, Carlsbad, CA, USA).

3.4 Protocolo de suplementação

As participantes foram aleatorizadas através do *software* Excel (Microsoft, Washington, USA) com tabelas de números aleatórios e de maneira duplo cega para receberem as seguintes substâncias:

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

A utilização de 20 g/dia de GluD, foi prescrita de acordo com o estudo realizado por Borges Santos et al., (2012). As substâncias foram entregues em sachês, sendo que cada participante recebeu sete sachês (GluD ou placebo) de acordo com a aleatorização, contendo a porção correta para cada dia da semana e mais sete sachês de suco Clyght® (Mondelez Brasil LTDA, Paraná, Brasil), zero açúcar, sabor uva. As embalagens de GluD e placebo eram idênticas e as substâncias utilizadas possuíam cor e textura semelhantes, para que as participantes não soubessem qual das substâncias estavam tomando. As participantes foram orientadas a diluírem as substâncias recebidas de acordo com a sua condição (GluD + 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. Para aumentar a adesão ao protocolo experimental, ligações diárias foram feitas para as participantes no intuito de lembrá-las de fazer a ingestão das substâncias.

3.5 Familiarização e protocolo de exercício

O protocolo de familiarização foi composto por três sessões com intervalo de 48 horas entre elas, durante uma semana, realizada com o intuito de familiarizar as pacientes com os aparelhos e seus movimentos e para determinar as cargas que seriam utilizadas durante a sessão de exercícios. 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. As cargas utilizadas durante a sessão de exercícios, corresponderam a uma intensidade moderada, equivalente ao intervalo de cinco a sete (5-7) da escala OMNI-RES. Para tanto, previamente e ao início da familiarização aos exercícios realizou-se a ancoragem à escala OMNI-RES. Esse procedimento consiste em colocar o paciente na menor e maior carga

possível em cada exercício para que ele tenha a experiência do que interpretar com menor e maior percepção subjetiva de esforço.

A prescrição dos exercícios com pesos se baseou no *Guideline* para prescrição de exercícios em pessoas com HIV/AIDS (GRACE; SEMPLE; COMBRINK, 2015). A sessão consistiu em sete exercícios com pesos (*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 de 8-12 repetições, sendo utilizado o método de carga fixa. O intervalo de recuperação adotado foi de 90 segundos entre as séries e 120 segundos entre os exercícios.

3.6 Avaliação Nutricional

Para avaliação do consumo alimentar foi aplicado o recordatório alimentar de 24 horas. As participantes foram incentivadas a recordar e descrever todos os alimentos e bebidas ingeridos nas 24 horas precedentes a sessão de exercícios. Para auxiliar as participantes nas estimativas das porções foi utilizado registros fotográficos e medidas caseiras. A avaliação nutricional foi realizada no *software* Avanutri versão 3.1.4 (Avanutri Ltda, Rio de Janeiro, Brasil), por nutricionistas habituadas a esses procedimentos. As participantes foram orientadas a manterem seus hábitos alimentares e a ingestão de água foi *ad libitum*.

3.7 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas no *software* SPSS (IBM, Nova Iorque, Estados Unidos). A caracterização da amostra foi feita por meio da estatística descritiva. A distribuição dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. Teste t-pareado, foi utilizado para comparação dos dados alimentares. Utilizou-se a análise por Equações de Estimativas Generalizadas (GEE), seguida do teste *post hoc* de Bonferroni, para as comparações entre os fatores, condição (placebo X GluD); tempo (pré X 1hr X 2hr) e a interação entre eles. $P \leq 0,05$ foi aceito como sendo estatisticamente significativa. O cálculo do poder estatístico foi realizado através do *software* Gpower 3.1.9.4 (Universidade Heinrich Heine, Dusseldorf, Alemanha).

4. RESULTADOS

4.1 Artigo Original 1

Efeito agudo de exercícios com pesos sobre marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em mulheres vivendo com HIV

RESUMO

Introdução: Pessoas vivendo com HIV, e que fazem o uso da terapia antirretroviral, são mais susceptíveis a alterações no perfil inflamatório e estresse oxidativo. Dessa forma o exercício físico vem sendo estudado como uma estratégia que pode auxiliar no tratamento, por exercer efeitos antioxidantes e anti-inflamatório vindo de uma adaptação crônica. De forma aguda é possível que nesses indivíduos que já possuem uma inflamação de base, o exercício agrave esses efeitos, causando imunossupressão, porém, ainda não está claro como essa resposta do organismo ao estímulo do exercício agudo se comporta em pacientes com HIV. **Objetivo:** Investigar o efeito agudo de exercícios com pesos sobre marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em mulheres vivendo com HIV. **Métodos:** A amostra foi composta por mulheres diagnosticadas com HIV, que faziam uso da Terapia Antirretroviral há mais de um ano. As pacientes realizaram uma sessão de exercícios com pesos que foi constituída de sete exercícios envolvendo diferentes grupamentos musculares para o corpo todo. Para a avaliação dos marcadores de estresse oxidativo (TBARS, AOPP, FOX, GSH, GSSG) e de inflamação (TNF- α e IL-6), amostras de sangue foram coletadas antes (pré), 1 hora após e 2 horas após a sessão de exercício. Para a análise estatística foi utilizado Equações de Estimativas Generalizadas para comparação dos resultados entre os momentos (pré, pós 1 hora e pós 2 horas). **Resultados:** Foram encontrados aumentos apenas para o GSSG, TNF- α e IL-6 de 160%, 98% e 52% respectivamente, após 2 horas do término da sessão de exercício. As demais variáveis permaneceram sem alterações ($P > 0,05$) quando comparados os valores pré e pós exercício. **Conclusão:** Conclui-se que uma sessão de exercícios com pesos foi capaz de indicar um possível aumento no estresse oxidativo e aumento significativo nos marcadores de inflamação.

Palavras – chaves: Infecções por HIV. Citocinas. Radicais livres. Exercício agudo.

INTRODUÇÃO

Registros epidemiológicos estimam que, atualmente, cerca de 37,9 milhões de pessoas vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ao redor do mundo (UNAIDS, 2018). No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico de AIDS e Doenças Sexualmente Transmissíveis, a estimativa é de que mais de 966 mil pessoas vivendo com HIV, com uma incidência anual média de 39 mil casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Indivíduos vivendo HIV, apresentam sinais de inflamação com elevação acentuada na produção de citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6), quando comparados com indivíduos não infectados (TILTON et al., 2006). Além desse processo inflamatório, esses pacientes também possuem produção aumentada de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), e redução na capacidade antioxidante, ocasionando uma desordem no sistema antioxidante (IVANOV et al., 2016) causando um desequilíbrio no ambiente redox (SHARMA, 2014).

Com o surgimento da terapia antirretroviral (TARV), combinação de fármacos que atua de forma a suprimir a carga viral, foi possível proporcionar redução na morbidade e prolongar a sobrevida desses pacientes (CIHLAR; FORDYCE, 2016). Entretanto, a TARV ocasiona efeitos adversos, relacionados ao aumento do estresse oxidativo (WILLIAMS et al., 2017; IKEKPEAZU, et al., 2019) e agrava ainda mais o quadro de inflamação nesses pacientes (KWAME et al., 2018).

Considerando as alterações nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo que as pessoas vivendo com HIV que fazem uso da TARV sofrem, estratégias não medicamentosas capazes de minimizar esses efeitos são de extrema importância para essa população. Dentre essas estratégias, o exercício físico, especificamente o treinamento com pesos, tem ganhado amplo destaque pois, em pacientes com HIV, este, propicia uma melhora nos parâmetros inflamatórios, perfil lipídico (ZANETTI et al., 2016), composição corporal, parâmetros imunológicos (POTON et al., 2017), função cognitiva (SOUZA et al., 2018), além de um possível benefício na pressão arterial (DOMINGUES et al., 2018).

A despeito dos inúmeros benefícios dos exercícios com pesos já demonstrado na literatura, de forma aguda algumas respostas ao exercício já ilustradas anteriormente em outras populações, podem ser preocupantes para pessoas com HIV, especialmente o aumento na produção de ERO (DEMINICE et al., 2010) e de marcadores pró-inflamatórios (VINCENT et al., 2014; PEAKE et al., 2015).

Sabendo que indivíduos com HIV/AIDS, tratados com TARV, possuem marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo elevados, e que, quando submetidos ao exercício físico de maneira aguda, esses marcadores também podem se elevar, torna-se de extrema importância compreender os efeitos dos exercícios com pesos sobre os marcadores em questão, visto que não há consenso, pois os estudos seguem com diferentes protocolos de treinamento (PEDRO et al., 2017; CARDOSO et al., 2012), períodos de intervenção (DUDGEON et al., 2012; ZANETTI et al., 2016) e análises do sexo masculino ou ambos os sexos (LINDEGAARD et al., 2008; DERESZ et al., 2010).

Assim a hipótese do estudo seria de que o exercício poderia causar possíveis efeitos maléficos, visto que esses pacientes já possuem inflamação de base e que o dano causado pelo exercício pode potencializar esses efeitos. Apesar disso, compreender essas respostas do exercício no organismo é necessária para entender, e criar estratégias para possíveis avanços no tratamento com segurança. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi de investigar o efeito agudo de exercícios com pesos sobre marcadores inflamatórios e estresse oxidativo em mulheres com HIV, tratados com TARV.

MÉTODOS

Amostra

Fizeram parte da amostra, dez mulheres clinicamente diagnosticadas com HIV, recrutadas no Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA), responsável pelo serviço de atendimento especializado em DST/AIDS do Município de Maringá. Como critério de inclusão as participantes deveriam fazer uso regular da Terapia Antirretroviral há mais de um ano; estar com quadro clínico estabilizado e com quantificação de carga viral do HIV estável nos seis últimos meses; ter 18 anos ou mais; não terem sido submetidas a treinamento físico nos últimos seis meses; não apresentar limitações inflamatórias agudas ou crônicas (artrites, lesões músculo-articulares); e não estarem gestantes. Cada participante assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a aprovação ética foi obtida pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Maringá, Brasil (Processo nº 1.245.413).

Avaliações Bioquímicas

Amostras de sangue foram coletadas antes (pré), 1 (1h) e 2 horas após (2h) o término da sessão de exercício. Foram coletado 10 ml de sangue venoso de jejum de cada indivíduo em tubos vacutainer® (BD, São Paulo, Brasil), com EDTA. 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 armazenados à -80°C para posteriores análises. A determinação dos marcadores de estresse oxidativo ocorreu por meio das seguintes análises: Hidroperóxido total (FOX) foi determinado de acordo com o descrito por Södergren et al. (1998). A determinação de produtos avançados de oxidação proteica (AOPP) ocorreu pelo protocolo sugerido por Witko-Sarsat et al. (1996). Os produtos lipoperoxidação foram detectados pela determinação de TBARS conforme descrito por Costa et al. (2006). A glutathiona reduzida (GSH), glutathiona oxidada (GSSG) e a razão GSH/GSSG foram determinadas pelo método adaptado de Costa et al. (2006). O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6) foram medidos por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA) comerciais (Termo Fisher Scientific, Carlsbad, CA, USA).

Delineamento do estudo

O estudo adotou um delineamento *quasi* experimental, onde as participantes foram recrutadas no Centro de Testagem e Aconselhamento. Aquelas que atendessem aos critérios foram convidadas a participar do protocolo de familiarização composto por três sessões com intervalo de 48 horas entre elas, realizada com o intuito de familiarizar as pacientes com os aparelhos e seus movimentos e para determinar a carga que seria utilizada durante a sessão de exercícios. 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. As cargas utilizadas durante a sessão de exercícios, corresponderam a uma intensidade moderada, equivalente ao intervalo de cinco a sete (5-7) da escala OMNI-RES. Para tanto, previamente ao início da familiarização aos exercícios, realizou-se a ancoragem à escala OMNI-RES. Esse procedimento consiste em colocar o indivíduo na menor e maior carga possível em cada exercício para que ele tenha a experiência de interpretar com menor e maior percepção subjetiva de esforço. Após as sessões de familiarização foi realizada a primeira sessão de exercícios com coletas pré, uma hora e duas horas após.

Protocolo de exercício

A prescrição dos exercícios com pesos se baseou no *Guideline* para prescrição de exercícios em pessoas com HIV/AIDS (GRACE; SEMPLE; COMBRINK, 2015). A sessão consistiu em sete exercícios com pesos (*chest press*; *95 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 de 8-12 repetições, sendo

utilizado o método de carga fixa. O intervalo de recuperação adotado foi de 90 segundos entre as séries e 120 segundos entre os exercícios.

Análise Estatística

A estatística descritiva foi utilizada para caracterização da amostra. A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. Utilizou-se a análise por Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) para as comparações intra e intergrupos, seguida do teste *post hoc* de Bonferroni. O nível de significância adotado para todas as análises foi de $P < 0,05$. Os dados foram analisados por meio do *Software* SPSS (IBM, Nova Iorque, Estados Unidos). O cálculo do poder estatístico foi realizado através do *software* Gpower 3.1.9.4 (Universidade Heinrich Heine, Dusseldorf, Alemanha).

RESULTADOS

As características gerais das participantes estão apresentadas na tabela 1.

