

A influência da L-glutamina como imunofarmaconutriente na resposta imunometabólica de pacientes com HIV/AIDS: estudo piloto randomizado

Influence of L-glutamine as an immunofarmaconutrient on the immunometabolic response of patients with HIV/AIDS: a randomized pilot study

Cervantes Caporossi¹
Camila da Silva Martins Ribas²
Diana Borges Dock-Nascimento³
Juliana Ramos Leones Tassinari⁴

Unitermos:

Glutamina. Sistema Imunitário. HIV. Sobreviventes de Longo Prazo ao HIV.

Keywords:

Glutamine. Immune System. HIV. HIV Long-Term Survivors.

Endereço para correspondência:

Cervantes Caporossi
Universidade Federal de Mato Grosso, Departamento de Cirurgia
Av. Fernando Corrêa da Costa, s/n – Coxipó – Cuiabá, MT, Brasil – CEP: 78000-000
E-mail: caporosi@terra.com.br

Submissão

25 de fevereiro de 2019

Aceito para publicação

29 de março de 2019

RESUMO

Introdução: O uso da terapia antirretroviral se faz importante no combate ao vírus HIV/AIDS, porém é insuficiente na correção das inúmeras alterações imunometabólicas sofridas por este paciente. Desta forma, a procura de um fármaco que tenha ação nutricional e estimule a resposta imune deste paciente é importante. A glutamina tem sido referida com estas propriedades. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar a influência da L-glutamina ofertada por via oral, durante 7 dias, para pacientes com HIV/AIDS, em tratamento prolongado com antirretroviral. **Método:** Pacientes HIV/AIDS (n=20), aderidos ao tratamento com antirretroviral por dois anos. Estes foram divididos em dois grupos (n=10): grupo A (L-glutamina - 0,5 mg/kg/dia) e grupo B (maltodextrina - 0,5 mg/kg/dia), durante um período de 7 dias. Em ambos os grupos, foram mensurados no primeiro (T0) e no oitavo dia de tratamento (T8): avaliação nutricional segundo a Avaliação Subjetiva Global (ASG), peso, avaliação metabólica e imunológica. **Resultados:** Os dados demográficos avaliados foram semelhantes entre os dois grupos. Os pacientes foram classificados como bem nutridos (A) segundo a ASG, e com peso médio semelhante em ambos os grupos (p=0,093). A avaliação metabólica demonstrou elevação na dosagem de insulina basal no grupo que recebeu L-glutamina (7,1 ± 2,7 vs. 4,8 ± 2,0; p=0,023). As medidas de CD4+ e de CD8+, em ambos os grupos, não apresentaram diferença estatística. **Conclusão:** Baseados nos resultados, podemos concluir que o uso da L-glutamina favorece a resposta metabólica avaliada pela dosagem da insulina basal.

ABSTRACT

Introduction: The use of antiretroviral therapy becomes important in the HIV/AIDS treatment, but is insufficient in correction of countless immunometabolic changes undergone by this patient. Thus, the search for a drug that has nutritional action and stimulates this patient immune response is important. Glutamine has been reported with these properties. The objective of this study is to evaluate the influence of L-glutamine orally supplied for 7 days for HIV/AIDS patients receiving prolonged antiretroviral treatment. **Methods:** HIV/AIDS patients (n=20), adhered to antiretroviral treatment for two years. These were divided into two groups (n=10): group A (glutamine - 0.5 mg/kg/day) and group B (maltodextrin - 0.5 mg/kg/day) for 7 days period. In both groups were measured in the first (T0) and in the eighth day of treatment (T8): nutritional assessment according to the Subjective Global Assessment (SGA), weight, metabolic and immunological evaluation. **Results:** The demographic data were similar between the two groups. The patients were classified as well-nourished (SGA A) according to the SGA, and average similar weight in both groups (p=0.093). The metabolic evaluation demonstrated an increased basal insulin dose in the group receiving glutamine (7.1 ± 2.7 vs. 4.8 ± 2.0; p=0.023). The measures of CD4+ and CD8+, in both groups, did not present statistical difference. **Conclusion:** Based on these results, we can conclude that the use of glutamine favors metabolic response evaluated by basal insulin measure.

