

200307553

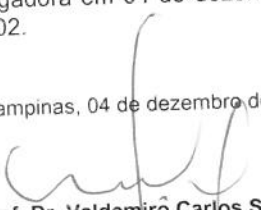
Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Engenharia de Alimentos
Departamento de Alimentos e Nutrição

**INFLUÊNCIA DAS PROTEÍNAS DE SORO DE LEITE BOVINO
NO ESTADO NUTRICIONAL, COMPOSIÇÃO CORPORAL E
SISTEMA IMUNE EM COORTE DE CRIANÇAS COM
SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)**

PARECER

Este exemplar corresponde à redação final da tese defendida por **Yara Maria Franco Moreno** aprovada pela Comissão Julgadora em 04 de dezembro de 2002.

Campinas, 04 de dezembro de 2002.


Prof. Dr. Valdemiro Carlos Sgarbieri
Presidente da Banca

Yara Maria Franco Moreno
Nutricionista

Prof. Dr. Valdemiro Carlos Sgarbieri
Orientador

Prof^a. Dr^a. Maria Marluce dos Santos Vilela
Co-orientadora

Dissertação apresentada à Faculdade de Engenharia de Alimentos da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

Campinas, SP
Dezembro, 2002

UNIDADE BC
Nº CHAMADA T/UNICAMP
M815i
V EX
TOMBO BC/ 52729
PROC 16-124/03
C D X
PREÇO R\$ 11,00
DATA 13/03/03
Nº CPD

CM00181014-4

BIB ID 284939

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA F.E.A. – UNICAMP

M815i Moreno, Yara Maria Franco
Influência das proteínas de soro de leite bovino no estado nutricional, composição corporal e sistema imune em coorte de crianças com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) / Yara Maria Franco Moreno. – Campinas, SP: [s.n], 2002.

Orientador: Valdemiro Carlos Sgarbieri
Co-orientador: Maria Marluce dos Santos Vilela
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas.Faculdade de Engenharia de Alimentos.

1.Proteínas. 2.AIDS. 3.Pediatria. I.Sgarbieri, Valdemiro Carlos. II.Vilela, Maria Marluce dos Santos. III.Universidade Estadual de Campinas.Faculdade de Engenharia de Alimentos. IV.Título.

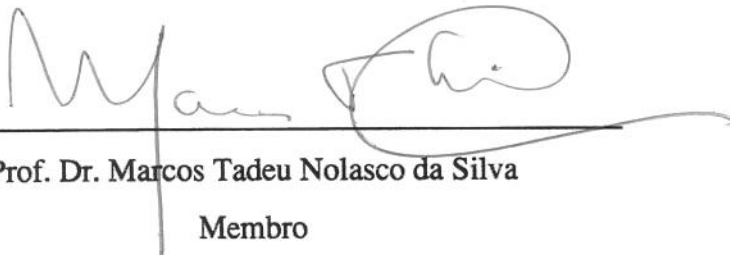
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Valdemiro Carlos Sgarbieri
Orientador



Prof. Dra. Débora Queiroz Tavares
Membro



Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva
Membro

Prof. Dr. André Moreno Morcillo
Membro Suplente

“Somos o intervalo entre o nosso desejo e aquilo que o desejo dos outros fizeram de nós”.

Fernando Pessoa

“As criaturas que desempenharam grande papel na nossa vida, é raro que dela saiam de modo definitivo. Sempre voltam a pousar nela por momentos”.

Proust

Dedico este trabalho às crianças que contribuíram para esta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Sgarbieri pela orientação.

À Profa. Marluce pelos ensinamentos e paciência.

À Profa. Lys Mary pelo grande estímulo.

Ao Prof. André Moreno Morcillo pela colaboração ao longo de todo o trabalho.

Aos amigos do CIPED, Maria Helena, Silvana, Jussara e Juan.

Às amigas, colegas e funcionários do ITAL.

Ao Laboratório de AIDS do Hospital das Clínicas da Unicamp.

Aos funcionários do Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica e ao Serviço Social do Hospital das Clínicas da Unicamp.

Ao CNPQ pela bolsa concedida e à FAPESP pelo financiamento do Projeto de Pesquisa.

À Unicamp pela oportunidade.

E a todos os meus amigos que tornaram possível a realização desta pesquisa.

ÍNDICE

Lista de Tabelas	xi
Lista de Figuras	xiii
Resumo Geral	xiv
General Summary	xv
Introdução Geral	1

CAPÍTULO 1 - AIDS Pediátrica e Imunonutrição - Estado da Arte

Resumo	4
Summary	4
1. Introdução	5
2. Características Gerais	6
2.1. Etiologia e Imunopatologia da Infecção pelo HIV-1	6
2.2. Marcadores Prognósticos	7
2.3. Manifestações Clínicas	7
3. Nutrição na AIDS	8
3.1. Ingestão Alimentar	9
3.2. Composição Corporal	10
3.3. Síndrome Consumptiva	10
3.4. Crescimento	11
3.5. Suplementação Nutricional	12
4. Sistema Oxidante & Antioxidante na AIDS	13
4.1. Glutathione <i>versus</i> AIDS	15
5. Imunonutrição	16
5.1. Função Estimuladora da Imunidade das Proteínas do Soro de Leite	19
5.2. Papel das Proteínas do Soro de Leite na AIDS	21
6. Considerações Finais	21
7. Referências Bibliográficas	22

CAPÍTULO 2 - Estudo do Estado Nutricional de uma Coorte de Crianças com AIDS, entre 1 e 6 anos de idade.

Resumo	28
Summary	28
1. Introdução	29
2. Casuística e Métodos	30

2.1. Modelo de Estudo	30
2.2. População	30
2.3. Antropometria	31
2.4. Ingestão Alimentar	31
2.5. Indicadores Sociais	32
2.6. Análise dos Dados	32
3. Resultados e Discussão	32
3.1. Caracterização da Coorte	32
3.2. Manifestações Clínicas	34
3.3. Ingestão Alimentar	35
3.4. Antropometria	37
4. Conclusão	40
4. Referências Bibliográficas	40

CAPÍTULO 3 - Influência do Concentrado de Soro de Leite Bovino no Estado Nutricional e Composição Corporal de Crianças com AIDS.

Resumo	44
Summary	44
1. Introdução	45
2. Casuística e Métodos	46
2.1. Delineamento do estudo	46
2.2. População	46
2.2.1. Período de controle	47
2.2.2. Período de intervenção nutricional	47
2.3. Suplementação alimentar	47
2.4. Antropometria	49
2.5. Composição corporal	50
2.6. Avaliação da Ingestão Alimentar	51
2.7. Análise Estatística	51
3. Resultados e Discussão	52
3.1. Caracterização da Coorte	52
3.2. Antropometria	53
3.3. Composição Corporal	56
3.4. Ingestão Alimentar	60
4. Conclusão	62

5. Referências Bibliográficas	63
-------------------------------	----

CAPÍTULO 4 - Modulação da Síntese de Glutathione Celular e Redução da Morbidade em Crianças com AIDS Suplementadas com Proteínas de Soro de Leite Bovino.

Resumo	67
Summary	67
1. Introdução	68
2. Casuística e Métodos	69
2.1. Delineamento do Estudo	69
2.2. População	69
2.3. Intervenção Nutricional	70
2.4. Suplementação Alimentar	70
2.5. Ocorrência de Infecções Associadas	72
2.6. Análise dos Parâmetros Imunológicos	72
2.6.1. Coleta das Amostras Biológicas	72
2.6.2. Contagem de Linfócitos	72
2.6.3. Dosagem de Glutathione Reduzida nos Eritrócitos	72
2.6.4. Liberação de Radicais Intermediários do Oxigênio pelos Granulócitos	73
2.6.5. Hemograma	73
2.7. Avaliação da Ingestão Alimentar	73
2.8. Análise Estatística	73
3. Resultados	74
3.1. Caracterização da Coorte	75
3.2. Parâmetros Hematológicos	77
3.3. Contagem de Linfócitos	78
3.4. Sistema Antioxidante e Oxidante	79
3.5. Intercorrências Infeciosas	80
3.6. Ingestão Alimentar	80
4. Discussão	80
5. Referências Bibliográficas	82
Anexos	86

Capítulo 2

- Tabela 1:** Caracterização de coorte de crianças infectadas pelo HIV-1, com idade entre 1 e 6 anos, atendidas pelo Ambulatório de Imunodeficiência em Pediatria do Hospital das Clínicas/Unicamp. 32
- Tabela 2:** Dados do nascimento de coorte de crianças infectadas pelo HIV-1, entre 1 e 6 anos de idade, atendidas no Ambulatório de Imunodeficiência em Pediatria do Hospital das Clínicas/Unicamp. 33
- Tabela 3:** Indicadores sociais de coorte de crianças, entre 1 e 6 anos de idade, infectadas pelo HIV-1 atendidas no Ambulatório de Imunodeficiência em Pediatria do Hospital de Clínicas/Unicamp. 34
- Tabela 4:** Principais manifestações gastrointestinais encontradas em coorte de crianças infectadas pelo HIV-1 entre 1 e 6 anos de idade, atendidas no Ambulatório de Imunodeficiência em Pediatria do Hospital das Clínicas/Unicamp. 35
- Tabela 5:** Principais características referentes à alimentação e aparelho digestório em coorte de crianças infectadas pelo HIV-1, entre 1 e 6 anos de idade, atendidas no Ambulatório de Imunodeficiência em Pediatria do Hospital de Clínicas/Unicamp. 35
- Tabela 6:** Ingestão dos macronutrientes e adequação energética e protéica em coorte de crianças, entre 1 e 6 anos de idade, infectadas pelo HIV-1 atendidas no Ambulatório de Imunodeficiência em Pediatria do Hospital das Clínicas/Unicamp. 38
- Tabela 7:** Antropometria e estado nutricional, segundo a classificação de Waterlow (1977), de coorte de crianças infectadas pelo HIV, entre 1 e 6 anos de idade, atendidas no Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas/Unicamp. 38

Capítulo 3

- Tabela 1:** Conteúdo de aminoácidos do concentrado de soro de leite bovino (CSL). 48
- Tabela 2:** Características da coorte de crianças, com 1 a 6 anos de idade, com AIDS, no início do ensaio clínico prospectivo. 53

Tabela 3: Evolução dos escores-z dos índices antropométricos peso/idade (P/I), altura/idade (A/I) e peso/altura (P/A) e do índice de massa corporal (IMC), durante intervenção nutricional.	55
Tabela 4: Evolução dos escores-z do perímetro braquial (PB), prega cutânea do tríceps (PCT), prega cutânea subscapular (PCSE), área muscular do braço (AMB) e área adiposa do braço (AAB) durante intervenção nutricional.	57
Tabela 5: Influência da suplementação alimentar com concentrado de soro de leite nas pregas cutâneas do bíceps (PCB), abdominal (PCA) e suprailíaca (PCSI) e, no somatório das pregas cutâneas ($\sum$ PC) em crianças, entre 1 e 6 anos de idade, com AIDS.	58
Tabela 6: Influência da suplementação alimentar com concentrado de soro de leite na composição corporal (massa muscular (MM), massa gordurosa (MG) e água corpórea (AC)) de crianças, entre 1 e 6 anos de idade, com AIDS.	59
Tabela 7: Ingestão alimentar média de energia, contribuição dos macronutrientes e adequação energética e protéica às recomendações propostas pela RDA (1989), e por Pizzo et al. (1998), em coorte de crianças com AIDS.	62

Capítulo 4

Tabela 1: Conteúdo de aminoácidos do concentrado de soro de leite (CSL).	71
Tabela 2: Características da coorte de crianças, entre 1 e 6 anos de idade, com AIDS, no início do ensaio clínico prospectivo.	75
Tabela 3: Evolução dos parâmetros hematológicos durante intervenção nutricional.	76
Tabela 4: Evolução na contagem dos linfócitos T CD4 ⁺ e CD8 ⁺ durante intervenção nutricional.	77
Tabela 5: Evolução nos níveis de glutathiona reduzida em eritrócitos (GSH) e liberação espontânea de intermediários reativos de oxigênio (ROI) durante intervenção nutricional.	78

Capítulo 1

- Figura 1.1:** Visão geral dos efeitos imunomoduladores dos nutrientes no processo inflamatório 18
- Figura 2:** Interrelações entre vitaminas e aminoácidos sulfurados na defesa antioxidante. 19

Capítulo 2

- Figura 1:** Associação entre a categoria clínica, proposta pelo CDC (1994), e o estado nutricional, segundo classificação de Waterlow (1977) em coorte de crianças infectadas pelo HIV, entre 1 e 6 anos de idade. 39
- Figura 2:** Associação entre a categoria imunológica, proposta pelo CDC (1994), e o estado nutricional, segundo classificação de Waterlow (1977) em coorte de crianças infectadas pelo HIV, entre 1 e 6 anos de idade. 40

Capítulo 3

- Figura 1:** Ganho de peso ao longo de 4 meses, em coorte de crianças, entre 1 a 6 anos de idade, com AIDS. 54

Capítulo 4

- Figura 1:** Evolução das concentrações de glutatona nos eritrócitos (média $\pm$ DP) no início do ensaio clínico (Tempo 0) e durante intervenção nutricional (Tempos 2 e 4). 79

RESUMO GERAL

As crianças infectadas pelo HIV-1 despertam preocupações especiais em relação à nutrição e ao estado de saúde, pois os efeitos imunossupressores da infecção colocam-nas sobre grande risco de complicações infecciosas e déficit nutricional. O desenvolvimento de estratégias que visem a recuperação do estado nutricional e o estímulo da resposta imunológica é de grande interesse para indivíduos imunodeprimidos. A suplementação alimentar com as proteínas do soro de leite bovino é reconhecida como estimulante do sistema imune, devido ao aumento da síntese de glutathione. Esse antioxidante se encontra reduzido em indivíduos infectados pelo HIV-1 e correlaciona-se com a progressão da AIDS.

Com o objetivo de conhecer a influência da suplementação alimentar oral com determinado Concentrado de Proteínas de Soro de Leite Bovino sobre o estado nutricional, a composição corporal e o sistema imune inato e adaptativo em coorte de crianças com AIDS, foi realizado um ensaio clínico. Esse ensaio foi prospectivo, duplo-cego, com 18 crianças, entre 1 e 6 anos de idade que receberam como suplemento nutricional oral o Concentrado de Proteínas de Soro de Leite ou placebo (maltodextrina) ao longo de 4 meses. O estado nutricional foi determinado pelo ganho de peso, crescimento e ingestão alimentar; a composição corpórea, através do perímetro braquial, pregas cutâneas, composição corpórea e, o sistema imune, pelos níveis de glutathione dos eritrócitos, liberação dos intermediários reativos do oxigênio, linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ e ocorrência de infecções associadas. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística. Não foram observadas evidências de influência da suplementação alimentar com o Concentrado de Proteínas de Soro de Leite Bovino sobre o estado nutricional ou sobre a composição corporal da coorte estudada. Quanto ao sistema imunológico, obteve-se modulação da síntese de glutathione eritrocitária e redução da ocorrência dos episódios infecciosos. Não foi observada, entretanto influência sobre os marcadores de estresse oxidativo. Conclui-se que o Concentrado de Proteínas do Soro de Leite Bovino modularam o sistema imune através do estímulo à síntese de glutathione nos eritrócitos e diminuição dos episódios infecciosos.

GENERAL SUMMARY

HIV-1 infected children rise special concern about their nutritional and health status, due to immunosuppressive effects of the infection. The development of strategies for the recovery of the nutritional status and enhancement of the immune system is of great interest for immunodepressed patients. Nutritional supplementation with whey proteins is recognized as stimulating the immune system toward an increase of glutathione synthesis. The levels of this antioxidant are reduced in some HIV-1 infected individuals and are correlated with disease progression.

With the objective of investigating the influence of a whey protein concentrate on the nutritional status body composition, innate and adaptative immune system in a cohort of children with AIDS, a prospective double-blind clinical trial with 18 children, between 1 and 6 years of age was conducted. During the experiment, children received whey protein or placebo (maltodextrin) for 4 months. The nutritional status was assessed by weight gain, growth and food intake. Midarm circumference, skinfold thickness and bioelectrical impedance were used to determine body composition. Influence on immune system was evaluated by erythrocyte glutathione levels, reactive oxygen species release, T lymphocytes counts ($CD4^+$ and $CD8^+$) and occurrence of associated infections. Data were submitted to statistical analysis. Whey proteins did not influence nutritional status or body composition, but a modulation on the glutathione synthesis, a trend for improvement on $CD4^+/CD8^+$ ratios and reduction of infectious episodes were observed. The data suggested that whey proteins modulate the immune system by the increase of the erythrocyte glutathione synthesis and reduction of the opportunistic episodes.

INTRODUÇÃO GERAL

Na última década houve um aumento no número de crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) devido à grande prevalência da infecção em mulheres na idade fértil. No Brasil, o primeiro caso de AIDS pediátrica foi notificado em 1983 e, até agosto de 1999, havia 5.778 casos em crianças menores de 13 anos, o que corresponde a 3,3% de todos os casos notificados. A maioria dos casos é transmitida verticalmente e pode ocorrer durante a gestação, no parto ou pelo aleitamento materno (European..., 1995; Chadwick & Yogev, 1995, Davison & Nicoll, 1997). O primeiro caso de transmissão vertical foi notificado em 1985 e, até agosto de 1999, foram notificados 4.630 casos nesta categoria (Vermelho et al. 1998; Coordenação ..., 2002).

Algumas crianças progridem rapidamente para as condições clínicas que definem a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), apresentando rápido declínio na contagem das células T CD4⁺ nos primeiros 2 anos de vida. Um maior grupo de crianças apresenta progressão intermediária, caracterizada por diminuição gradual da contagem de linfócitos T CD4⁺ apresentando evidências de imunossupressão severa entre 7 e 8 anos de vida. Um pequeno grupo permanece com ausência ou mínimos sintomas da AIDS e níveis normais ou ligeiramente diminuídas de linfócitos T CD4⁺ até aos 8 anos de idade (Chadwick & Yogev, 1995).

As manifestações clínicas da doença são bastante variáveis. Muitas delas desempenham um importante papel no estado nutricional, destacando-se o atraso no desenvolvimento, a anorexia, a perda de peso, os distúrbios gastrointestinais, as infecções oportunistas, as manifestações hematológicas e neurológicas (CDC, 1994; Chadwick & Yogev, 1995).

A suplementação alimentar oral é uma estratégia eficaz e viável para restaurar a ingestão alimentar, principalmente a energética, de indivíduos infectados, que deve fazer parte do tratamento clínico a fim de prevenir ou tratar as deficiências nutricionais decorrentes das AIDS (Burguer et al. 1993; Schwenk et al. 1999).

Muitos pesquisadores têm se dedicado a estudar alimentos que possuam propriedades funcionais fisiológicas, ou seja, que tragam benefícios ao organismo ou que possuam capacidade de estimular seus sistemas.

O desenvolvimento de suplementos alimentares que estimulem o sistema imune, diminuam o comprometimento causado pelo HIV-1, melhorem o estado nutricional e conseqüentemente, a qualidade de vida, é de interesse tanto para a pesquisa clínica quanto para o paciente. Alguns estudos têm demonstrado que a suplementação alimentar com proteínas de soro de leite bovino estimula o sistema imune pelo aumento da síntese de glutathione, antioxidante estreitamente relacionado à sobrevivência de indivíduos infectados pelo HIV-1 (Bounous et al. 1993; Baruchel, Bounous & Gold, 1994; Herzenberg et al. 1997; Micke et al. 2001).

Este estudo teve como objetivo verificar se a suplementação alimentar com um concentrado de proteínas do soro de leite bovino interfere no estado nutricional, na composição corporal ou, modula o sistema imune de pacientes pediátricos com AIDS.

Referências Bibliográficas

1. BARUCHEL, S.; BOUNOUS, G. & GOLD, P. Place for an Antioxidant Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. **Oxidative Stress, Cell Activation and Viral Infection**. Basel/Switzerland: Birkhäuser Verlag, 1994.
2. BOUNOUS, G.; BARUCHEL, S.; FALUTZ, J. & GOLD, P. Whey Proteins as a Food Supplement in HIV-Seropositive Individuals. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 16, n. 3, p. 204-209, 1993.
3. BURGER B; OLLENSCHLAGER G; SCHRAPPE M; STUTE A; FISCHER M; WESSEL D; SCHWENK A & DIEHL V. Nutrition behavior of malnourished HIV-infected patients and intensified oral nutritional intervention. **Nutrition**, v. 9, n. 1, p. 43-44, 1993.
4. Center for Diseases Control. 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less than 13 years of age. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 3, p. 1-19, 1994.
5. CHADWICK, E.G. & YOGEV, R. Pediatric AIDS. **Pediatric Clinics of North America**, v. 42, n. 4, p. 969-992, aug., 1995.
6. COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST E AIDS, 2002. Disponível no site: <http://www.aids.gov.br>, acessado em 17/04/2002.
7. DAVISON, K. & NICOLL, A. The changing global epidemiology of HIV infection and AIDS. **Compendium Disease Report. CDR Review**, v. 7, n. 9, p. 134-136, 1997.
8. EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Weight, Height and Human Immunodeficiency Virus Infection in Young Children of Infected Mothers. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 14, n. 8, p. 685-690, aug., 1995.
9. HERZENBERG, L.A.; DE ROSA, S.C.; DUBS, J.G.; ROEDERER, M.; ANDERSON, M.T.; ELA, S.W.; DERESINSKI, S.C. & HERZENBERG, L.A. Glutathione Deficiency is Associated with Impaired Survival in HIV Disease. **Proceedings of the National Academy of Science. of the USA**, v. 94, p. 1967-1972, 1997.

10. MICKE, P.; BEEH, K.M.; SCHALLK, J.K. & BUHL, R. Oral Supplementation with Whey Proteins Increases Plasma Glutathione Levels of HIV-infected Patients. **European Journal of Clinical Investigation**, v.31, n. 2, p. 171-178, 2001.
11. SCHWENK A; STEUCK H & KREMER G. Oral supplements as adjunctive treatment to nutritional counseling in malnourished HIV-infected patients: randomized controlled trial. **Journal of Clinical Nutrition**, v. 18, n. 6, p. 371-374, 1999.
12. VERMELHO, L.L.; SILVA, L.P. & COSTA, A.J.L., 1998. Disponível no site: <http://www.aids.gov.br>. Acessado em 14/04/2002.

CAPÍTULO 1

“AIDS PEDIÁTRICA E IMUNONUTRIÇÃO - ESTADO DA ARTE”

Resumo

Os efeitos do HIV, e de suas complicações, no estado nutricional de pacientes infectados têm sido amplamente explorados, estando bem estabelecido que as deficiências de alguns nutrientes interferem adversamente nos processos imunológicos. As crianças infectadas pelo HIV-1 despertam preocupações especiais em relação à nutrição e estado de saúde, devido à imaturidade imunológica e aos efeitos imunossupressores da infecção. Essas crianças podem sofrer de deficiência de crescimento e/ou desenvolvimento e desnutrição ainda nos primeiros 4 meses de vida. A infecção pelo HIV-1 estimula a produção de citocinas que desempenham importante papel na síndrome consumptiva, na qual há alteração da atividade metabólica com o desvio da provisão de nutrientes para o sistema imune. Sendo assim, a intervenção nutricional sob a forma de complementos específicos ou componentes produzidos com efeitos comprovados na resposta imunológica tem despertado o interesse de muitos pesquisadores na tentativa de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Summary

The effects of HIV-1 infection and their complications on the nutritional status of infected individuals have been well studied and it is known that some nutrient deficiencies lead to an adverse interference on the immunologic processes. HIV-1 infected children rise concern about their nutritional and health status due to their immature immune systems and the immunosuppressive effects of the infection. These children may have growth retardation, failure to thrive or malnutrition in the first months of life. HIV-1 infection stimulates cytokine production that have a important role on wasting syndrome, which impairs metabolic activity and leads the provision of nutrients to the immune system. Nutritional interventions in the form of a specific complement or components with immunoenhancing property have rised interest on many researchers trying to improve the patients' quality of life.

1. Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença decorrente da infecção pelo retrovírus, da família *Lentiviridae*, denominado vírus da imunodeficiência humana (HIV), o qual possui a capacidade de subverter a resposta imunológica normal e induzir à disfunção imunológica crônica e progressiva, tornando o indivíduo vulnerável às infecções e doenças consumptivas que podem levá-lo à morte (Davison & Nicoll, 1997).

Até o final de 2001 a *Joint United Nations Programme on HIV-AIDS* (UNAIDS) estimava que havia 40 milhões de pessoas infectadas pelo HIV-1 no mundo. Sendo a maioria proveniente de países em desenvolvimento (71% na África Sub-saariana) (UNAIDS, 2002). No Brasil, de 1980 a junho de 2001 haviam sido notificados 215.810 casos de AIDS. Quanto às gestantes, as taxas de soro-prevalência do HIV-1 variam entre 0 a 0,3% na América do Norte, entre 1 a 5% na América do Sul e entre 35 a 45% na África Sub-Saariana, onde nascem diariamente, em torno de 1000 crianças infectadas pelo HIV-1 (Davison & Nicoll, 1997, Coordenação..., 2002). O primeiro caso de AIDS pediátrica, no Brasil, foi notificado em 1983 e, até agosto de 1999, havia 5.778 casos em crianças menores de 13 anos, o que corresponde a 3,3% de todos os casos notificados. Em relação à transmissão vertical, o primeiro caso foi notificado em 1985, e, até agosto de 1999, foram registrados no sistema 4.630 casos nesta categoria, com cerca de 40% de óbitos (Vermelho et al. 1998; UNAIDS, 2002; Coordenação ..., 2002).

A infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), em crianças, apresenta dois padrões epidemiológicos principais de transmissão, a do tipo vertical, na qual o vírus é transmitido da mãe infectada para o recém-nato e a do tipo transfusional, que ocorre através da transfusão de sangue e/ou derivados contaminados com o HIV. Existem ainda, porém em menor proporção, casos de crianças infectadas através do contato sexual (incluindo abuso sexual) e uso de drogas endovenosas (European..., 1995; Chadwick & Yogev, 1995).

A transmissão vertical, no Brasil, é responsável por mais de 90% dos casos notificados, considerando o período entre 1998 a agosto de 1999 (Coordenação ..., 2002). Esse tipo de transmissão pode ocorrer antes (intra-uterina), durante (intra-parto) ou logo após o parto (pós-parto ou pós-natal). A transmissão pós-natal esta relacionada principalmente à amamentação (European..., 1995; Chadwick & Yogev, 1995). A

prevalência da transmissão intra-uterina é de 5 a 10%, a intra-parto de 10 a 20% e, entre 10 a 20% durante os dois primeiros anos de vida, decorrem do aleitamento materno (De Cook, Fowler & Mercier, 2000).

Os mecanismos e rotas pelos quais a amamentação transmite o HIV ainda não estão bem esclarecidos. O HIV está presente nas células e componentes não celulares do leite humano (LH) e do colostro de mães infectadas. O vírus pode ser absorvido pela cavidade oral, garganta ou intestino embora, a passagem do vírus pelo ambiente ácido do estômago possa reduzir a absorção intestinal (Chadwick & Yogev, 1995; Van de Perre, 1999). A contaminação pode também ocorrer pela entrada do vírus através da mucosa intestinal quando o epitélio intestinal encontra-se danificado, devido a pequenos defeitos nas junções entre as células epiteliais resultantes de deficiências nutricionais ou da ação de outros patógenos (Van de Perre, 1999).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que o aleitamento materno seja mantido, mesmo nos casos comprovados de portadoras do HIV-1, nos países em desenvolvimento uma vez que, outras doenças como diarreia, pneumonia e desnutrição contribuem para a elevada taxa de mortalidade. No Brasil, as mães portadoras do HIV-1 têm sido orientadas a suspender o aleitamento materno desde que as condições para o aleitamento artificial seguro sejam garantidas (Unicef, 1998; Coordenação..., 1999).

2. Características Gerais

2.1. Etiologia e Imunopatologia da Infecção pelo HIV-1

O HIV-1 é um retrovírus linfotrópico da família *Lentiviridae* que se caracteriza por possuir a enzima transcriptase reversa que transcreve o RNA (ácido ribonucleico) viral em DNA (ácido desoxiribonucleico) proviral. A infecção se inicia com a ligação do vírus a receptores de superfície de células suscetíveis, como os linfócitos T, os monócitos, os macrófagos, as células dendríticas e da microglia. A ligação ocorre em consequência da alta afinidade da glicoproteína do envelope viral (gp 120) pelo receptor CD4⁺ da superfície das células hospedeiras. Após a ligação, o vírus é incorporado, perdendo seu envelope e produzindo cópias de DNA a partir do RNA. Essa cópia de DNA é transportada ao núcleo da célula e integrada ao DNA celular, sendo denominada provírus, que pode permanecer

latente por longos períodos. Quando a célula é ativada, o DNA gera RNA genômico, originando novos vírus (Crowe & Mills, 1997).

A virulência resulta da capacidade do HIV de subverter a resposta imune normal e induzir disfunção imune crônica e progressiva (Crowe & Mills, 1997).

2.2. Marcadores Prognósticos

A monitorização dos linfócitos TCD4⁺ é um parâmetro laboratorial preditivo do prognóstico da infecção por HIV-1, além de ser um indicador da magnitude do risco para as principais infecções oportunistas. Uma baixa contagem de linfócitos TCD4⁺ é sinal de que a doença se encontra em progressão e, uma queda em seus níveis, indica risco iminente de surgimento de eventos relacionados à AIDS. Sendo assim, foram estabelecidas categorias imunológicas, pelo *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC, 1994), a fim de monitorar melhor a progressão da doença (Barbosa, Machado & Succi, 1999; Coordenação..., 1999).

A carga viral plasmática, detectada sob a forma de RNA do HIV, reflete a dinâmica desse vírus nos indivíduos infectados pela quantificação das partículas que estão sendo produzidas e lançadas na circulação sanguínea. A quantificação do RNA viral é um marcador clínico importante que apresenta relação direta com a progressão da infecção. É considerado meio de acompanhamento e controle do tratamento (Ho, 1995; Coordenação..., 1999).

2.3. Manifestações Clínicas

A progressão da doença, nas crianças, pode se desenvolver em três padrões distintos, rápido, intermediário e lento. Na progressão rápida, que acomete cerca de 1/3 das crianças, o início dos sintomas ocorre nos primeiros meses de vida estando geralmente associados à acentuada redução da contagem de linfócitos TCD4⁺. É, provavelmente, decorrente de infecção intra-uterina. A maioria das crianças apresenta progressão intermediária, tornando-se sintomáticas nos primeiros anos de vida. Os progressores lentos são aqueles cujos sintomas surgem após os 8 a 10 anos de idade (Chadwick & Yogev, 1995; Barbosa, Machado & Succi, 1999).

O espectro das manifestações clínicas é bastante amplo e acomete todos os sistemas. É resultante da própria agressão pelo HIV-1 além do estabelecimento progressivo das imunodeficiências celular e humoral.

O CDC (1994), elaborou uma classificação baseada nas manifestações clínicas que as crianças apresentam no curso da doença. Sendo assim, foram estabelecidas as seguintes categorias clínicas: categoria N, das crianças assintomáticas; categoria A, crianças que apresentam sinais ou sintomas leves; categoria B onde se encontram as crianças que apresentam sinais ou sintomas moderados e; categoria C, crianças com sinais e sintomas graves (Coordenação..., 1999).

As manifestações clínicas mais relatadas são as gastrointestinais. Os sintomas de enteropatia mais comumente relatados são diarreia crônica ou recorrente, com má-absorção, dor abdominal, disfagia e atraso no desenvolvimento (*failure to thrive*) (Miller et al. 1991; Leite & Neto, 1997). A enteropatia desencadeada pela AIDS caracteriza-se pela síndrome de má-absorção com atrofia vilositária, de intensidade variável, da mucosa do intestino delgado e, em geral, não está associada a um agente enteropatogênico específico. Foi postulado que o desenvolvimento precoce da má-absorção de lactose pode estar relacionada ao efeito do HIV na maturação das células do epitélio intestinal (Miller et al. 1991; Chadwick & Yogev, 1995; Leite & Neto, 1997).

3. Nutrição na AIDS

As manifestações clínicas da AIDS incluem anorexia, náuseas, vômitos, febre, anemia, lesões orais e/ou esofageanas, infecções de repetição e oportunistas, que afetam a ingestão alimentar ou o estado nutricional. Esses sinais e sintomas podem conduzir ao aumento das demandas metabólicas, à insuficiência dos substratos energéticos, deficiência de vitaminas e minerais, anormalidades na absorção gastrointestinal dos nutrientes ou diarreia, levando à perda de peso, atraso no desenvolvimento e desnutrição. Em crianças, esses achados são proeminentes embora de fisiopatologia não bem definida (Beach et al. 1992; Sharkey et al. 1992; Miller et al. 1993; 1997; Süttmann et al. 1995; Mannick et al. 1996; Canals & Soler, 1999).

A desnutrição decorrente da infecção pelo HIV-1 difere da simples (inanição). A inanição resulta na perda predominante da gordura corpórea total e, em menor grau, da massa corpórea total, onde a síntese protéica permanece inalterada por um longo período de

tempo. Na desnutrição pelo HIV-1, por sua vez, ocorre diminuição da massa corpórea total com aumento concomitante da massa extracelular, além da diminuição das concentrações de albumina e transferrinas séricas (Süttmann et al. 1995; Miller et al. 1997; Mannick et al. 1996). É de relevância salientar que as condições sócio-econômicas nas quais as crianças se encontram influem no seu estado nutricional. Nos países em desenvolvimento a pobreza é uma das causas da desnutrição (Mannick et al. 1996).

Na AIDS, a desnutrição age como um co-fator para a disfunção imunológica e progressão da doença. Têm sido associadas à desnutrição infecções oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, e alterações nas atividades dos linfócitos B, T e dos macrófagos. Sendo assim, a determinação da etiologia e curso da desnutrição, em crianças infectadas pelo HIV-1, possibilita intervenção nutricional precoce e recuperação. Nos pacientes com depleção grave de linfócitos TCD4⁺ a desnutrição é um fator independente de mortalidade (Miller et al. 1993; Süttmann et al. 1995; Ball, 1998; Canals & Soler, 1999).

3.1. Ingestão Alimentar

Segundo Canals & Soler (1999), a ingestão calórica encontra-se diminuída ao redor de 36% em pacientes infectados pelo HIV-1. A inadequação na ingestão de nutrientes também foi observada por Castetbon, et al. (1997), em estudo realizado em Abidjan, África, onde foram utilizadas como parâmetro, as recomendações propostas pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Entretanto, em um estudo realizado com crianças expostas ao HIV no período perinatal observou-se que, a ingestão de nutrientes para a promoção do crescimento, foi semelhante e adequada nas crianças infectadas e não infectadas (Miller et al. 1993). Em indivíduos adultos, a ingestão energética relaciona-se à taxa de perda de peso (Macallan et al. 1995).

Foi observada, em homens adultos, uma correlação significativa entre a ingestão alimentar e a contagem de linfócitos TCD4⁺, quando esta população de linfócitos estava muito diminuída a ingestão alimentar encontrava-se comprometida. Nesse mesmo estudo, verificou-se que a progressão da doença e a perda de peso ocorreram paralelamente à diminuição da ingestão energética (Sharkey et al. 1992).

3.2. Composição Corporal

Embora os primeiros estudos sobre a composição corporal de pacientes infectados pelo HIV-1 tivessem sido interpretados de maneira a sugerir que a perda de peso associada à infecção se caracterizaria pela diminuição do tecido muscular e economia do tecido adiposo, estudos recentes, têm encontrado resultados consistentes mostrando que a perda de peso é dependente da composição corpórea padrão (Mulligan & Bloch, 1998; Canals & Soler, 1999).

Em relação a influência da terapia antiretroviral (ARV) na composição corporal, verifica-se que há um ganho de peso na maioria dos pacientes. As principais alterações observadas foram na distribuição da gordura, manifestada clinicamente pelo aumento da circunferência abdominal ou afinamento dos braços, pernas e face. Segundo Kotler et al. (1999), essas alterações não são decorrentes apenas da terapia ARV, mas também, da sobrecarga viral, podendo ser uma manifestação de hipercortisolismo crônico uma vez que, além da alteração da composição corporal, muitos pacientes apresentam anormalidades metabólicas, tais como, hiperlipidemia, *diabetes mellitus* e hipogonadismo.

3.3. Síndrome Consumptiva

A síndrome consumptiva (*wasting syndrome*), que acomete de 20 a 30% das crianças sintomáticas, é caracterizada pela perda de 10% ou mais do peso corpóreo, contribuindo significativamente à morbidade e à mortalidade pela doença. Pode ser decorrente da infecção pelo HIV-1 ou das infecções oportunistas e/ou malignidades relacionadas à AIDS. Muitos fatores estão envolvidos na patogênese dessa síndrome, sendo eles a anorexia (decorrente da doença e/ou dos efeitos colaterais da terapia ARV), alterações no paladar, náuseas, vômitos, letargia, depressão e o comprometimento do trato gastrointestinal, além de alterações metabólicas (Macallan et al. 1995; Süttmann et al. 1995; Mannick et al. 1996).

Algumas alterações metabólicas decorrentes do processo de *wasting* envolvem o desvio de aminoácidos, glicose, ácidos graxos e alguns micronutrientes para o sistema imune, controle da produção de citocinas, reparação tecidual e proteção dos tecidos saudáveis dos efeitos dos radicais livres e outras moléculas oxidantes (Grimble, 1998). As alterações do metabolismo intermediário são supressão da oxidação dos carboidratos e aumento da sensibilidade à insulina, elevação das concentrações dos triacilgliceróis

plasmáticos e, uma possível aceleração do *turnover* protéico (Süttmann et al. 1995; Moldawer & Sattler, 1998; Strawford & Hellerstein, 1998; Corcoran & Grinspoon, 1999).

Há a hipótese que a *wasting syndrome* resulte da associação entre a inflamação sistêmica e o aumento do gasto energético basal e, portanto, da ativação de citocinas pró-inflamatórias e desregulação metabólica e hormonal, proporcionando um desequilíbrio do balanço anabólico-catabólico (Moldawer & Sattler, 1998).

Interações entre as citocinas e o hipotálamo e os efeitos diretos da interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interferon- α (IFN- α) nos tecidos periféricos e fígado, estão envolvidos nesse processo. Bem como, a elevação da produção de glicocorticóides e catecolaminas devido ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático e à estimulação da produção do fator liberador de corticotrofina pela ação das citocinas no sistema nervoso central. Estudos têm demonstrado que a IL-1, TNF- α e os agentes que possam induzir a produção dessas citocinas estimulam o tecido muscular esquelético resultando em catabolismo protéico, aumento da síntese de glutamina e realce do efluxo da glutamina e outros aminoácidos desse tecido (Mannick et al. 1996; Grimbale, 1998; Strawford & Hellerstein, 1998).

Também são citadas as alterações na homeostase endócrina, como resistência à insulina, produção anormal de hormônio tireoideano e diminuição das somatomedinas (Mannick et al. 1996; Moldawer & Sattler, 1998).

A *wasting syndrome* tem sido associada à diminuição da sobrevida, independentemente da contagem de linfócitos T CD4⁺ estando relacionada, principalmente, ao grau de depleção do tecido muscular (Strawford & Hellerstein, 1998; Shevitz et al. 1999).

3.4. Crescimento

A maioria das crianças infectadas por transmissão vertical apresenta deficiência do crescimento, o primeiro parâmetro a ser afetado negativamente pela progressão da doença nas crianças com manifestações precoces (Agostoni et al. 1998). Essa deficiência pode ser decorrente de uma ingestão insuficiente de nutrientes (Miller et al. 1991).

Em estudo realizado por Saavedra et al. (1995), observou-se que crianças infectadas pelo HIV-1 apresentavam taxa de crescimento e ganho de peso constantemente abaixo da

mediana dos padrões de referência propostos pelo *National Center for Health Statistics* (NCHS, 1977), porém a deficiência do crescimento não se apresentou tão grave para alterar as médias dos perímetros cefálicos e, que as crianças não estavam com deficit de peso, *wasting*, diferentemente do padrão observado em adultos.

Anormalidades no crescimento em peso e comprimento, nas crianças com infecção transversal pelo HIV-1, devem ter início logo após o nascimento, podendo ocorrer rapidamente mesmo nas crianças assintomáticas, porém como o curso clínico da doença é variável, é difícil prever um modelo de crescimento (Leandro-Merhi et al. 2001).

Miller et al. (1993), compararam o crescimento de crianças expostas ao HIV-1 e verificaram que as crianças infectadas apresentaram crescimento estável até o início da terapia ARV.

Os possíveis mecanismos que levam ao deficit do crescimento são a ingestão inadequada, a diminuição na absorção dos nutrientes (má-absorção de carboidratos), a desregulação metabólica, como a diminuição do hormônio do crescimento (gH), podendo também, ser decorrentes da *wasting syndrome* (Saavedra et al. 1995; Mannick et al. 1996).

Foi verificado que a deficiência do crescimento geralmente precede a diminuição da contagem de linfócitos TCD4⁺ e, análises de causas multivariadas indicaram que essa deficiência foi o preditor mais forte da progressão da doença (Saavedra et al. 1995).

3.5. Suplementação Nutricional

A intervenção nutricional oral deve ser parte do tratamento de indivíduos infectados pelo HIV-1 a fim de prevenir ou tratar as deficiências nutricionais, uma vez que é um método viável para restaurar a ingestão energética que pode resultar na diminuição da morbidade dos indivíduos infectados (Miller et al. 1993; Burger et al. 1993; Schwenk et al. 1999).

Ensaio clínico de suplementação alimentar utilizando fórmulas enterais padrão em pacientes pediátricos mostraram melhora no ganho de peso, tanto em relação à idade quanto em relação à altura, mas não foi observada mudança da relação da altura para a idade ou na velocidade do crescimento (Mannick et al. 1996).

A suplementação oral aliada às orientações dietoterápicas em pacientes infectados pelo HIV-1 e com baixo peso (índice de massa corporal IMC < 21 kg/m²) levou à redução

do catabolismo protéico, porém não influenciou a contagem de linfócitos T CD4⁺ (Berneis et al. 2000).

Percebe-se que a suplementação alimentar com fórmulas enterais padrão apresenta um impacto positivo no estado nutricional, podendo reverter o quadro de inanição. Entretanto, ainda não foi possível reverter o de caquexia. Sendo assim, há a necessidade do desenvolvimento de suplementos alimentares com nutrientes que atendam essa necessidade (Mannick et al. 1996).

4. Sistema Oxidante & Antioxidante na AIDS

A formação de moléculas de oxigênio altamente reativas é uma consequência normal de várias reações bioquímicas essenciais. As espécies reativas do oxigênio (ROS), tais como, radical superóxido (O₂⁻), peróxido de hidrogênio (H₂O₂), radicais hidroxil (HO⁻) e peróxidos de lipídios (LOOH) apresentam um importante papel nos processos patogênicos (Baruchel & Wainberg, 1992).

As ROS são produzidas através de via metabólica única dos fagócitos. O consumo de oxigênio, por essa via, é iniciado pela exposição das células a qualquer um dos estímulos à inflamação (microorganismos opsonizados, fragmento C5a do complemento, leucotrieno B₄, o qual é produzido pelos fagócitos estimulados). A sua ativação ocorre alguns segundos após a estimulação sendo caracterizada por um crescimento abrupto da utilização de oxigênio juntamente com o início da produção das ROS. Além disso, há um grande aumento na oxidação da glicose na via da hexosemonofosfato (HMP). Essa alteração no metabolismo oxidativo é denominada “explosão respiratória”, *respiratory burst*, nomenclatura derivada do aumento repentino da utilização de oxigênio que é uma de suas principais características (Babior, 1984).

A função dos oxidantes provenientes da “explosão respiratória” é a destruição de microorganismos invasores (Babior, 1984).

O sistema enzimático NADPH oxidase, responsável pela produção dos superóxidos, é um sistema transmembrana transportador de elétrons que oxida a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato hidrogenase (NADPH) na superfície citoplasmática acarretando a geração de superóxido em outra superfície da membrana, a qual se torna a superfície

interna do fagossomo na invaginação durante a fagocitose (Condino-Neto & Newburger, 2000).

Os agentes oxidantes produzidos pelos neutrófilos e/ou macrófagos estimulados podem induzir a injúria celular. Para lidar com a relativa instabilidade de vários desses radicais muitas células apresentam um complexo sistema de enzimas e outras moléculas com ação antioxidante, tais como, superóxido dismutase (SOD), catalase, glutathione (GSH), glutathione peroxidase e redutase, ácido ascórbico, tocoferóis e ácido úrico. Existindo, assim, um equilíbrio entre os radicais livres e a defesa antioxidante (Baruchel & Wainberg, 1992; Grimbale, 1999; Galizia & Waitzberg, 2001). Quando há desequilíbrio entre agentes pró-oxidantes e antioxidantes ocorre o estresse oxidativo (Baruchel & Wainberg, 1992).

O estresse oxidativo pode ser causado por um processo infeccioso devido a ocorrência de fatores isolados ou concomitantes como, o aumento da replicação e/ou patogênese do agente infeccioso causando superprodução de ROS e, a falência de mecanismos normais de defesa que levam ao declínio da eliminação de substâncias reativas (Baruchel & Wainberg, 1992).

As ROS são mediadoras do processo inflamatório, uma vez que participam da síntese de eicosanóides e da liberação de diversas citocinas que propagam a inflamação por todo o organismo (Galizia & Waitzberg, 2001).

Evidências de danos oxidativos são observadas em grande espectro de condições clínicas, tais como, infecção pelo HIV-1 assintomática, hepatite C crônica, alguns tipos de câncer, fibrose cística, *diabetes mellitus*, tuberculose, choque séptico, doenças autoimunes, aterosclerose, entre outras (Grimble, 1999; Galizia & Waitzberg, 2001).

Quanto à infecção pelo HIV-1, é aceito que algumas de suas principais características patológicas como, a depleção dos linfócitos TCD4⁺ e a indução da morte celular programada (apoptose) podem ser decorrentes do estresse oxidativo. Além disso, tem sido observado que indivíduos infectados apresentam decréscimos nos sistemas enzimáticos antioxidantes, tireoxina, superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione (GSH). Outro achado relevante é a disfunção mitocondrial que pode contribuir para a diminuição dos níveis da NADPH e da atividade da glutathione redutase, acarretando no desequilíbrio entre a glutathione reduzida e oxidada, com diminuição da reduzida e aumento

da oxidada, contribuindo ainda mais para o desequilíbrio entre os sistemas oxidante-antioxidante (Quay et al. 1992; Staal, 1997; Patrick, 2000).

O estresse oxidativo possui papel crítico na progressão da AIDS, uma vez que pode desempenhar um importante papel na estimulação da replicação do HIV-1 e no desenvolvimento da imunodeficiência (Schreck et al. 1991 citado por Allard et al. 1998). A produção excessiva das ROS pode estar relacionada ao aumento da ativação dos leucócitos polimorfonucleares (PMN) durante as infecções ou influenciada pelos efeitos pró-oxidantes do TNF- α produzido pelos macrófagos ativados durante o curso da infecção pelo HIV (Das et al. 1990 citado por Allard et al. 1998).

4.1. *Glutathione versus AIDS*

A glutathione (GSH) é um tripeptídeo (γ -glutamyl-cystinyl-glycine) considerado o principal agente protetor contra a injúria celular. Possui ação direta como antioxidante na remoção dos peróxidos produzidos durante o metabolismo de toxinas exógenas e do estresse oxidativo. Além disso, mantém outros antioxidantes celulares nas suas formas reduzidas e algumas enzimas antioxidantes nos seus estados reduzidos e ativos (Chantry et al. 1999).

É encontrada praticamente em todas as células e sua síntese depende da disponibilidade de seus precursores cisteína e glutamylcisteína. Uma provisão dietética de cisteína livre, entretanto, parece ter efeito limitado na elevação dos níveis teciduais de GSH e, em altas concentrações, pode se tornar tóxica. Um modo mais efetivo de suplementar esses aminoácidos se dá via fonte protéica rica em cisteína, como a encontrada no soro de leite bovino. Há indícios de que, sob essa forma, induz níveis superiores de síntese de GSH (Bounous, Kongshavn & Gold, 1988; McIntosh et al. 1995; Stella & Postaire, 1995).

Em indivíduos com sepse e trauma foram observadas diminuições nos níveis plasmáticos de serina, glicina e treonina, e, em pacientes em situações críticas, a diminuição dos níveis de taurina (principal metabólito da cisteína). Esses achados podem indicar que os suprimentos dos aminoácidos sulfurados e relacionados não suprem as demandas durante a resposta inflamatória (Grimble, 1999).

A GSH celular é altamente sensível ao estresse oxidativo. A exposição as ROS resulta em sua rápida depleção. A redução de GSH nos eritrócitos, na desnutrição protéica-energética, é resultado de um maior consumo e não de baixa produção. Esta condição pode

ser observada, também, na desnutrição primária e na secundária pelo alcoolismo, câncer e AIDS (Sen, 1997).

Tem-se observado que indivíduos infectados pelo HIV-1, tanto adultos quanto crianças, apresentam níveis de tióis ácido-solúveis, em particular, a cisteína e a GSH no plasma, leucócitos, eritrócitos e tecido epitelial pulmonar, diminuídos. Essa diminuição está relacionada ao estágio da infecção pelo vírus (Quay et al. 1992; Baruchel, Bounous & Gold, 1994; Herzenberg et al. 1997; Rodriguez et al. 1998; Jahoor et al. 1999).

Pacientes infectados pelo HIV-1 apresentam níveis elevados de glutamato plasmático, o qual inibe competitivamente o sistema de captação de cistina (forma na qual se encontra 90% da cisteína extracelular) pelas células, resultando na limitação de substratos para a síntese de GSH (Sen, 1997). Além disso, os produtos decorrentes da peroxidação lipídica, que aumentam com a progressão da doença, diminuem o conteúdo de aminoácidos sulfurados, cisteína e metionina, no organismo, uma vez que estes são os mais suscetíveis à oxidação (Staal, 1997).

A GSH possui função na proliferação linfocitária e na sua proteção contra o ânion superóxido produzidos para a destruição dos agentes invasores. Estudos *in vitro* mostram que a redução dos níveis intracelulares de GSH diminui a sobrevivência e altera as funções das células T e aumenta a replicação do HIV-1 sugerindo uma correlação entre a deficiência de GSH e progressão da doença (Herzenberg et al. 1997; Sandstrom et al. 1998; Grimble, 1999; Jahoor et al. 1999).

Por outro lado, sugere-se que a GSH atenua a replicação do HIV-1 pela inibição seletiva do envelope de glicoproteína (Sandstrom et al. 1998). O benefício potencial dos agentes pró-glutationa na terapia da AIDS é um fator significativo no interesse em pesquisas que visem o desenvolvimento de estratégias efetivas que aumentem as reservas de GSH nas células T (Sen, 1997).

Em estudos realizados por Herzenberg et al. (1997), a restauração dos níveis de tiol das células T pela suplementação com um agente pró-glutationa doador de cisteína, a N-acetilcisteína (NAC), melhorou a sobrevida dos pacientes.