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

Variável	Média ± Desvio Padrão (IC 95%)
Idades (anos)	45,00 ± 12,77 (35,86 – 54,14)
Massa Corporal (kg)	65,72 ± 12,05 (57,10 – 74,33)
Estatura (m)	1,55 ± 0,05 (1,50 – 1,58)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27,38 ± 4,01 (24,51 – 30,25)
CD4 (mm ³)	388,70 ± 192,20 (251,21 – 526,19)
CD8 (mm ³)	944,80 ± 539,59 (558,80 – 1330,8)
CD4/CD8	0,49 ± 0,31 (0,27 – 0,71)
Carga Viral (cópias/ml)	77,20 ± 54,15 (9,96 – 144,44)
Tempo de infecção (anos)	10,37 ± 5,68 (5,63 – 15,12)
Tempo de TARV (anos)	7,75 ± 5,85 (2,86 – 12,64)

Nota: TARV = Terapia Antirretroviral

Em relação aos medicamentos usados na TARV, sete pacientes utilizavam a combinação de Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR) + Inibidores de Protease (IP); uma utilizava, INTR + Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR); uma, INTR + Inibidores de Integrase (II) e uma INTR + IP + II.

Na figura 2, são apresentados os valores individuais das concentrações séricas dos marcadores de estresse oxidativo, nos momentos, pré exercício, 1h e 2h após a sessão de exercícios com pesos. Para a maioria dos marcadores não foram encontradas diferenças, com

exceção do GSSG, onde os valores encontrados ao longo das dosagens foram (pré, 1h e 2h) $0,40 \pm 0,11$ vs $1,18 \pm 0,36$ vs $1,04 \pm 0,25$ mmol/g hemoglobina, respectivamente. Houve aumento em relação ao momento pré para o 1 hr ($p= 0,011$) e aumento do momento pré para o 2hr ($p= 0,05$), representando um aumento médio final de 160%.

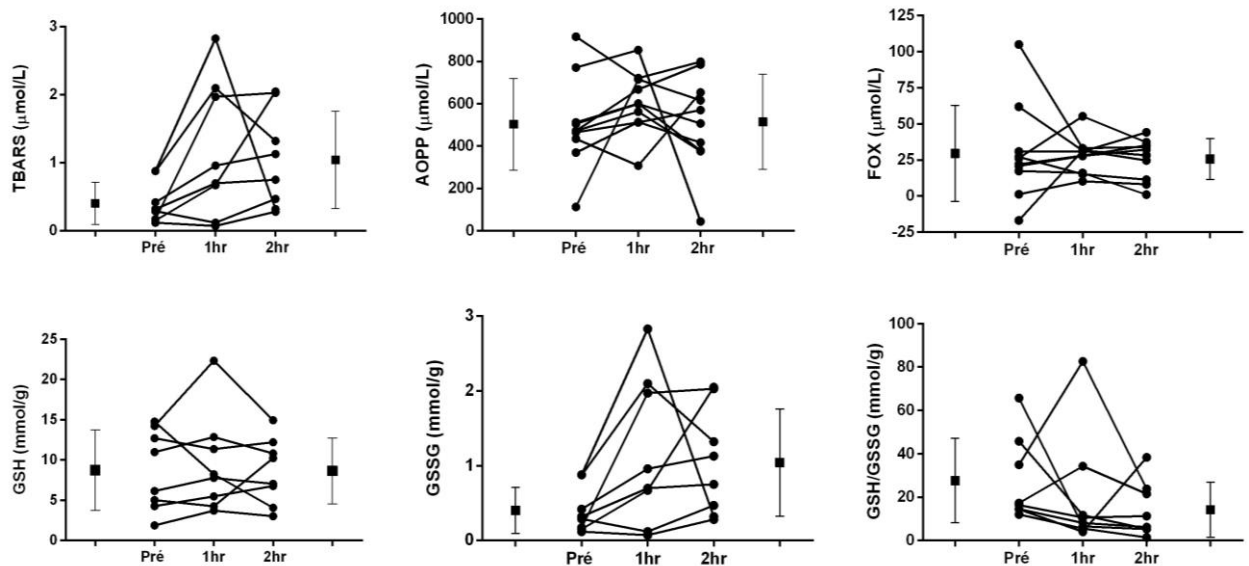


Figura 2. Efeitos da sessão de exercício com pesos em marcadores de estresse oxidativo de mulheres que vivem com HIV.

Nota: Os círculos representam dados individuais antes (pré), após uma hora (1hr) e duas horas (2hr) da sessão de exercícios. Os quadrados representam os valores de média e desvio padrão, antes e após as duas horas da sessão. Modelo de equações de estimativas generalizadas foi utilizado para determinar a diferença entre os tempos de dosagens. TBARS= Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico; AOPP= Produtos Avançados de Oxidação Proteica; FOX= Método de verificação dos Hidroperóxidos Totais; GSH= Glutaciona Reduzida; GSSG= Glutaciona Oxidada; GSH/GSSG= Razão entre Glutaciona Reduzida e Oxidada.

Os dados de marcadores inflamatórios, são apresentados na figura 3. Para $\text{TNF-}\alpha$ os valores encontrados ao longo do tempo (pré, 1 hr e 2 hr após) foram de $4,60 \pm 0,55$ vs $6,95 \pm 0,77$ vs $9,10 \pm 1,03$ pg/ml, respectivamente, com diferença entre o pré e 2hr após ($p < 0,01$) representando aumento de 98%. Para IL-6 os valores encontrados foram de $4,36 \pm 1,90$ vs $5,68 \pm 2,08$ vs $6,62 \pm 1,39$ pg/ml, para os tempos de dosagens (pré, 1 hr e 2 hr após), com aumento de aproximadamente 30% do pré para 1 hr ($p= 0,01$) e aumento de 52%, quando comparado o pré exercício com o momento 2 hr após ($p=0,03$).

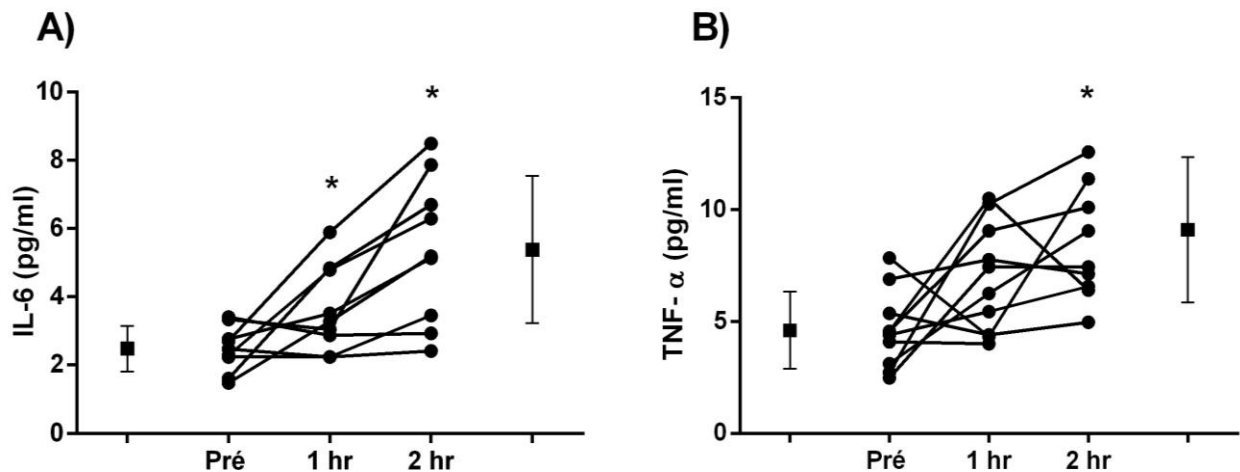


Figura 3. Concentrações séricas dos marcadores inflamatórios, IL-6 (painel A) e TNF- α (painel B), pré, pós 1 hr e pós 2 hr de uma sessão de exercícios com pesos.

Nota: Os círculos representam dados individuais antes (pré), após uma hora (1hr) e duas horas (2hr) da sessão de exercícios. Os quadrados representam os valores de média e desvio padrão, antes e após as duas horas da sessão TNF- α = Fator de Necrose Tumoral Alfa; IL-6 = Interleucina 6. * $P \leq 0,05$ vs pré. Modelo de equações de estimativas generalizadas foi utilizado para determinar a diferença entre os tempos de dosagens.

DISCUSSÃO

Este estudo mostra que uma sessão de exercícios com pesos foi capaz de causar estresse oxidativo, com níveis elevados de GSSG. Entretanto, vale ressaltar que não houve alterações nos níveis de GSH, e nem na razão GSH/GSSG, o que seria importante para assegurar esse resultado. Além disso, os níveis de citocinas inflamatórias também aumentaram de maneira significativa após 2 horas da sessão. Esses achados confirmam a hipótese inicial de que o exercício poderia causar essas alterações em pacientes vivendo com HIV.

Como já está descrito na literatura, o exercício tem o potencial de gerar estresse oxidativo, entretanto essa resposta parece ser dependente de alguns fatores, como o momento de coleta de sangue (intervalo entre término da sessão e a coleta), o nível de treinabilidade dos indivíduos, além da duração e intensidade da sessão de exercício (FISHER-WELLMAN; BLOOMER, 2009).

Quanto ao momento de coleta, o trabalho determinou que as coletas, pós exercício, aconteceriam em dois momentos, com 1h e 2h de intervalo, pois aparentemente esses seriam intervalos suficientes para determinar possíveis alterações tanto nos marcadores de estresse oxidativo (MICHAELIDIS et al., 2007), quanto nas citocinas avaliadas (PEDERSEN et al., 1998). Isso vale também para indivíduos não treinados e/ou destreinados (pelo menos seis meses sem treinar), como as participantes do nosso trabalho, sendo que a literatura aponta que

as coletas devem ocorrer em até quatro horas após o término da sessão (MICHAELIDIS et al., 2007).

O aumento do estresse oxidativo em relação ao exercício se dá através de alguns mecanismos, como, redução na atividade da enzima antioxidante, redução nos níveis de vitamina antioxidantes entre outros, que conseqüentemente ocasiona, aumento no estresse oxidativo, pois gera problemas na defesa antioxidante endógena (DEMINICE et al., 2010; BLOOMER, 2008).

Em relação as citocinas, estudos apontam que durante uma sessão de exercícios é evidenciado alterações em suas concentrações plasmáticas, sendo que na cascata de citocinas as primeiras a serem liberadas são TNF- α e posteriormente IL-6, entre outras que também estão envolvidas neste processo (IZQUIERDO et al., 2009; PETERSEN; PEDERSEN, 2005; MATHUR; PEDERSEN, 2008).

Esse aumento nos níveis de citocinas, aumentam de maneira a agir como uma resposta a uma lesão tecidual, ou seja, um mecanismo de resposta imune de fase aguda, necessária para a regeneração tecidual após o exercício. Porém, este processo deve ser mantido em controle para que seja eficiente (FORTUNATO et al., 2018).

O treinamento com pesos, é considerado um exercício de ações excêntricas e concêntricas (FLECK; KRAEMER, 2017) sendo as ações excêntricas as que causam mais danos e conseqüentemente uma maior inflamação e alteração no estado redox, sendo um fator responsável pelo aumento dessas citocinas inflamatórias (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000) e do estresse oxidativo (NIESS; SIMON, 2007).

Além disso, um indicativo de aumento do estresse oxidativo, contribui para o aumento na produção do TNF- α e esse mecanismo pode ocorrer mesmo durante o tratamento com a TARV. Essa interação inflamatória pode contribuir para o comprometimento ou até mesmo apoptose de células T (células responsáveis pela defesa do organismo) e também a replicação do HIV (AUKRUST et al., 2003; GALLITANO et al., 2016).

De acordo com a literatura o exercício praticado em alta intensidade (FINAUD et al., 2006; DIABA-NUHOHO et al., 2018) e/ou longa duração (THIRUPATHI; PINHO, 2018), pode causar um aumento no estresse oxidativo, como resposta ao dano causado pelo exercício, que compromete o mecanismo de defesa antioxidante do organismo e inflamação (BESSA et al., 2016). Entretanto, esses estímulos em indivíduos saudáveis, a longo prazo, podem fornecer adaptação (LIU et al., 2017).

Em pacientes com HIV, que já possuem uma inflamação e produzem bastante espécies reativas (FUKUI et al., 2018; MASIÁ et al., 2016) o exercício praticado nessa intensidade

pode ser prejudicial e agravar ainda mais o estado de saúde. Assim trabalhar com exercícios na intensidade moderada com esses pacientes, poderiam gerar grandes danos, o que provavelmente não aconteceria com indivíduo saudável (MARKOVICTH et al., 2008). Entretanto, essa carga é o mínimo para que o organismo possa promover uma adaptação a longo prazo, onde, a literatura vem abordando possíveis efeitos protetores do exercício contra inflamação (BATISTA JUNIOR et al., 2009; GLESSON et al., 2011) e estresse oxidativo (DERESZ et al., 2018).

Vale ressaltar que o monitoramento da intensidade, realizado no estudo foi através da Escala OMNI Resistance Exercise Scale (OMNI-RES), que é uma ferramenta validada e muito usada para indicar a intensidade subjetiva de esforço em exercício de resistência (LAGALLY; ROBERTSON, 2006).

A amostra foi composta somente por mulheres, eliminando possíveis interferências nos resultados de diferenças entre os sexos, já que de acordo com Fragala et al., (2011) homens e mulheres se diferenciam em relação ao sistema imune e oxidativo. Além disso levando em consideração que a maioria dos estudos referentes a esse tema são com homens, se faz necessário investigações em mulheres.

Em relação as limitações, ocorreu ausência de um grupo controle e o limitado tamanho da amostra. Entretanto, este é um fator apontado como uma dificuldade de se trabalhar com a população em questão, principalmente quando se trata de intervenções com exercício físico (VANCAMPFOT et al., 2017).