1. Doutorado em Medicina (Cirurgia do aparelho digestivo) pela Universidade de São Paulo; Professor Associado 4 da Universidade Federal de Mato Grosso; Orientador da Pós-graduação Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil.
2. Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Atenção Hospitalar; Enfermeira da Central de Material e Esterilização – CME; Hospital Universitário Júlio Muller, Unidade de Cirurgia, RPA e CME, Cuiabá, MT, Brasil.
3. Doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo; Professora assistente 2 da Universidade Federal de Mato Grosso; Orientadora da Pós-graduação da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil.
4. Mestrado em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil.

INTRODUÇÃO

Após o advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), novos desafios emergiram no campo científico, uma vez que os efeitos colaterais obtidos com o tratamento combinado contínuo podem induzir complicações imunometabólicas graves, tais como resistência à insulina, síndrome metabólica e lipodistrofia, além de doenças cardiovasculares¹. Estes efeitos são observados em drogas combinadas pertencentes a classes de medicamentos antirretrovirais, como inibidores de protease e dos inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos².

A cronicidade gerada pelo uso contínuo da terapia retroviral pode determinar alterações metabólicas adicionais. Assim, torna-se clara a necessidade de tratamento(s) facultativo(s) com o objetivo de atenuar efeitos colaterais desta terapia.

Ensaio sugerem que os pacientes em uso de suplemento nutricional (micronutrientes) apresentam melhores resultados clínicos. Fawzi et al.³ demonstraram que o tratamento com doses diárias de um suplemento de micronutrientes (complexo B, vitaminas C e E) administrado em mulheres infectadas pelo vírus HIV, na Tanzânia, produziu aumento significativo na contagem de células CD4+ e CD8+ quando comparado a placebo.

Elevação de aproximadamente 24% na contagem de células CD4+ foi relatada em outro estudo randomizado com pacientes infectados pelo HIV que ingeriram estavudina e/ou didanosina, administradas em doses diárias dos micronutrientes (N acetilcisteína, betacaroteno, vitaminas A, B1, B2, B6, B12, D e E, cálcio, zinco, magnésio, entre outros), durante 12 semanas⁴.

De acordo com Serrano-Villar et al.⁵, a disbiose intestinal determina uma alteração da flora intestinal que contribui para a disfunção imunológica crônica do paciente portador do vírus HIV. Estudo cego randomizado realizado com 44 indivíduos, incluindo pacientes (n=12) virêmicos sem tratamento, pacientes (n=23) em tratamento antirretroviral e voluntários (n=9) HIV negativo divididos em dois grupos e suplementados com prebióticos (scGOS/lcFOS/glutamina) ou placebo observou resposta positiva em variáveis estudadas ao atenuar a disbiose intestinal do portador de HIV, principalmente nos virêmicos sem tratamento.

Os imunofarmacônucientes (glutamina, arginina, ômega 3, dentre outros) são referidos em estudos como estimulantes das defesas imunológicas, promovendo melhora de sintomas associados à doença e diminuição dos índices de morbidade. A glutamina destaca-se como o aminoácido não essencial mais abundante no sangue, é a fonte primária de energia do enterócito, preserva a mucosa intestinal, além de incrementar a função imunológica^{6,7}.

Durante a infecção inicial causada pelo vírus HIV, a glutamina torna-se complemento essencial para apoiar muitos dos processos metabólicos que são afetados pelo vírus, principalmente no processo de desintoxicação hepática, que utiliza glutatona hepática para metabolizar os subprodutos de drogas administradas⁸.

Para comparar a terapia nutricional de cisteína ou glutamina em pacientes com HIV+ tratados há, no mínimo, um ano com antirretroviral, estudo demonstrou que a suplementação com cisteína respondeu com níveis aumentados de aminoácidos contendo enxofre e glutatona total, enquanto os suplementados com glutamina demonstraram resposta em relação aos níveis de glutatona, glutamina e glicina semelhante ao do grupo não portador de HIV (controle)⁹.

Shabert et al.⁸ demonstraram que linfócitos e macrófagos (*in vitro*) são dependentes da utilização de glutamina como a sua fonte primária de energia. Em situações associadas ao aumento do consumo de glutamina, ou seja, perda de peso, infecções e inflamações, as concentrações plasmáticas de glutamina são baixas, e a função imunológica é, muitas vezes, deprimida. O fornecimento de glutamina exógena nestas situações tem sido sugerido para restaurar os níveis de glutatona no plasma e melhorar a função imunológica.