5. Imunonutrição

A inter-relação entre a ciência da nutrição e a imunologia foi estabelecida por volta de 1970 quando algumas medidas imunológicas foram introduzidas para a avaliação do estado nutricional (Bistrian et al. 1975 citado por Field, 2000).

Tanto o estado nutricional quanto o de nutrientes específicos podem afetar diretamente ou indiretamente a resposta imune. A desnutrição energético-protéica é reconhecida como a principal causadora de imunodeficiência e, por sua vez, a resposta imune é considerada parte da patofisiologia de muitas doenças crônicas nas quais a dieta possui papel principal na prevenção ou no tratamento (Field, 2000).

Um outro exemplo do início de estudo da inter-relação entre essas áreas é o da proteína, pois a principal função da proteína, na nutrição, era o de manter ou restaurar a condição normal dos parâmetros hematológicos e antropométricos. Entretanto, na década de 80, foi desenvolvido um novo conceito nessa área da nutrição, onde foi verificado que o tipo de proteína proveniente da dieta poderia influenciar a resposta imune humoral do hospedeiro independentemente de outro efeito específico dessa proteína no seu estado nutricional (Bounous et al. 1988).

Sabe-se que os macro e micronutrientes provenientes da dieta interagem sistemicamente com as células do sistema imune na corrente sanguínea, linfonodos regionais e sistema imune das mucosas (Cunningham-Rundles, 1998).

Os nutrientes desempenham importante papel como imunomoduladores devido à interação com as três principais áreas nas quais a inflamação é processada e controlada (Figura 1). Primeiro, pela alteração da provisão do substrato (proteína, aminoácidos sulfurados, glutamina) para a síntese de moléculas que compõem os sistemas executores e controladores. Segundo, pela modulação da composição das membranas celulares envolvidas no processo inflamatório (ácidos graxos insaturados e colesterol). E, terceiro, por influenciar a interação entre as ROS e o fator de ativação nuclear kappa B (NF κ B) e expressão gênica (aminoácidos sulfurados, compostos polifenólicos, vitaminas C, E e riboflavina) (Grimble, 1998-a).

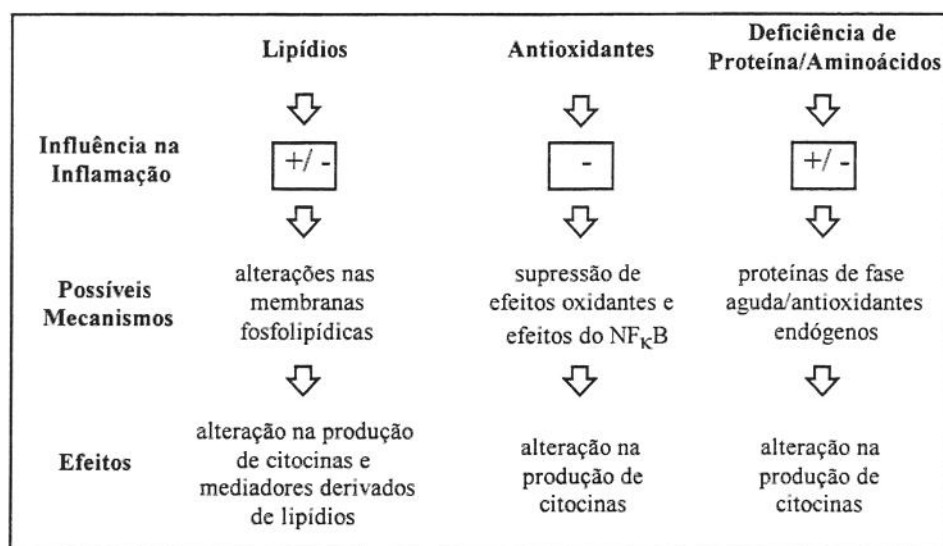


Figura 1: Visão Geral dos Efeitos Imunomoduladores dos Nutrientes no Processo Inflamatório. Adaptado de: Grimble (1999).

A capacidade de estimular a defesa antioxidante depende das ingestões prévia e concomitante de nutrientes. Síntese de proteínas de fase aguda e glutathione são influenciadas pelas proteínas provenientes da dieta e aminoácidos. A ingestão de micronutrientes metálicos, tais como, cobre, zinco e selênio, influencia a atividade de enzimas antioxidantes. Em adição aos componentes protéicos do sistema de defesa, os quais são sintetizados *de novo*, muitos constituintes da defesa são adquiridos diretamente pela ingestão de nutrientes que possuem propriedades antioxidantes, sendo eles, ácido ascórbico, tocoferóis, β -caroteno entre outros componentes do tecido vegetal, como as catequinas e taninos (Grimble, 1998; 1999).

Muitos dos componentes da defesa antioxidante interagem entre si para manter a capacidade antioxidante dos tecidos. Como exemplo, tem-se a interação dos agentes oxidantes com as membranas celulares (Figura 2) na qual ocorre a oxidação da vitamina E, a forma oxidada, é reduzida pelo ácido ascórbico, formando o ácido desidroascórbico. Este é reconvertido a ácido ascórbico pela glutathione reduzida que, por sua vez, se oxida. Subseqüentemente, a glutathione oxidada é reduzida pela enzima glutathione redutase. A vitaminas B₆ e a riboflavina não apresentam função antioxidante, entretanto, contribuem indiretamente na defesa antioxidante, uma vez que a vitamina B₆ atua como co-fator na

biossíntese de cisteína, a qual pode se tornar limitante para a síntese de glutathiona. A riboflavina atua como um co-fator na síntese da glutathiona redutase.

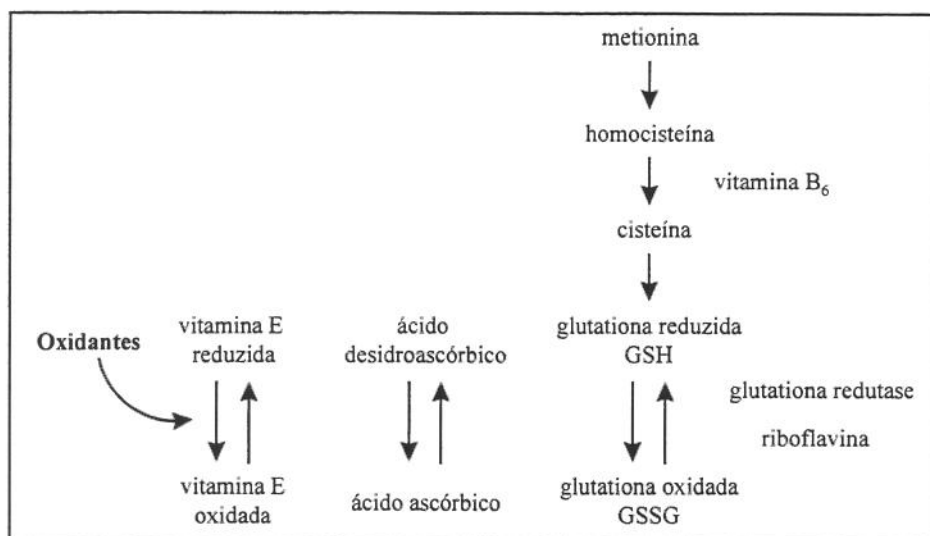


Figura 2: Inter-relações entre vitaminas e aminoácidos sulfurados na defesa antioxidante. Adaptado de: Grimble (1999).

Estão sendo estudados e desenvolvidos alimentos com nutrientes específicos para estimular a resposta imune a fim de auxiliar segmentos específicos da população, principalmente os que se encontram imunossuprimidos ou em condições de estresse oxidativo, e pacientes hospitalizados (Field, 2000).

5.1. Função Estimuladora da Imunidade das Proteínas do Soro de Leite

As proteínas do soro compreendem quatro frações protéicas principais e seis frações menores. As principais frações protéicas do soro são: β -lactoglobulina, α -lactalbumina, albumina sérica bovina e imunoglobulinas. Cada um desses componentes apresenta importantes efeitos contra as doenças. As outras são lactoferrina, γ -globulina, β -microglobulinas, lactolina, relaxina, lactoperoxidase, lizozima, além de frações proteose peptonas (Barth & Behnke, 1997).

Bounous, Kongshavn & Gold, (1988), verificaram que as proteínas provenientes da dieta influenciam, diferentemente, a resposta imune humoral de ratos, quando imunizados com eritrócitos heterólogos.

Em estudos realizados pelos mesmos pesquisadores com o objetivo de conhecer a influência das proteínas do soro de leite na resposta imunológica, foi observado que estas proteínas desencadearam uma resposta significativamente maior quando comparadas à caseína e caseína enriquecida com cisteína. O mesmo resultado foi encontrado em estudo no qual foi administrada dieta à base de α -lactalbumina. Verificou-se que a adição de α -lactalbumina às proteínas de soja ou caseína, proporcionou um incremento da resposta imune. Constantino, Balzola & Bounous, (1989), ao estudarem a influência das proteínas do soro de leite sobre a resposta imunológica do baço de ratos, obtiveram resultados semelhantes. Essa função estimuladora da imunidade parece ser restrita à forma nativa da proteína (Bounous, Kongshavn & Gold, 1988; Bounous, Batist & Gold, 1989; 1991; Bounous & Gold, 1991).

Investigações a respeito dos mecanismos pelo qual as proteínas do soro de leite estimulam o sistema imune concentram-se no papel desempenhado pelos seus aminoácidos. As proteínas do soro de leite são fontes ricas em cisteína e glutamylcisteína, precursores da síntese de GSH. Outro mecanismo proposto, está relacionado ao sistema imune das mucosas, particularmente o entérico, pelo estímulo da síntese de IgA biliar secretória ou por inter-relações imunológicas entre a microflora intestinal e o hospedeiro (Bounous, Kongshavn & Gold, 1988; Bounous et al. 1989; 1993; Constantino, Balzola & Bounous, 1989; McIntosh et al. 1995).

Em vários estudos onde foi administrada mistura protéica que se assemelhava ao soro de leite bovino, contendo α -lactoalbumina, γ -globulina bovina, albumina bovina sérica (BSA) e β -lactoglobulina, nas proporções descritas por Bounous, Batist & Gold, (1989), houve algum grau de estimulação do sistema imunológico. Foi também observado que a ingestão dessas proteínas melhorou significativamente a resposta dos anticorpos à imunização com ovoalbumina, ocasionando estimulação nas células B e nas T (Bounous, Kongshavn & Gold, 1988; Bounous, Batist & Gold, 1989; Wong & Watson, 1995; Wong et al. 1998).

Estudos *in vitro* mostraram que o concentrado protéico de soro de leite bovino modula a taxa de GSH reduzida e oxidada encontradas nos linfócitos, aumentando a concentração de GSH reduzida (Dallas et al. 2000).

O aumento significativo dos níveis de GSH e a melhora da função pulmonar foram verificados por Lothian et al. (2000) em relato de caso de um paciente com doença obstrutiva aérea que recebeu suplementação alimentar com um concentrado de proteínas de soro de leite bovino.

Em crianças queimadas alimentadas com grandes quantidades de proteínas de soro de leite foram observados efeitos benéficos na função imune, diminuição da morbidade e mortalidade, além de melhoras no índice de opsonização dos neutrófilos, proteínas de fase aguda plasmáticas, sobrevivência e número de dias com bacteremia (Alexander et al. 1980).

5.2. Papel das Proteínas do Soro de Leite na AIDS

Em crianças com AIDS e síndrome consumptiva, entre 8 meses e 15 anos de idade, a suplementação alimentar com concentrado protéico de soro de leite bovino resultou em melhora do estado nutricional e estímulo à síntese de GSH (Baruchel et al. 1998).

O estímulo à síntese de GSH também foi observada em estudo preliminar realizado por Bounous et al. (1993), em adultos com AIDS. Neste estudo, o concentrado protéico de soro foi administrado em quantidades progressivas de 8,4 a 39 g/dia. O conteúdo de GSH das células mononucleares que, no início do estudo, se encontrava abaixo do normal, elevou-se após 3 meses de estudo e, após 5 meses alcançou níveis normais. Em ensaio clínico, duplo-cego com adultos infectados pelo HIV suplementados com proteínas de soro de leite bovino foi observada elevação nos níveis de GSH plasmática (Micke et al. 2001).

6. Considerações Finais

A relação entre AIDS e nutrição ainda desperta interesse. Há, entretanto carência de estudos mais aprofundados em torno das necessidades nutricionais das crianças com AIDS.

É de grande interesse a elaboração de novos produtos alimentícios capazes de estimular o sistema antioxidante e os parâmetros imunológicos. Pesquisas com as proteínas do soro de leite bovino e seus hidrolisados, associados ou não às vitaminas, ácidos graxos e aminoácidos, devem ser conduzidas.

Há, ainda, a necessidade de serem desenvolvidos ensaios clínicos de intervenção nutricional, duplo-cegos e prospectivos em pacientes pediátricos infectados pelo HIV a fim de avaliar o seu impacto na manutenção ou recuperação do crescimento e do estado nutricional.

7. Referências Bibliográficas

1. AGOSTONI, C.; RIVA, E.; GIANNI, M.L.; SILANO, M.; GIOVANNINI, M. & ZUCCOTTI, G.V. Anthropometric Indicators of Human Immunodeficiency Virus Infection in Infants with Early and Late Symptoms in the First Months of Life. **European Journal of Pediatrics**, v.157, p. 811-813, 1998.
2. ALEXANDER, J.W.; MACMILLAN, B.G.; STINNETT, J.D.; OGLE, C.K.; BOZIAN, R.C.; FI, J.E.; OAKES, J.B.; MORRIS, M.J. & KRUMMEL, R. Beneficial effects of aggressive protein feeding in severely burn children. **Annals of Surgery**, v. 192, n. 4, p. 505-517, 1980.
3. ALLARD, J.P.; AHDASSI, E.; CHAU, J., SALIT, I. & WALMSLEY, s. Oxidative stress and plasma antioxidant micronutrients in humans with HIV infection. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, p. 143-147, 1998.
4. BABIOR, B.M. Oxidants from Phagocytes: Agents of Defense and Destruction. **Blood**, v. 64, n. 5, p. 959-996, no v., 1984.
5. BALL, C. Global Issues in Pediatric Nutrition: AIDS. **Nutrition**, v. 14, n. 10, p. 767-770, oct., 1998.
6. BARBOSA, A.F.T.; MACHADO, D.M. & SUCCI, R.C.M. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida na Criança. Aspectos da Patogênese, Marcadores Prognósticos e Tratamento. **Jornal de Pediatria**, v. 75, p. 3-8, 1999. Supl. 1.
7. BARTH, C.A. & BEHNKE, U. Ernährungsphysiologische Bedeutung von Molke und Molkenbestandteilen. **Nahrung**, v. 41, n. 1, p. 2-12, 1997.
8. BARUCHEL, S.; BOUNOUS, G. & GOLD, P. Place for an Antioxidant Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. **Oxidative Stress, Cell Activation and Viral Infection**. Basel/Switzerland: Birkhäuser Verlag, 1994.
9. BARUCHEL, S.; BOUNOUS, G.; OLIVIER, R.; VIAU, G. & WAINBERG, M.A. Nutriceutical Modulation of Glutathione with a Humanized Native milk Serum Protein Isolate, *Immunocal*TM: Application in AIDS and Cancer. p. 447-461. In: MONTAGNIER, L.; OLIVIER, R. & PASQUIER, C. **Oxidative Stress in Cancer, AIDS, and Neurodegenerative Diseases**. New York: Marcel Dekker, 1998. 558 p.
10. BARUCHEL, S. & WAINBERG, M.A. The Role of Oxidative Stress in Disease Progression in Individuals Infected by the Human Immunodeficiency Virus. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 52, p. 111-114, jul., 1992.
11. BEACH, R.S.; MANTERO-ATIENZA, SHOR-POSNER, G.; JAVIER, J.J.; SZAPOCZNIK, J.; SAUBERLICH, H.E.; CORNWELL, P.E.; EISDORFER, C. & BAUM, M.K. Specific Nutrient Abnormalities in Asymptomatic HIV-1 Infection. **AIDS**, v. 6, n. 7, p. 701-708, 1992.
12. BERNEIS, K; BATTEGAY M; BASSETTI, S; NUESCH, R; LEISIBACH, A; BILZ, S & KELLER, U. Nutritional supplements combined with dietary counselling diminish whole body protein catabolism in HIV-infected patients. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 30, n. 1, p. 87-94, jan., 2000.

13. BOUNOUS, G.; BARUCHEL, S.; FALUTZ, J. & GOLD, P. Whey Proteins as a Food Supplement in HIV-Seropositive Individuals. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 16, n. 3, p. 204-209, 1993.
14. BOUNOUS, G.; BATIST, G. & GOLD, P. Whey Proteins in Cancer Prevention. **Cancer Letters**, v. 57, p. 91-94, 1991.
15. BOUNOUS, G. & GOLD, P. The Biological Activity of Undenatured Dietary Whey Proteins: Role of Glutathione. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 14, n. 4, p. 296-309, 1991.
16. BOUNOUS, G.; BATIST, G. & GOLD, P. Immunoenhancing Property of Dietary Whey Protein in Mice: Role of Glutathione. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 12, n. 3, p. 154-161, 1989.
17. BOUNOUS, G.; GERVAIS, F.; AMER, V.; BATIST, G. & GOLD, P. The Influence of Dietary Whey Protein on tissue Glutathione and the Diseases of Aging. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 12, n. 6, p. 343-349, 1989.
18. BOUNOUS, G.; KONGSHAVN, P.A.L. & GOLD, P. The Immunoenhancing Property of Dietary Whey Protein Concentrate. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 11, n. 4, p. 271-278, 1988.
19. BOUNOUS, G.; KONGSHAVN, P.A.L. TAVEROFF, A. & GOLD, P. Evolutionary Traits in Human Milk Proteins. **Medical Hypotheses**, v. 27, p. 133-140, 1988.
20. BURGER B; OLLENSCHLAGER G; SCHRAPPE M; STUTE A; FISCHER M; WESSEL D; SCHWENK A & DIEHL V . Nutrition behavior of malnourished HIV-infected patients and intensified oral nutritional intervention. **Nutrition**, v. 9, n. 1, p. 43-44, 1993.
21. CANALS, M.J. & SOLER, F.J. Nutrition and AIDS in the Pediatric Patient: a Review. **Pediatric Nutrition**, v. 2, p. 6-16, dec., 1999.
22. CASTETBON, K; KADIO, A; BONDURAND, A; BOKA, A; BAROUAN, C; COULIBALY, Y; ANGLARET, X; MSELLATI, P; MALVY, D & DABIS, F. Nutritional status and dietary intakes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected outpatients in Abidjan, Cote D'Ivoire, 1995. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 51, n. 2, p. 81-86, feb., 1997.
23. CDC (Center for Diseases Control). 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less than 13 years of age. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 3, p. 1-19, 1994.
24. CHADWICK, E.G. & YOGEV, R. Pediatric AIDS. **Pediatric Clinics of North America**, v. 42, n. 4, p. 969-992, aug., 1995.
25. CHANTRY, C.J.; RODRIGUES, J.L.; FEBO, I.; DIAZ, C. & RODRIGUEZ-ORENGO, J.F. Plasma Glutathione Concentrations in Non-infected Infants born from HIV-infected Mothers: Developmental Profile. **Puerto Rico Health Sciences Journal**, v. 18, n. 3, p. 267-272, set., 1999.
26. CONDINO-NETO, A. & NEWBURGER, P.E. Interferon-gamma improves splicing efficiency of *CYBB* gene transcripts in a interferon-responsive variant of chronic

- granulomatous disease due to a splice site consensus region mutation. **Blood**, v. 95, n. 11, p. 3548-3554, jun., 2000.
27. CONSTANTINO, A.M.; BALZOLA, F. & BOUNOUS, G. Modificazioni sulle Immunoglobuline A Biliari di Tipo Secretorio in Trofici Nutriti con proteine del Siero di Latte. **Minerva Dietologica e Gastroenterologica**, v. 35, n. 4, p. 241-245, 1989.
 28. COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST E AIDS, 2002. Disponível no site: <http://www.aids.gov.br>, acessado em 17/04/2002.
 29. COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST E AIDS. **Guia de tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 1999.
 30. CORCORAN, C.C. & GRINSPOON, S. Treatments for Wasting in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 22, p. 1740-1750, jun., 1999.
 31. CROWE, S. & MILLS, J. Virus Infections of the Immune System. In: STITES, DP.; TERR AI. & PARSLOW, TG. **Medical Immunology**. Connecticut: Appleton & Lange. 1997. 900p.
 32. CUNNINGHAM-RUNDLES, S. Analytical Methods for Evaluation of Immune Response in Nutrient Intervention. **Nutrition Reviews**, v. 56, n. 1, p. 27-37. jan., 1998. Supplement.
 33. DALLAS, S.; STEMPAK, D.; KOREN, G.; BENDAYAN, R. & BARUCHEL, S. Whey Protein Concentrate (WPC) Modulation of Lymphocyte Glutathione Levels in Vitro. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 67, n. 2, feb., 2000. PIII 56
 34. DAVISON, K. & NICOLL, A. The changing global epidemiology of HIV infection and AIDS. **Compendium Disease Report. CDR Review**, v. 7, n. 9, p. 134-136, 1997.
 35. DE COOK, K.M.; FOWLER, M.G. & MERCIER, E. Prevention of mother-to-child HIV transmission of HIV-1 in resource poor countries: Translating research into policy and practice. **JAMA**, v. 283, n. 9, p. 1175-1182, 2000.
 36. EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Weight, Height and Human Immunodeficiency Virus Infection in Young Children of Infected Mothers. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 14, n. 8, p. 685-690, aug., 1995.
 37. FIELD, C.J. Use of T Cell Function to Determine the Effect of Physiologically Active Food Components. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, p. 1720-1725, 2000. Supplement.
 38. GALIZIA, M.S. & WAITZBERG, DL. Mecanismos de ação dos radicais livres e antioxidantes. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 16, p. 79-89, 2001.
 39. GRIMBLE, R.F. Nutritional Influences on Inflammation. In: BISTRIAN, B.R. & WALKER-SMITH, J.A. **Inflammation Bowel Diseases**. Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Programme, vol. 2, p.63-81. Nestlé Ltda. Vevey. 1999.
 40. GRIMBLE, R.F. Nutritional Modulation of Cytokine Biology. **Nutrition**, v. 14, n. 7/8, p. 634-640, 1998.