CONCLUSÃO

Diante do exposto, os resultados do presente estudo demonstraram que uma sessão de exercícios com pesos foi capaz de indicar um possível aumento no estresse oxidativo e aumento da resposta inflamatória aguda em mulheres vivendo com HIV e que fazem uso da terapia antirretroviral.

REFERÊNCIAS

1. AUKRUST, Pål et al. Disturbed glutathione metabolism and decreased antioxidant levels in human immunodeficiency virus-infected patients during highly active antiretroviral therapy: potential immunomodulatory effects of antioxidants. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 188, n. 2, p. 232-238, 2003.
2. BESSA, Artur L. et al. Exercise intensity and recovery: biomarkers of injury, inflammation, and oxidative stress. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 30, n. 2, p. 311-319, 2016.
3. BLOOMER, Richard. Effect of exercise on oxidative stress biomarkers. **Advances in Clinical Chemistry**, v. 46, p. 1-50, 2008.
4. CARDOSO, Andreia M. et al. Acute effects of resistance exercise and intermittent intense aerobic exercise on blood cell count and oxidative stress in trained middle-aged women. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, n. 12, p. 1172-1182, 2012.
5. CIHLAR, Tomas; FORDYCE, Marshall. Current status and prospects of HIV treatment. **Current Opinion in Virology**, v. 18, p. 50-56, 2016.
6. COSTA, Carolina M; DOS SANTOS, Rita CC; LIMA, Emerson 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.
7. DEMINICE, Rafael et al. Blood and salivary oxidative stress biomarkers following an acute session of resistance exercise in humans. **International Journal of Sports Medicine**, v. 31, n. 09, p. 599-603, 2010.
8. DERESZ, Luís F. 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.
9. DERESZ, Luís F. et al. Exercise training reduces oxidative stress in people living with HIV/AIDS: a pilot study. **HIV Clinical Trials**, v. 19, n. 4, p. 152-157, 2018.
10. DIABA-NUHOHO, Patrick et al. Impact of exercise intensity on oxidative stress and selected metabolic markers in young adults in Ghana. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 1, p. 634, 2018.
11. DOMINGUES, Wagner JR. et al. Blood pressure responses after resistance exercise session in women living with human immunodeficiency virus/acquired

- immunodeficiency syndrome. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 14, n. 4, p. 688, 2018
12. DUDGEON, Wesley D. et al. Moderate-intensity exercise improves body composition and improves physiological markers of stress in HIV-infected men. **Isrn Aids**, 2012.
 13. FINAUD, Julien; LAC, Gérard; FILAIRE; Edith. Oxidative stress: Relationship with exercise and training. **Sports Medicine**, v. 36, n. 4, p. 327-358, 2006.
 14. FISHER-WELLMAN, Kelsey; BLOOMER, Richard J. Acute exercise and oxidative stress: a 30-year history. **Dynamic Medicine**, v. 8, n. 1, p. 1, 2009.
 15. FLECK, Steven J; KRAEMER, William J. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. Artmed Editora, 2017.
 16. FORTUNATO, Ayla K. et al. Strength Training Session Induces Important Changes on Physiological, Immunological, and Inflammatory Biomarkers. **Journal of Immunology Research**, v. 2018, 2018.
 17. FRAGALA, Maren S. et al. Neuroendocrine-immune interactions and responses to exercise. **Sports Medicine**, v. 41, n. 8, p. 621-639, 2011.
 18. FUKUI, Stephanie M; PIGGOTT, Damani A; ERLANDSON, Kristine M. Inflammation strikes again: frailty and HIV. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 15, n. 1, p. 20-29, 2018.
 19. GALLITANO, Stephanie M. et al. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 74, n. 5, p. 974-980, 2016.
 20. GLEESON, Michael et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 9, p. 607, 2011.
 21. GRACE, Jeanne M; SEMPLE, Stuart J; COMBRINK, Susan. 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.
 22. IKEKPEAZU, Joy E. et al. Mitochondrial and oxidative impacts of short and long-term administration of HAART on HIV patients. **Current Clinical Pharmacology**, 2019.
 23. IVANOV, Alexander V. et al. Oxidative stress during HIV infection: mechanisms and consequences. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016.

24. IZQUIERDO, Mikel et al. Cytokine and hormone responses to resistance training. **European Journal of Applied Physiology**, v. 107, n. 4, p. 397, 2009.
25. KWAME Osei W. et al. Levels of pro-inflammatory biomarkers among HIV patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART naive patients. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 2, p. 17-23, 2018.
26. LAGALLY, Kristen M; ROBERTSON, Robert J. Construct validity of the OMNI resistance exercise scale. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 20, n. 2, p. 252, 2006.
27. LINDEGAARD, Birgitte et al. The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 10, p. 3860-3869, 2008.
28. LIU, Dongmei et al. Immune adaptation to chronic intense exercise training: new microarray evidence. **BMC Genomics**, v. 18, n. 1, p. 29, 2017.
29. MARKOVITCH, Daniella; TYRRELL, Rex M; THOMPSON, Dylan. Acute moderate-intensity exercise in middle-aged men has neither an anti-nor proinflammatory effect. **Journal of Applied Physiology**, v. 105, n. 1, p. 260-265, 2008.
30. MASÍÁ, Mar et al. Oxidative stress predicts all-cause mortality in HIV-infected patients. **PloS One**, v. 11, n. 4, p. e0153456, 2016.
31. MATHUR, Neha; PEDERSEN, Bente K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediators of Inflammation**, v. 2008, 2008.
32. MICHAILIDIS, Yiannis et al. Sampling time is crucial for measurement of aerobic exercise-induced oxidative stress. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 7, p. 1107-1113, 2007.
33. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim epidemiológico – HIV e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI. Número especial, 2019.
34. NIESS, Andreas M; SIMON, Perikles. Response and adaptation of skeletal muscle to exercise—the role of reactive oxygen species. **Frontiers Bioscience**, v. 12, n. 12, p. 4826-38, 2007.

35. PEAKE, Jonathan et al. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. **Exercise Immunology Review**, v. 21, p. 8-25, 2015.
36. PEDERSEN, Bente K; ROHDE, Thomas; OSTROWSKI, Kenneth. Recovery of the immune system after exercise. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 162, n. 3, p. 325-332, 1998.
37. PEDERSEN, Bente K; HOFFMAN-GOETZ, Laurie. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. **Physiological Reviews**, v. 80, n. 3, p. 1055-1081, 2000.
38. PEDRO, Rafael E. et al. Exercise improves cytokine profile in HIV-infected people: A randomized clinical trial. **Cytokine**, v. 99, p. 18-23, 2017.
39. PETERSEN, Anne MW; PEDERSEN, Bente K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 4, p. 1154-1162, 2005.
40. POTON, Roberto; POLITO, Marcos; FARINATTI, Paulo. Effects of resistance training in HIV-infected patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Sports Sciences**, v. 35, n. 24, p. 2380-2389, 2017.
41. POWERS, Scott K; RADAK, Zsolt; JI, Li Li. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. **The Journal of Physiology**, v. 594, n. 18, p. 5081-5092, 2016.
42. SHARMA, Bechan. Oxidative stress in HIV patients receiving antiretroviral therapy. **Current HIV Research**, v. 12, n. 1, p. 13-21, 2014.
43. SÖDERGREN, Eva 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.
44. SOUZA, Dayane C. et al. The Effect of a Short Period of Supplementation with Glutamine Dipeptide on the Cognitive Responses after a Resistance Training Session of Women with HIV/AIDS: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Study. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.
45. TILTON, John C. et al. Diminished production of monocyte proinflammatory cytokines during human immunodeficiency virus viremia is mediated by type I interferons. **Journal of Virology**, v. 80, n. 23, p. 11486-11497, 2006.
46. THIRUPATHI, Anand; PINHO, Ricardo A. Effects of reactive oxygen species and interplay of antioxidants during physical exercise in skeletal muscles. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 74, p. 359-367, 2018.

47. UNAIDS. Estatísticas globais sobre HIV 2017, 2018.
48. VANCAMPFORT, Davy et al. Dropout from physical activity interventions in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. **AIDS Care**, v. 29, n. 5, p. 636-643, 2017.
49. VINCENT, Heather K. et al. Acute effects of enhanced eccentric and concentric resistance exercise on metabolism and inflammation. **Journal of Novel Physiotherapies**, v. 4, n. 2, 2014.
50. WILLIAMS, Aurelia A; SITOLE, Lungile J; MEYER, Debra. HIV/HAART-associated oxidative stress is detectable by metabolomics. **Molecular BioSystems**, v. 13, n. 11, p. 2202-2217, 2017.
51. WITKO-SARSAT, Véronique et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. **Kidney International**, v. 49, n. 5, p. 1304-1313, 1996.
52. ZANETTI, Hugo R. et al. Non-linear resistance training reduces inflammatory biomarkers in persons living with HIV: a randomized controlled trial. **European Journal of Sport Science**, v. 16, n. 8, p. 1232-1239, 2016.

4.2 Artigo Original 2

Efeito de um curto período de suplementação de glutamina sobre as respostas agudas a uma sessão de exercícios com pesos em mulheres vivendo com HIV

RESUMO

Introdução: Pessoas vivendo com HIV e que fazem tratamento com a Terapia Antirretroviral, possuem alterações em diversos parâmetros metabólicos, como, estresse oxidativo e inflamação, por conta de todo ambiente inflamatório causado pelo vírus e pela toxicidade da medicação. Dessa forma, apesar do exercício físico ter se mostrado uma estratégia interessante no longo prazo, é possível que de maneira aguda ele potencialize ainda mais essas alterações causadas pelo vírus. Nesse sentido, suplementar com GluD, pode ser uma estratégia benéfica, visto que ela é uma importante fonte energética para células do sistema imune e uma precursora antioxidante. **Objetivo:** Avaliar se um curto período de suplementação com glutamina pode alterar a resposta aguda de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, provocada por uma sessão de exercício com pesos, em mulheres que vivem com HIV e que fazem uso da terapia antirretroviral. **Métodos:** A amostra foi composta por 10 mulheres diagnosticadas com HIV, que faziam uso da Terapia Antirretroviral. As participantes foram aleatorizadas de maneira duplo cega e cruzada para receberem durante sete dias, 20 g/dia de suplementação de GluD ou Maltodextrina. Após isso foi realizado um período de *wash out* de sete dias e posteriormente as participantes receberam novamente a suplementação de GluD ou Maltodextrina, porém com inversão de condições. No sétimo e último dia de cada condição, as pacientes realizaram uma sessão de exercícios com pesos que foi constituída de sete exercícios envolvendo diferentes grupamentos musculares para o corpo todo. Para a avaliação dos marcadores de estresse e de inflamação, amostras de sangue foram coletadas antes (pré), 1 hora após e 2 horas após a sessão de exercício. Para a análise estatística foi utilizada o modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE), seguida do teste post hoc de Bonferroni. **Resultados:** A sessão de exercícios com pesos aumentou as concentrações de TNF- α em 61%, porém a suplementação com GluD reverteu esse aumento. Para IL-6 e os marcadores de estresse oxidativo não houve alteração em ambas as condições analisadas. **Conclusão:** um curto período de suplementação de GluD ameniza a resposta inflamatória aguda, provocada por uma sessão de exercício com pesos, sem alterar a resposta

dos marcadores de estresse oxidativo, em mulheres vivendo com HIV e que fazem uso da terapia antirretroviral.

Palavras – chaves: Infecções por HIV; Exercício agudo; Suplementos Nutricionais.

INTRODUÇÃO

Embora o número de casos por infecção pelo HIV, venha diminuindo nos últimos anos, estima-se ainda que quase um milhão de pessoas vivam com o vírus no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019) enquanto no mundo, esses números se aproximam de 38 bilhões de pessoas infectadas (UNAIDS, 2018). As alterações causadas pela ação do vírus, são decorrentes principalmente do ataque feito sobre as células do sistema imunológico, sendo os linfócitos TCD4+, a principal célula no controle da resposta imune adaptativa (ABBAS, 2013), seu principal alvo (DOITSH; GREENE, 2016; NAYYAR et al., 2018). Em consequência disso, não há um funcionamento adequado do sistema imune, iniciando assim uma resposta inflamatória, que envolve citocinas inflamatórias como, TNF- α e IL-6 (ALIMONTI et al., 2003).

Esse ambiente inflamatório é uma resposta que envolve um alto custo energético para o organismo, pois o sistema imunológico está tentando combater o vírus, usando como fonte de energia a glutamina (BATATINHA et al., 2019). Dessa forma o organismo começa a suprimir a glutamina, de modo que prejudique a redistribuição desse aminoácido para outros tecidos, como, o músculo esquelético (GLEESON, 2008; NEWSHOLME et al., 2003). A baixa concentração dessa substância nos músculos, podem impedi-lo de manter seu sistema enzimático funcionando adequadamente, pois há falta desse substrato, resultando em desequilíbrio no sistema antioxidante e pró oxidante, causando também um quadro de estresse oxidativo (SHARMA, 2014).

O surgimento da Terapia Antirretroviral (TARV) na década de 80, proporcionou a esses indivíduos uma redução na morbidade e mortalidade, o que acabou tornando, a doença, uma condição crônica (SHAH et al., 2016). Assim, a despeito do aumento da expectativa de vida e da melhora da qualidade de vida (CIHLAR; FORDYCE, 2016), as pessoas infectadas sofrem com alterações metabólicas causadas pela ação do vírus (DYSANGCO et al., 2017), e com os efeitos colaterais da TARV.