Savy¹⁰ relata que a suplementação com glutamina oferece potencial para limitar a perda de massa muscular esquelética, reduzir a diarreia e a má absorção, diminuir a incidência de infecções oportunistas dos pacientes com HIV/AIDS e, principalmente, melhorar a defesa imune do hospedeiro.

O vírus HIV é dependente de células hospedeiras que fornecem os recursos metabólicos essenciais para a sua replicação, com destaque para as células T CD4+. Estudo demonstrou que há um aumento significativo da concentração de glutamina no grupo de células infectadas quando comparado com as não infectadas. Relataram, também, aumento da secreção de ácido glutâmico e secreção de enzimas que atuam na resposta à infecção pelo vírus HIV-1. Como conclusão, questionam se as alterações metabólicas da glutamina referidas no estudo podem representar um suporte ao ciclo viral ou representar um componente de resposta celular à infecção. Sugerem que este dilema fisiopatológico seja tema central de estudos futuros¹¹.

Deste modo, o objetivo deste estudo foi avaliar a influência do imunofarmacônuciente glutamina no metabolismo e no sistema imunológico de pacientes que vivem com o vírus HIV/AIDS.

MÉTODOS

Estudo prospectivo, ensaio clínico randomizado, realizado em pacientes portadores de HIV/AIDS e em acompanhamento ambulatorial em uma unidade especializada no município de Cuiabá-MT. O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Júlio Muller (HUJM), de acordo com as diretrizes estabelecidas pela resolução 196/96 do Ministério da Saúde (Plataforma Brasil, CAAE: 04788312.0.0000.5541, processo número: 194.303).

Foram incluídos no estudo paciente adultos considerados aderidos ao tratamento, de ambos os sexos, entre 18 e 50 anos, com sorologia positiva para HIV/AIDS, cadastrados na referida unidade, em tratamento/acompanhamento regular e em uso de antirretroviral (zidovudina/lamivudina e lopinavir/ritonavir) há pelo menos dois anos, com Avaliação Subjetiva Global = A (bem nutrido), que aceitaram participar da pesquisa com assinatura prévia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram eleitos 120 pacientes, e selecionados 40, que foram randomizados em dois grupos: grupo A/L-glutamina (n=18) e grupo B/maltodextrina (n=22).

Os critérios de exclusão foram: pacientes que iniciaram o tratamento há menos de 2 anos; com comorbidades; com histórico de operações do trato gastrointestinal; que utilizavam fármacos que induziam a alterações metabólicas, além de drogaditas e etilistas. Foram excluídos, ainda, pacientes clinicamente graves ou instáveis, além das grávidas ou lactentes; portadores de algum transtorno mental; que utilizavam glutamina ou outro suplemento; pacientes com Avaliação Subjetiva Global B ou C (moderadamente desnutrido ou gravemente desnutrido) e pacientes que não aceitaram participar do estudo ou não assinaram o termo de consentimento.

Os pacientes pertencentes ao grupo A receberam L-glutamina (0,5 mg/kg/dia - dose máxima 30 g) e os do grupo B, maltodextrina 12% (0,5 mg/kg/dia - dose máxima de 30 g). Ambos produtos eram acondicionados em sachês, não apresentavam sabor e foram ofertados durante 7 dias aos participantes do estudo.

A avaliação laboratorial foi realizada no primeiro e no oitavo dia do estudo e compreendeu as seguintes dosagens bioquímicas:

- avaliação imunológica pela dosagem de CD4 e CD8 e;
- avaliação metabólica por meio das seguintes dosagens: hemograma completo, lipidograma completo, glicemia e insulina basal, provas de função hepática (transaminases, proteína total e fração, bilirrubina total e fração) proteína C reativa, glutatona peroxidase e interleucina 10.

AL-glutamina e a maltodextrina 12% foram preparadas em uma farmácia de manipulação, e os kits eram

individualizados, pois dependiam do peso de cada paciente participante do estudo no dia considerado como primeiro do estudo (T0). Todos os pacientes foram orientados a diluir tanto a L-glutamina quanto a maltodextrina em água e fazer uso uma vez ao dia.

Foi realizado contato telefônico com os pacientes participantes do estudo para uma memorização quanto aos horários de uso e questionamentos sobre possíveis relatos de intolerância e/ou efeitos colaterais.