41. GRIMBLE, R.F. Modification of Inflammatory Aspects of Immune Function by Nutrients. **Nutrition Research**, v. 18, n. 7, p. 1297-1317, 1998. (a)
42. HERZENBERG, L.A.; DE ROSA, S.C.; DUBS, J.G.; ROEDERER, M.; ANDERSON, M.T.; ELA, S.W.; DERESINSKI, S.C. & HERZENBERG, L.A. Glutathione Deficiency is Associated with Impaired Survival in HIV Disease. **Proceedings of the National Academy of Science of the USA**, v. 94, p. 1967-1972, 1997.
43. HO, D.D. Time to hit HIV, early and hard. **New England Journal of Medicine**, v. 333, p. 450-451, 1995.
44. JAHOOOR, F.; JACKSON, A.; GAZZARD, B.; PHILIPS, G.; SHARPSTONE, D.; FRAZER, M.E. & HEIRD, W. Erythrocyte Glutathione Deficiency in Symptom-Free HIV Infection is Associated with Decreased Synthesis Rate. **American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism**, v. 276, n. 1, p. E205-E211, jan., 1999.
45. KOTLER, D.P.; ROSENBAUM, K.; WANG, J. & PIERSON, R.N. Studies of Body Composition and Fat Distribution in HIV-Infected and Control Subjects. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology**, v. 20, n. 3, p. 228-237, 1999.
46. LEITE, C.A.C. & FAGUNDES NETO, U. Aspectos Funcionais, Microbiológicos e Morfológicos Intestinais em Crianças HIV-positivas. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 15, n. 2, p. 101-107, 1997.
47. LEANDRO-MERHI, V.A.; VILELA, M.M.S.; SILVA, M.N. & BARROS FILHO, A.A. Características do crescimento de crianças infectadas com o vírus da imunodeficiência humana. **Pediatria**, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 17-26, 2001.
48. LOTHIAN, B.; GREY, V.; KIMOFF, J. & LANDS, L.C. Treatment of Obstrutive Airway Disease with a Cysteine Donor Protein Supplement. **Chest**, v. 117, n. 3, p. 914-916, oct., 2000.
49. MACALLAN, D.C.; NOBLE, C.; BALDWIN, C.; JEBB, S.A.; PRENTICE, A.M.; COWARD, W.A.; SAWYER, M.B.; McMANUS, T.J. & GRIFFIN, G.E. Energy Expenditure and Wasting in Human Immunodeficiency Virus Infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 2, p. 83-88, jul., 1995.
50. MANNICK, E.E.; UDALL, J.N.; KAISER, M.; FUCHS, G. & SUSKIND, R. Nutrition and HIV Infection in Children. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 63, n. 5, p. 615-632, 1996.
51. McINTOSH, REGESTER, G.O.; LEU, R.K.L.; G.H.; ROYLE, P.J.; JOHNSON, M.A.; GRINSTED, R.L.; KENWARD, R.K. & SMITHERS, G.W. Dairy Proteins protect against Dimethylhydrazine-Induced Intestinal Cancers in Rats. **Journal of Nutrition**, v. 125, p. 809-816, 1995.
52. MICKE, P.; BEEH, K.M.; SCHALLK, J.K. & BUHL, R. Oral Supplementation with Whey Proteins Increases Plasma Glutathione Levels of HIV-infected Patients. **European Journal of Clinical Investigation**, v.31, n. 2, p. 171-178, 2001.
53. MILLER, T.L.; ORAV, E.J.; COLAN, S.D. & LIPSHULTZ, S.E. Nutritional Status and Cardiac Mass and Function in Children Infected with the Human

- Immunodeficiency Virus. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 66, p. 660-664, 1997.
54. MILLER, T.L.; EVANS, S.J.; ORAV, E.J.; MORRIS, V.; McINTOSH, K. & WINTER, H.S. Growth and Body Composition in Children Infected with the Human Immunodeficiency Virus-1. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, p. 588-592, 1993.
 55. MILLER, T.L.; ORAV, E.J.; MARTIN, S.R.; COOPER, McINTOSH, K. E.R. & WINTER, H.S. Malnutrition and Carbohydrate Malabsorption in Children with Vertically Transmitted Human Immunodeficiency Virus 1 Infection. **Gastroenterology**, v. 100, n. 5, p. 1296-1302, may, 1991.
 56. MOLDAWER, L.L. & SATTler, F.R. Human Immunodeficiency Virus-Associated Wasting and Mechanisms of Cachexia Associated with Inflammation. **Seminars in Oncology**, v. 25, n. 1, p. 73-81, feb., 1998. Supplement 1.
 57. MULLIGAN, K. & BLOCH, A.S. Energy Expenditure and Protein Metabolism in Human Immunodeficiency Virus Infection and Cancer Cachexia. **Seminars in Oncology**, v. 25, n. 2, p. 82-91, feb., 1998. Supplement 6.
 58. National Center of Health and Statistics (NCHS) growth curves for children birth - 18 years. United States, Vital and Health Statistics. Series 11, n 165, 1977.
 59. PATRICK, L. Nutrients and HIV: Part Three - N-acetylcysteine, alpha-lipoic acid, l-glutamine, and l-carnitine. **Alternative Medicine Review**, v. 5, n. 4, p. 290-305, 2000.
 60. QUAY, B.; MALINVERNI, R. & LAUTERBURG, B.H. Glutathione Depletion in HIV-infected Patients: Role of Cysteine Deficiency and Effect of Oral N-acetylcysteine. **AIDS**, v. 6, n. 8, p. 815-819, 1992.
 61. RODRIGUEZ, J.F.; CORDERO, J.; CHANTRY, C.; GONZÁLEZ, S.; RIVERA, C.; FEBO, I.; COLÓN, A. & DÍAZ, C. Plasma Glutathione Concentrations in Children Infected with Human Immunodeficiency Virus. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 17, n. 3, p. 236-241, mar., 1998.
 62. SAAVEDRA, J.M.; HENDERSON, R.A.; PERMAN, J.A.; HUTTON, N.; LIVINGSTON, R.A. & YOLKEN, R.H. Longitudinal Assessment of Growth in Children Born to Mothers with Human Immunodeficiency Virus Infection. **Archives of Pediatric Adolescent Medicine**, v. 149, p. 497-502, may., 1995.
 63. SANDSTROM, P.A.; MURRAY, J.; FOLKS, T.M. & DIAMOND, A.M. Antioxidant Defenses Influence HIV-1 Replication and Associated Cytopathic Effects. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 24, n. 9, p. 1485-1491, 1998.
 64. SEN, C.K. Nutritional Biochemistry of Cellular Glutathione. **Nutritional Biochemistry**, v. 8, p. 660-672, dec., 1997.
 65. SHARKEY, S.J.; SHARKEY, K.A.; SUTHERLAND, L.R.; CHURCH, D.L. & GI/HIV STUDY GROUP. Nutritional Status and Food Intake in Human Immunodeficiency Virus Infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 5, n. 11, p. 1091-1098, 1992.
 66. SHEVITZ, A.H.; KNOX, T.A.; SPIEGELMAN, D.; ROUBENOFF, R.; GORBACH, S.L. & SKOLNIK, P.R. Elevated Resting Expenditure among HIV-seropositive

- Persons Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. **AIDS**, v. 13, n. 11, p. 1351-1357, 1999.
67. STAAL, F.J.T. Glutathione and HIV infection: reduced reduced, or increased oxidized? **European Journal of Clinical Investigation**, v. 28, n. 3, p. 194-196, 1997.
 68. STELLA, V. & POSTAIRE, E. Évaluation de L'Effet Protecteur Antiradicalaire d'un Lactosérum Multi fermenté en Doses Réitérées chez le Rat. **Comptes Rendus de Societe Biologique**, v. 189, p. 1191-1197, 1995.
 69. STRAWFORD, A. & HELLERSTEIN, M. The Etiology of Wasting in the Human Immunodeficiency Virus and Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Seminars in Oncology**, v. 25, n. 2, p. 76-81, feb., 1998. Supplement 6.
 70. SÜTTMANN, U.; OCKENGA, J.; SELBERG, O.; HOOGESTRAAT, L.; DEICHER, H. & MÜLLER, M.J. Incidence and Prognostic Value of Malnutrition and Wasting in Human Immunodeficiency Virus-Infected Outpatients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 8, n. 3, p. 239-246, 1995.
 71. SCHWENK A; STEUCK H & KREMER G. Oral supplements as adjunctive treatment to nutritional counseling in malnourished HIV-infected patients: randomized controlled trial. **Journal of Clinical Nutrition**, v. 18, n. 6, p. 371-374, 1999.
 72. UNAIDS. Global HIV/AIDS and STD Surveillance. Disponível no site: <http://www.unaids.org>. Acessado em 16/10/2002.
 73. UNICEF. Situação Mundial da Infância 1998. Brasília. 1998. 132p.
 74. VAN DE PERRE, P. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 through breastfeeding: How can it be prevented? **Journal of Infectious Diseases**, v. 179, p. 405-407, 1999. Supplement 3.
 75. VERMELHO, L.L.; SILVA, L.P. & COSTA, A.J.L., 1998. Disponível no site: <http://www.aids.gov.br>. Acessado em 14/04/2002.
 76. WONG. K.F.; MIDDLETON, N.; MONTGOMERY, M.; DEY, M. & CARR, R.I. Immunostimulation of Murine Spleen Cells by Materials Associated with Bovine Milk Protein Fractions. **Journal of Dairy Science**, v. 81, p. 1825-1832, 1998.
 77. WONG, CW. & WATSON, DL. Immunomodulatory Effects of Dietary Whey Proteins in Mice. **Journal of Dairy Research**, v. 62, p. 359-368, 1995.

CAPÍTULO 2

CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE UMA COORTE DE CRIANÇAS COM AIDS, ENTRE 1 E 6 ANOS DE IDADE.

Resumo

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) possui um papel determinante sobre estado nutricional (EN) e crescimento uma vez que muitas de suas manifestações comprometem a ingestão e absorção dos nutrientes. Este estudo teve como objetivo conhecer o EN de crianças com AIDS atendidas no Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas da Unicamp, pela antropometria e avaliação da adequação da ingestão energética e protéica. Foram entrevistados 49 indivíduos responsáveis pelas crianças, obtendo-se o recordatório 24 horas de ingestão alimentar, o peso e a altura. O EN foi determinado por meio da classificação de Waterlow utilizando-se o z escore dos indicadores peso/idade (Z-P/I), altura/idade (Z-A/I) e peso/altura (Z-P/A). A adequação da ingestão de energia e proteína foi determinada segundo as recomendações propostas pela RDA (1989) e aos critérios propostos por Miller & Garg, (1998). A maioria das crianças observadas encontrava-se eutrófica, porém a prevalência de desnutrição pregressa foi 44,68%. Quanto à ingestão alimentar, a adequação calórica à RDA foi de $113,0 \pm 38,31\%$ e as propostas por Miller & Garg, (1998) de $75,3 \pm 25,57\%$. A adequação protéica foi de $410,718 \pm 156,88\%$, segundo RDA e $274,39 \pm 104,32\%$, segundo Miller & Garg, (1998). Observa-se que a maioria das crianças apresentava comprometimento do crescimento. Quanto à ingestão alimentar, foi observada uma inadequação, por insuficiência calórica e excesso em relação às proteínas. Os resultados apontam a necessidade de intervenções nutricionais com o intuito de reparar os erros alimentares encontrados ou melhorar o estado nutricional..

Summary

AIDS has an important role on nutritional status and growth of children because many of its manifestations impair nutrient intake and absorption. The objective of this study was to evaluate the nutritional status through anthropometry and food intake in a cohort of HIV-infected children followed up at the Immunodeficiency Clinic at Unicamp. The evaluated parameters were weight, height and 24 hours recall of food intake from 49 children. Z-scores for weight/age, height/age and weight/height were calculated and nutritional status was determined by Waterlow's Classification. Adequacy of energy and protein intake was evaluated by RDA and Miller & Garg's

recommendations. Most children were well nourished, but 44.6% of them were stunted. RDA's energy adequacy averaged $113.0 \pm 38.3\%$ and Miller & Garg's was $75.3 \pm 25.5\%$. RDA's protein adequacy was $410.7 \pm 156.8\%$ and Miller & Garg's was $274.3 \pm 104.3\%$. It was observed that majority of studied children had growth failure and an inadequacy of food intake. In conclusion, these children should receive a nutritional intervention for correcting the nutritional deficiency and improve their nutritional status.

1. Introdução

As manifestações clínicas da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) incluem anorexia, náuseas, vômitos, febre, anemia, lesões orais e/ou esofageanas, infecções de repetição e oportunistas as quais afetam a ingestão alimentar e/ou o estado nutricional da criança. Esses sinais e sintomas podem conduzir ao aumento das demandas metabólicas, à insuficiência dos substratos energéticos, anormalidades na absorção gastrointestinal ou diarreia causando a perda de peso, atraso no desenvolvimento e desnutrição. Em crianças, esses achados são proeminentes embora de fisiopatologia não bem definida (Beach et al. 1992; Sharkey et al. 1992; Miller et al. 1993; 1997; Süttmann et al. 1995).

Na AIDS, a desnutrição age como um co-fator para a disfunção imunológica e progressão da doença. Têm sido associadas à desnutrição infecções oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, e alterações nas atividades dos linfócitos B, T e dos macrófagos. Sendo assim, a determinação da etiologia e curso da desnutrição, em crianças infectadas pelo HIV-1, possibilita intervenção nutricional precoce e recuperação. Nos pacientes com depleção grave de linfócitos T CD4⁺ a desnutrição é um fator independente de mortalidade (Miller et al. 1993; Süttmann et al. 1995; Ball, 1998; Canals & Soler, 1999).

Em crianças expostas ao HIV, no período perinatal, observou-se que a ingestão de nutrientes para a promoção do crescimento encontrava-se adequada e era semelhante entre as crianças infectadas e não infectadas (Miller et al. 1993). Entretanto, diversos estudos referem diminuição, ao redor de 36%, da ingestão alimentar energética (Canals & Soler, 1999; Castetbon, et al. 1997).

Crianças infectadas pelo HIV apresentam taxa de ganho de peso e crescimento abaixo da mediana da referência proposta pelo *National Center for Health Statistics* (NCHS, 1977), embora não se encontrem com baixo peso para a idade (Saavedra et al. 1995). Os mecanismos propostos para a deficiência do crescimento são ingestão e absorção

inadequada de nutrientes e aumento dos requerimentos metabólicos. Sabe-se que a deficiência do crescimento geralmente precede a diminuição nas contagens de linfócitos T CD4+, principal marcador prognóstico da infecção pelo vírus (Miller et al. 1991; Saavedra et al. 1995; Barbosa, Machado & Succi, 1999).

Uma vez que a desnutrição é um achado proeminente em crianças infectadas pelo HIV este estudo teve como objetivo conhecer o estado nutricional, bem como a ingestão alimentar para executar ações que previnam ou recuperem as possíveis deficiências nutricionais.

2. Casuística e Métodos

2.1. Modelo de Estudo

Estudo de observação transversal.

2.2. População

Foram avaliadas 49 crianças, 12 a 72 meses de idade, infectadas pelo HIV-1, via transmissão vertical, atendidas pelo ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), SP, Brasil, no período entre maio de 2000 a maio de 2001.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil.

A infecção pelo HIV foi estabelecida segundo recomendações estabelecidas pela Coordenação de DST/AIDS, (2000), na qual uma criança, com idade entre 2 e 24 meses, é considerada infectada quando apresenta duas amostras de quantificação de RNA viral detectáveis.

Dados referentes ao nascimento, histórico das manifestações clínicas e da contagem de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, bem como o estágio da evolução da infecção pelo HIV, conforme critérios do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC, 1994), foram obtidos retrospectivamente, no prontuário médico do serviço.

Os dados referentes às manifestações clínicas relacionadas à ingestão alimentar englobaram apetite, problemas relacionados à mastigação e à deglutição, náuseas e hábito intestinal. Esses dados foram obtidos através de entrevista com os responsáveis pelos participantes.

2.3. Antropometria

As medidas antropométricas obtidas foram: massa corporal e comprimento ou estatura. Para a medição do comprimento, em crianças menores de 24 meses, foi utilizado antropômetro de madeira horizontal e, para a estatura, estadiômetro de madeira. Ambos possuíam régua graduada em centímetros, com aproximação de 0,1 cm. Quanto à pesagem, as crianças menores de 24 meses foram pesadas em balança horizontal (Filizola) e as maiores, em balança de plataforma digital (Filizola).

Com os dados do peso e do comprimento ou estatura foram calculados três indicadores antropométricos sendo eles, peso/idade (P/I), altura/idade (A/I) e peso/altura (P/A). Para a análise desses indicadores, foram calculados os escores Z, ou seja, o número de desvios-padrão que o dado obtido está afastado de sua mediana de referência (Sigulem et al. 2000), através do programa *SISCRES W* - sistema para análise de dados antropométricos, versão 1.0 (Morcillo et al. 1997), que utiliza como parâmetros de referência os dados do NCHS (1977).

O estado nutricional foi determinado pela classificação proposta por Waterlow et al. (1977), a qual relaciona os índices antropométricos altura/idade e peso/altura, permitindo que se identifiquem perdas agudas (baixo peso para a altura) ou crônicas (baixa altura para a idade) (Martínez, 2001). O estado nutricional pode ser classificado em eutrófico (ambos índices > -2 desvios-padrão), desnutrição aguda (índice peso/altura < -2 desvios-padrão), desnutrição pregressa (índice altura/idade < -2 desvios-padrão) e desnutrição crônica (ambos índices < -2 desvios-padrão) (Vasconcelos, 1995).

2.4. Ingestão Alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada pelo método recordatório 24 horas (Dwyer, 1994) realizado com as mães ou responsáveis pelo paciente. As ingestões energética e dos macronutrientes (proteínas, carboidratos e lipídios) foram calculadas através do programa computacional Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição versão 2.5. Com os dados da ingestão energética e protéica foi calculada a relação entre nitrogênio e energia ingeridos (N/kcal), através da fórmula: $[\text{proteína (g)}/6,25]/\text{energia (kcal)}$, com o intuito de avaliar o balanço protéico energético (Pichard et al. 1998). Esses dados foram utilizados para o cálculo da adequação energética e protéica, ajustado para o gênero e idade,

segundo critérios propostos pela *Recommended Dietary Allowances* (RDA, 1989), e por Miller & Garg., (1998), este, específico para crianças com AIDS.

2.5. Indicadores Sociais

Os indicadores sociais coletados foram a duração da escolaridade materna (em anos) e renda *per capita* (em salários mínimos) (Vasconcelos, 1995).

2.6. Análise dos Dados

Na análise dos dados foram utilizadas as médias e seus desvios-padrão (DP).

3. Resultados e Discussão

3.1. Caracterização da Coorte

Foram observadas 49 crianças (23 meninos e 26 meninas), com idade média de 42 ± 19 meses, infectadas pelo HIV-1, via transmissão vertical, com manifestações clínicas da infecção. As principais características da coorte estudada encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1: Caracterização de coorte de crianças infectadas pelo HIV-1, com idade entre 1 e 6 anos, atendidas pelo ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas/Unicamp.

Categoria	valores encontrados	n
Idade (meses)	42 ± 18 [12 - 72]†	49
Gênero	%	
meninos	47	
meninas	53	
Categoria Imunológica	%	44
1	18,48	
2	52,28	
3	29,54	
Categoria Clínica	%	45
A	28,90	
B	51,11	
C	20	

†: média $\pm$ DP [variação], n: tamanho da amostra. **Categoria imunológica 1:** contagem normal dos linfócitos TCD4⁺, **categoria imunológica 2:** linfócitos TCD4⁺ entre 15 a 25%, **categoria imunológica 3:** linfócitos TCD4⁺ abaixo de 15%. **Categoria clínica A:** sinais e/ou sintomas leves, **categoria clínica B:** sinais e/ou sintomas moderados, **categoria clínica C:** sinais e/ou sintomas graves (CDC, 1994).

Quanto ao nascimento, grande parte dessa população (90%) nasceu a termo (período de gestação igual ou superior à 37 semanas) (Tabela 2). Aproximadamente 88% das crianças observadas nasceram com peso adequado para idade gestacional (peso $\geq$ 2.500 gramas) e 12%, pequenas para a idade gestacional (peso $<$ 2.500 gramas).

Tabela 2: Dados do nascimento de coorte de crianças infectadas pelo HIV-1, entre 1 e 6 anos de idade, atendidas no ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas/Unicamp.

Características ao Nascimento	valores encontrados
<i>Dados (n = 33)</i>	%
Termo	87,88
pretermo	12,12
peso (g)	3.078,78 $\pm$ 472,26†
<i>Classificação do Peso (n = 33)</i>	%
PAIG	87,88
PIG	12,12
<i>Aleitamento Materno (n = 35)</i>	85,85%
<i>Duração Aleitamento (n = 35)</i>	2 meses (M)

†: média $\pm$ DP, M: mediana, PAIG: recém nascido adequado para a idade gestacional (peso ao nascimento $\geq$ 2.500 g), PIG: recém nascido pequeno para a idade gestacional (peso ao nascimento $<$ 2.500 g).

Em estudo realizado pelo *European Collaborative Study*, (1995), também não foram observadas associações entre o tempo de gestação e a infecção materna pelo HIV-1. Associação entre o peso ao nascimento e infecção materna pelo HIV-1 também não tem sido observada (Blanche et al. 1989; Halsey et al. 1990; *European Collaborative Study*, 1995). Entretanto, Englund et al. (1996) observaram que 26% da sua coorte de crianças infectadas pelo HIV-1 por transmissão vertical apresentavam peso ao nascimento abaixo de 2.500 gramas.

Embora no Brasil seja recomendada a suspensão do aleitamento materno, 86% das crianças da coorte estudada foram amamentadas por período mediano de 2 meses (Tabela 2.) (Coordenação..., 1999). O alto percentual de crianças amamentadas pode ser devido ao diagnóstico tardio da infecção materna pelo HIV, uma vez que em muitos casos o diagnóstico da infecção da mãe é realizado após o da criança.

Quanto aos indicadores sociais, a escolaridade materna encontrada foi de $7,4 \pm 3,8$ anos, sendo que 13,33% das mães estudaram por período inferior a quatro anos e, em torno

de 53% por período maior que 8 anos (Tabela 3). A renda *per capita* era inferior a 1 salário mínimo em 80% da população estudada (Tabela 3).

Tabela 3: Indicadores sociais de coorte de crianças, entre 1 e 6 anos de idade, infectadas pelo HIV-1 atendidas no ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas/Unicamp

Indicadores Sociais	Meninas	Meninos
escolaridade materna (anos)	7 ± 4,7 †(n=7)	8 ± 7,6 (n=8)
renda per capita (SM) (%)	n=10	n=12
até ½	30	50
½ - 1	50	33,33
1 - 2	10	16,67
>2	10	0

† média ± DP, SM: salários mínimos.

3.2. Manifestações Clínicas

Quanto à evolução da doença, observou-se que o número médio das manifestações clínicas, desde o nascimento, descritas no prontuário médico era de 4 ± 2 (0-7 manifestações) para cada criança. As manifestações mais freqüentes foram pneumonia, síndrome linfoproliferativa, otite, anemia, diarreia crônica ou persistente, baixo ganho ponderal e desnutrição. Aproximadamente 56% das crianças apresentaram, pelo menos, um episódio de pneumonia; 44% delas encontravam-se anêmicas, 60% com síndrome linfoproliferativa e 23% com baixo ganho ponderal.

As manifestações gastrointestinais são freqüentes durante o curso da infecção pelo HIV-1 (Moyllett & Shearer, 2002). Os sintomas mais relatados são diarreia crônica ou recorrente, que afeta cerca de 50% das pessoas infectadas e, em crianças a diarreia é considerada uma das principais causas de morbidade, desnutrição e mortalidade (Miller et al. 1991; Mannick et al., 1996; Leite & Neto, 1997).

Na coorte estudada, 30% das crianças apresentaram alguma manifestação gastrointestinal desde o início do acompanhamento médico, sendo a diarreia a mais freqüente (Tabela 4).

Tabela 4: Principais manifestações gastrointestinais encontradas em coorte de crianças infectadas pelo HIV-1 entre 1 e 6 anos de idade, atendidas no ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas/Unicamp.

Manifestação Gastrointestinal	Meninas (n)	Meninos (n)
diarréia	5	4
obstipação	0	1
refluxo gastroesofágico	1	0
outros	1	0
n	7	5

n: tamanho da amostra

3.3. Ingestão Alimentar

Observou-se que grande parte das crianças, 89,46%, encontravam-se ganhando peso e com o apetite bom. A perda de peso foi observada em uma menina e três meninos.

Quanto à revisão do sistema digestório, poucas crianças estavam apresentando os sintomas gastrointestinais freqüentemente relacionados à AIDS como, náuseas, vômitos e diarréia (Tabela 5) (Canals & Soler, 1999).

Tabela 5: Principais características referentes à alimentação e aparelho digestório em coorte de crianças infectadas pelo HIV-1, entre 1 e 6 anos de idade, atendidas no ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas/Unicamp.

Características Alimentares e do Sistema Digestório	Meninas (n=26)	Meninos (n=23)
	%	%
<i>Alteração de Peso</i>	73,07	82,60
ganhau	94,74	84,22
perdeu	5,26	15,78
<i>Alergia alimentar</i>	11,53	8,69
<i>Intolerância alimentar</i>	15,38	13,04
<i>Apetite</i>	n=24	n=21
bom	54,20	76,19
regular	25,00	14,29
ruim	20,80	9,52
<i>Revisão do Sistema Digestório</i>		
dificuldade de mastigação	26,92	21,73
disfagia	5,26	0
náuseas	11,53	8,69
vômitos	5,26	21,73
diarréia	19,23	13,04
obstipação	0	17,39

n: tamanho da amostra.

A ingestão alimentar energética média encontrada foi de $1.335 \pm 548,80$ calorias (kcal) e a ingestão protéica média foi de $4,78 \pm 1,86$ g/kg (Tabela 6).

Tabela 6: Ingestão dos macronutrientes e adequação energética e protéica em coorte de crianças, entre 1 e 6 anos de idade, infectadas pelo HIV-1 atendidas no ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas/Unicamp.

Ingestão Alimentar	Meninas	Meninos
	n=23	n=21
Ingestão Alimentar		
energia (kcal/dia)	$1.414,95 \pm 574,98^\dagger$	$1.243 \pm 516,09$
proteínas (g/dia)	$64,54 \pm 29,40$	$56,38 \pm 19,25$
lipídios (g/dia)	$47,14 \pm 30,89$	$44,80 \pm 21,32$
carboidratos (g/dia)	$175,98 \pm 64,02$	$178,59 \pm 65,79$
<i>Distribuição Percentual das Calorias</i>	%	%
proteínas	17,9	17,32
carboidratos	54,30	53,09
lipídios	28,85	30,14
<i>Percentual da Adequação Alimentar</i>	%	%
energética (kcal/kg)	75,30	70,86
protéica (g/kg)	286	261
<i>N/kcal%</i>	$9,48 \pm 1,90$	$8,93 \pm 2,14$

†: média $\pm$ DP.

A nutrição adequada é reconhecida como pré-requisito para um crescimento e desenvolvimentos normais. E, alguns estudos têm observado alterações da ingestão de alguns nutrientes específicos em crianças infectadas pelo HIV-1. A redução da ingestão alimentar é reconhecida como uma das causas da desnutrição que, por sua vez, agrava o curso da AIDS (Mannik et al. 1996; Canals & Soler, 1999).

Neste estudo, observou-se que 85,71% dos meninos e 95,65% das meninas não atingiram à recomendação de ingestão energética proposta por Miller & Garg, (1998) e destes, 38% dos meninos e 39,15% das meninas não alcançaram à proposta pela RDA, (1989). O aporte energético médio atingiu 73,24% da ingestão diária proposta por Miller & Garg, (1998), portanto houve uma redução calórica ao redor de 26% (Tabela 6).

Em estudo realizado com 23 crianças pré-púberes infectadas pelo HIV-1 via transmissão vertical, entre 1 e 13 anos de idade, foi observada insuficiência da ingestão alimentar energética quando comparada aos requerimentos propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Johann-Liang et al. 2000).

Canals & Soler, (1999) relatam diminuição de 36% da ingestão energética em indivíduos infectados pelo HIV, esta redução também foi encontrada por Grunfeld et al. (1992) em coorte de adultos com AIDS e infecções associadas quando comparados a indivíduos não infectados. Trujillo et al. (1992) citado por Henderson & Saavedra, (1995) ao estudarem pacientes adultos hospitalizados verificaram que estes consumiam apenas 70% das calorias do gasto energético basal. Em estudo realizado na por Castetbon et al. (1997), em Abidjan, Cote d'Ivoire, a redução da ingestão calórica também foi observada.