Esses efeitos, estão relacionados á aumento de estresse oxidativo e piora do quadro inflamatório (KWAME et al., 2018; MANDAS et al., 2009; SUNDARAM et al., 2008). Além de efeitos colaterais resultantes do uso contínuo da TARV, como alta prevalência de alterações metabólicas, que afetam tecido adiposo, metabolismo lipídico e glicêmico, sendo responsável por aumento de lipodistrofia, diabetes, doenças cardiovasculares, complicações hepáticas, entre outros, podem ser muito prejudiciais e grave para os pacientes, haja visto que

possíveis conseqüências deletérias como declínio neurocognitivo, fragilidade e multimorbidade podem acontecer (LAGATHU et al., 2019; AIDS INFO, 2019)

Tendo em vista essas alterações, estratégias alternativas as medicamentosas tornam-se importantes de serem investigadas, com intuito de auxiliar no tratamento desses indivíduos. O treinamento com pesos, vem sendo estudado como uma possível estratégia, que tem potencial de exercer um efeito protetor contra a inflamação, ou seja, possui efeitos anti-inflamatórios (GLEESON et al., 2011), estimula a formação de antioxidantes celulares (DE SOUSA et al., 2017) e de síntese proteica revertendo o catabolismo (ABREU et al., 2016), dentre outros parâmetros em pessoas vivendo com HIV (POTON et al., 2017; DE BRITO-NETO et al., 2019; ZANETTI et al., 2016; SOUZA et al., 2018; DOMINGUES et al., 2018).

Entretanto, é necessário uma ressalva, a respeito do exercício de maneira aguda, é possível que o exercício cause algumas alterações que podem não ser benéficas para esses pacientes, como alteração no estado redox, causando aumento na formação de espécies reativas de oxigênio (NIESS; SIMON, 2007) e inflamação (BLOOMER, 2008; PEAKE et al., 2015).

Além do treinamento com pesos, é crescente na literatura o aumento de pesquisas em relação a intervenção nutricional (DELMAS-BEAUVIEWEUX; 1996; PICHARD et al., 1998; BORGES SANTOS et al., 2012; SEKHAR et al., 2015). Entre esses nutrientes encontra-se a glutamina, um aminoácido abundante no organismo (JOHNSON et al., 2016), que tem diversas funções, incluindo a participação como precursora da glutatona, que tem papel na regulação do estado redox da célula (AMORES-SÁNCHEZ; MEDINA, 1999; CRUZAT et al., 2007) e atuando como fonte de energia para células de rápida proliferação, como as células do sistema imunológico (KIM, 2011).

Assim, pensar na prática de uma sessão de treinamento com pesos aliado a suplementação da Glutamina pode ser uma estratégia de intervenção benéfica para esses pacientes, de modo a aumentar sua disponibilidade no organismo, atuando como um efeito protetor dos possíveis efeitos maléficos dessa sessão de treino em pessoas vivendo com HIV. Diante disso o objetivo do estudo foi de avaliar se um curto período de suplementação com glutamina pode alterar a resposta aguda de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, provocada por uma sessão de exercício com pesos, em mulheres que vivem com HIV e que fazem uso da TARV.

MÉTODOS

Amostra

Fizeram parte da amostra mulheres diagnosticadas com infecção por HIV, recrutadas no Centro de Testagem e Aconselhamento, responsável pelo serviço de atendimento especializado em DST/AIDS do Município de Maringá. Como critério de inclusão as participantes deveriam fazer uso regular da Terapia Antirretroviral Altamente Ativa há mais de um ano; estar com quadro clínico estabilizado e com quantificação de carga viral do HIV estável nos seis últimos meses; ter 18 anos ou mais; não terem sido submetidas ao treinamento físico nos últimos seis meses; não apresentar limitações inflamatórias agudas ou crônicas (artrites, lesões músculo-articulares); e não estarem gestantes. Após serem informados dos detalhes e procedimentos da pesquisa, as voluntárias foram convidadas a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a aprovação ética foi obtida pelo Comitê de Ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Maringá, Brasil (Processo nº 1.245.413).

Delineamento do estudo

O estudo teve duração de cinco semanas, sendo estas divididas em duas etapas (Figura 4). A primeira etapa foi caracterizada pela realização do protocolo de familiarização, composta por três sessões intervaladas por 48 horas, com os exercícios que seriam realizados no protocolo de treino. Essa segunda etapa foi composta por três fases, com duração de uma semana. Na primeira fase, as participantes foram separadas aleatoriamente, de maneira duplo-cega, para receberem, por sete dias, a suplementação de GluD (Condição 1) e/ou placebo (Condição 2). No sétimo e último dia de suplementação, foi realizada a sessão de exercícios com pesos e coletas de sangue pré, uma hora e duas horas após a realização da sessão de exercícios. A segunda fase foi caracterizada pela realização do período de sete dias de *wash out*, 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 fase 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 (GluD), automaticamente passaram para a condição 2 (Placebo), e vice-versa, adotando assim um delineamento randomizado, duplo-cego e cruzado. O cegamento dos procedimentos foi realizado por um pesquisador que não participou das avaliações e das sessões de exercício.

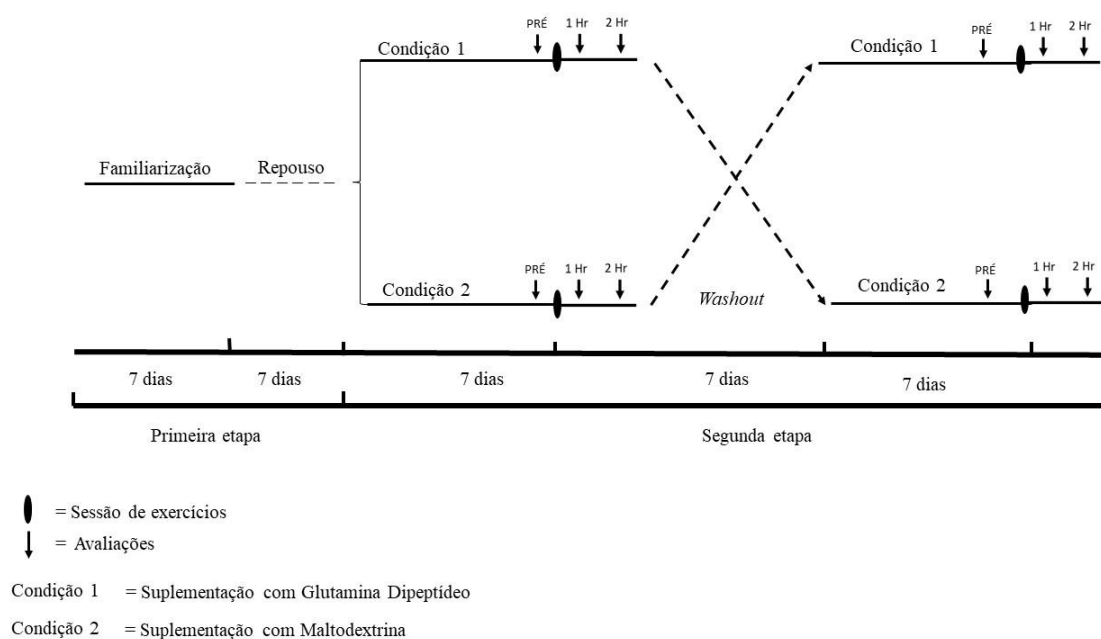


Figura 4. Delineamento do estudo

Avaliações Bioquímicas

Amostras de sangue foram coletadas antes (pré), 1 hora após (1h) e 2 horas após (2h) o término da sessão de exercício. Foram coletado 10 ml de sangue venoso, em jejum, de cada indivíduo em tubos vacutainer® (BD, São Paulo, Brasil), com EDTA. Os tubos foram mantidos no escuro e refrigerados com gelo até o final da coleta e depois centrifugados a 3500 rpm, por 10 minutos, à 4 °C. O soro e o sangue total foram armazenados à -80°C para posteriores análises. A determinação dos marcadores de estresse oxidativo ocorreu por meio das seguintes análises: Hidroperóxido total (FOX) foi determinado de acordo com o descrito por Södergren et al. (1998). A determinação de produtos avançados de oxidação proteica (AOPP) ocorreu através do protocolo sugerido por Witko-Sarsat et al. (1996). Os produtos lipoperoxidação foram detectados através da determinação de TBARS conforme descrito por Costa et al. (2006). A glutathiona reduzida (GSH), glutathiona oxidada (GSSG) e a razão GSH/GSSG foram determinadas pelo método adaptado de Costa et al. (2006). O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6) foram medidos por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA) comerciais (Termo Fisher Scientific, Carlsbad, CA, USA).

Protocolo de suplementação

As participantes foram aleatorizadas através do *software* Excel (Microsoft, Washington, USA) com tabelas de números aleatórios e de maneira duplo cega para receberem as seguintes substâncias:

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

A utilização de 20 g/dia de GluD, foi prescrita de acordo com o estudo realizado por Borges Santos et al., (2012). As substâncias foram entregues em sachês, sendo que cada participante recebeu sete sachês (GluD ou placebo) de acordo com a aleatorização, contendo a porção correta para cada dia da semana e mais sete sachês de suco Clyght® (Mondelez Brasil LTDA, Paraná, Brasil), zero açúcar, sabor uva. As embalagens de GluD e placebo eram idênticas e as substâncias utilizadas possuíam cor e textura semelhantes, para que as participantes não soubessem qual das substâncias estavam tomando. As participantes foram orientadas a diluírem as substâncias recebidas de acordo com a sua condição (GluD + 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. Para aumentar a adesão ao protocolo experimental, ligações diárias foram feitas para as participantes no intuito de lembrá-las de fazer a ingestão das substâncias.

Familiarização e protocolo de exercício

O protocolo de familiarização foi composto por três sessões com intervalo de 48 horas entre elas, durante uma semana, realizada com o intuito de familiarizar as pacientes com os aparelhos e seus movimentos e para determinar as cargas que seriam utilizadas durante a sessão de exercícios. 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. As cargas utilizadas durante a sessão de exercícios, corresponderam a uma intensidade moderada, equivalente ao intervalo de cinco a sete (5-7) da escala OMNI-RES. Para tanto, previamente e ao início da familiarização aos exercícios realizou-se a ancoragem à escala OMNI-RES. Esse procedimento consiste em colocar o paciente na menor e maior carga possível em cada exercício para que ele tenha a experiência do que interpretar com menor e maior percepção subjetiva de esforço.

A prescrição dos exercícios com pesos se baseou no *Guideline* para prescrição de exercícios em pessoas com HIV/AIDS (GRACE; SEMPLE; COMBRINK, 2015). A sessão consistiu em sete exercícios com pesos (*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 de 8-12 repetições, sendo

utilizado o método de carga fixa. O intervalo de recuperação adotado foi de 90 segundos entre as séries e 120 segundos entre os exercícios.

Avaliação Nutricional

Para avaliação do consumo alimentar foi aplicado o recordatório alimentar de 24 horas. As participantes foram incentivadas a recordar e descrever todos alimentos e bebidas ingeridos nas 24 horas precedentes a sessão de exercícios. Para auxiliar as participantes nas estimativas das porções foi utilizado registros fotográficos e medidas caseiras. A avaliação nutricional foi realizada no *software* Avanutri versão 3.1.4 (Avanutri Ltda, Rio de Janeiro, Brasil), por nutricionistas habituadas a esses procedimentos. As participantes foram orientadas a manterem seus hábitos alimentares e a ingestão de água foi *ad libitum*.

Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas no *software* SPSS (IBM, Nova Iorque, Estados Unidos). A caracterização da amostra foi feita por meio da estatística descritiva. A distribuição dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. Teste t-pareado, foi utilizado para comparação dos dados alimentares. Utilizou-se a análise por Equações de Estimativas Generalizadas (GEE), seguida do teste *post hoc* de Bonferroni, para as comparações entre os fatores, condição (placebo X GluD); tempo (pré X 1hr X 2hr) e a interação entre eles. $P \leq 0,05$ foi aceito como sendo estatisticamente significativa. O cálculo do poder estatístico foi realizado através do *software* Gpower 3.1.9.4 (Universidade Heinrich Heine, Dusseldorf, Alemanha).

RESULTADOS

Cinquenta e seis voluntários foram avaliados para elegibilidade e 42 foram excluídos. A figura 2, apresenta a triagem e à randomização dos grupos. Quatorze voluntários participaram do protocolo de familiarização e da randomização, sendo alocados sete para receber a condição 1 (GluD) e sete alocados para receber a condição 2 (Placebo). Após as inversões das condições apenas cinco voluntárias permanecerem, finalizando o estudo com um total de 10 participantes.