Ao oitavo dia (T8), os pacientes retornavam para nova avaliação de peso e coleta de exames laboratoriais.

Para a análise estatística, utilizamos o teste de Levene, para verificar a homogeneidade da amostra. Para assegurar a normalidade dos dados realizamos o teste de Kolmogorov Smirnov. Como todas as variáveis foram consideradas homogêneas e houve normalidade de distribuição nos testes acima descritos ($p > 0,05$), utilizamos o teste T de Student pareado para comparação dos dois grupos. Os dados foram apresentados como média e desvio padrão.

RESULTADOS

No período entre julho e dezembro de 2014, 120 pacientes foram considerados elegíveis para participação no estudo, porém, após seleção sob os critérios de inclusão, exclusão e ASG (com classificação B ou C), foram randomizados 40 pacientes de ambos os sexos, com idades entre 20 e 49 anos, todos em acompanhamento clínico ambulatorial em uma unidade especializada no município de Cuiabá-MT.

A seguir, a distribuição dos casos de acordo com o fluxo de randomização pode ser observada na Figura 1.

Observa-se, na Tabela 1, que os grupos eram semelhantes em relação às variáveis elencadas.

As variáveis bioquímicas referente à resposta metabólica dos pacientes com HIV/AIDS são apresentadas nas Tabelas 2 e 3. Para as medidas de glicemia jejum, ureia, creatinina, enzimas hepáticas, amilase, lipase, albumina, alfafetoproteína, os resultados, em ambos os grupos, não apresentaram significância estatística.

No entanto, foi observada diferença estatística significativa na dosagem de insulina basal no grupo A/L-glutamina entre o primeiro e oitavo dia de suplementação ($p = 0,023$), dado não identificado no grupo B/maltodextrina.

A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos após avaliação dos resultados de exame de colesterol total e suas frações, que foram semelhantes em ambos os grupos.

As variáveis de resposta imunológica pela dosagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ estão presentes na Tabela 4 e, em ambos os grupos, não apresentaram significância estatística.