Entretanto, outros estudos não mostram evidência da redução da ingestão alimentar. Em estudo realizado com dois grupos de crianças expostas ao HIV no período perinatal, infectadas e não-infectadas, observou-se que a ingestão encontrava-se adequada para a promoção do crescimento e semelhante nos dois grupos (Miller et al. 1993). Sharkey et al. (1992) ao estudarem a ingestão alimentar de indivíduos adultos também não verificaram evidências de redução da ingestão energética.

A ingestão protéica média encontrava-se acima de 200% do recomendado por Miller & Garg, (1998). Estes valores são semelhantes aos verificados por Henderson et al. (1997) ao estudarem 38 crianças, entre 1 e 11 anos de idade, infectadas pelo HIV.

Em nosso estudo, observou-se que a principal fonte protéica ingerida foi o leite bovino integral, cuja ingestão diária era de um litro por dia. Entretanto, se considerada a qualidade da proteína ingerida, pelo cálculo da relação entre o nitrogênio e energia consumidos, observa-se que a ingestão média das proteínas de alto valor biológico (N/kcal%) encontrava-se adequada ($9,22 \pm 2,04$) e, em apenas 7% da coorte a ingestão encontrava-se elevada (acima de 12%).

A distribuição percentual dos macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios) encontrava-se adequada para uma dieta equilibrada (Shils et al, 1994).

3.4. Antropometria

O peso médio encontrado para esta a coorte foi de $12,89 \pm 3,40$ kg e, a estatura média foi de $91,35 \pm 12,01$ cm. O índice de massa corporal (relação entre a massa corpórea e o quadrado da altura) médio foi de $15,73 \pm 1,58$ kg/m² (Tabela 7).

Tabela 7: Antropometria e estado nutricional, segundo a Classificação de Waterlow (1977), de coorte de crianças infectadas pelo HIV, entre 1 a 6 anos de idade, atendidas no ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas/Unicamp.

Antropometria e Estado Nutricional	Meninas	Meninos
<i>Antropometria</i>		
peso (g)	13,45 ± 3,29	12,90 ± 3,18
estatura (cm)	92,25 ± 11,27	90,58 ± 13,16
IMC (kg/m ²)	16,12 ± 1,53	15,27 ± 1,58
<i>Estado Nutricional</i>	%	%
eutrofia	66,67	39,13
desnutrição pregressa	33,33	56,52
desnutrição crônica	0	4,35
<i>n</i>	26	23

Eutrofia: estado nutricional adequado para todos os indicadores antropométricos; **desnutrição pregressa:** caracteriza-se pelo deficit da altura em relação à idade; **desnutrição crônica:** caracterizada pelo deficit de peso para a altura e da altura para a idade. n: tamanho da amostra.

Quanto ao estado nutricional, observou-se prevalência de desnutrição de 46,8%, sendo a desnutrição pregressa 44,68% dos casos. Entre as meninas, 66,67% delas encontravam-se eutróficas e 33,33% em desnutrição pregressa. Nos meninos, o estado nutricional apresentava-se com maior deficit, onde 39,13% encontravam-se eutróficos, 56,52% em desnutrição pregressa e 4,35% em desnutrição crônica. Nenhuma criança apresentava desnutrição aguda (Tabela 7).

Em estudo realizado por Silva et al. (2001) em coorte de crianças atendidas no mesmo serviço também foi observado comprometimento pôndero-estatural.

A falência de crescimento, além de se manifestar precocemente, é relatada em 1/3 das crianças infectadas pelo HIV, sendo associada à redução da sobrevivência (Henderson & Saavedra, 1995; Leandro-Merhi et al. 2001).

McKinney & Wilfert, (1993), compararam crianças infectadas e não-infectadas durante os dois primeiros anos de vida e verificaram que as crianças infectadas eram significativamente menores, com uma diminuição proporcional no peso e na altura em relação à idade, porém sem diferença na relação entre o peso e a altura.

O deficit do crescimento nas crianças com AIDS pode ser decorrente da ingestão calórica insuficiente aliada a alteração do metabolismo e absorção dos nutrientes, infecções oportunistas, carga viral e também, aos fatores sociais (Saavedra et al. 1995; Miller, 1996).

Quando relacionado o estado nutricional às categorias clínicas propostas pelo CDC, (1994), observou-se distribuição semelhante dos estados nutricionais para cada categoria (Figura 1). A mesma distribuição foi observada quando foi relacionado o estado nutricional às categorias imunológicas (Figura 2).

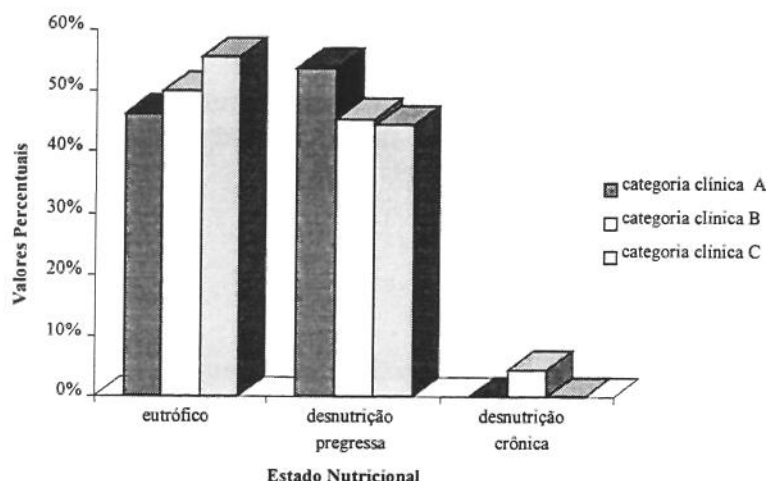


Figura 1: Associação entre a Categoria Clínica, proposta pelo CDC (1994), e o estado Nutricional, segundo classificação de Waterlow (1977) em coorte de crianças infectadas pelo HIV, entre 1 e 6 anos de idade. **Categoria clínica A:** sinais e/ou sintomas leves, **categoria clínica B:** sinais e/ou sintomas moderados, **categoria clínica C:** sinais e/ou sintomas graves.

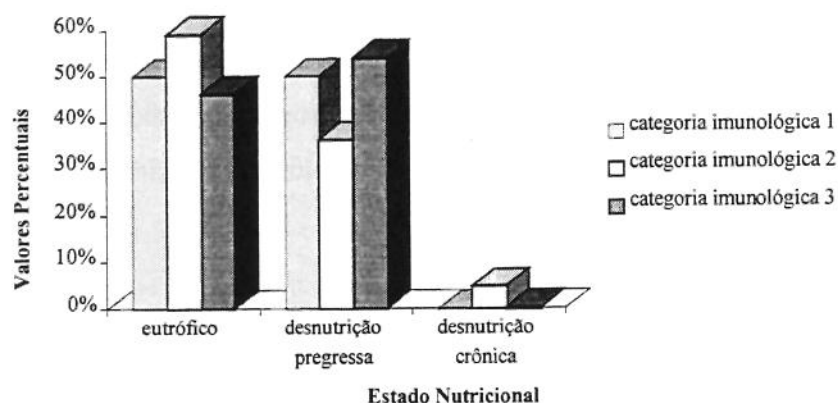


Figura 2: Associação entre a Categoria Imunológica, proposta pelo CDC (1994), e o Estado Nutricional, segundo classificação de Waterlow (1977) em coorte de crianças infectadas pelo HIV, entre 1 e 6 anos de idade. **Categoria imunológica 1:** contagem normal dos linfócitos TCD4⁺, **categoria imunológica 2:** linfócitos TCD4⁺ entre 15 a 25%, **categoria imunológica 3:** linfócitos TCD4⁺ abaixo de 15%.

4. Conclusão

A maioria das crianças da coorte estudada mostrou-se eutrófica. Entretanto, o comprometimento de crescimento revelado pela alta prevalência de desnutrição pregressa sugere ser necessário o acompanhamento precoce e estratégias que possam garantir um crescimento adequado.

As inadequações de ingestões energética e protéica corroboram a necessidade da intervenção nutricional visando, principalmente, o aumento da ingestão calórica nessa população.

5. Referências Bibliográficas

1. BALL, C.S. Global Issues in pediatric Nutrition: AIDS. *Nutrition*, v. 14, n. 10, p. 767-770, 1998.
2. BARBOSA, A.F.T.; MACHADO, D.M. & SUCCI, R.C.M. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida na Criança. Aspectos da Patogênese, Marcadores Prognósticos e Tratamento. *Jornal de Pediatria*, v. 75, p. 3-8, 1999. Suplemento 1.
3. BEACH, R.S.; MANTERO-ATIENZA, SHOR-POSNER, G.; JAVIER, J.J.; SZAPOCZNIK, J.; SAUBERLICH, H.E.; CORNWELL, P.E.; EISDORFER, C. &

- BAUM, M.K. Specific Nutrient Abnormalities in Asymptomatic HIV-1 Infection. **AIDS**, v. 6, n. 7, p. 701-708, 1992.
4. BLANCHE, SR; MOSCATO, G. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. **New England Journal of Medicine**, v. 320, p. 1643-1648, 1989.
 5. CANALS, M.J. & SOLER, F.J. Nutrition and AIDS in the Pediatric Patient: a Review. **Pediatric Nutrition**, v. 2, p. 6-16, dec., 1999.
 6. CASTETBON, K; KADIO, A; BONDURAND, A; BOKA, A; BAROUAN, C; COULIBALY, Y; ANGLARET, X; MSELLATI, P; MALVY, D & DABIS, F. Nutritional status and dietary intakes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected outpatients in Abidjan, Cote D'Ivoire, 1995. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 51, n. 2, p. 81-86, feb., 1997.
 7. Center for Diseases Control and Prevention (CDC). 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less than 13 years of age. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 3, p. 1-19, 1994.
 8. .COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST E AIDS. **Utilização de testes de quantificação de RNA visando a detecção da infecção pelo HIV em crianças com até 2 anos de idade, nascidas de mães infectadas pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2000. Disponível no site: <http://www.aids.gov.br>. Acessado em 20/10/2002.
 9. COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST E AIDS. **Guia de tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 1999.
 10. DWYER, J.T. Dietary Assessment. In: Shils, M.E.; Olson, J.A. & Shike, M. **Modern Nutrition in Health and Disease**. 8th Edition. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1994. 1951 p.
 11. ENGLUD, J.A.; BAKER, C.J.; RASKINO, C.; MCKINNEY, R.O.; LIFSCHITZ, M.H.; PETRIE, B.; FOWLER, M.G.; CONNOR, J.D.; MENDEZ, H.; O'DONNELL, K.; WARA, D.W. & THE AIDS CLINICAL TRIALS GROUP PROTOCOL 152 STUDY TEAM. Clinical and Laboratory Characteristics of a Large Cohort of Symptomatic, Human Immunodeficiency Virus-Infected Infants and Children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 15, n. 11, p. 1025-1036, nov., 1996.
 12. EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Weight, Height and Human Immunodeficiency Virus Infection in Young Children of Infected Mothers. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 14, n. 8, p. 685-690, aug., 1995.
 13. GRUNFELD, C.; PANG, M.; SHIMIZU, L.; SHIGENAGA, J.K.; JENSEN, P. & FEINGOLD, K.R. Resting Energy Expenditure, Caloric Intake, and Short-term Weight Change in Human Immunodeficiency Virus Infection and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. **American Journal of Clinical Nutrition**. v. 55, n. , p. 455-460. 1992.
 14. HALSEY, NA.; BOULOS, R.; HOLT, E. Transmission of HIV-1 infections from mothers to infants in Haiti: impact on childhood mortality and malnutrition. **Journal of American Medical Association**, v. 264, p. 2088-2092, 1990.
 15. HENDERSON, R.A.; TALUSAN, K.; HUTTON, N.; YOLKEN, R.H. & CABALLERO, B. Serum and plasma markers of nutritional status in children infected

- with the human immunodeficiency virus. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 97, n. 12, p. 1377-1381, 1997.
16. HENDERSON, R.A. & SAAVEDRA, J.M. Nutritional Considerations and Management of the Child with Human Immunodeficiency Virus Infection. **Nutrition**, v. 11, n. 2, p. 121-128, mar/abr, 1995.
 17. JOHANN-LIANG R.; O'NEILL, L.; CERVIA, J.; HALLER, I.; GIUNTA, Y.; LICHOLAI, T. & NOEL, G.J. Energy balance, viral burden, insuline-like growth factor-1, interleukin-6 and growth impairment in children infected with human immunodeficiency virus. **AIDS**, v.14, p. 683-690, 2000.
 18. LEANDRO-MERHI, V.A.; VILELA, M.M.S.; SILVA, M.N. & BARROS FILHO, A.A.A. Características do crescimento de crianças infectadas com o vírus da imunodeficiência humana. **Pediatria**, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 17-26, 2001.
 19. LEITE, C.A.C. & FAGUNDES NETO, U. Aspectos Funcionais, Microbiológicos e Morfológicos Intestinais em Crianças HIV-positivas. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 15, n. 2, p. 101-107, 1997.
 20. MARTÍNEZ, H. Aspectos Clínicos e Tratamento. In: **Má nutrição protéico-energética**. Vevey: Anais Nestlé, 2001. Volume 61.
 21. MANNICK, E.E.; UDALL, J.N.; KAISER, M.; FUCHS, G. & SUSKIND, R. Nutrition and HIV Infection in Children. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 63, n. 5, p. 615-632, 1996.
 22. MCKINNEY, R.E. & WILFERT, C. AIDS Clinica Trials Group Protocol 043 Study Group Growth as a prognostic indicator in children with immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. **Journal of Pediatrics**, v. 125, n. 5, p. 728-733, 1994.
 23. MILLER, T.L. & GARG, S. Gastrointestinal and Nutritional Problems in Pediatric HIV Disease. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, M.D. (Ed.). **Pediatric AIDS - The Challenge of HIV Infection in Infants, Children and Adolescents**. 3rd edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. Cap. 22, p. 363-382.
 24. MILLER, T.L.; ORAV, E.J.; COLAN, S.D. & LIPSHULTZ, S.E. Nutritional Status and Cardiac Mass and Function in Children Infected with the Human Immunodeficiency Virus. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 66, p. 660-664, 1997
 25. MILLER, T.L. Nutritional Assessment and its Clinical Application in Children Infected with the Human Immunodeficiency Virus. **The Journal of Pediatrics**, v. 129, n. 5, p. 633-636, 1996.
 26. MILLER, T.; EVANS, S.J.; ORAV, E.; MORRIS, V.; McINTOSH, K. & WINTER, H. Growth and Body Composition in Children Infected with the Human Immunodeficiency Virus-1. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, p. 588-592, 1993.
 27. MILLER, T.L.; ORAV, E.J.; MARTIN, S.R.; COOPER, McINTOSH, K. E.R. & WINTER, H.S. Malnutrition and Carbohydrate Malabsorption in Children with Vertically Transmitted Human Immunodeficiency Virus 1 Infection. **Gastroenterology**, v. 100, n. 5, p. 1296-1302, may., 1991.
 28. MORCILLO, A.M.; LEMOS-MARINI, S.H. & GUIMAREY, L.M. Siscres W- Análise de Dados Antropométricos. Universidade Estadual de Campinas. SP. Brasil, 1997.

29. MOYLETT, E.H. & Shearer, W.T. HIV: Clinical Manifestations. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 110, n. 1, p. 3-16, jul. 2002.
30. NCHS - NCHS growth curves for children birth -18 years. United States, Vital and Health Statistics. Series 11, n 165, 1977.
31. PICHARD, C.; SUDRE, P.; NARSEGARD, V.; YERLY, S.; SLOSMAN, D.O.; DELLEY, V.; PERRIN, L.; HIRSCHL, B. & SWISS HIV COHORT STUDY. A Randomized, double-blind controlled study os 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.
32. National Academy of Sciences. National Research Council. **Recommended Dietary Allowances**. 10th Edition. Washington, 1989.
33. SAAVEDRA, J.M.; HENDERSON, R.A.; PERMAN, J.A.; HUTTON, N.; LIVINGSTON, R.A. & YOLKEN, R.H. Longitudinal Assessment of Growth in Children Born to Mothers with Human Immunodeficiency Virus Infection. **Archives of Pediatric Adolescent Medicine**, v. 149, p. 497-502, may., 1995.
34. SHILS, M.E.; OLSON, J.A. & SHIKE, M. **Modern Nutrition in Health and Disease**. 8th edition. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1994. 1951 p.
35. SIGULEM, DM; DEVINCENZI, UM & LESSA, A. Diagnóstico do Estado Nutricional da Criança e do adolescente. **Jornal de Pediatria**, v. 76, p. S275-S284, 2000. Suplemento 3.
36. SILVA, E.B.; GROTO, H.Z.W. & VILELA, M.M.S. Aspectos clínicos e o hemograma em crianças expostas ao HIV-1: comparação entre pacientes infectados e soro-reversores. **Jornal de Pediatria**, v. 77, n. 6, p. 503-511, 2001.
37. SÜTTMANN, U.; OCKENGA, J.; SELBERG, O.; HOOGESTRAAT, L.; DEICHER, H. & MÜLLER, M.J. Incidence and Prognostic Value of Malnutrition and Wasting in Human Immunodeficiency Virus-Infected Outpatients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 8, n. 3, p. 239-246, 1995.
38. SHARKEY, S.J.; SHARKEY, K.A.; SUTHERLAND, L.R.; CHURCH, D.L. & GI/HIV STUDY GROUP. Nutritional Status and Food Intake in Human Immunodeficiency Virus Infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 5, n. 11, p. 1091-1098, 1992.
39. VASCONCELOS, F.A.G. **Avaliação Nutricional de Coletividades: textos de apoio didático**. Florianópolis: Ed. da UFSC, 1995. 154 p.
40. WATERLOW JC, BUZINA R, KELLER W, LANE JM, NICHAMAN MZ & TANNER JM - The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of the groups of children under the age of 10 years. **Bulletin. WHO**, v. 55, p. 489 - 498, 1977.

CAPÍTULO 3

INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM CONCENTRADO DE SORO DE LEITE BOVINO NO ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE CRIANÇAS COM AIDS.

Resumo

O estudo tem como objetivo conhecer a influência da suplementação alimentar protéica, com um Concentrado de Proteínas de Soro de Leite Bovino sobre o estado nutricional e a composição corporal de pacientes pediátricos com AIDS. Foi realizado um ensaio clínico, prospectivo, duplo-cego, com duração de 6 meses, com 18 crianças, entre 1 e 6 anos de idade, infectadas pelo HIV que receberam como suplementação nutricional oral um Concentrado de Proteínas de Soro de Leite ou placebo (maltodextrina) ao longo de 4 meses. Foram determinados ganho de peso, crescimento, perímetro braquial, pregas cutâneas, composição corpórea percentual e ingestão alimentar. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística. Dezoito pacientes iniciaram o estudo destes, treze completaram o protocolo. O ganho de peso, o crescimento, a composição corporal e a ingestão alimentar não diferiram entre os grupos ou ao longo do tempo. Os dados avaliados demonstraram o comprometimento do estado nutricional da coorte estudada. Não foi observada influência significativa da suplementação alimentar oral com um concentrado protéico de Concentrado de Proteínas de Soro de Leite Bovino sobre o estado nutricional ou a composição corporal.

Summary

This study had as objective investigate the influence of an nutritional supplementation with a whey protein concentrate on nutritional status and body composition of a cohort of children with AIDS. A prospective, double-blind, clinical trial was conducted for 6 months with 18 HIV-infected children which received whey protein or placebo (maltodextrin) as nutritional supplementation during 4 months. Weight gain, body growth, arm circumference, skinfold thickness, percentual body composition and food intake were evaluated. Thirteen children had completed the study. There were no differences on weight gain, growth, body composition and food intake between groups over the time. The data showed nutritional status impairment. It was concluded that whey protein supplementation was not sufficient to improve nutritional status or change body composition of children cohort after 4 months of treatment.

1. Introdução

O estado nutricional depende do equilíbrio entre a ingestão alimentar, a absorção intestinal e as necessidades metabólicas. Muitas das manifestações clínicas da AIDS que incluem, anorexia, náuseas, vômitos, febre, anemia, lesões orais ou esofageanas, infecções de repetição e oportunistas, interferem nesse equilíbrio levando à perda de peso, atraso no desenvolvimento, deficiência do crescimento e desnutrição (Beach et al. 1992; Sharkey et al. 1992; Miller et al. 1991; 1993; 1997; Süttmann et al. 1995; Mannick et al. 1996; Pichard et al. 1998; Canals & Soler, 1999).

A maioria das crianças infectadas por transmissão vertical apresenta deficiência do crescimento que pode ocorrer logo após o nascimento, mesmo nas crianças assintomáticas. Este é o primeiro parâmetro a ser afetado negativamente pela progressão da doença (Miller et al. 1991; Agostoni et al. 1998; Leandro-Merhi et al. 2001).

A deficiência do crescimento geralmente precede a diminuição da contagem de linfócitos T CD4⁺ e, em estudo conduzido por Saavedra et al. (1995), foi o preditor mais forte da progressão da doença.

A avaliação da composição corporal, principalmente a medida da massa muscular livre de gordura, é de grande valia, pois o peso corpóreo apresenta grande variação devido à perda de fluidos, alterações das funções cardíacas, pulmonares ou renais, entre outros fatores que alteram a água corporal total (Miller, 1996).

Um dos métodos que determinam a composição corporal é a bioimpedância elétrica, que é de baixo custo, rápido e não invasivo (Arpadi et al. 1996).

A suplementação nutricional oral deve ser parte do tratamento de indivíduos infectados pelo HIV-1 a fim de prevenir ou tratar as deficiências nutricionais, uma vez que a manutenção de um bom estado nutricional pode evitar o comprometimento do sistema imune além de diminuir a morbidade causada pela infecção (Miller et al. 1993; Henderson & Saavedra, 1995; Schwenk et al. 1999; Burger et al. 1993).

Ensaio clínico de suplementação alimentar utilizando fórmulas enterais padrão, em pacientes pediátricos, mostraram melhora no ganho de peso, tanto em relação à idade quanto em relação à altura, entretanto não houve mudança da relação da altura para a idade ou na velocidade do crescimento (Mannick et al. 1996). Em indivíduos adultos e com baixo

peso, a suplementação oral aliada às orientações dietoterápicas resultou na redução do catabolismo protéico (Berneis et al. 2000).

Embora a intervenção nutricional possa não interferir no resultado final, a sua manutenção ou a melhora de capacidade funcional e a qualidade geral de vida pode ser mais dependente do estado nutricional que da severidade da imunodeficiência (Henderson & Saavedra, 1995).

A manutenção de uma ingestão adequada de nutrientes pode resultar em anabolismo e ganho de peso corpóreo apesar da infecção pelo HIV podendo, então, diminuir o risco de progressão da doença (Pichard et al. 1998).

Visando proporcionar alternativas que auxiliem na manutenção do estado nutricional este estudo teve como principal objetivo conhecer a influência da suplementação alimentar com um concentrado de proteínas de soro de leite bovino no estado nutricional e composição corporal de pacientes pediátricos imunodeprimidos.

2. Casuística e Métodos

2.1. Delineamento do estudo

Ensaio clínico prospectivo, duplo-cego, com duração de 24 semanas composto de um período de 8 semanas de controle seguido por um período de 16 semanas de intervenção nutricional conduzido entre Abril de 2001 a Março de 2002.

2.2. População

A triagem da população de crianças consistiu na pesquisa do prontuário médico das crianças expostas ao HIV notificadas ao Serviço de Vigilância Epidemiológica do Hospital de Clínicas da Unicamp e atendidas no Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica e, na entrevista com os responsáveis pelos pacientes.

Os critérios de inclusão dos pacientes foram: infecção por transmissão vertical; faixa etária entre 12 a 72 meses; comprometimento atual do sistema imune (relação $CD4^+/CD8^+$ inferior ou igual a 1,5); boa aceitação ao tratamento clínico e sob uso de antiretrovirais.

Os critérios de exclusão foram: pacientes que apresentassem sinais e sintomas gastrointestinais e infecções oportunistas atuais.

O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado, sem restrições, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas - SP, Brasil. O consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os responsáveis pelos participantes.

2.2.1. Período de controle (semanas 0 - 8)

Foi realizado um período de controle, onde foram efetuadas a antropometria e a avaliação da composição corporal a fim de conhecer os seus padrões de evolução.

2.2.2. Período de intervenção nutricional

Após o período controle a população foi dividida aleatoriamente em três grupos distintos. Ao primeiro grupo foi oferecida suplementação alimentar oral com concentrado de soro de leite bovino (CSL), ao segundo grupo, maltodextrina (placebo) e, ao terceiro, não foi oferecida suplementação alimentar, sendo considerado o controle.

A intervenção nutricional se deu por um período de 16 semanas, no qual foram realizadas três avaliações antropométricas e da composição corporal, no início da intervenção (Tempo 0), 8 semanas após o início (Tempo 2) e no final da intervenção (Tempo 4) que ocorreu 16 semanas após o início.

2.3. Suplementação alimentar

Os suplementos alimentares oferecidos foram um concentrado de soro de leite (CSL), obtido em planta piloto no Instituto de Tecnologia de Alimentos (ITAL, Campinas - SP, Brasil), conforme descrito a seguir, ou maltodextrina obtida comercialmente (MOR-REX® 1910, *Corn Products Brasil*, SP, Brasil).

A obtenção do CSL se deu a partir do leite bovino tipo B, desnatado e pasteurizado, coagulado enzimaticamente pela ação da renina, com a finalidade de separar as proteínas do soro da caseína. Em seguida, foi realizada a concentração das proteínas do soro em sistema de ultrafiltração seguindo-se a diafiltração na mesma membrana. Empregou-se fator de concentração (FC = 10) e ciclos de diafiltração (CD = 12). O CSL diafiltrado foi congelado e desidratado por liofilização (Jacobucci, 1999). O produto obtido foi embalado em sachês de material laminado e codificado. Cada sachê continha 7,2 gramas de CSL, que correspondia a 5 gramas de proteína.