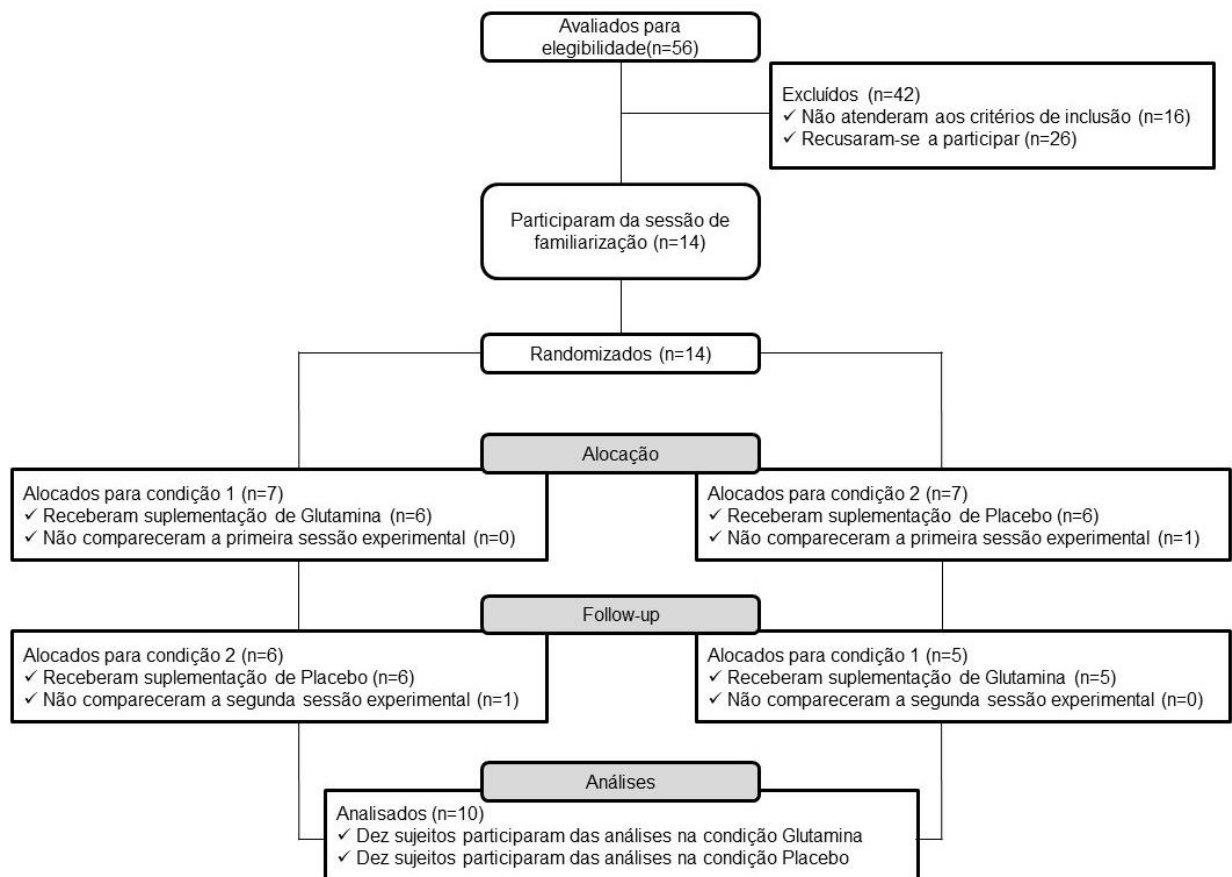


Figura 5. Fluxograma de participantes durante o período de intervenção do estudo. Adaptado de Souza et al. (2018).

As características gerais das participantes estão apresentadas na tabela 2. Em relação aos medicamentos usados na TARV, sete pacientes utilizavam a combinação de Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR) + Inibidores de Protease (IP); uma utilizava, INTR + Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR); uma, INTR + Inibidores de Integrase (II) e uma INTR + IP + II.

Tabela 2. Caracterização da amostra (n=10).

Variável	Média ± Desvio Padrão (IC 95%)
Idades (anos)	45,00 ± 12,77 (35,86 – 54,14)
Massa Corporal (kg)	65,72 ± 12,05 (57,10 – 74,33)
Estatura (m)	1,55 ± 0,05 (1,50 – 1,58)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27,38 ± 4,01 (24,51 – 30,25)
CD4 (mm ³)	388,70 ± 192,20 (251,21 – 526,19)
CD8 (mm ³)	944,80 ± 539,59 (558,80 – 1330,8)
CD4/CD8	0,49 ± 0,31 (0,27 – 0,71)

Carga Viral (cópias/ml)	77,20 ± 54,15 (9,96 – 144,44)
Tempo de infecção (anos)	10,37 ± 5,68 (5,63 – 15,12)
Tempo de TARV (anos)	7,75 ± 5,85 (2,86 – 12,64)

Nota: TARV = Terapia Antirretroviral

Para determinar a carga a ser utilizada nos exercícios, o estudo utilizou a escala OMNI, que é uma ferramenta validada para indicar a percepção subjetiva de esforço em exercício de resistência (LAGALLY; ROBERTSON, 2006). Para todos os exercícios, a média de percepção ficou em uma escala de 6, indicando que todas participantes ficaram entre os intervalos propostos no estudo que corresponde a uma intensidade moderada (5-7 da escala).

A estimativa da ingestão alimentar habitual das pacientes nas 24 horas que antecederam as sessões de exercícios estão descritas na tabela 3. Nenhuma diferença estatística foi encontrada na comparação entre ambas as condições.

Tabela 3. Ingestão alimentar das últimas 24 horas antecedentes as sessões de exercícios (n=10).

Variável	Placebo	Glutamina	P
Carboidrato (g/kg)	2,57 ± 1,76	2,60 ± 4,77	0,85
Proteína (g/kg)	0,82 ± 0,48	0,92 ± 1,48	0,62
Lipídeos (g/kg)	0,75 ± 0,59	0,69 ± 1,10	0,78
Vitamina A (mcg)	413,67 ± 297,75	356,99 ± 316,17	0,64
Vitamina E (mg)	2,53 ± 0,87	5,86 ± 3,63	0,17
Vitamina C (mg)	95,77 ± 130,02	119,01 ± 163,70	0,36
Selênio (mcg)	34,12 ± 21,49	34,11 ± 46,05	0,90

Nota: Valores expressos em Média e Desvio Padrão.

Na tabela 4 são apresentados os resultados das comparações entre: condição; tempo; e condição vs tempo, para os marcadores TBARS, AOPP e FOX, GSH, GSSG e razão GSH/GSSG. Para todos marcadores analisados não foram encontradas diferenças entre a análise dos fatores isolados e tampouco para a interação entre eles.

Tabela 4. Concentrações séricas de marcadores de estresse oxidativo, pré, 1 hr e 2 hr após uma sessão de exercícios com pesos associado a uma semana de suplementação.

	Placebo	Glutamina	EFEITOS	<i>P</i>
TBARS (µmol/L)			GEE	
Pré	5,8 ± 2,0	4,5 ± 1,2	Condição	0,05
1 hora	6,0 ± 3,2	4,9 ± 1,7	Tempo	0,86
2 horas	5,3 ± 1,4	4,8 ± 1,4	Condição X Tempo	0,69
AOPP (µmol/L)			GEE	
Pré	621,8 ± 208,8	557,3 ± 125,1	Condição	0,54
1 hora	588,7 ± 131,2	615,6 ± 169,6	Tempo	0,43
2 horas	582,9 ± 123,5	536,2 ± 118,2	Condição X Tempo	0,34
FOX (µmol/L)			GEE	
Pré	32,1 ± 11,2	30,48 ± 14,6	Condição	0,85
1 hora	33,9 ± 22,2	34,76 ± 46,2	Tempo	0,41
2 horas	30,6 ± 23,2	27,09 ± 5,1	Condição X Tempo	0,86
GSH (mmol/g hemoglobina)			GEE	
Pré	8,5 ± 5,4	11,6 ± 5,1	Condição	0,49
1 hora	10,2 ± 4,8	10,9 ± 7,2	Tempo	0,26
2 horas	11,5 ± 3,8	12,0 ± 6,4	Condição X Tempo	0,59
GSSG (mmol/g hemoglobina)			GEE	
Pré	0,8 ± 0,5	0,9 ± 0,4	Condição	0,77
1 hora	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,4	Tempo	0,97
2 horas	1,0 ± 0,6	0,7 ± 0,3	Condição X Tempo	0,33
GSH/GSSG (mmol/g hemoglobina)			GEE	
Pré	16,4 ± 15,0	14,2 ± 5,0	Condição	0,57
1 hora	16,5 ± 13,0	14,5 ± 5,8	Tempo	0,75
2 horas	20,4 ± 25,0	18,0 ± 8,3	Condição X Tempo	0,99

Nota: Valores expressos em Média ± Desvio Padrão. TBARS= Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico; AOPP= Produtos Avançados de Oxidação Proteica; FOX= Método de verificação dos Hidroperóxidos Totais; GSH= Glutathiona Reduzida; GSSG= Glutathiona Oxidada; GSH/GSSG= Razão entre Glutathiona Reduzida e Oxidada.

A figura 6, apresenta os valores individuais e médios das participantes em relação aos marcadores inflamatórios. Para a IL-6, o poder estatístico encontrado foi de 0,60 e nenhum efeito estatisticamente significativo foi identificado em ambas as condições (placebo e GluD). Já para o TNF- α foi encontrado um poder estatístico de 0,99 e houve efeito significativo para os fatores condição, tempo e a interação entre eles (grupo vs tempo), com aumento para a condição placebo, de 61% quando comparados pré vs. 2hr ($p \leq 0,001$) e de 20% quando comparados 1 hr vs. 2h ($p \leq 0,001$). Já para a condição GluD, nenhum efeito estatisticamente significativo foi encontrado.

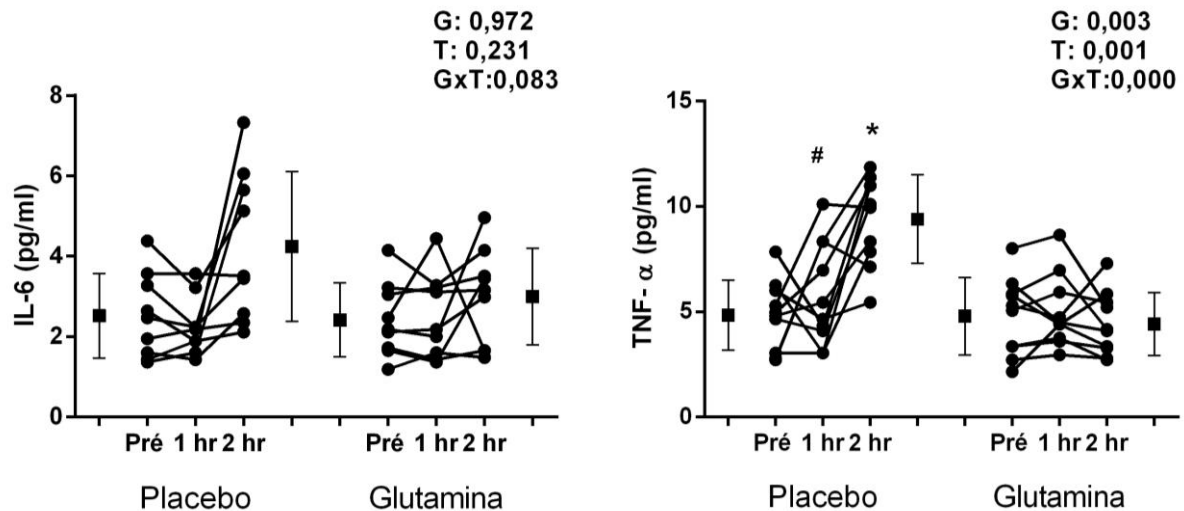


Figura 6. Efeitos da sessão de exercícios com pesos associado a um curto período de suplementação de GluD nos marcadores inflamatórios de mulheres que vivem com HIV.

Nota: Os círculos representam dados individuais antes (pré), após uma hora (1hr) e duas horas (2hr) da sessão de exercícios. Os quadrados representam os valores de média e desvio padrão, antes e após as duas horas da sessão. Análise por equações de estimativas generalizadas e *post hoc* de Bonferroni. IL-6= Interleucina 6; TNF- α = Fator de Necrose Tumoral Alfa; G= grupo; T= tempo. * $p \leq 0,001$ vs pré; # $p \leq 0,001$ vs 2h.

DISCUSSÃO

A hipótese do trabalho era de que um curto período de suplementação com GluD, pudesse exercer um efeito protetor nas respostas agudas do exercício com pesos que teria potencial de causar efeito maléfico para as pacientes. Dessa forma os resultados encontrados no estudo confirmam a hipótese.

Em relação aos marcadores inflamatórios, os achados do estudo apontam que o exercício com pesos aumentou as concentrações de TNF- α , porém a suplementação com GluD reverteu esse aumento, demonstrando um efeito protetor sobre a resposta aguda do exercício que poderia exercer efeitos maléficos para esses pacientes. O mesmo não aconteceu com a IL-6, pois não houve alteração em ambas as condições.

A suplementação de GluD tem se demonstrado como importante imunomodulador, ou seja, pode levar a uma resposta imunológica aprimorada, inibindo a expressão de citocinas pró inflamatórias, com efeitos na supressão de TNF- α (WISCHMEYER et al., 2003). Essas respostas desempenham um papel central no efeito protetor que a glutamina pode exercer, além de não demonstrar efeitos nocivos ou tóxicos em pacientes com condições críticas (RASPÉ et al., 2013).

Apesar de não ter sido encontradas alterações estatísticas na IL-6, é possível observarmos uma tendência (interação de $P=0,08$), de que o resultado encontrado nessa

variável siga o mesmo comportamento do TNF- α , entretanto o menor poder estatístico (0,60), pode ter impactado nas análises e resultados.

Outro fator que pode ter impactado nesses achados, pode estar relacionado ao tempo de coleta após o término da sessão de exercícios. Nesse trabalho utilizamos as dosagens de 1 e 2 horas após a sessão. Porém, há indicativos na literatura que a IL-6, em resposta ao exercício, tem seu pico entre 4 a 8 horas após o exercício agudo (LOUIS et al., 2007) e pode permanecer elevada por 24 horas antes de retornar aos níveis basais (CHATZINIKOLAOU et al., 2010).