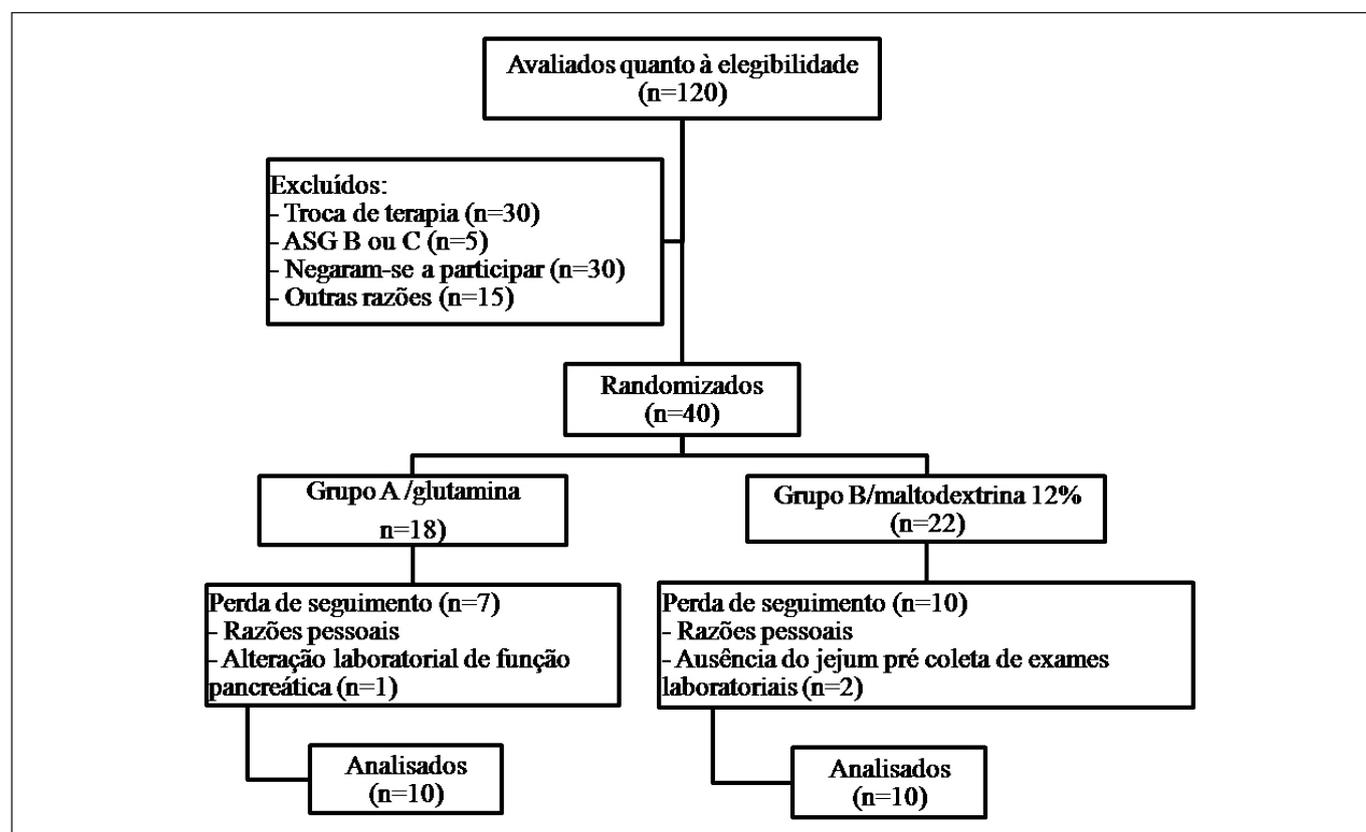


Figura 1 - Fluxograma de randomização.

Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes estudados

Variáveis	Grupo A L-glutamina	Grupo B Maltodextrina	p-valor
Sexo n (%)			
Feminino	4 (40,0)	4 (40,0)	
Masculino	6 (60,0)	6 (60,0)	1,000
Idade (anos)			
(Média ±DP)	36 (6,0)	36 (4,7)	0,827
Tempo de uso de antirretroviral (anos)			
(Média ±DP)	6 (2,1)	6 (1,8)	0,792
Peso (kg)			
(Média ±DP)	71,7 (8,7)	71,1 (8,8)	0,093

DP= desvio padrão

DISCUSSÃO

A análise global dos dados demonstra que, tanto o grupo A quanto o grupo B, foram compostos por indivíduos adultos jovens do sexo feminino e masculino, com idade média de 36 anos de idade, peso corporal semelhante e com tempo médio de uso de antirretroviral de 6 anos, em ambos os grupos, não sendo observada diferença estatística significativa.

A amostra foi de 10 pacientes em cada grupo e o tempo de suplementação com L-glutamina estabelecido para a realização desta pesquisa foi de 7 dias.

As dosagens bioquímicas imunometabólicas, bem como peso, foram coletados em duas diferentes oportunidades: T0 (primeiro dia de coleta de dados) e T8 (sete dias após a suplementação). Na admissão para o estudo foi realizado o diagnóstico nutricional pela Avaliação Subjetiva Global (ASG)¹², considerado método padrão-ouro para realizar avaliação do estado nutricional^{13,14}, sendo que todos os pacientes incluídos eram ASG-A (bem nutrido).

Nas dosagens imunológicas, linfócitos TCD4 e TCD8, não foi observada diferença estatística significativa após suplementação com glutamina. Resultado similar foi encontrado em um estudo randomizado não cego que utilizou glutamina, arginina e ômega 3, durante 1 ano, em 90 pessoas infectadas pelo HIV (assintomáticos). Neste estudo não houve diferença no estado nutricional ou parâmetros imunes dos pacientes suplementados com imunomoduladores e o grupo placebo¹⁵.

Com relação ao conjunto de dosagens metabólicas analisadas, observamos uma diferença estatística na dosagem de insulina basal entre os grupos analisados, grupo A/L-glutamina entre o primeiro e oitavo dia de suplementação, enquanto que, no grupo B/maltodextrina, não foi observada

Tabela 2 – Média e desvio padrão de exames bioquímicos apresentados no primeiro e oitavo dia de suplementação.