A composição centesimal do CSL foi determinada segundo às recomendações da *Association of Official Analytical Chemists, Official Methods and Analysis* (A.O.A.C,

1998). A composição encontrada foi de 79% de proteína, 9-12% de gordura, 4,9% de lactose e 1,8% de cinzas. Os aminoácidos totais foram determinados após hidrólise ácida e posterior cromatografia de troca catiônica em analisador automático, conforme Spackman et al. (1958) (Tabela 1).

Tabela 1: Conteúdo de aminoácidos do concentrado de soro de leite bovino (CSL).

Aminoácidos	CSL (g/100g amostra)	CSL (g/100g proteína)
Ácido Aspártico	7,23	9,15
Treonina	4,65	5,88
Serina	3,87	4,89
Ácido Glutâmico	13,09	16,56
Prolina	4,45	5,63
Glicina	1,19	1,50
Alanina	3,24	4,10
Cistina	1,39	1,75
Valina	3,48	4,40
Metionina	1,32	1,67
Isoleucina	3,70	4,68
Leucina	7,15	9,05
Tirosina	1,99	2,51
Fenilalanina	2,27	2,87
Lisina	7,45	9,43
NH ₃	1,24	1,56
Histidina	1,59	2,01
Triptofano	- *	- *
Arginina	1,69	2,13

* O triptofano é destruído durante a hidrólise ácida.

A maltodextrina oferecida foi embalada e codificada da mesma maneira que o CSL, cada sachê continha 6,7 gramas do produto que correspondia ao valor calórico de cada sachê de CSL.

A quantidade de CSL ofertada baseou-se em seu conteúdo protéico, cujo objetivo era oferecer diariamente 50% da ingestão de proteína proposta pelo *Recommended Dietary Allowances* (RDA, 1989), 1,2 g/kg de peso corpóreo para a faixa etária de 1 a 3 anos e, de 1,1 g/kg para crianças entre 4 e 6 anos de idade (Baruchel et al. 1998). Inicialmente a quantidade de proteína ofertada foi de 20% do proposto pela RDA (1989), com aumento mensal de 10% até a meta proposta ser atingida (Baruchel et al. 1998).

Os suplementos alimentares foram administrados ao longo de 16 semanas, duas vezes ao dia, uma pela manhã e outra à tarde, em horários que não coincidissem com a

terapia antiretroviral. Os responsáveis foram cuidadosamente orientados quanto à diluição, a qual deveria ser efetuada em líquidos frios e não protéicos, cautelosamente para evitar a desnaturação no que concerne à suplementação protéica. Para a conservação e preservação das características foi aconselhado que os suplementos fossem armazenados sob refrigeração.

2.4. Antropometria

Nas crianças maiores de 24 meses a medida do peso foi realizada em balança digital vertical (Filizola, *Personal Line*), aproximação de 0,1 kg. e, nas menores, com balança digital horizontal (Filizola *Baby*). As crianças estavam vestindo roupas leves e sem sapatos. O comprimento, das crianças abaixo de 24 meses, e a altura, das maiores, foram obtidos, respectivamente, com antropômetro de madeira horizontal ou, com estadiômetro de madeira, os quais possuíam régua graduada em centímetros (aproximação de 0,1 cm). A técnica adotada para a coleta dessas medidas baseou-se nas recomendações propostas pelo *Anthropometric Standardization Reference Manual* (Lohman et al. 1988).

Com os dados do peso e altura foi calculado o índice de massa corporal (IMC) que é a relação entre o peso e o quadrado da altura (kg/m^2).

O escore-Z dos índices antropométricos peso/idade, altura/idade e peso/altura e do IMC foram calculados utilizando como padrão os dados de referência propostos pelo *National Center Health Statistics* (NCHS, 1977).

O estado nutricional foi determinado pela classificação proposta por Waterlow et al. (1977), que relaciona os índices antropométricos altura/idade e peso/altura, permitindo que se identifiquem perdas agudas (baixo peso para a altura) ou crônicas (baixa altura para a idade) (Martínez, 2001). O estado nutricional pode ser classificado em eutrófico (ambos índices > -2 desvios-padrão), desnutrição aguda (índice peso/altura < -2 desvios-padrão), desnutrição pregressa (índice altura/idade < -2 desvios-padrão) e desnutrição crônica (ambos índices < -2 desvios-padrão) (Vasconcelos, 1995).

2.5. Composição corporal

Determinada pela obtenção do perímetro braquial, pregas cutâneas e bioimpedância elétrica.

O perímetro braquial foi obtido com fita métrica não extensível, milimetrada de acordo com o procedimento descrito em Lohman et al. (1988).

As pregas cutâneas do tríceps, do bíceps, abdominal, subescapular e suprailíaca, foram medidas com a utilização de um compasso de dobras cutâneas *Lange* (*Lange Skinfold Caliper, PAT NO. 3,008,239; Beta Technology Incorporated Cambridge, Maryland, USA*) (Kotler et al. 1999) conforme procedimento descrito em Lohman et al. (1988). A tomada das pregas foi efetuada sob forma de rodízio com três repetições visando diminuir o erro de medição. O valor adotado foi o da média aritmética entre as medidas tomadas (Vasconcelos, 1995).

Com os valores obtidos da prega cutânea do tríceps e o perímetro braquial foram calculadas a área muscular do braço (AMB) e a área adiposa do braço (AAB) segundo fórmulas propostas por Frisancho, (1981).

A somatória de pregas cutâneas foi determinada utilizando-se os valores das pregas cutâneas do tríceps, bíceps, subscapular e suprailíaca (Frisancho, 1993).

A bioimpedância elétrica (BIA) foi realizada com aparelho de bioimpedância tetrapolar (Modelo Quantum 101-Q, RJL Systems, Clinton, MI, EUA) conforme recomendações do fabricante. Essa metodologia envolve a passagem de uma corrente elétrica de baixa amplitude (500 à 800 mA) e alta frequência (50KHz) onde, a massa muscular magra e a água corpórea total são condutores e a gordura corpórea oferece resistência à passagem dessa corrente elétrica, sendo mensurados resistência, reactância, impedância e ângulo de fase (Foster & Lukasky, 1996).

A composição corpórea foi calculada através do programa *Weight Manager*, versão 2.05c (RJL Systems, Clinton, MI, EUA) e da equação para o cálculo da massa muscular livre de gordura (MMLG) proposta por Goran et al. (1992). Como as equações utilizadas pelo programa foram validadas apenas em adultos saudáveis, optou-se por utilizar a equação proposta por Goran et al. (1992), validada em crianças saudáveis, uma vez que não foram encontradas equações validadas para a população pediátrica com AIDS (Fontana et al. 1999). A equação desenvolvida por Goran et al. (1992), é: $MMLG = [0,59(RI) +$

$0,065(p) + 0,04] / [0,769 - 0,0025(A) - 0,019(G)]$, onde, **MMLG**: massa muscular livre de gordura; **RI**: índice de resistência $[\text{altura (cm)}^2/\text{resistência}]$; **A**: idade em anos; e **G**: gênero (0 para meninas e 1 para meninos).

Os escores-Z do perímetro braquial, das pregas cutâneas do tríceps e subescapular, da área muscular braquial e área gordurosa braquial foram calculados utilizando como valores de referência descritos por Frisancho, (1993).

2.6. Ingestão alimentar

A ingestão energética e a protéica foram estimadas através dos inquéritos recordatório 24 horas e registro de consumo alimentar. Os registros de consumo alimentar foram realizados pelos responsáveis pelas crianças que descreveram os alimentos ingeridos durante três dias semanais típicos sendo, um dia pertencente ao final de semana e dois durante a semana (Pichard et al. 1998; Johann-Liang et al. 2000).

Os cálculos nutricionais foram realizados a partir do programa Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição, versão 2.5 (CIS-EPM, SP, Brasil) e, a sua adequação, avaliada pela RDA (1989) e pelas recomendações propostas por Miller & Garg, (1998) ajustadas para o gênero e a idade.

Foi realizada uma média entre os valores médios obtidos pelo recordatório 24 horas e o registro alimentar (Johann-Liang, et al. 2000).

2.7. Análise estatística

O grupo que recebeu suplementação alimentar com o Concentrado de Soro de Leite Bovino (CSL) foi comparado com o grupo controle (CON), resultante da reunião entre os grupos placebo e controle.

Os dados foram analisados através do programa *The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, (versão 8.02; SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA). As análises descritivas das variáveis são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão (DP) e mediana.

Foi utilizada análise de variância com medidas repetidas para explicar sua variabilidade em função dos fatores grupo e tempo (Milliken, 1984; Montgomery, 1991). Através da significância de cada efeito com relação às medidas verificou-se a existência de

diferença entre os grupos, através do Teste de Tukey, ou entre os tempos, através do teste do contraste (Milliken, 1984; Montgomery, 1991).

Em relação à ingestão alimentar, as variáveis contínuas (média das três medidas coletadas) foram comparadas entre os grupos através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney Exato, utilizando-se a mediana dos valores (Conover, 1971; Siegel, 1975). Foram considerados estatisticamente significativos os valores menores que 0,05 ($p < 0,05$).

3. Resultados e Discussão

3.1. Caracterização da coorte

Vinte crianças foram convocadas para participar do ensaio clínico e destas, 18 iniciaram a intervenção nutricional (9 crianças em cada grupo). Na segunda avaliação, 16 crianças permaneciam no estudo (7 no grupo CSL e 9 no CON) e, apenas 13 crianças finalizaram o protocolo de pesquisa (6 no grupo CSL e 7 no CON). As principais características da população no início da intervenção nutricional encontram-se na Tabela 2.

Das crianças que iniciaram a suplementação alimentar, duas abandonaram o protocolo de pesquisa devido a intolerância quanto ao sabor do CSL as outras, se desligaram por motivos não pertinentes ao ensaio clínico.

As crianças cuja suplementação alimentar foi a maltodextrina (placebo) não apresentaram dificuldade de ingestão. Entretanto, as que receberam o CSL como suplemento apresentaram dificuldades de ingestão nas primeiras semanas devido ao seu sabor, referido pelos pacientes, como forte e desagradável. Foram oferecidas alternativas para a administração do suplemento (sucos de fruta da preferência da criança, fruta amassada e outros alimentos não protéicos) a fim de garantir a ingestão adequada. Nenhuma criança apresentou intercorrências ou reações adversas decorrentes da suplementação alimentar. Não houve alteração na terapia antiretroviral durante o estudo.

Tabela 2: Características da coorte de crianças, entre 1 e 6 anos de idade, com AIDS, no início do ensaio clínico prospectivo.

Características	Grupo	
	CSL (n=9)	CON (n=9)
idade (anos)	4,18 ± 1,46 [1,83-6,06]	3,50 ± 1,34 [1,78-5,06]
gênero (masc/fem)	5/4	5/4
altura/comprimento (cm)	99,88 ± 10,43 [83,4 - 109]	95,06 ± 11,34 [78,5 - 113,2]
peso (kg)	14,20 ± 2,36 [10,70 - 16,80]	14,49 ± 3,42 [9,68 - 19,3]
IMC (kg/m ²)	14,40 ± 1,05 [13,1 - 16,6]	15,85 ± 1,52 [13,73 - 18,2]
Categoria Clínica e Imunológica	n	n
A1	0	1
A2	2	0
B1	1	2
B2	4	3
C1	1	0
C2	1	1
C3	0	2

† média ± DP[variação]. CSL: Concentrado de Soro de Leite; CON: Controle, IMC: índice de massa corporal (kg/m²). **Categoria imunológica 1:** contagem normal dos linfócitos TCD4⁺, **categoria imunológica 2:** linfócitos TCD4⁺ entre 15 a 25%, **categoria imunológica 3:** linfócitos TCD4⁺ abaixo de 15%; **Categoria clínica A:** sinais e/ou sintomas leves, **categoria clínica B:** sinais e/ou sintomas moderados, **categoria clínica C:** sinais e/ou sintomas graves (*Center for Diseases Control and Prevention (CDC, 1994)*).

3.2. Antropometria

O ganho de peso percentual médio encontrado no grupo CSL foi de 0,02±0,02; 0,03±0,02 e 0,01±0,02% respectivamente e, no grupo CON foi de 0,03±0,03; 0,03±0,03 e 0,02±0,03% (Figura 1). Não foram encontradas diferenças entre os grupos.

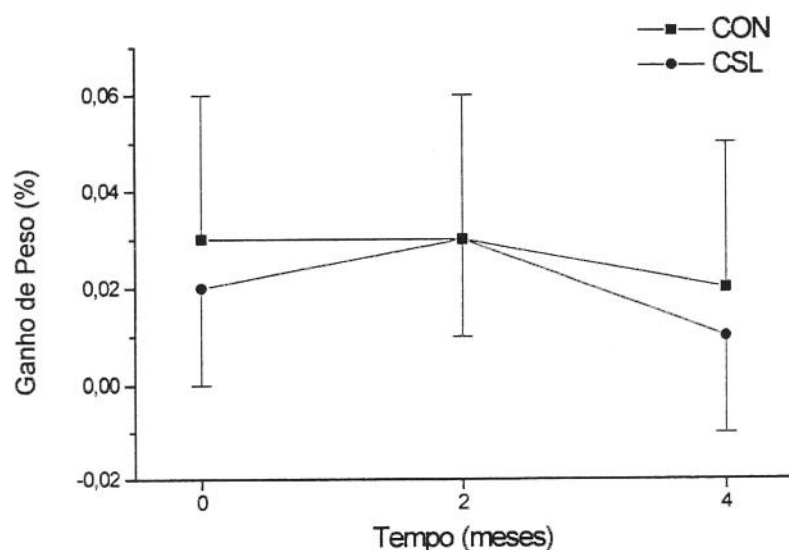


Figura 1: Variação de peso ao longo de 4 meses, em coorte de crianças, entre 1 a 6 anos de idade, com AIDS.

De acordo com a classificação de Waterlow et al. (1977), todas as crianças pertencentes ao grupo CSL encontravam-se eutróficas no início do ensaio clínico. No grupo CON, uma criança encontrava-se com o índice altura/idade abaixo de -2DP, o que caracteriza a desnutrição pregressa as demais, encontravam-se eutróficas. Os escores-Z para os índices antropométricos encontram-se na Tabela 3.

Embora tenha sido encontrado apenas um caso de desnutrição na população estudada, observa-se que a maioria das crianças apresentava comprometimento do crescimento. O escore-Z médio observado para o índice altura/idade no grupo CSL foi de $-0,94 \pm 0,22$ e, no grupo CON de $-0,79 \pm 1,07$, ou seja, todas as crianças do grupo CSL apresentavam algum comprometimento do crescimento e, apenas duas crianças do grupo CON apresentavam um crescimento adequado.

Tabela 3: Evolução dos escores-Z dos índices antropométricos peso/idade (P/I), altura/idade (A/I) e peso/altura (P/A) e do índice de massa corporal (IMC), durante intervenção nutricional.

Índice	Grupo							
	CSL (n=6)				CON (n=7)			
	Tempo (meses)				Tempo (meses)			
	pré	0	2	4	pré	0	2	4
<i>P/I</i>	-1,23 ± 0,65† [-2,06 - -0,490]	-1,22 ± 0,78 [-2,16 - -0,06]	-1,22 ± 0,78 [-1,93 - -0,16]	-1,25 ± 0,70 [-2,03 - -0,06]	-0,47 ± 1,45 [-2,37 - 1,19]	-0,45 ± 1,32 [-2,18 - 1,13]	-0,45 ± 1,37 [-2,25 - 1,22]	-0,48 ± 1,37 [-2,42 - 1,16]
<i>A/I</i>	-0,94 ± 0,22 [-1,23 - -0,64]	-0,80 ± 0,47 [-1,27 - 0,10]	-0,90 ± 0,47 [-1,27 - -0,00]	-0,81 ± 0,32 [-1,19 - -0,24]	-0,79 ± 1,07 [-2,01 - 0,71]	-0,87 ± 1,05 [-2,26 - 0,43]	0,77 ± 1,11 [-2,41 - 0,72]	-0,71 ± 1,11 [-2,38 - 0,62]
<i>P/A</i>	-0,84 ± 0,75 [-1,56 - -1,03]	-0,91 ± 0,73 [-1,84 - -0,04]	-0,85 ± 0,60 [-1,43 - -0,07]	-0,97 ± 0,67 [-1,69 - 0,17]	0,05 ± 1,12 [-1,33 - -1,24]	0,15 ± 1,04 [-1,26 - 1,50]	0,15 ± 1,12 [-1,42 - 1,23]	0,05 ± 1,11 [-1,40 - 1,29]
<i>IMC</i> ‡	-1,30 ± 0,87 [-2,03 - 0,00]	-1,47 ± 0,82 [-2,29 - -0,26]	-1,18 ± 0,69 [-1,94 - -0,35]	-1,58 ± 0,55 [-2,11 - -0,78]	0,34 ± 0,75 [-1,56 - -1,03]	0,51 ± 0,85 [-0,58 - 1,40]	0,47 ± 0,95 [-0,77 - 1,44]	0,32 ± 0,99 [-0,82 - 1,51]

† média ± DP [variação]. **CSL:** concentrado de soro de leite bovino, **CON:** controle, **Pré:** 2 meses antes da intervenção nutricional., **Tempo 0:** início da intervenção nutricional, **Tempo 2:** dois meses após o início da intervenção e **Tempo 4:** final da intervenção nutricional.. * Diferença entre os grupos ($p = 0,0076$) (Teste de Tukey). ‡ Diferença entre os tempos ($p = 0,0500$) (Teste do Contraste).

O crescimento é um dos primeiros parâmetros a ser afetado pela progressão da AIDS (Agostoni et al. 1998) e, o deficit do crescimento em crianças nas crianças infectadas pelo HIV é encontrado em cerca de 1/3 delas (Leandro-Merhi et al. 2001).

A maioria das crianças do grupo CSL apresentava deficit do índice peso/altura, o valor médio encontrado para o escore-Z desse índice foi de $-0,84 \pm 0,75$ e, apenas uma criança apresentava esse índice adequado. No grupo CON, o valor médio encontrado foi de $0,05 \pm 1,12$, entretanto a maioria das crianças apresentava escores-Z negativos para esse índice no início do estudo. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nem ao longo do tempo para os escores-Z dos índices antropométricos.

Quanto aos escores-Z médios do índice de massa corporal (IMC), observou-se que se encontravam adequados nas crianças pertencentes ao grupo CON e comprometidos, nas do grupo CSL (Tabela 3). No grupo CON duas crianças apresentaram escores-Z negativos enquanto que no grupo CSL, todas as crianças apresentavam esse índice comprometido e, duas delas abaixo de $-2DP$. Foi observada diferença significativa entre os grupos

($p = 0,0076$). Observou-se um declínio nesse parâmetro entre os tempos 2 e 4 ($p = 0,0015$) em ambos os grupos.

3.3. Composição corporal

Os escores-Z médios do perímetro braquial (PB) encontrados nas crianças do grupo CSL estavam mais comprometidos do que os observados nas crianças do grupo CON (Tabela 4), porém essa diferença não foi significativa. Todas as crianças do grupo CSL e a maioria do CON apresentavam esse parâmetro comprometido. Observou-se uma melhora desses parâmetros em ambos os grupos ao longo do tempo, porém não significativa.

Assim como observado nos escores-Z médios do perímetro braquial, todas as crianças pertencentes ao grupo CSL apresentavam os escores-Z da prega cutânea do tríceps (PCT) comprometidos (Tabela 4). Os escores-Z médios da PCT diferiu entre os grupos ($p = 0,0013$) até o tempo 2, entretanto no tempo 4 essa diferença não foi observada. Foi observada uma melhora desse índice entre os tempos 0 e 2 no grupo CSL ($p = 0,0385$).

Os escores-Z médios da área muscular do braço (AMB) das crianças do grupo CSL encontraram-se menores em relação aos observados nas crianças do grupo CON, entretanto essa diferença não foi significativa (Tabela 4). Todas as crianças do grupo CSL e a metade das pertencentes ao grupo CON, apresentaram escores-Z da AMB comprometidos. Esse parâmetro não se alterou ao longo do tempo.

O comprometimento da AMB também foi observado por Miller et al. (1993) em coorte de crianças expostas ao HIV-1 via transmissão vertical.

Em relação aos escores-Z médios da área adiposa do braço (AAB) foi observada diferença significativa entre os grupos ($p = 0,0031$), sendo que o grupo CON apresentava valores médios superiores se comparados aos valores observados no grupo CSL. Assim como observado no escore-Z da AMB, todas as crianças pertencentes ao grupo CSL apresentaram escores-Z negativos. Também não foram observadas alterações desse parâmetro ao longo do tempo.

Tabela 4: Evolução dos escores-Z do perímetro braquial (PB), prega cutânea do tríceps (PCT), prega cutânea subscapular (PCSE), área muscular do braço (AMB) e área adiposa do braço (AAB) durante intervenção nutricional.

Índice	Grupo							
	CSL (n=5)				CON (n=6)			
	Tempo (meses)				Tempo (meses)			
	pré	0	2	4	pré	0	2	4
PB	-1,59 ± 0,38 [-2,04 - -1,19]	-1,52 ± 0,36 [-1,82 - -1,07]	-1,34 ± 0,47 [-1,96 - -0,82]	-1,33 ± 0,53 [-1,80 - -0,49]	-0,49 ± 1,38 [-2,30 - 0,93]	-0,34 ± 1,21 [-2,06 - 0,99]	-0,32 ± 1,43 [-1,97 - 1,38]	-0,28 ± 1,22 [0,11 - 0,82]
	†							
PCT*	-1,01 ± 0,23 [-1,23 - -0,70]	-1,15 ± 0,32‡ [-1,65 - -0,89]	-0,91 ± 0,33‡ [-1,24 - -0,47]	-0,61 ± 0,40 [-1,24 - -0,55]	-0,26 ± 0,42 [-0,82 - 0,41]	0,06 ± 0,50 [-0,41 - 0,93]	-0,03 ± 0,29 [-0,41 - 0,25]	-0,12 ± 0,56 [-1,11 - 0,51]
PCSE	-0,07 ± 0,75 [-1,23 - 0,88]	-0,52 ± 0,86 [-1,65 - 0,27]	-0,34 ± 0,73 [-0,99 - 0,88]	-0,09 ± 1,07 [-1,10 - 1,65]	0,08 ± 0,55 [-0,82 - 0,55]	0,33 ± 0,20 [0,15 - 0,66]	0,29 ± 0,81 [-0,82 - 1,44]	0,33 ± 0,78 [-0,82 - 1,36]
AMB	-1,10 ± 0,60 [-2,02 - -0,54]	-0,91 ± 0,49 [-1,57 - -0,37]	-0,96 ± 0,55 [-1,85 - -0,56]	-1,14 ± 0,81 [-2,11 - -0,14]	-0,30 ± 1,61 [-2,52 - -1,22]	-0,35 ± 1,28 [-2,17 - 1,22]	-0,23 ± 1,68 [-2,10 - 1,64]	-0,15 ± 1,26 [-2,04 - 1,10]
AAB	-1,25 ± 0,21 [-1,58 - -1,07]	-1,36 ± 0,33 [-1,56 - -1,03]	-1,12 ± 0,37 [-1,56 - -1,03]	-1,20 ± 0,58 [-1,56 - -1,03]	-0,23 ± 0,67 [-0,91 - 0,96]	-0,09 ± 0,62 [-0,21 - 0,92]	-0,19 ± 0,46 [-0,68 - 0,50]	-0,19 ± 0,69 [-1,49 - 0,33]
**								

† média ± DP [variação]. CSL: concentrado de soro de leite bovino, CON: controle, Pré: período de controle, **Tempo 0**: início da intervenção nutricional, **Tempo 2**: dois meses após o início da intervenção e **Tempo 4**: final da intervenção nutricional. * Diferença entre os grupos ($p = 0,0013$) (Teste de Tukey). ** Diferença entre os grupos ($p=0,031$) (Teste de Tukey). ‡ Diferença entre os tempos 0 e 2 ($p = 0,0385$) (Teste do Contraste).

A desnutrição decorrente da infecção pelo HIV tem como característica a diminuição da massa corpórea total (Süttman et al. 1995; Mannick et al. 1996; Miller et al. 1997), que pode ser representado por deficit em alguns parâmetros utilizados para avaliar a massa corpórea total como a prega cutânea do tríceps e as áreas muscular e adiposa do braço.

Embora tenha sido observado um aumento não significativo das médias dos escores-Z da prega cutânea do tríceps e do perímetro braquial, parâmetros utilizados no cálculo das áreas muscular e adiposa do braço, não houve alteração das médias dos escores-Z dessas áreas.

As outras pregas cutâneas obtidas (Tabela 5), foram descritas como média ± DP, uma vez que não foram encontrados valores de referência para esses parâmetros. Os valores médios da prega cutânea do bíceps encontrados diferiram entre os grupos ($p = 0,008$) sendo

maiores nas crianças do grupo CON. No grupo CSL foi observado um decréscimo nos valores médios nas primeiras 16 semanas e após, um aumento, ambos não significativos.

Tabela 5: Influência da suplementação alimentar com concentrado de soro de leite nas pregas cutâneas do bíceps (PCB), abdominal (PCA) e suprailíaca (PCSI) e, no somatório das pregas cutâneas (Σ PC) em crianças, entre 1 e 6 anos de idade, com AIDS.