Para os marcadores de estresse oxidativo, não foi encontrado qualquer tipo de alteração, nem para condição placebo, tampouco para a condição GluD. A principal hipótese para manutenção nos níveis de estresse oxidativo desses pacientes, pode ser justificada pela intensidade do estímulo ofertado, no caso os exercícios com pesos, que possivelmente não foi capaz de gerar alterações nesses parâmetros. A literatura aponta que agudamente a sessão de exercícios geralmente promove aumentos no estresse oxidativo, por diversos mecanismos (FINAUD et al., 2006).

Entretanto, em intensidade moderada, parece haver também um aumento da atividade antioxidante (POWERS et al., 2016). Considerando que alterações no estado redox acontecem somente quando a atividade pró oxidante excede a antioxidante (HALLIWELL; 2001). Assim podemos sugerir que uma sessão de exercícios com pesos, em intensidade moderada, pode não provocar danos agudos em pessoas que vivem com HIV, o que vai ao encontro de nossos resultados.

Além disso, alguns estudos vêm apontando que essa resposta permanece após várias sessões de exercícios (GARCIA et al., 2014; DERESZ et al., 2018), indicando um efeito hormético, ou seja, cria-se uma homeostase oxidante-antioxidante na célula, não só suprimindo o estresse oxidativo, mas também promovendo uma capacidade da célula se adaptar a esse estresse (JI et al., 2006).

Diante do exposto, ainda que de forma aguda, existe uma possível segurança na prática regular do exercício físico em intensidade moderada (5-7, na escala OMNI), para pessoas vivendo com HIV mesmo sem o uso da suplementação com glutamina.

Em relação aos macronutrientes (carboidrato, proteína e lipídeos) e vitaminas antioxidantes (vitamina A, E, C e selênio), nenhuma diferença estatística foi encontrada, quando comparado a condição placebo com a condição GluD, indicando que essa variável parece não ter influenciado os achados do presente estudo.

Vale ressaltar que o presente estudo possui algumas limitações, o limitado tamanho da amostra, sendo um fator recorrente na literatura quando considerado trabalhos com população

HIV realizando intervenção com exercício físico (VANCAMPFORT et al., 2017). Além disso nesse estudo foram dosados apenas dois biomarcadores de inflamação, limitando o entendimento real do quadro inflamatório. Dessa forma, é sugerido que elas sejam medidas em conjunto para melhor detectar e confirmar o estado de inflamação (LEE et al., 2017).

Apesar disso a amostra do estudo foi composta somente por mulheres, o que elimina possíveis interferências nos resultados quanto as diferenças do sexo. Ainda assim, cabe destacar a importância desse estudo, visto que até o presente momento, este é o primeiro estudo que se propôs a verificar o efeito da sessão de exercícios com pesos associado a suplementação de GluD em pacientes com HIV. Dessa forma, os resultados encontrados podem servir como um ponto norteador para novas pesquisas que investiguem estratégias não medicamentosas que busquem melhorar a qualidade de vida de pessoas que vivem com HIV.

CONCLUSÃO

Em resumo, um curto período de suplementação de GluD ameniza a resposta inflamatória aguda, provocada por uma sessão de exercício com pesos, sem alterar a resposta dos marcadores de estresse oxidativo, em mulheres vivendo com HIV e que fazem uso da terapia antirretroviral.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS, Abul; LICHTMAN, Andrew; PILLAI, Shiv. *Imunologia Básica–Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico*. 4ª edição. **Ed Elsevier**, p. 225-240, 2013.
2. AIDS INFO. U. S. Department of Health and Human Services. HIV Overview, 2019.
3. AMORES-SÁNCHEZ, María I; MEDINA, Miguel Á. Glutamine, as a precursor of glutathione, and oxidative stress. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 67, n. 2, p. 100-105, 1999.
4. BATATINHA, Helena AP. et al. Nutrients, immune system, and exercise: Where will it take us?. **Nutrition**, v. 61, p. 151-156, 2019.
5. BLOOMER, Richard. Effect of exercise on oxidative stress biomarkers. **Advances in Clinical Chemistry**, v. 46, p. 1-50, 2008.
6. BORGES-SANTOS, Maria D. et al. Plasma glutathione of HIV+ patients responded positively and differently to dietary supplementation with cysteine or glutamine. **Nutrition**, v. 28, n. 7-8, p. 753-756, 2012.
7. CIHLAR, Tomas; FORDYCE, Marshall. Current status and prospects of HIV treatment. **Current Opinion in Virology**, v. 18, p. 50-56, 2016.
8. COSTA, Carolina M; DOS SANTOS, Rita CC; LIMA, Emerson 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.
9. CHATZINIKOLAOU, Athanasios et al. Time course of changes in performance and inflammatory responses after acute plyometric exercise. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 24, n. 5, p. 1389-1398, 2010.
10. CRUZAT, Vinicius F. et al. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 5, p. 336-42, 2007
11. DE BRITO-NETO, José Garcia et al. Strength training improves body composition, muscle strength and increases CD4+ T lymphocyte levels in people living with HIV/AIDS. **Infectious Disease Reports**, v. 11, n. 1, 2019.
12. DELMAS-BEAUVIEUX, Marie C. et al. The enzymatic antioxidant system in blood and glutathione status in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: effects of supplementation with selenium or beta-carotene. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, n. 1, p. 101-107, 1996

13. DERESZ, Luís F. et al. Exercise training reduces oxidative stress in people living with HIV/AIDS: a pilot study. **HIV Clinical Trials**, v. 19, n. 4, p. 152-157, 2018.
14. DOITSH, Gilad; GREENE, Warner C. Dissecting how CD4 T cells are lost during HIV infection. **Cell Host & Microbe**, v. 19, n. 3, p. 280-291, 2016.
15. DOMINGUES, Wagner JR. et al. Blood pressure responses after resistance exercise session in women living with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 14, n. 4, p. 688-693, 2018.
16. DYSANGCO, Andrew et al. HIV infection, antiretroviral therapy, and measures of endothelial function, inflammation, metabolism, and oxidative stress. **PloS One**, v. 12, n. 8, p. e0183511, 2017.
17. FINAUD, Julien; LAC, Gérard; FILAIRE; Edith. Oxidative stress: Relationship with exercise and training. **Sports Medicine**, v. 36, n. 4, p. 327-358, 2006.
18. POWERS, Scott K; RADAK, Zsolt; JI, Li Li. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. **The Journal of Physiology**, v. 594, n. 18, p. 5081-5092, 2016.
19. GRACE, Jeanne M; SEMPLE, Stuart J; COMBRINK, Susan. 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.
20. GARCIA, Alesandro 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.
21. GLEESON, Michael. Dosing and efficacy of glutamine supplementation in human exercise and sport training. **The Journal of Nutrition**, v. 138, n. 10, p. 2045S-2049S, 2008.
22. HALLIWELL, Barry. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases. **Drugs & Aging**, v. 18, n. 9, p. 685-716, 2001.
23. JI, Li L; GOMEZ-CABRERA, Maria C; VINA, Jose. Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1067, n. 1, p. 425-435, 2006.
24. JOHNSON, Marc O. et al. Nutrients and the microenvironment to feed a T cell army. **Seminars in Immunology**, v. 28, n. 5, p. 505-513, 2016.

25. KWAME Osei W. et al. Levels of pro-inflammatory biomarkers among HIV patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART naive patients. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 2, p. 17-23, 2018.
26. KIM, Hyeyoung. Glutamine as an immunonutrient. **Yonsei Medical Journal**, v. 52, n. 6, p. 892-897, 2011.
27. LAGALLY, Kristen M; ROBERTSON, Robert J. Construct validity of the OMNI resistance exercise scale. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 20, n. 2, p. 252, 2006.
28. LAGATHU, Claire et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 18, n. 9, p. 829-840, 2019.
29. LEE, Elaine C. et al. Biomarkers in sports and exercise: tracking health, performance, and recovery in athletes. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 31, n. 10, p. 2920, 2017.
30. LOUIS, Emily et al. Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 103, n. 5, p. 1744-1751, 2007.
31. MANDAS, Antonella et al. Oxidative imbalance in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy. **BioMed Research International**, v. 2009, 2009.
32. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim epidemiológico – HIV e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI. Número especial, 2019.
33. NEWSHOLME, Philip et al. Glutamine and glutamate—their central role in cell metabolism and function. **Cell Biochemistry and Function**, v. 21, n. 1, p. 1-9, 2003.
34. NIESS, Andreas M; SIMON, Perikles. Response and adaptation of skeletal muscle to exercise—the role of reactive oxygen species. **Frontiers Bioscience**, v. 12, n. 12, p. 4826-38, 2007.
35. UNAIDS. Estatísticas globais sobre HIV 2017, 2018.
36. PEDERSEN, Bente K; TOFT, Anders D. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. **British Journal of Sports Medicine**, v. 34, n. 4, p. 246-251, 2000.

37. PEAKE, Jonathan et al. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. **Exercise Immunology Review**, v. 21, p. 8-25, 2015.
38. PICHARD, Claude et al. A randomized double-blind controlled study of 6 months of oral nutritional supplementation with arginine and Ω -3 fatty acids in HIV-infected patients. **Aids**, v. 12, n. 1, p. 53-63, 1998.
39. POTON, Roberto; POLITO, Marcos; FARINATTI, Paulo. Effects of resistance training in HIV-infected patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Sports Sciences**, v. 35, n. 24, p. 2380-2389, 2017.
40. RASPE, Christoph et al. Glutamine and alanine-induced differential expression of intracellular IL-6, IL-8, and TNF- α in LPS-stimulated monocytes in human whole-blood. **Cytokine**, v. 62, n. 1, p. 52-57, 2013.
41. NAYYAR Abhishek S. et al. CD4 cell counts and oral manifestations in HIV infected and AIDS patients. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP**, v. 22, n. 2, p. 282, 2018.
42. SEKHAR, Rajagopal V; LIU, Chun W; RICE, Stephanie. Increasing glutathione concentrations with cysteine and glycine supplementation lowers inflammation in HIV patients. **Aids**, v. 29, n. 14, p. 1899-1900, 2015.
43. SHAH, Ankit et al. Neurotoxicity in the post-HAART era: caution for the antiretroviral therapeutics. **Neurotoxicity Research**, v. 30, n. 4, p. 677-697, 2016.
44. SHARMA, Bechan. Oxidative stress in HIV patients receiving antiretroviral therapy. **Current HIV Research**, v. 12, n. 1, p. 13-21, 2014.
45. SÖDERGREN, Eva 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.
46. SOUZA, Dayane C. et al. The Effect of a Short Period of Supplementation with Glutamine Dipeptide on the Cognitive Responses after a Resistance Training Session of Women with HIV/AIDS: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Study. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.
47. SUNDARAM, Muthu et al. Changes in antioxidant profile among HIV-infected individuals on generic highly active antiretroviral therapy in southern India. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 6, p. e61-e66, 2008.

48. VANCAMPFORT, Davy et al. Dropout from physical activity interventions in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. **AIDS Care**, v. 29, n. 5, p. 636-643, 2017.
49. WISCHMEYER, Paul E. et al. Glutamine attenuates tumor necrosis factor- α release and enhances heat shock protein 72 in human peripheral blood mononuclear cells. **Nutrition**, v. 19, n. 1, p. 1-6, 2003.
50. WITKO-SARSAT, Véronique et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. **Kidney International**, v. 49, n. 5, p. 1304-1313, 1996.

5. REFERÊNCIAS

1. ABBAS, Abul; LICTMAN, Andrew; PILLAI, Shiv. *Imunologia Básica—Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico*. 4ª edição. **Ed Elsevier**, p. 225-240, 2013.
2. ABREU, Phablo; LEAL-CARDOSO, José H; CECCATTO, Vânia M. Adaptação do músculo esquelético ao exercício físico: considerações moleculares e energéticas. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 23, n. 1, p. 60-65, 2017.
3. ADIBI, Siamak A. The oligopeptide transporter (Pept-1) in human intestine: biology and function. **Gastroenterology**, v. 113, n. 1, p. 332-340, 1997.
4. AIDS INFO. U. S. Department of Health and Human Services. HIV Overview, 2019.
5. AMORES-SÁNCHEZ, María I; MEDINA, Miguel Á. Glutamine, as a precursor of glutathione, and oxidative stress. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 67, n. 2, p. 100-105, 1999.
6. AUKRUST, Pål et al. Disturbed glutathione metabolism and decreased antioxidant levels in human immunodeficiency virus-infected patients during highly active antiretroviral therapy—potential immunomodulatory effects of antioxidants. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 188, n. 2, p. 232-238, 2003.
7. BATATINHA, Helena AP. et al. Nutrients, immune system, and exercise: Where will it take us?. **Nutrition**, v. 61, p. 151-156, 2019.
8. BESSA, Artur L. et al. Exercise intensity and recovery: biomarkers of injury, inflammation, and oxidative stress. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 30, n. 2, p. 311-319, 2016.
9. DE ARCOS-JIMÉNEZ, Judith C. et al. Controladores de elite: grupo clave en la lucha contra el VIH. **Revista Médica MD**, v. 9, n. 4, p. 352-355, 2018
10. DE SOUSA, Caio V. et al. The antioxidant effect of exercise: a systematic review and meta-analysis. **Sports Medicine**, v. 47, n. 2, p. 277-293, 2017.
11. BARBIERI, Elena; SESTILI, Piero. Reactive oxygen species in skeletal muscle signaling. **Journal of Signal Transduction**, v. 2012, 2012.
12. BLOOMER, Richard. Effect of exercise on oxidative stress biomarkers. **Advances in Clinical Chemistry**, v. 46, p. 1-50, 2008.