Variáveis	T0	T8	p-valor
	Média ±DP	Média ±DP	
Glicemia jejum (mg/dL)			
Grupo A/L-glutamina	88,9 (5,9)	88,5 (5,3)	0,874
Grupo B/Maltodextrina 12%	91,1 (3,5)	91,0 (2,4)	0,864
Insulina basal (uIU/mL)			
Grupo A/L-glutamina	7,1 (2,7)	4,8 (2,0)	0,023
Grupo B/Maltodextrina 12%	5,0 (1,6)	5,1 (1,5)	0,382
Ureia (mg/dL)			
Grupo A/L-glutamina	34,0 (10,0)	39,8 (14,5)	0,083
Grupo B/Maltodextrina 12%	24,3 (4,2)	25,0 (4,2)	0,195
Creatinina (mg/dL)			
Grupo A/L-glutamina	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	0,515
Grupo B/Maltodextrina 12%	0,8 (0,4)	0,7 (0,3)	0,469
TGO (U/L)			
Grupo A/L-glutamina	19,7 (4,7)	21,7 (13,7)	0,594
Grupo B/Maltodextrina 12%	20,7 (8,7)	20,9 (8,2)	0,591
TGP (U/L)			
Grupo A/L-glutamina	21,3 (8,0)	20,1 (6,9)	0,661
Grupo B/Maltodextrina 12%	21,4 (6,6)	21,4 (6,5)	1,000
GGT (U/L)			
Grupo A/L-glutamina	37,1 (14,0)	34,1 (12,9)	0,200
Grupo B/Maltodextrina 12%	42,6 (13,6)	42,7 (13,3)	0,758
Amilase (U/L)			
Grupo A/L-glutamina	65,4 (10,4)	68,8 (13,9)	0,128
Grupo B/Maltodextrina 12%	64,9 (9,7)	64,9 (8,4)	1,000
Lipase (U/L)			
Grupo A/L-glutamina	68,1 (14,5)	75,7 (15,4)	0,211
Grupo B/Maltodextrina 12%	64,8 (16,9)	64,5 (17,2)	0,717
Albumina (g/dL)			
Grupo A/L-glutamina	4,31 (0,5)	4,32 (0,3)	0,952
Grupo B/Maltodextrina 12%	4,13 (0,5)	4,07 (0,4)	0,193
Glutaciona Peroxidase (U/L)			
Grupo A/L-glutamina	836,8 (2624,8)	6,9 (1,2)	0,343
Grupo B/Maltodextrina 12%	6,6 (1,1)	6,6 (1,2)	0,798

T0= primeiro dia; T8= oitavo dia; n= número de pacientes; TGO=transaminase glutâmico-oxalacética; TGP= transaminase glutâmico-pirúvica; GGT= gama glutamiltranspeptidase.

esta diferença. Assim, podemos sugerir que a L-glutamina modificou o quadro metabólico destes pacientes em apenas 7 dias de suplementação.

Embora não tenhamos encontrado na literatura resultado similar em pessoas com esta doença, um estudo experimental que observou os efeitos da glutamina em ratos revelou queda na produção de insulina basal, antes e depois da ressecção pancreática. Segundo este estudo, a adição de glutamina

provocou alterações na função endócrina do pâncreas, com aumento significativo de seu peso, além do aumento no conteúdo total de tripsinogênio e lipase. Para os autores, estes resultados sugerem que a glutamina pode ter um potencial mecanismo na estimulação da secreção de glucagon pancreático, diminuindo, assim, a proporção de insulina¹⁶.

É de ciência que os pacientes portadores do vírus HIV/AIDS enfrentam, no decorrer do tratamento, alterações

Tabela 3 – Média e desvio padrão de colesterol total e suas frações apresentados no primeiro e oitavo dia de suplementação.

Variáveis	T0	T8	p-valor
	Média ±DP	Média ±DP	
Colesterol (mg/dL)			
Grupo A/L-glutamina	205,6 (39,1)	209,0 (38,4)	0,699
Grupo B/Maltodextrina 12%	175,2 (42,5)	161,6 (63,5)	0,274
Colesterol HDL (mg/dL)			
Grupo A/L-glutamina	48,3 (6,2)	49,5 (7,3)	0,321
Grupo B/Maltodextrina 12%	48,0 (6,0)	50,0 (9,3)	0,386
Colesterol LDL (mg/dL)			
Grupo A/L-glutamina	111,2 (35,7)	111,1 (29,6)	0,989
Grupo B/Maltodextrina 12%	112,3 (49,1)	114,7 (51,6)	0,184
Colesterol VLDL (mg/dL)			
Grupo A/L-glutamina	39,2 (16,0)	41,7 (17,5)	0,417
Grupo B/Maltodextrina 12%	47,1 (24,7)	47,4 (24,8)	0,959
Triglicérides (mg/dL)			
Grupo A/L-glutamina	191,4 (69,5)	192,6 (65,6)	0,938
Grupo B/Maltodextrina 12%	164,5 (61,0)	166,9 (62,7)	0,144

HDL= *high density lipoproteins* (lipoproteínas de alta densidade); LDL=*low density lipoproteins* (lipoproteínas de baixa densidade); VLDL= *very low density lipoprotein*.