Pregas Cutâneas	Grupo							
	CSL				CON			
	pré	0	2	4	pré	0	2	4
PCB (mm) *	5,52± 0,82† [4,50 - 6,60]	5,07± 0,60 [4,33 - 6,00]	4,72± 0,29 [4,33 - 5,00]	5,53± 1,39 [4,00 - 7,00]	5,52± 0,82 [5,60 - 8,00]	6,39± 0,58 [5,66 - 7,00]	7,08± 1,20 [5,00 - 8,50]	7,22± 0,94 [5,66 - 8,50]
PCSI (mm)	4,46± 1,58 [3,00 - 6,66]	4,54± 0,42 [4,00 - 5,00]	4,29± 0,34 [4,00 - 4,66]	5,42± 1,26 [4,00 - 7,00]	5,35± 1,75 [3,50 - 7,60]	6,50± 2,50 [4,00 - 9,00]	6,73± 1,83 [4,00 - 8,66]	6,20± 2,17 [4,00 - 9,66]
PCA (mm)	8,20± 1,12 [7,00 - 9,30]	9,13± 1,31 [8,00 - 11,00]	9,25± 2,22 [7,00 - 12,00]	9,91± 1,00 [8,66 - 11,00]	11,02± 3,96 [6,00 - 17,00]	11,42± 2,53 [9,00 - 15,00]	11,03± 0,88 [10,0 - 12,33]	10,10± 2,07 [7,00 - 12,00]
Σ PC**	22,98± 1,43 [21,5 - 24,9]	21,03± 1,69 [19,5 - 23,2]	20,80± 0,48 [20,1 - 21,2]	23,63± 4,12 [20,2 - 29,0]	26,86± 3,45 [22,8 - 31,2]	29,70± 4,49 [24,2 - 35,0]	29,94± 3,71 [24,0 - 34,0]	29,20± 3,48 [23,3 - 31,6]

† média ± DP [variação]. CSL: concentrado de soro de leite bovino; CON: controle; Pré: período de controle, Tempo 0: início da intervenção nutricional, Tempo 2: dois meses após o início da intervenção e Tempo 4: final da intervenção nutricional. * Diferença entre os grupos ($p = 0,0008$) (Teste de Tukey). ** Diferença entre os grupos ($p = 0,038$) (Teste de Tukey).

Os valores médios da prega cutânea suprailíaca do grupo controle também eram maiores do que no grupo CSL, entretanto essa diferença não era significativa. No grupo controle foi observado um aumento nos valores médios até o tempo 2 e após, foi observada uma diminuição. Contrariamente, no grupo CSL foi observada um pequeno decréscimo até o tempo 2 e após, um aumento. Entretanto, essas alterações não foram significativas.

Em relação à prega cutânea abdominal, os valores médios encontrados no grupo CSL aumentaram não significativamente ao longo de todo o ensaio e, no grupo CON, foi observado um aumento dos valores médios durante o período de controle e após, um decréscimo, também não significativo.

Uma vez que os valores médios das pregas cutâneas foram maiores no grupo CON, o mesmo se repetiu para o seu somatório, cujos valores médios foram significativamente mais elevados ($p = 0,0038$) e, essa diferença se manteve ao longo de todo o ensaio. Observou-se, no grupo CON um aumento, não significativo, da média entre o período de controle e o início da intervenção nutricional e, após os valores permaneceram inalterados.

No grupo CSL, houve um decréscimo dos valores médios entre o período controle e o início da intervenção e, no final do ensaio os valores médios alcançaram os encontrados na primeira avaliação (Tabela 5).

A composição corpórea percentual que compreende a massa muscular, a massa gordurosa e a água corpórea total, diferiu significativamente entre a avaliação realizada no tempo 0 e no tempo 2 ($p = 0,0222$ para massa muscular e para massa gordurosa e, $p = 0,0310$ para água corpórea total) (Tabela 6).

Tabela 6: Influência da suplementação alimentar com concentrado de soro de leite na composição corporal (Massa Muscular (MM), massa gordurosa (MG) e água corpórea (AC)) em crianças, entre 1 e 6 anos de idade, com AIDS.

Composição Corpórea	Grupo							
	CSL				CON			
	pré	Tempo 0	Tempo 2	Tempo 4	pré	Tempo 0	Tempo 2	Tempo 4
%								
MM†	83,50± 5,60† [76,0 - 90,0]	84,17± 3,76 [79,0 - 60,0]	85,67± 2,94 [81,0 - 89,0]	85,50± 2,66 [80,0 - 94,0]	83,00± 5,60 [77,0 - 92,0]	80,14± 3,63 [75,0 - 86,0]	82,71± 4,82 [78,0 - 90,0]	84,57± 4,83 [80,0 - 94,0]
MG ‡	16,50± 4,76 [10,0 - 24,0]	15,83± 3,76 [10,0 - 21,0]	14,33± 2,94 [11,0 - 19,0]	14,50± 2,66 [10,0 - 17,0]	17,00± 5,60 [8,0 - 23,0]	19,86± 3,63 [14,0 - 25,0]	17,29± 4,82 [10,0 - 22,0]	15,43± 4,83 [6,0 - 20,0]
AC*	61,33± 3,50 [56,0 - 66,0]	61,67± 2,73 [58,0 - 66,0]	62,33± 2,16 [59,0 - 65,0]	62,83± 1,94 [61,0 - 66,0]	60,71± 3,86 [57,0 - 67,0]	58,71± 2,69 [55,0 - 63,0]	60,71± 3,45 [57,0 - 66,0]	61,86± 3,76 [58,0 - 69,0]
MM/MG (kg)	5,53± 1,86 [3,20 - 8,60]	5,63± 1,73 [3,80 - 8,70]	6,20± 1,57 [4,10 - 8,50]	6,27± 1,73 [4,80 - 9,50]	5,57± 2,75 [3,40 - 10,80]	4,27± 1,12 [3,10 - 6,40]	5,34± 2,22 [3,50 - 9,10]	6,53± 4,15 [3,90 - 15,70]
MM (kg) * §	11,50± 2,32 [7,69 - 14,95]	11,86± 2,50 [7,49 - 15,19]	12,59± 2,50 [8,43 - 15,64]	12,75± 2,51 [8,33 - 15,68]	11,29± 3,01 [5,62 - 14,12]	11,16± 3,11 [6,08 - 14,29]	11,97± 3,38 [6,44 - 16,91]	12,59± 3,33 [6,40 - 15,68]

† média ± DP [variação]. CSL: concentrado de soro de leite bovino, CON: controle, Pré: período de controle, Tempo 0: início da intervenção nutricional, Tempo 2: dois meses após o início da intervenção e Tempo 4: final da intervenção nutricional. ‡ Diferença entre os tempos 0 e 2 ($p = 0,0222$) (Teste do Contraste). * Diferença entre os tempos 0 e 2 ($p = 0,0310$) (Teste do Contraste). * Goran et al. (1992). § Diferença entre os tempos 0 e 2 ($p = 0,0072$) (Teste do Contraste).

Os valores percentuais médios da massa muscular do grupo CSL apresentaram um aumento constante até o tempo 2. O grupo CON, apresentou um decréscimo, não significativo, no período de controle e após, apresentou comportamento semelhante ao grupo CSL. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, nem influência da intervenção. Os valores médios encontrados para o percentual de água corpórea total apresentaram o mesmo comportamento do percentual da massa muscular, enquanto que os

valores percentuais médios da massa gordurosa apresentaram comportamento inverso (Tabela 6).

Os valores médios da relação entre a massa muscular e a massa gordurosa, em kilogramas, apresentaram o mesmo comportamento observado no percentual médio da massa muscular, porém, não houve diferença entre os tempos (Tabela 6).

Os valores médios da massa muscular livre de gordura (Goran et al. 1992), apresentaram comportamento semelhante ao encontrado nos valores percentuais médios da massa muscular, sendo observada diferenças apenas entre os tempos 0 e 2 ($p = 0,0072$), mas não entre os grupos (Tabela 6).

Com o objetivo de conhecer a composição corporal de crianças infectadas pelo HIV-1 Fontana et al. (1999) utilizaram a fórmula proposta por Goran et al. (1992). Os valores médios encontrados para a massa muscular foram maiores ($16,3 \pm 6,6$ kg) do que os valores médios observados no presente estudo.

Não foram encontrados muitos estudos em relação à influência da suplementação alimentar com as proteínas de soro de leite bovino na composição corporal de indivíduos infectados pelo HIV-1.

Agin et al. (2001) realizaram um estudo com 30 mulheres infectadas pelo HIV-1, que foram divididas aleatoriamente em três grupos, o primeiro foi suplementado com proteínas de soro de leite bovino, o segundo, realizaram exercícios de resistência e o terceiro, receberm os dois tratamentos. No grupo que recebeu apenas a suplementação alimentar com as proteínas de soro de leite bovino não foi observada influência da suplementação nutricional na massa muscular livre de gordura.

3.4. Ingestão alimentar

Foi observada insuficiência no consumo energético em ambos grupos (Tabela 7). Se seguidas as recomendações propostas por Miller & Garg, (1998), nenhuma criança apresentou consumo médio adequado em energia. A maioria (89%) das crianças pertencentes ao grupo CSL ingeriu abaixo de 70% do recomendado e destas, 12,5% ingeriam abaixo de 50%. No grupo CON, 83,3% das crianças apresentavam consumo inferior a 70% e destas, 16,6% ingeriam abaixo de 50% do proposto. Em relação à adequação pela RDA (1989), que não leva em conta a infecção, apenas 33,33% das crianças do grupo CON e, 25% das do CSL apresentaram ingestão energética adequada. A

maioria (66,66% das crianças do grupo CON e 75% das do grupo CSL) apresentava um deficit de até 30%,. Não foram observadas diferenças entre os grupos.

Em estudo realizado com 23 crianças pré-púberes infectadas pelo HIV-1 via transmissão vertical, entre 1 e 13 anos de idade, foi observada insuficiência da ingestão alimentar energética quando comparada aos requerimentos propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Johann-Liang et al. 2000).

Canals & Soler, (1999) relatam diminuição de 36% da ingestão energética em indivíduos infectados pelo HIV, esta redução também foi encontrada por Grunfeld et al. (1992) em coorte de adultos com AIDS e infecções associadas quando comparados a indivíduos não infectados e por Castetbon et al. (1997), em Abidjan, Cote d'Ivoire. Trujillo et al. (1992) citado por Henderson & Saavedra, (1995) ao estudarem pacientes adultos hospitalizados verificaram que estes consumiam apenas 70% das calorias do gasto energético basal. Em estudo realizado na a redução da ingestão calórica também foi observada.

A deficiência da ingestão energética observada pode ter sido uma das prováveis causas da suplementação alimentar não ter alterado o estado nutricional ou a composição corporal da população estudada. Aliados a isso, ainda não foram encontrados estudos que comprovem o restabelecimento da massa corporal total de indivíduos infectados pelo HIV (Henderson & Saavedra, 1995).

Em relação à adequação da ingestão média de proteína ambos grupos apresentaram elevado consumo, acima de 300% da RDA (1989) e, acima de 200% do proposto por Miller & Garg, (1998) (Tabela 7). Embora o grupo CSL tenha recebido uma suplementação oral protéica, não foram encontradas diferenças significativas quanto à ingestão de proteína entre os grupos.

Tabela 7: Ingestão alimentar média de energia, contribuição dos macronutrientes e adequação energética e protéica às recomendações propostas pela RDA (1989), e por Miller & Garg, (1998), em coorte de crianças com AIDS.

Ingestão Alimentar	Grupo	
	CSL (n=9)	CON (n=7)
<i>Ingestão de Energia (kcal/kg)</i>	83,25 [68,34 - 128,52] †	93,13 ± 20,16 [62,15 - 123,75]
<i>Contribuição % Média dos Macronutrientes</i>		
Proteína	17,80 [13,70 - 20,80]	15,90 [10,60 - 20,80]
Gordura	26,50 [21,30 - 41,00]	27,97 [21,80 - 31,50]
Carboidratos	53,88 [38,60 - 62,27]	57,10 [51,00 - 64,40]
<i>Adequação % de Energia</i>		
RDA (1989)	90,65 [72,55 - 142,80]	87,71 [69,05 - 137,50]
Miller & Garg, (1998)	59,92 [48,36 - 71,40]	55,85 [46,03 - 91,57]
<i>Adequação % de Proteína</i>		
RDA, (1989)	357,50 [300,65 - 538,33]	297,39 [132,77 - 517,50]
Miller & Garg, (1998)	238,33 [200,43 - 358,88]	198,26 [132,77 - 345,00]

† mediana [variação]. **CSL:** concentrado de soro de leite bovino; **CON:** controle.

A contribuição média dos macronutrientes encontrada estava adequada, ao redor de 16% para proteína, 28% para gordura e 57% para os carboidratos (Tabela 7).

4. Conclusão

Embora tenha sido observado apenas um caso de desnutrição na população estudada, percebe-se que o estado nutricional dessa população estava comprometido, uma vez que praticamente todos os parâmetros analisados apresentavam algum deficit, sendo o crescimento o mais afetado.

Quanto à composição corporal, observou-se que a população estudada encontrava-se com os valores médios das medidas tomadas, que puderam ser comparadas aos seus valores de referência, abaixo destes, sugerindo um comprometimento da massa celular corporal.

Não foi observada influência da suplementação nutricional oral com proteínas de soro de leite bovino no estado nutricional ou na composição corporal na coorte estudada. Esse achado pode ter sido decorrente da insuficiência energética encontrada ou do breve tempo do ensaio clínico.

Entretanto, observou-se a necessidade da continuidade de uma suplementação alimentar, principalmente energética, uma vez que, foi observado um deficit alimentar importante.

5. Referências Bibliográficas

1. AGIN, D.; GALLAGHER, D.; WANG, J.; HEYMSFIELD, SB.; PIERSON, RN. & KOTLER, DP. Effects of whey protein and resistance exercise on body cell mass, muscle strength, and quality of life in women with HIV. **AIDS**, v. 15, n. 18, p. 2431-2440, 2001.
2. AGOSTONI, C.; RIVA, E.; GIANNI, M.L.; SILANO, M.; GIOVANNINI, M. & ZUCCOTTI, G.V. Anthropometric Indicators of Human Immunodeficiency Virus Infection in Infants with Early and Late Symptoms in the First Months of Life. **European Journal of Pediatrics**, v. 157, p. 811-813, 1998.
3. A.O.A.C. Association of Official Agricultural Chemists, Official Methods of Analysis. 16th edition, Washington, DC, 1998.
4. ARPADI, S.M.; WANG, J.; CUFF, P.A.; THORNTON, J.; HORLICK, M.; KOTLER, D.P. & PIERSON, R.N. Application of bioimpedance Analysis for Estimating Body Composition in Prepubertal Children Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. **Journal of Pediatrics**, v. 129. p. 755-757, nov., 1996.
5. BARUCHEL, S.; BOUNOUS, G.; OLIVIER, R.; VIAU, G. & WAINBERG, M.A. Nutriceutical Modulation of Glutathione with a Humanized Native milk Serum Protein Isolate, *ImmunocalTM*: Application in AIDS and Cancer. In: MONTAGNIER, L.; OLIVIER, R. & PASQUIER, C. **Oxidative Stress in Cancer, AIDS, and Neurodegenerative Diseases**. New York : Marcel Dekker, 1998.
6. BEACH, R.S.; MANTERO-ATIENZA, SHOR-POSNER, G.; JAVIER, J.J.; SZAPOCZNIK, J.; SAUBERLICH, H.E.; CORNWELL, P.E.; EISDORFER, C. & BAUM, M.K. Specific Nutrient Abnormalities in Asymptomatic HIV-1 Infection. **AIDS**, v. 6, n. 7, p. 701-708, 1992.
7. BERNEIS, K; BATTEGAY M; BASSETTI, S; NUESCH, R; LEISIBACH, A; BILZ, S & KELLER, U. Nutritional supplements combined with dietary counselling diminish whole body protein catabolism in HIV-infected patients. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 30; n. 1; p. 87-94, jan., 2000.
8. BURGER B; OLLENSCHLAGER G; SCHRAPPE M; STUTE A; FISCHER M; WESSEL D; SCHWENK A & DIEHL V. Nutrition behavior of malnourished HIV-infected patients and intensified oral nutritional intervention. **Nutrition**, v. 9, n. 1, p. 43-44, 1993.
9. CANALS, M.J. & SOLER, F.J. Nutrition and AIDS in the Pediatric Patient: a Review. **Pediatric Nutrition**, v. 2, p. 6-16, dec., 1999.
10. CASTETBON, K; KADIO, A; BONDURAND, A; BOKA, A; BAROUAN, C; COULIBALY, Y; ANGLARET, X; MSELLATI, P; MALVY, D & DABIS, F.

- Nutritional status and dietary intakes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected outpatients in Abidjan, Cote D'Ivoire, 1995. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 51, n. 2; p. 81-86, feb., 1997.
- 11.CDC (Center for Diseases Control and Prevention). 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less than 13 years of age. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 3, p. 1-19, 1994.
 - 12.CONOVER, W. J. **Practical Nonparametric Statistics**. New York: John Wiley & Sons, 1971. 462 p.
 - 13.FONTANA M. et al.. Body composition in HIV-infected children: relations with disease progression and survival. **American Journal of Clinical Nutrition**. v.69, p. 1282-1286. 1999.
 - 14.FOSTER, KF & LUKASKY, HC. Whole-BODY IMPEDANCE- What does it measure? **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, p. 388, 1996. Supplement.
 - 15.FRISANCHO, AR. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status**. Michigan: University of Michigan Press, 1993. 189 p.
 - 16.FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb fat and muscles areas for assessment of nutritional status. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 34, p. 2540-2545, nov., 1981.
 - 17.GORAN MI., KASKOUN, MC.; CARPENTER, WH., POEHLMAN, ET.; RAVUSSIN, E. & FONTVIEILLE AM. Estimating body composition of young children by using bioelectrical impedance. **Journal of Applied Physiology**, v. 72, p. 1776-1780, 1992.
 - 18.HENDERSON, R.A. & SAAVEDRA, J.M. Nutritional Considerations and Management of the Child with Human Immunodeficiency Virus Infection. **Nutrition**, v. 11, n. 2, p. 121-128, mar/apr., 1995.
 - 19.JACOBUCCI, HB. **Características Nutricionais e Efeito sobre Lipídios Sanguíneos e Hepáticos das Proteínas de Lactosoro e Caseinato de Sódio, Comparados à Caseína e Proteína de Soja, Comerciais**. Campinas, 1999. 82 p. Dissertação (Mestre em Ciência da Nutrição) - Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas.
 - 20.JOHANN-LIANG R.; O'NEILL, L.; CERVIA, J.; HALLER,I.; GIUNTA, Y.; LICHOLAI, T. & NOEL, G.J. Energy balance, viral burden, insuline-like growth factor-1, interleukin-6 and growth impairment in children infected with human immunodeficiency virus. **AIDS**, v. 14, p. 683-690, 2000.
 - 21.KOTLER, D.P.; ROSENBAUM, K.; WANG, J. & PIERSON, R.N. Studies of Body Composition and Fat Distribution in HIV-Infected and Control Subjects. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 20, n. 3, p. 228-237, 1999.
 - 22.LEANDRO-MERHI, V.A.; VILELA, M.M.S.; SILVA, M.N. & BARROS FILHO, A.A.A. Características do crescimento de crianças infectadas com o vírus da imunodeficiência humana. **Pediatria**, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 17-26, 2001.

23. LOHMAN, TG (Ed.). **Anthropometric Standardization Reference Manual**. Abridged edition. Champaign: Human Kinetics Books, 1988.
24. MANNICK, E.E.; UDALL, J.N.; KAISER, M.; FUCHS, G. & SUSKIND, R. Nutrition and HIV Infection in Children. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 63, n. 5, p. 615 – 632, 1996.
25. MARTÍNEZ, H. Aspectos Clínicos e Tratamento. In: **Má nutrição protéico-energética**. Vevey: Anais Nestlé, 2001. Volume 61.
26. MILLIKEN, G. A. **Analysis of Messy Data**. New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1984. 473 p.
27. MILLER, T.L. & GARG, S. Gastrointestinal and Nutritional Problems in Pediatric HIV Disease. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, M.D. (Ed.). **Pediatric AIDS - The Challenge of HIV Infection in Infants, Children and Adolescents**. 3rd edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. Cap. 22, p. 363-382.
28. MILLER, T.L.; ORAV, E.J.; COLAN, S.D. & LIPSHULTZ, S.E. Nutritional Status and Cardiac Mass and Function in Children Infected with the Human Immunodeficiency Virus. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 66, p. 660-664, 1997.
29. MILLER, T.L. Nutritional Assessment and its Clinical Application in Children Infected with the Human Immunodeficiency Virus. **The Journal of Pediatrics**, v. 129, n. 5, p. 633-636, 1996.
30. MILLER, T.L.; EVANS, S.J.; ORAV, E.J.; MORRIS, V.; McINTOSH, K. & WINTER, H.S. Growth and Body Composition in Children Infected with the Human Immunodeficiency Virus-1. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, p. 588-592, 1993.
31. MILLER, T.L.; ORAV, E.J.; MARTIN, S.R.; COOPER, K. E.R. & WINTER, H.S. Malnutrition and Carbohydrate Malabsorption in Children with Vertically Transmitted Human Immunodeficiency Virus 1 Infection. **Gastroenterology**, v. 100, n. 5, p. 1296-1302, may., 1991.
32. MONTGOMERY, D. C. . **Design and Analysis of Experiments**. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 1991. 649 p.
33. NCHS - NCHS growth curves for children birth - 18 years. United States, Vital and Health Statistics. Series 11, n 165, 1977.
34. PICHARD, C.; SUDRE, P.; NARSEGARD, V.; YERLY, S.; SLOSMAN, D.O.; DELLEY, V.; PERRIN, L.; HIRSCHL, B. & SWISS HIV COHORT STUDY. A Randomized double-blind controlled study os 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.
35. National Academy of Sciences. National Research Council. **Recommended Dietary Allowances**. 10th Edition. Washington, 1989.
36. SAAVEDRA, J.M.; HENDERSON, R.A.; PERMAN, J.A.; HUTTON, N.; LIVINGSTON, R.A. & YOLKEN, R.H. Longitudinal Assessment of Growth in Children Born to Mothers with Human Immunodeficiency Virus Infection. **Archives of Pediatric Adolescent Medicine**, v. 149, p. 497-502., may, 1995.

37. SCHWENK A; STEUCK H & KREMER G. Oral supplements as adjunctive treatment to nutritional counseling in malnourished HIV-infected patients: randomized controlled trial. **Journal of Clinical Nutrition**, v. 18, n. 6, p. 371-374, 1999.
38. SHARKEY, S.J.; SHARKEY, K.A.; SUTHERLAND, L.R.; CHURCH, D.L. & GI/HIV STUDY GROUP. Nutritional Status and Food Intake in Human Immunodeficiency Virus Infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 5, n. 11, p. 1091-1098, 1992.
39. SIEGEL, S. **Estatística Não-Paramétrica para as Ciências do Comportamento**. São Paulo: Mc Graw Hill, 1975. 350 p.
40. SÜTTMANN, U.; OCKENGA, J.; SELBERG, O.; HOOGESTRAAT, L.; DEICHER, H. & MÜLLER, M.J. Incidence and Prognostic Value of Malnutrition and Wasting in Human Immunodeficiency Virus-Infected Outpatients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 8, n. 3, p. 239-246, 1995.
41. SPACKMAN, DC.; STEIN, WH & MOORE, S. Automatic recording apparatus for use in the chromatography of aminoacids. **Analytical Biochemistry**, New York, v. 30, p. 1190-1206, 1958.
42. VASCONCELOS, F.A.G. **Avaliação Nutricional de Coletividades: textos de apoio didático**. Florianópolis: Ed. da UFSC, 1995. 154 p.
43. WATERLOW JC, BUZINA R, KELLER W, LANE JM, NICHAMAN MZ & TANNER JM - The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of the groups of children under the age of 10 years. **Bulletin. WHO**, v. 55, p. 489 – 498, 1977.

CAPÍTULO 4

MODULAÇÃO DA SÍNTESE DE GLUTATIONA CELULAR E REDUÇÃO DA MORBIDADE EM CRIANÇAS COM AIDS SUPLEMENTADAS COM PROTEÍNAS DE SORO DE LEITE BOVINO.

Resumo

A glutathione é um antioxidante cuja síntese depende da disponibilidade de seus precursores cisteína e glutamylcysteína. Em indivíduos infectados pelo HIV-1 há redução dos níveis de glutathione que se relaciona com a progressão da doença. A suplementação alimentar com as proteínas do soro de leite bovino, ricas em seus precursores, é reconhecida como efetiva em elevar a síntese desse antioxidante. Com o objetivo de verificar se as proteínas de soro de leite bovino modulam a síntese de glutathione em crianças com AIDS, foi realizado ensaio clínico, prospectivo, duplo-cego, com 18 crianças que receberam como suplemento nutricional um Concentrado de Proteínas de Soro de Leite Bovino ou placebo (maltodextrina) ao longo de 4 meses. Foram determinadas as concentrações de glutathione dos eritrócitos, liberação dos intermediários reativos do oxigênio, linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ e observadas as ocorrências de infecções associadas. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística. Observou-se aumento de $17,74 \pm 13,64$ mg% nos níveis de glutathione dos eritrócitos no grupo suplementado com o Concentrado de Proteínas de Soro de Leite Bovino enquanto que no grupo controle houve um decréscimo de $5,27 \pm 9,99$ mg%. Observou-se uma tendência à redução de ocorrência de episódios infecciosos associados e, melhora de relação entre os linfócitos CD4⁺/CD8⁺ no grupo suplementado com o Concentrado de Proteínas de Soro de Leite Bovino. A ação imunomoduladora das proteínas do soro de leite bovino foi observada pelo aumento da síntese de GSH celular e diminuição dos episódios infecciosos.