13. BORGES-SANTOS, Maria D. et al. Plasma glutathione of HIV+ patients responded positively and differently to dietary supplementation with cysteine or glutamine. **Nutrition**, v. 28, n. 7-8, p. 753-756, 2012.
14. CARDOSO, Andreia M. et al. Acute effects of resistance exercise and intermittent intense aerobic exercise on blood cell count and oxidative stress in trained middle-aged women. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, n. 12, p. 1172-1182, 2012.
15. CHATZINIKOLAOU, Athanasios et al. Time course of changes in performance and inflammatory responses after acute plyometric exercise. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 24, n. 5, p. 1389-1398, 2010.
16. CHOMONT, Nicolas et al. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. **Nature Medicine**, v. 15, n. 8, p. 893, 2009.
17. CIHLAR, Tomas; FORDYCE, Marshall. Current status and prospects of HIV treatment. **Current Opinion in Virology**, v. 18, p. 50-56, 2016.
18. COSTA, Carolina M; DOS SANTOS, Rita CC; LIMA, Emerson 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.
19. CRUZAT, Vinicius F. et al. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 5, p. 336-42, 2007.
20. CRUZAT, Vinicius F; PETRY, Éder R; TIRAPEGUI, Júlio. Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. **Revista Brasileira de medicina do Esporte**, v. 15, n. 5, p. 392-397, 2009.
21. CRUZAT, Vinicius F. et al. Glutamine: Metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1564, 2018
22. CURI, Rui et al. Molecular mechanisms of glutamine action. **Journal of Cellular Physiology**, v. 204, n. 2, p. 392-401, 2005.
23. DE BRITO-NETO, José G. et al. Strength training improves body composition, muscle strength and increases CD4+ T lymphocyte levels in people living with HIV/AIDS. **Infectious Disease Reports**, v. 11, n. 1, 2019.
24. DEEKS, Steven G; TRACY, Russell; DOUEK, Daniel C. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. **Immunity**, v. 39, n. 4, p. 633-645, 2013.

25. DELMAS-BEAUVIEUX, Marie C. et al. The enzymatic antioxidant system in blood and glutathione status in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: effects of supplementation with selenium or beta-carotene. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, n. 1, p. 101-107, 1996.
26. DEMINICE, Rafael et al. Blood and salivary oxidative stress biomarkers following an acute session of resistance exercise in humans. **International Journal of Sports Medicine**, v. 31, n. 09, p. 599-603, 2010.
27. DERESZ, Luís F. et al. Oxidative stress and physical exercise in HIV positive individuals. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 4, p. 275-279, 2007.
28. DERESZ, Luís F. 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.
29. DERESZ, Luís F. et al. Exercise training reduces oxidative stress in people living with HIV/AIDS: a pilot study. **HIV Clinical Trials**, v. 19, n. 4, p. 152-157, 2018.
30. DIABA-NUHOHO, Patrick et al. Impact of exercise intensity on oxidative stress and selected metabolic markers in young adults in Ghana. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 1, p. 634, 2018.
31. DUDGEON, Wesley D. et al. Moderate-intensity exercise improves body composition and improves physiological markers of stress in HIV-infected men. **Isrn Aids**, 2012.
32. DOITSH, Gilad; GREENE, Warner C. Dissecting how CD4 T cells are lost during HIV infection. **Cell Host & Microbe**, v. 19, n. 3, p. 280-291, 2016.
33. DOMINGUES, Wagner JR. et al. Blood pressure responses after resistance exercise session in women living with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 14, n. 4, p. 688, 2018.
34. DYSANGCO, Andrew et al. HIV infection, antiretroviral therapy, and measures of endothelial function, inflammation, metabolism, and oxidative stress. **PloS One**, v. 12, n. 8, p. e0183511, 2017.
35. ECHEVERRÍA, Patricia et al. High prevalence of sarcopenia in HIV-infected individuals. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.
36. FINAUD, Julien; LAC, Gérard; FILAIRE; Edith. Oxidative stress: Relationship with exercise and training. **Sports Medicine**, v. 36, n. 4, p. 327-358, 2006.

37. FISHER-WELLMAN, Kelsey; BLOOMER, Richard J. Acute exercise and oxidative stress: a 30-year history. **Dynamic Medicine**, v. 8, n. 1, p. 1, 2009.
38. FLECK, Steven J; KRAEMER, William J. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. Artmed Editora, 2017.
39. FLETCHER, Courtney V. et al. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 6, p. 2307-2312, 2014.
40. FORTUNATO, Ayla K. et al. Strength Training Session Induces Important Changes on Physiological, Immunological, and Inflammatory Biomarkers. **Journal of Immunology Research**, v. 2018, 2018.
41. FRAGALA, Maren S. et al. Neuroendocrine-immune interactions and responses to exercise. **Sports Medicine**, v. 41, n. 8, p. 621-639, 2011.
42. FUKUI, Stephanie M; PIGGOTT, Damani A; ERLANDSON, Kristine M. Inflammation strikes again: frailty and HIV. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 15, n. 1, p. 20-29, 2018.
43. GALLITANO, Stephanie M. et al. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 74, n. 5, p. 974-980, 2016.
44. GARCIA, Alesandro 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.
45. GLEESON, Michael. Dosing and efficacy of glutamine supplementation in human exercise and sport training. **The Journal of Nutrition**, v. 138, n. 10, p. 2045S-2049S, 2008.
46. GLEESON, Michael et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 9, p. 607, 2011.
47. GRACE, Jeanne M; SEMPLE, Stuart J; COMBRINK, Susan. 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.
48. HALLIWELL, Barry. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases. **Drugs & Aging**, v. 18, n. 9, p. 685-716, 2001.

49. HERBEIN, Georges. TNF and HIV-1 Nef: An Intimate Interplay. **EBioMedicine**, v. 13, p. 25-26, 2016.
50. HILEMAN, Corri Lynn O; FUNDERBURG, Nicholas T. Inflammation, immune activation, and antiretroviral therapy in HIV. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 14, n. 3, p. 93-100, 2017.
51. HOFFMAN-GOETZ, Laurie; PEDERSEN, Bente K. Exercise and the immune system: a model of the stress response? **Immunology Today**, v. 15, n. 8, p. 382-387, 1994.
52. IKEKPEAZU, Joy E. et al. Mitochondrial and oxidative impacts of short and long-term administration of HAART on HIV patients. **Current Clinical Pharmacology**, 2019.
53. IVANOV, Alexander V. et al. Oxidative stress during HIV infection: mechanisms and consequences. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016.
54. IZQUIERDO, Mikel et al. Cytokine and hormone responses to resistance training. **European Journal of Applied Physiology**, v. 107, n. 4, p. 397, 2009.
55. JI, Li L; GOMEZ-CABRERA, Maria C; VINA, Jose. Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1067, n. 1, p. 425-435, 2006.
56. JOHNSON, Marc O. et al. Nutrients and the microenvironment to feed a T cell army. **Seminars in Immunology**, v. 28, n. 5, p. 505-513, 2016.
57. KAUR, Amitinder; ROSENZWEIG, Michael; PAUL JOHNSON, R. Immunological memory and acquired immunodeficiency syndrome pathogenesis. **Biological Sciences**, v. 355, n. 1395, p. 381-390, 2000.
58. KIM, Hyeyoung. Glutamine as an immunonutrient. **Yonsei Medical Journal**, v. 52, n. 6, p. 892-897, 2011.
59. KRUIZE, Zita; KOOTSTRA, Neeltje A. The role of macrophages in HIV-1 persistence and pathogenesis. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 2019.
60. KWAME, Osei W. et al. Levels of pro-inflammatory biomarkers among HIV patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART naive patients. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 2, p. 17-23, 2018.

61. LAGALLY, Kristen M; ROBERTSON, Robert J. Construct validity of the OMNI resistance exercise scale. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 20, n. 2, p. 252, 2006.
62. LAGATHU, Claire et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 18, n. 9, p. 829-840, 2019.
63. LEE, Elaine C. et al. Biomarkers in sports and exercise: tracking health, performance, and recovery in athletes. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 31, n. 10, p. 2920, 2017.
64. LEONE, Juliana R; MAURÍCIO, Daniela B; CAPOROSSO, Cervantes. A influência da glutamina como imunofarmaconutriente para controle de alterações metabólicas em pacientes com HIV/AIDS. **COORTE-Revista Científica do Hospital Santa Rosa**, n. 03, 2016.
65. LINDEGAARD, Birgitte et al. The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 10, p. 3860-3869, 2008.
66. LOUIS, Emily et al. Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 103, n. 5, p. 1744-1751, 2007.
67. LU, Da-Yong et al. HAART in HIV/AIDS Treatments: Future Trends. **Infectious Disorders-Drug Targets**, v. 18, n. 1, p. 15-22, 2018.
68. LIU, Dongmei et al. Immune adaptation to chronic intense exercise training: new microarray evidence. **BMC Genomics**, v. 18, n. 1, p. 29, 2017.
69. MANDAS, Antonella et al. Oxidative imbalance in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy. **BioMed Research International**, v. 2009, 2009.
70. MANOLE, Emilia et al. Myokines as Possible Therapeutic Targets in Cancer Cachexia. **Journal of Immunology Research**, v. 2018, 2018.
71. MARKOVITCH, Daniella; TYRRELL, Rex M; THOMPSON, Dylan. Acute moderate-intensity exercise in middle-aged men has neither an anti-nor proinflammatory effect. **Journal of Applied Physiology**, v. 105, n. 1, p. 260-265, 2008.

72. MASÍÁ, Mar et al. Oxidative stress predicts all-cause mortality in HIV-infected patients. **PloS One**, v. 11, n. 4, p. e0153456, 2016.
73. MATHUR, Neha; PEDERSEN, Bente K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediators of Inflammation**, v. 2008, 2008.
74. MESQUITA JÚNIOR, Danilo et al. Sistema imunitário-parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2010.
75. MICHAILIDIS, Yiannis et al. Sampling time is crucial for measurement of aerobic exercise-induced oxidative stress. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 7, p. 1107-1113, 2007.
76. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim epidemiológico - AIDS e IST. Brasília: Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais; v. 49, n 53, 2018.
77. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim epidemiológico – HIV e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI. Número especial, 2019.
78. MUSISI, Emmanuel et al. Effect of anti-retroviral therapy on oxidative stress in hospitalized HIV-infected adults with and without TB. **African Health Sciences**, v. 18, n. 3, p. 512-522, 2018.
79. NEWSHOLME, Philip et al. The importance of fuel metabolism to macrophage function. **Cell Biochemistry and Function**, v. 14, n. 1, p. 1-10, 1996.
80. NEWSHOLME, Philip et al. Glutamine and glutamate—their central role in cell metabolism and function. **Cell Biochemistry and Function**, v. 21, n. 1, p. 1-9, 2003.
81. NIESS, Andreas M; SIMON, Perikles. Response and adaptation of skeletal muscle to exercise—the role of reactive oxygen species. **Frontiers Bioscience**, v. 12, n. 12, p. 4826-38, 2007.
82. PAU, Alice K; GEORGE, Jomy M. Antiretroviral therapy: current drugs. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 3, p. 371-402, 2014.
83. PEAKE, Jonathan et al. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. **Exercise Immunology Review**, v. 21, p. 8-25, 2015.

84. PEDERSEN, Bente K; HOFFMAN-GOETZ, Laurie. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. **Physiological Reviews**, v. 80, n. 3, p. 1055-1081, 2000.
85. PEDERSEN, Bente K; ROHDE, Thomas; OSTROWSKI, Kenneth. Recovery of the immune system after exercise. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 162, n. 3, p. 325-332, 1998.
86. PEDERSEN, Bente K; SALTIN, Bengte. Exercise as medicine—evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 25, p. 1-72, 2015
87. PEDERSEN, Bente K; TOFT, Anders D. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. **British Journal of Sports Medicine**, v. 34, n. 4, p. 246-251, 2000.
88. PEDRO, Rafael E. et al. Exercise improves cytokine profile in HIV-infected people: A randomized clinical trial. **Cytokine**, v. 99, p. 18-23, 2017.
89. PETERSEN, Anne MW; PEDERSEN, Bente K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 4, p. 1154-1162, 2005.
90. PICHARD, Claude et al. A randomized double-blind controlled study of 6 months of oral nutritional supplementation with arginine and Ω -3 fatty acids in HIV-infected patients. **Aids**, v. 12, n. 1, p. 53-63, 1998.
91. POTON, Roberto; POLITO, Marcos; FARINATTI, Paulo. Effects of resistance training in HIV-infected patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Sports Sciences**, v. 35, n. 24, p. 2380-2389, 2017.
92. POWERS, Scott K; RADAK, Zsolt; JI, Li Li. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. **The Journal of Physiology**, v. 594, n. 18, p. 5081-5092, 2016.
93. RASPÉ, Christoph et al. Glutamine and alanine-induced differential expression of intracellular IL-6, IL-8, and TNF- α in LPS-stimulated monocytes in human whole-blood. **Cytokine**, v. 62, n. 1, p. 52-57, 2013.
94. NAYYAR, Abhishek S. et al. CD4 cell counts and oral manifestations in HIV infected and AIDS patients. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP**, v. 22, n. 2, p. 282, 2018.
95. ROGERO, Marcelo M. et al. Plasma and tissue glutamine response to acute and chronic supplementation with L-glutamine and L-alanyl-L-glutamine in rats. **Nutrition Research**, v. 24, n. 4, p. 261-270, 2004.