Tabela 4 – Média e desvio padrão da resposta imunológica, pela dosagem bioquímica de linfócitos T CD4+ e CD8+ apresentados no primeiro e oitavo dia de suplementação.

Variáveis	T0	T8	p-valor
	Média ±DP	Média ±DP	
T CD4+ (cél/mm)			
Grupo A/L-glutamina	614,3 (143,6)	628,8 (152,0)	0,679
Grupo B/Maltodextrina 12%	527,0 (135,3)	521,8 (151,4)	0,835
T CD8 (cél/mm)			
Grupo A/L-glutamina	972,5 (433,4)	964,4 (445,5)	0,845
Grupo B/Maltodextrina 12%	849,9 (150,2)	880,1 (150,5)	0,514

(*) Técnica utilizada: citometria de fluxo-facsscalibur-multitest.

metabólicas e nutricionais importantes. Kramer et al.¹⁷ afirmam que o uso contínuo do antirretroviral está associado a efeitos adversos, como dislipidemia, diabetes melito e resistência à insulina, os quais se constituem como fatores de risco para doença cardiovascular.

Outro estudo, realizado com pacientes infectados pelo HIV sob tratamento antirretroviral com inibidores de protease, para avaliar a relação entre a utilização da terapia no tratamento de infecção por HIV e a associação com o desenvolvimento de diabetes mellitus, hiperlipidemia e lipodistrofia, concluiu que o tratamento com inibidores de protease está associado com a resistência à insulina periférica, levando à tolerância oral à glicose diminuída ou diabética e hiperlipidemias¹⁸.

Após análise dos resultados encontrados, buscamos na literatura resultados científicos semelhantes e encontramos alguns fatores limitantes que dificultaram a construção deste ensaio clínico. Um destes fatores foi a escassez de estudos no que se refere ao uso da L-glutamina em pacientes com HIV/AIDS.

A literatura sobre nutrição e pacientes imunodeprimidos é extensa, porém quando procuramos por este importante item, imunonutrientes em pacientes com HIV/AIDS, principalmente no que se refere ao uso específico da L-glutamina nesta população, encontramos ensaios insuficientes para criar ou modificar protocolos assistenciais.

Outro fator limitante para a construção deste ensaio clínico foram pesquisas datadas com 10 anos ou mais de publicação.

Dados sugerem que a suplementação com este aminoácido pode melhorar a defesa imune do hospedeiro¹⁶. Porém, não há na literatura nenhum ensaio clínico que reforce este argumento. De fato, este é o primeiro estudo randomizado a utilizar a L-glutamina em paciente com HIV/AIDS e em uso de HAART.

Há, ainda, outros questionamentos importantes na metodologia do estudo, como tamanho da amostra, tempo (em dias) e via de administração (oral) da L-glutamina, assim como as variáveis estudadas para as avaliações laboratoriais.

Possivelmente, uma maior duração no tratamento com L-glutamina poderia ter produzido resultados mais robustos, pois 7 dias de tratamento podem ter sido insuficientes para influenciar os parâmetros utilizados. Além disso, um aumento na dose oferecida da L-glutamina pode ser necessária para o alcance de um impacto significativo. Outra questão importante é o tamanho da amostra. A perda de seguimento em ambos os grupos estudados, após randomização, pode ter influenciado os resultados deste estudo, o que acarretou uma perda estatística significativa.

Entretanto, nossos resultados demonstram uma significativa melhora da resistência insulínica no grupo com L-glutamina. Este dado é interessante, pois sabe-se que esta melhora pode representar controle da glicose sanguínea, reduzindo a chance de pulsos de hiperglicemia que determinam um desarranjo imunológico, fato relevante em qualquer paciente e desastroso nos já predispostos a complicação infecciosa, como os portadores de HIV. Este dado justifica uma investigação mais aprofundada sobre a eficácia da L-glutamina em pacientes com HIV/AIDS.

Estudos adicionais são necessários para confirmar estes resultados, e determinar o melhor regime de dosagem e tempo para esta indicação. Ademais, estudos de longo prazo são necessários para determinar se a L-glutamina tem um efeito significativo sobre outros parâmetros, como estresse oxidativo, fadiga e absorção celular intestinal, dentre outros.

CONCLUSÃO

Baseado nos resultados, podemos concluir que, o uso da L-glutamina por via oral e durante 7 dias em pacientes que vivem com HIV/AIDS favorece a resposta metabólica avaliada pela dosagem da insulina basal.

REFERÊNCIAS

- Castelo Filho A, Abrão P. Alterações metabólicas do paciente infectado por HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(1):5-7.
- Dourado I, Veras MASM, Barreira D, Brito AM. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(Suppl):9-17.
- Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Urassa EJ, McGrath N, Mwakagile D, et al. Randomised trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1-infected women in Tanzania. *Lancet*. 1998;351(9114):1477-82.
- Kaiser JD, Campa AM, Ondercin JP, Leoung GS, Pless RF, Baum MK. Micronutrient supplementation increases CD4 count in HIV-infected individuals on highly active antiretroviral therapy: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(5):523-8.
- Serrano-Villar S, Vázquez-Castellanos JF, Vallejo A, Latorre A, Sainz T, Ferrando-Martínez S, et al. The effects of prebiotics on microbial dysbiosis, butyrate production and immunity in HIV-infected subjects. *Mucosal Immunol*. 2017;10(5):1279-93.
- Huffman FG, Walgren ME. L-glutamine supplementation improves nelfinavir-associated diarrhea in HIV-infected individuals. *HIV Clin Trials*. 2003;4(5):324-9.
- Bushen OY, Davenport JA, Lima AB, Piscitelli SC, Uzgiris AJ, Silva TM, et al. Diarrhea and reduced levels of antiretroviral drugs: improvement with glutamine or alanyl-glutamine in a randomized controlled trial in northeast Brazil. *Clin Infect Dis*. 2004;38(12):1764-70.
- Shabert JK, Winslow C, Lacey JM, Wilmore DW. Glutamine-antioxidant supplementation increases body cell mass in AIDS patients with weight loss: a randomized, double-blind controlled trial. *Nutrition*. 1999;15(11-12):860-4.
- Borges-Santos MD, Moreto F, Pereira PC, Ming-Yu Y, Burini RC. Plasma glutathione of HIV patients responded positively and differently to dietary supplementation with cysteine or glutamine. *Nutrition*. 2012;28(7-8):753-6.
- Savy GK. Glutamine supplementation heal the gut, help the patient. *J Infus Nurs*. 2002;25(1):65-9.
- Hegedus A, Kavanagh Williamson M, Khan MB, Dias Zeidler J, Da Poian AT, El-Bacha T, et al. Evidence for altered glutamine metabolism in human immunodeficiency virus type 1 infected primary human CD4+ T cells. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;33(12):1236-47.
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987;11(1):8-13.
- Raslan M, Gonzalez MC, Dias MCG, Paes-Barbosa FC, Cecconello I, Waitzberg DL. Aplicabilidade dos métodos de triagem nutricional no paciente hospitalizado. *Rev Nutr*. 2008;21(5):553-61.
- Sant'Ana IES, Mendonça SS, Marshall NG. Adequação energético-proteica e fatores determinantes na oferta adequada de nutrição enteral em pacientes críticos. *Comun Ciênc Saúde*. 2012;23(1):47-56.
- Keithley JK, Swanson B, Zeller JM, Sha BE, Cohen M, Hershow R, et al. Comparison of standard and immune-enhancing oral formulas in asymptomatic HIV-infected persons: a multicenter randomized controlled clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26(1):6-14.
- Ockenga J, Grimble R, Jonkers-Schuitema C, Macallan D, Melchior JC, Sauerwein HP, et al.; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Süttnann U; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Wasting in HIV and other chronic infectious diseases. *Clin Nutr*. 2006;25(2):319-29.
- Kramer AS, Lazzarotto AR, Sprinz E, Manfro WC. Alterações metabólicas, terapia antiretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):561-8.
- Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jäger H, Dieterle C, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 1998;12(15):F167-73.

Local de realização do estudo: Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.