96. RÖNSHOLT, Frederikke F. et al. Persistent inflammation and endothelial activation in HIV-1 infected patients after 12 years of antiretroviral therapy. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e65182, 2013.
97. SADIQ, Usama; GUZMAN, Nilmarie. HIV, Prevention Of Opportunistic Infections. **StatPearls**. 2018.
98. SEKHAR, Rajagopal V; LIU, Chun W; RICE, Stephanie. Increasing glutathione concentrations with cysteine and glycine supplementation lowers inflammation in HIV patients. **Aids**, v. 29, n. 14, p. 1899-1900, 2015.
99. SHAH, Ankit et al. Neurotoxicity in the post-HAART era: caution for the antiretroviral therapeutics. **Neurotoxicity Research**, v. 30, n. 4, p. 677-697, 2016.
100. SHARMA, Bechan. Oxidative stress in HIV patients receiving antiretroviral therapy. **Current HIV Research**, v. 12, n. 1, p. 13-21, 2014.
101. SIKALIDIS, Angelos K. Amino acids and immune response: a role for cysteine, glutamine, phenylalanine, tryptophan and arginine in T-cell function and cancer? **Pathology & Oncology Research**, v. 21, n. 1, p. 9-17, 2015.
102. SÖDERGREN, Eva 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.
103. SOUZA, Dayane C. et al. The Effect of a Short Period of Supplementation with Glutamine Dipeptide on the Cognitive Responses after a Resistance Training Session of Women with HIV/AIDS: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Study. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.
104. SUNDARAM, Muthu et al. Changes in antioxidant profile among HIV-infected individuals on generic highly active antiretroviral therapy in southern India. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 6, p. e61-e66, 2008.
105. THIRUPATHI, Anand; PINHO, Ricardo A. Effects of reactive oxygen species and interplay of antioxidants during physical exercise in skeletal muscles. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 74, p. 359-367, 2018.
106. THOMAS, Archana et al. Loss of pre-existing immunological memory among HIV infected women despite immune reconstitution with Antiretroviral Therapy. **The Journal of Infectious Diseases**, 2019.

107. TILTON, John C. et al. Diminished production of monocyte proinflammatory cytokines during human immunodeficiency virus viremia is mediated by type I interferons. **Journal of Virology**, v. 80, n. 23, p. 11486-11497, 2006.
108. UNAIDS. Estatísticas globais sobre HIV 2017, 2018.
109. VANCAMPFORT, Davy et al. Dropout from physical activity interventions in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. **AIDS Care**, v. 29, n. 5, p. 636-643, 2017.
110. VINCENT, Heather K. et al. Acute effects of enhanced eccentric and concentric resistance exercise on metabolism and inflammation. **Journal of Novel Physiotherapies**, v. 4, n. 2, 2014.
111. WANG, Cuiying; BAI, Li. Sarcopenia in the elderly: basic and clinical issues. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 12, n. 3, p. 388-396, 2012.
112. WERSOM, Elaine SS. et al. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. **Brasília: Ministério da Saúde**, 2013.
113. WILLIAMS, Aurelia A; SITOLE, Lungile J; MEYER, Debra. HIV/HAART-associated oxidative stress is detectable by metabolomics. **Molecular BioSystems**, v. 13, n. 11, p. 2202-2217, 2017.
114. WISCHMEYER, Paul E. et al. Glutamine attenuates tumor necrosis factor- α release and enhances heat shock protein 72 in human peripheral blood mononuclear cells. **Nutrition**, v. 19, n. 1, p. 1-6, 2003.
115. WITKO-SARSAT, Véronique et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. **Kidney International**, v. 49, n. 5, p. 1304-1313, 1996.
116. WRAY, Curtis J; MAMMEN, Joshua MV; HASSELGREN, Per-Olof. Catabolic response to stress and potential benefits of nutrition support. **Nutrition**, v. 18, n. 11-12, p. 971-977, 2002
117. ZANETTI, Hugo R. et al. Non-linear resistance training reduces inflammatory biomarkers in persons living with HIV: a randomized controlled trial. **European Journal of Sport Science**, v. 16, n. 8, p. 1232-1239, 2016.

ANEXO 1



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito do exercício físico em pessoas com necessidades especiais

Pesquisador: Ademar Avelar de Almeida Júnior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 73960117.2.0000.0104

Instituição Proponente: CCS - Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.282.363

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa proposto por pesquisador vinculado à Universidade Estadual de Maringá.

Objetivo da Pesquisa:

Apresenta como objetivo primário o de analisar o efeito de 12 semanas de um programa de treinamento com pesos sobre a resposta imunológica e cognitiva de pessoas com HIV/AIDS.

Tem como objetivo secundário o de analisar o impacto de 12 semanas de treinamento sobre indicadores de aptidão física relacionada à saúde de pessoas vivendo com HIV/AIDS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Registra que apesar de considerados mínimos, possíveis riscos poderão acontecer como: desconfortos na coleta sanguínea, cansaço durante os testes e treinamentos físicos, além de dores musculares posteriores as sessões de exercício. Adicionalmente os pacientes poderão sentir incômodo ao responder os questionários. Procedimentos específicos serão adotados na tentativa de amenizar estes possíveis riscos, como escolha de um profissional amplamente experiente para a coleta de sangue, realização de um protocolo de familiarização (menor intensidade) aos exercícios e caso necessário, será realizado um intervalo durante o preenchimento dos questionários.

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG, sala 4

Bairro: Jardim Universitário

CEP: 87.020-900

UF: PR

Município: MARINGÁ

Telefone: (44)3011-4597

Fax: (44)3011-4444

E-mail: copep@uem.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



Continuação do Parecer: 2.282.363

estar com quadro clínico estabilizado e com quantificação de carga viral do HIV estável nos seis últimos meses; ter mais de 18 anos; 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 impossibilitem a prática de exercício físico; não estar gestante; e aceitar participar voluntariamente da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informa na Brochura do Projeto que os pacientes serão os liberados clinicamente com base no histórico individual do paciente, nos exames laboratoriais e nos progressos do quadro clínico. Esse procedimento será realizado pelo médico infectologista da equipe do Centro de Triagem e Aconselhamento (CTA) da Secretaria de Saúde do município de Maringá-PR.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta TCLE; Projeto Básico; Brochura do Projeto; Orçamento detalhado dos gastos; declaração de participação do Prof. Dennis Armando Betolini, representante do Laboratório de Virologia, para coletar e armazenar as amostras, bem como do Prof. Dr. Jairo Augusto Berti, representante do LABIFISI para armazenar e dosar as amostras; folha de rosto datada de 01/08/2017, carimbada e datada pelo Prof. Dr. Claudio Klavchychyn, além de declaração deste último autorizando a pesquisa e coleta de dados; apresenta roteiro de MINI EXAME DO ESTADO MENTAL e a Escala de demência de HIV internacional (IHDS) a ser aplicada nos participantes. Apresenta um orçamento de R\$ 17.889,86 (dezessete mil, oitocentos e oitenta e nove reais e oitenta centavos) assumidos pelo pesquisador. Apresenta no cronograma o período para realização do estudo piloto a partir de 01/09/2017. Utilizará o prontuário dos pacientes será analisado a fim de obter maiores informações quanto ao tempo de infecção, tempo de tratamento e uso de medicamentos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá é de parecer favorável à aprovação do protocolo de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Face ao exposto e considerando a normativa ética vigente, este Comitê se manifesta pela aprovação do protocolo de pesquisa em tela.

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG, sala 4
Bairro: Jardim Universitário **CEP:** 87.020-900
UF: PR **Município:** MARINGÁ
Telefone: (44)3011-4597 **Fax:** (44)3011-4444 **E-mail:** copep@uem.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



Continuação do Parecer: 2.282.363

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_970136.pdf	14/08/2017 15:16:54		Aceito
Outros	EID_HIV.pdf	14/08/2017 15:16:12	Ademar Avelar de Almeida Júnior	Aceito
Outros	MEEM.pdf	14/08/2017 15:15:47	Ademar Avelar de Almeida Júnior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_LABIFISE.pdf	14/08/2017 15:15:21	Ademar Avelar de Almeida Júnior	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	02/08/2017 17:12:36	Dayane Cristina de Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	02/08/2017 09:23:41	Dayane Cristina de Souza	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	02/08/2017 09:17:45	Dayane Cristina de Souza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	VIROLOGIA.pdf	02/08/2017 09:16:59	Dayane Cristina de Souza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	02/08/2017 09:15:20	Dayane Cristina de Souza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DEF.pdf	02/08/2017 09:13:54	Dayane Cristina de Souza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	SMS.pdf	02/08/2017 09:13:17	Dayane Cristina de Souza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CEAF.pdf	02/08/2017 09:13:01	Dayane Cristina de Souza	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	01/08/2017 19:39:23	Dayane Cristina de Souza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG, sala 4

Bairro: Jardim Universitário

CEP: 87.020-900

UF: PR

Município: MARINGÁ

Telefone: (44)3011-4597

Fax: (44)3011-4444

E-mail: copep@uem.br



Continuação do Parecer: 2.282.363

MARINGÁ, 18 de Setembro de 2017

Assinado por:
Ricardo Cesar Gardiolo
(Coordenador)

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG, sala 4
Bairro: Jardim Universitário **CEP:** 87.020-900
UF: PR **Município:** MARINGÁ
Telefone: (44)3011-4597 **Fax:** (44)3011-4444 **E-mail:** copep@uem.br

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidá-lo a participar da pesquisa intitulada **“Impacto do exercício físico associado a suplementação de glutamina nos indicadores de saúde de pessoas vivendo com HIV/AIDS”**, que faz parte do curso de **Educação Física** e é orientada pelo **professor Dr. Ademar Avelar de Almeida Júnior** da **Universidade Estadual de Maringá (UEM)**. O objetivo da pesquisa é: Avaliar o impacto da utilização de glutamina nas respostas agudas a uma sessão de exercícios com pesos, em pessoas vivendo com HIV/AIDS. Para isto a sua participação é muito importante, e ela se dará da seguinte forma. O protocolo experimental terá uma duração de 21 dias e será dividido em quatro etapas. A primeira etapa (E1) será utilizada para familiarização dos participantes ao protocolo de treinamento, bem como para definição das cargas utilizadas durante as sessões experimentais e terá uma duração de cinco dias. A segunda e a quarta (E2 e E4) etapas serão idênticas e, terão cada uma dois dias de duração, sendo que no primeiro dia os participantes serão submetidos aos protocolos de avaliação e a sessão de exercício físico. As avaliações serão realizadas imediatamente antes (Pré), imediatamente após (Pós) e 24 horas após (24h) a respectiva sessão de exercício físico. A etapa três (E3) terá 12 dias de duração, sendo que os cinco primeiros dias serão destinados à recuperação, visando à normalização dos parâmetros metabólicos. Durante os sete últimos dias, os indivíduos farão uso das substâncias conforme divisão dos grupos (Glutamina, Glutamina dipeptídeo e/ou Maltodextrina). Coletas de sangue, medidas de parâmetros cardiovasculares (pressão arterial e frequência cardíaca) e aspectos neuropsicológicos serão realizados nos momentos Pré, Pós e 24h as etapas E2 e E4. **Todas as etapas serão acompanhadas por profissionais e alunos de educação física e da nutrição. Lembramos que não será cobrada taxa alguma por estas avaliações. Da mesma forma, não será paga quantia alguma aos participantes. Informamos que poderão ocorrer, apesar de considerados mínimos, possíveis riscos como: desconfortos na coleta sanguínea, cansaço durante os testes físicos e dores musculares posterior a sessão de exercício.**

Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: **recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa, e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade.**

Os benefícios esperados são: **proporcionar informações que possam favorecer a melhoria da saúde e qualidade de vida de pessoas vivendo com HIV/AIDS por meio da prática de exercícios e associação com aspectos nutricionais, além de possibilitar a integração social dos participantes.**

Caso você tenha mais dúvidas ou necessite maiores esclarecimentos, pode nos contatarmos nos endereços abaixo ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da UEM, cujo endereço consta neste documento. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada entregue a você. **Além da assinatura nos campos específicos pelo pesquisador e por você, solicitamos que sejam rubricadas todas as folhas deste documento. Isto deve ser feito por ambos (pelo pesquisador e por você, como sujeito ou responsável pelo sujeito de pesquisa) de tal forma a garantir o acesso ao documento completo.**

Eu,.....(nome por extenso do sujeito de pesquisa) declaro que fui devidamente esclarecido e concordo em participar VOLUNTARIAMENTE da pesquisa coordenada pelo Professor Ademar Avelar de Almeida Júnior.

_____ **Data:.....**
Assinatura ou impressão datiloscópica

Eu, Ademar Avelar de Almeida Júnior, declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto de pesquisa supra-nominado.

_____ **Data:.....**
Assinatura do pesquisador

Qualquer dúvida com relação à pesquisa poderá ser esclarecida com o pesquisador, conforme o endereço abaixo:

Nome: Ademar Avelar de Almeida Júnior;

Endereço: Departamento de Educação Física, Universidade Estadual de Maringá, Bloco M6 - Sala 6. Avenida Colombo, 5790 – Jardim Universitário - Maringá - Paraná – Brasil.
CEP 87020-900.

Fone: +55 44 3011 4315 / +55 44 3011 1345

Fax: +55 44 3011 4470

E-mail: ademaravelar@yahoo.com.br - ademaravelar@uem.br

Qualquer dúvida com relação aos aspectos éticos da pesquisa poderá ser esclarecida com o Comitê Permanente de Ética em Pesquisa (COPEP) envolvendo Seres Humanos da UEM, no endereço abaixo:

COPEP/UEM

Universidade Estadual de Maringá.

Av. Colombo, 5790. Campus Sede da UEM.

Bloco da Biblioteca Central (BCE) da UEM.

CEP 87020-900. Maringá-Pr. Tel: (44) 3261-4444

E-mail: copep@uem.br