Summary

The tripeptide glutathione is an antioxidant and its cellular synthesis depends on availability of cysteine and glutamylcysteine. HIV-1-infected patients have decreased levels of this antioxidant and this condition is correlated with disease progression. It has been observed an increase of glutathione levels in HIV-infected patients which received whey proteins in diet. The objective of this study was to verify if a nutritional supplementation with a whey protein concentrate could modulate glutathione synthesis in a cohort of children with AIDS. A prospective double-blind clinical trial was conducted for 6 months with 18 HIV-infected children which had received whey

protein or placebo (maltodextrin) as nutritional supplementation. Erythrocyte glutathione levels, reactive oxygen species release, T lymphocyte counts ($CD4^+$ and $CD8^+$) and occurrence of associated infectious diseases were evaluated. Data were submitted to statistical analysis. An increase of 17.74 ± 13.64 mg% in erythrocyte glutathione levels was observed on whey proteins supplemented group and a decrease of 5.27 ± 9.99 mg% on control group. Conclusion was drawn that whey proteins act as immunomodulator stimulating glutathione synthesis and securing a decrease of associated infectious diseases.

1. Introdução

A glutathione (GSH) é um tripeptídeo (γ -glutamil-cistinil-glicina) que possui ação direta como antioxidante na remoção dos peróxidos produzidos durante o metabolismo de toxinas exógenas e do estresse oxidativo e indireta por manter outros antioxidantes celulares nas suas formas reduzidas e ativas (Chantry et al. 1999).

Sua síntese depende da disponibilidade de seus precursores cisteína e glutamincisteína. A suplementação alimentar com as proteínas do soro de leite bovino, ricas em cisteína, é reconhecida como efetiva em elevar a síntese desse antioxidante (Bounous, Kongshavn & Gold, 1988; McIntosh et al. 1995; Stella & Postaire, 1995).

Estudos *in vitro* mostram que a redução dos níveis intracelulares de GSH está relacionada com alterações das funções das células T e com o aumento da replicação do vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). Desta forma, sugere-se a correlação entre os níveis de GSH e a progressão da doença (Herzenberg et al. 1997; Sandstrom et al. 1998; Grimbale, 1999; Jahoor et al. 1999).

A suplementação com um agente pró-glutathione doador de cisteína, N-acetilcisteína (NAC), restaurou os níveis de tióis nos linfócitos T, melhorando a sobrevivência dos pacientes infectados pelo HIV-1 (Herzenberg et al. 1997). Esse estudo estimulou o desenvolvimento de estratégias para melhorar as reservas de GSH, principalmente nas células T (Sen, 1997).

Em ratos com dieta rica em proteínas de soro de leite bovino foi demonstrado aumento da produção de anticorpos anti-eritrócitos de carneiro (Bounous, Kongshavn & Gold, 1988; 1989; Bounous & Gold, 1991) e aumento da resposta de anticorpos à imunização com ovoalbumina e da hipersensibilidade retardada à concavalina A (Wong & Watson, 1995) como também da imunoglobulina A secretória (S-IgA) biliar (Constantino, Balzola & Bounous, 1989). Em culturas de esplenócitos de ratos as proteínas do soro de

leite bovino aumentaram a proliferação celular e produção de imunoglobulina M (Wong et al. 1998). O papel destas proteínas como imunoestimuladoras está relacionada à sua conformação nativa (Bounous & Gold, 1991).

Em adultos infectados pelo HIV-1, não foram observadas influência da suplementação com as proteínas do soro de leite bovino sobre os linfócitos T como também sobre o sistema oxidante (produção de ânion superóxido). Contudo, a dosagem de GSH mostrou-se sensível ao papel imunoregulador destas proteínas (Bounous et al. 1993, Baruchel et al. 1998; Micke et al. 2001).

Este estudo tem como objetivo verificar o papel imunomodulador das proteínas de soro de leite bovino sobre a síntese de GSH, liberação de intermediários reativos de oxigênio pelos granulócitos e contagem de linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺ em uma coorte de crianças com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

2. Casuística e Métodos

2.1. Delineamento do Estudo

Ensaio clínico prospectivo, duplo-cego, com duração de 24 semanas compostas de um período de 16 semanas de intervenção nutricional conduzido entre Junho de 2001 a Março de 2002.

2.2. População

De uma coorte de 90 crianças, entre 1 e 5 anos de idade, com infecção pelo HIV-1 sob seguimento clínico no Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp foram selecionadas 20 para o estudo.

Os critérios de inclusão dos pacientes foram: infecção por transmissão vertical; com idades entre 12 e 72 meses; relação linfócitos CD4⁺/CD8⁺ inferior ou igual à 1,5 e boa aderência ao tratamento com antiretrovirais.

Os critérios de exclusão foram: pacientes que apresentassem sinais e sintomas gastrointestinais e infecções oportunistas atuais.

O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado, sem restrições, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. O consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os responsáveis pelos participantes.

2.3. Intervenção Nutricional

A população foi dividida aleatoriamente em três grupos. Ao primeiro grupo foi oferecida suplementação alimentar oral com concentrado de soro de leite bovino (CSL), ao segundo grupo, maltodextrina (placebo) e, ao terceiro, não foi oferecida suplementação alimentar, sendo considerado o controle.

A intervenção nutricional se deu por um período de 16 semanas, no qual foram realizadas três avaliações do sistema imune inato e adaptativo, com intervalos de 8 semanas, no início (Tempo 0), durante (Tempo 2) e no final da intervenção (Tempo 4).

2.4. Suplementação Alimentar

Os suplementos alimentares oferecidos foram um concentrado de soro de leite (CSL), obtido em planta piloto no Instituto de Tecnologia de Alimentos (ITAL, Campinas - SP, Brasil), conforme descrito a seguir, ou maltodextrina obtida comercialmente (MOR-REX® 1910, *Corn Products Brasil*, SP, Brasil).

A obtenção do CSL se deu a partir do leite bovino tipo B, desnatado e pasteurizado, coagulado enzimaticamente pela ação da renina, com a finalidade de separar as proteínas do soro da caseína. Em seguida, foi realizada a concentração das proteínas do soro em sistema de ultrafiltração seguindo-se a diafiltração na mesma membrana. Empregou-se fator de concentração (FC = 10) e ciclos de diafiltração (CD = 12). O CSL diafiltrado foi congelado e desidratado por liofilização (Jacobucci, 1999). O produto obtido foi embalado em sachês de material laminado e codificado. Cada sachê continha 7,2 gramas de CSL, que correspondia a 5 gramas de proteína.

A composição centesimal do CSL foi determinada segundo às recomendações da *Association of Official Analytical Chemists, Official Methods and Analysis* (A.O.A.C., 1998). A composição encontrada foi de 79% de proteína, 9-12% de gordura, 4,9% de lactose e 1,8% de cinzas. Os aminoácidos totais foram determinados após hidrólise ácida e posterior cromatografia de troca catiônica em analisador automático, conforme Spackman et al. (1958) (Tabela 1).

Tabela 1: Conteúdo de aminoácidos do Concentrado de Soro de Leite (CSL).

Aminoácidos	CSL (g/100g amostra)	CSL (g/100g proteína)
Ácido Aspártico	7,23	9,15
Treonina	4,65	5,88
Serina	3,87	4,89
Ácido Glutâmico	13,09	16,56
Prolina	4,45	5,63
Glicina	1,19	1,50
Alanina	3,24	4,10
Cistina	1,39	1,75
Valina	3,48	4,40
Metionina	1,32	1,67
Isoleucina	3,70	4,68
Leucina	7,15	9,05
Tirosina	1,99	2,51
Fenilalanina	2,27	2,87
Lisina	7,45	9,43
NH ₃	1,24	1,56
Histidina	1,59	2,01
Triptofano	- *	- *
Arginina	1,69	2,13

* O triptofano é destruído durante a hidrólise ácida.

A maltodextrina oferecida foi embalada e codificada da mesma maneira que o CSL e cada sachê continha 6,7 gramas do produto que correspondia à quantidade ofertada em calorias pelo suplemento protéico.

A quantidade de CSL ofertada baseou-se em seu conteúdo protéico, cujo objetivo era oferecer diariamente 50% da ingestão de proteína propostas pela *Recommended Dietary Allowances* (RDA, 1989), 1,2 g/kg de peso corpóreo para a faixa etária de 1 a 3 anos e, de 1,1 g/kg para crianças entre 4 e 6 anos de idade (Baruchel et al. 1998). Inicialmente a quantidade de proteína ofertada foi de 20% do proposto pela RDA (1989), com aumento mensal de 10% até a meta proposta ser atingida (Baruchel et al. 1998).

Os suplementos alimentares foram administrados duas vezes ao dia, uma pela manhã e outra à tarde, em horários que não coincidisse com a terapia antiretroviral. Os responsáveis pelas crianças foram cuidadosamente orientados quanto à diluição, a qual deveria ser efetuada em líquidos frios e não protéicos, cautelosamente para evitar a desnaturação no que concerne à suplementação protéica. Para a conservação e preservação

das características foi aconselhado que os suplementos fossem armazenados sob refrigeração.

2.5. Ocorrência de Infecções Associadas

Foram avaliadas no acompanhamento dos retornos clínicos e através do diagnóstico.

2.6. Análise dos Parâmetros Imunológicos

Os parâmetros imunológicos avaliados foram hemograma, contagem de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, dosagem de glutathione reduzida nos eritrócitos e liberação de radicais intermediários do oxigênio pelos granulócitos, (Emmerdörffer et al. 1990; Baruchel et al. 1998; Barbosa, Machado & Succi, 1999; Micke et al. 2001).

2.6.1. Coleta das Amostras Biológicas

Foram coletados 8 mL de sangue venoso periférico por técnicas padrão em tubos contendo EDTA como anticoagulante, no período da manhã, preferencialmente em jejum, sendo tomados cuidados a fim de evitar a hemólise das amostras.

A contagem de linfócitos, o hemograma e a liberação de radicais intermediários do oxigênio pelos granulócitos foram realizadas imediatamente após a coleta e, a determinação de glutathione reduzida nos eritrócitos, 24 horas após a coleta.

2.6.2. Contagem de Linfócitos

A contagem de células da subpopulação de linfócitos T foi realizada por citometria de fluxo (FACS Count[®] Becton Dickson & CO, Rutherford, NJ) (Coordenação ..., 1998).

2.6.3. Dosagem de Glutathione Reduzida nos Eritrócitos

A concentração de glutathione reduzida nos eritrócitos foi determinada por espectrofotometria através do método de Beutler et al. (1986) modificado por Penna, (1995), cujo princípio baseia-se no fato que todos os compostos não protéicos sulfidrílicos dos eritrócitos permanecem estáveis devido à presença da glutathione e, que eles possuem a capacidade de reduzir o 5,5'-Dithiobis(2-ácido nitrobenzóico) (DTNB), composto dissulfídico, originando um cromóforo amarelado cuja densidade óptica pode ser determinada por espectrofotometria à 412 nm (Penna, 1995).

2.6.4. Liberação de Radicais Intermediários do Oxigênio pelos Granulócitos

Realizada por técnica modificada de Emmendörffer et al. (1990), que determina a produção dos intermediários reativos de oxigênio (ROI) pelos granulócitos, em sangue total, através de citometria de fluxo utilizando a dihidrorhodamina 123 (DHR 123) como substrato. Nessa reação a DHR 123 é oxidada pelo peróxido de hidrogênio em rhodamina, que é fluorescente e pode ser detectada e medida por citometria de fluxo (Richardson et al. 1998).

2.6.5. Hemograma

Contagem de células global e diferencial realizada no aparelho Cobas-Argos 5 Diff, Roche Diagnostics. A confirmação e a caracterização das anormalidades celulares foram realizadas em esfregaços de sangue corados com May Grönwald, e a contagem, em microscópios Zeiss.

2.7. Avaliação da Ingestão Alimentar

A ingestão energética e a protéica foram estimadas através dos inquéritos recordatório 24 horas e registro de consumo alimentar. Os registros de consumo alimentar foram realizados pelos responsáveis pelas crianças que descreveram os alimentos ingeridos durante três dias semanais típicos sendo, um dia pertencente ao final de semana e dois durante a semana (Pichard et al. 1998; Johann-Liang et al. 2000).

Os cálculos nutricionais foram realizados a partir do programa Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição, versão 2.5 (CIS-EPM, SP, Brasil) e, a sua adequação, avaliada pela RDA (1989) e pelas recomendações propostas por Miller & Garg, (1998) ajustadas para o gênero e a idade.

Foi realizada uma média entre os valores médios obtidos pelo recordatório 24 horas e o registro alimentar (Johann-Liang, et al. 2000).

2.8. Análise Estatística

O grupo que recebeu suplementação com o concentrado de soro de leite bovino (CSL) foi comparado com o grupo controle (CON), resultante da reunião entre os grupos placebo e controle.

Os dados foram analisados através do programa *The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, (versão 8.02; SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA).

A análise descritiva das variáveis são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão (DP) e mediana.

Foi utilizada análise de variância com medidas repetidas para explicar sua variabilidade em função dos fatores grupo e tempo (Milliken, 1984; Montgomery, 1991). Através da significância de cada efeito com relação às medidas verificou-se a existência de diferença entre os grupos, através do Teste de Tukey, ou entre os tempos, através do teste do contraste (Milliken, 1984; Montgomery, 1991).

Para verificar se existia associação entre os grupos e a variável intercorrência infecciosa foi utilizado o teste exato de Fisher. (Conover, 1971; Siegel, 1975).

Em relação à ingestão alimentar, as variáveis contínuas (média das três medidas coletadas) foram comparadas entre os grupos através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney Exato, utilizando-se a mediana dos valores (Conover, 1971; Siegel, 1975). Esse teste também foi utilizado na comparação das diferenças, entre os Tempos 4 e 0, da GSH dos eritrócitos entre os grupos. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$.

3. Resultados

3.1. Caracterização da Coorte

Vinte crianças foram convocadas para participar do ensaio clínico e destas, 18 iniciaram a intervenção nutricional (9 crianças em cada grupo). Na segunda avaliação, 16 crianças permaneciam no estudo (7 no grupo CSL e 9 no CON) e, apenas 13 crianças finalizaram o protocolo de pesquisa (6 no grupo CSL e 7 no CON). As principais características da população no início da intervenção nutricional encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2: Características da coorte de crianças, entre 1 e 6 anos de idade, com AIDS, no início do Ensaio Clínico Prospectivo.

Características	Grupo	
	CSL (n=9)	CON (n=9)
idade (anos)	4,18 ± 1,46 [1,83-6,06] †	3,50 ± 1,34 [1,78-5,06]
gênero (masc/fem)	5/4	5/4
Categoria Clínica e Imunológica	n	n
A1	0	1
A2	2	0
B1	1	2
B2	4	3
C1	1	0
C2	1	1
C3	0	2

† média ± DP[variação]. **CSL:** Concentrado de Soro de Leite; **CON:** Controle, **Categoria imunológica 1:** contagem normal dos linfócitos TCD4⁺, **categoria imunológica 2:** linfócitos TCD4⁺ entre 15 a 25%, **categoria imunológica 3:** linfócitos TCD4⁺ abaixo de 15%,. **Categoria clínica A:** sinais e/ou sintomas leves, **categoria clínica B:** sinais e/ou sintomas moderados, **categoria clínica C:** sinais e/ou sintomas graves (CDC, 1994).

3.2. Parâmetros Hematológicos

No início do estudo, os valores médios encontrados para os leucócitos no grupo CSL foi de $6,22 \pm 1,93 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ e, no grupo CON, de $9,00 \pm 3,25 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ mas essa diferença não foi significativa (Tabela 3). Não foi observada influência da suplementação nutricional no número de leucócitos tampouco nos números de eritrócitos (Tabela 3).

Nenhuma criança apresentou valores de hemoglobina abaixo de 9,0 g/dL (Englund et al. 1998) (Tabela 3). Não foram encontradas diferenças nos valores médios desse parâmetro entre os grupos nem ao longo do tempo.

No início do estudo, os valores médios encontrados para o volume corpuscular médio (VCM) foram de $86,29 \pm 10,46 \text{ fl}$ no grupo CON e, de $96,18 \pm 5,62 \text{ fl}$ no grupo CSL, embora os valores encontrados tenham sido maiores no grupo CSL, essa diferença não foi significativa (valor de $p = 0,0905$) (Tabela 3). Apenas uma criança do grupo CSL e duas do grupo CON apresentavam valores de VCM indicativos de macrocitose (acima de 90 fl) (Dallman, 1977).

Tabela 3: Evolução dos Parâmetros Hematológicos durante Intervenção Nutricional.

Parâmetro	Grupo	
	CSL (n=5)	CON (n=7)
<i>Leucócitos (células $\times 10^3/mm^3$)</i>		
Tempo 0	6,22 $\pm$ 1,93 [4,00 - 9,22] †	9,00 $\pm$ 3,25 [4,97 - 12,60]
Tempo 2	5,94 $\pm$ 1,60 [3,94 - 7,88]	8,21 $\pm$ 2,86 [5,61 - 12,27]
Tempo 4	5,67 $\pm$ 1,88 [3,17 - 7,89]	6,92 $\pm$ 1,99 [4,42 - 9,90]
<i>Eritrócitos (células $\times 10^6/mm^3$)</i>		
Tempo 0	3,68 $\pm$ 0,48 [3,15 - 4,29]	3,97 $\pm$ 0,37 [3,32 - 4,46]
Tempo 2	3,59 $\pm$ 0,37 [3,03 - 4,08]	3,95 $\pm$ 0,55 [3,47 - 4,85]
Tempo 4	3,60 $\pm$ 0,35 [3,27 - 4,17]	3,91 $\pm$ 0,48 [3,41 - 4,61]
<i>VCM (fl)</i>		
Tempo 0	96,18 $\pm$ 5,62 [89,50 - 104,20]	86,29 $\pm$ 10,46 [67,98 - 98,30]
Tempo 2	95,24 $\pm$ 2,74 [91,70 - 98,60]	84,69 $\pm$ 11,78 [65,20 - 95,40]
Tempo 4	93,80 $\pm$ 3,04 [91,40 - 97,50]	87,66 $\pm$ 9,45 [74,00 - 98,70]
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>		
Tempo 0	11,83 $\pm$ 1,35 [9,60 - 13,00]	11,19 $\pm$ 1,24 [9,56 - 13,00]
Tempo 2	11,37 $\pm$ 1,06 [9,50 - 12,10]	11,06 $\pm$ 0,68 [9,70 - 11,90]
Tempo 4	11,52 $\pm$ 0,96 [10,50 - 12,60]	11,32 $\pm$ 0,65 [10,40 - 12,40]
<i>Plaquetas (células $\times 10^3/mm^3$)</i>		
Tempo 0	236,40 $\pm$ 102,50 [172,00 - 415,00]	261,71 $\pm$ 115,64 [110,00 - 487,00]
Tempo 2	234,00 $\pm$ 75,68 [162,00 - 336,00]	275, $\pm$ 61,21 [177,00 - 343,00]
Tempo 4	278,00 $\pm$ 62,85 [196,00 - 362,00]	263,57 $\pm$ 56,55 [202,00 - 370,00]
<i>Linfócitos (%)</i>		
Tempo 0	44,68 $\pm$ 6,38 [37,70 - 52,40]	42,83 $\pm$ 9,24 [29,70 - 58,10]
Tempo 2	45,40 $\pm$ 3,59 [42,90 - 50,70]	41,10 $\pm$ 11,85 [25,80 - 62,50]
Tempo 4	48,25 $\pm$ 9,81 [36,10 - 59,70]	42,53 $\pm$ 10,15 [26,00 - 59,00]

† média $\pm$ DP [variação]. **CSL**: concentrado de soro de leite bovino, **CON**: controle, **Tempo 0**: início da intervenção nutricional, **Tempo 2**: dois meses após o início da intervenção e **Tempo 4**: final da intervenção nutricional.

Os valores médios encontrados para as plaquetas, por sua vez, se encontravam normais, acima de 150.000 células/mm³, (Williams, Morris & Nelson, 1995) nos dois grupos. Apenas uma criança, pertencente ao grupo CON, apresentava plaquetopenia (110.000 células/mm³). Ao longo do tempo, foi observado um aumento não significativo nos valores médios das plaquetas no grupo CSL.

3.3. Contagem de Linfócitos

No grupo CSL foi observado aumento, não significativo, dos linfócitos (Tabela 3). Linfopenia relativa não foi observada (Dallman, 1977).

Os valores médios encontrados para os linfócitos TCD4⁺ no início do ensaio clínico foram de $938,60 \pm 401,09 \text{ } 10^6/\text{mm}^3$ nas crianças pertencentes ao grupo CON e de $878,17 \pm 202,44 \text{ } 10^6/\text{mm}^3$ para as do grupo CSL (Tabela 4). Esses valores indicam uma supressão moderada do sistema imune em ambos os grupos (CDC, 1994). Foi observado um aumento, não significativo, dos valores médios entre os Tempos 4 e 0 no grupo CSL e um decréscimo, também não significativo, no grupo CON (Tabela 4).

Tabela 4: Evolução na Contagem dos Linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ durante Intervenção Nutricional.

Linfócitos T	Grupo	
	CSL (n=5)	CON (n=6)
CD4⁺ (células x 10⁶/mm³)		
Tempo 0	878,17±202,44 [656,00 - 1233,00] †	938,60 ± 401,09 [283,00 - 1325,00]
Tempo 2	894,00 ± 151,18 [698,00 - 1105,00]	964,60 ± 461,54 [282,00 - 1520,00]
Tempo 4	889,00 ± 157,35 [632,00 - 1086,00]	883,20 ± 337,43 [320,00 - 1161,00]
diferença (4 - 0)	10,83 ± 240,21 [-299,00 - 430,00]	-55,40 ± 221,35 [-325,00 - 247,00]
CD8⁺ (células x 10⁶/mm³)		
Tempo 0	1123,83±334,93 [828,00 - 1616,00]	1576,80±419,14 [1031,00-2000,00]
Tempo 2	1021,50±374,21 [574,00 - 1563,00]	1518,20±381,62 [1083,00-2000,00]
Tempo 4‡	979,00±408,94 [629,00 - 1548,00]	1388,60±402,65 [963,00 - 2000,00]
diferença (4 - 0)	-144,83 ± 97,55 [-257 - 1,00]	-188,20 ± 234,20 [-510,00 - 1,00]
CD4⁺/CD8⁺		
Tempo 0	0,81 ± 0,21 [0,54 - 1,10]	0,65 ± 0,41 [0,19 - 1,29]
Tempo 2	0,97 ± 0,32 [0,51 - 1,10]	0,63 ± 0,28 [0,26 - 0,98]
Tempo 4	1,02 ± 0,37 [0,53 - 1,58]	0,66 ± 0,32 [0,29 - 1,16]
diferença (4 - 0)	0,20 ± 0,30 [-0,01 - 0,79]	0,01 ± 0,10 [-0,13 - 0,12]

† média ± DP [variação]. CSL: concentrado de soro de leite bovino, CON: controle, **Tempo 0:** início da intervenção nutricional, **Tempo 2:** dois meses após o início da intervenção e **Tempo 4:** final da intervenção nutricional. ‡ Diferença significativa entre os tempos 0 e 4 (valor de p = 0,0109) (Teste do Contraste).

Quanto a contagem de CD8⁺ foi observado um declínio constante nos seus valores médios ao longo do tempo em ambos os grupos. Houve diferença significativa entre os

Tempos 0 e 4 (valor de $p = 0,019$), entretanto não foi observada diferença entre os grupos ou influência do tratamento nesse parâmetro.

Os valores médios encontrados para a relação $CD4^+/CD8^+$ apresentou aumento, não significativo, de $0,20 \pm 0,30$ entre os Tempos 0 e 4 no grupo CSL.

3.4. Sistema Antioxidante e Oxidante

Os valores médios encontrados para a GSH nos eritrócitos no início do estudo foram de $57,68 \pm 20,98$ mg/% no grupo CSL e de $71,22 \pm 16,74$ mg/% no grupo CON (Tabela 5). No grupo CSL foi observado um aumento das concentrações médias de GSH em todos nos Tempos 2 e 4 enquanto que no grupo CON houve um decréscimo no Tempo 2 e um aumento no Tempo 4, nenhuma das alterações foi significativa. Entretanto, as medianas das diferenças entre os Tempos 0 e 4 foram diferentes entre os grupos (valor de $p = 0,004$), Teste Exato de Mann-Whitney (Tabela 5 e Figura 1).

Tabela 5: Evolução nos níveis de Glutathiona Reduzida em Eritrócitos (GSH) e Liberação Espontânea de Intermediários Reativos de Oxigênio (ROI) durante Intervenção Nutricional.

Parâmetros	Grupo	
	CSL (n=5)	CON (n=6)
GSH (mg%Ht)		
Tempo 0	$57,68 \pm 20,98$ [34,60 - 86,61] †	$71,22 \pm 16,74$ [49,64 - 88,30]
Tempo 2	$64,73 \pm 19,14$ [42,25 - 93,42]	$56,30 \pm 22,15$ [27,30 - 86,59]
diferença (2 - 0) §	$7,05 \pm 5,86$ [2,46 - 18,19]	$-14,91 \pm 25,96$ [-61,00 - 0,73]
Tempo 4	$75,42 \pm 12,75$ [57,18 - 90,71]	$65,95 \pm 15,10$ [49,26 - 90,22]
diferença (4 - 0) ‡	$17,74 \pm 13,64$ [4,06 - 31,57] 16,15 (M)	$-5,27 \pm 9,99$ [-18,69 - 3,85] -0,39 (M)
ROI (intensidade de fluorescência)		
Tempo 0	$0,31 \pm 0,12$ [0,19 - 0,49]	$0,35 \pm 0,13$ [0,22 - 0,55]
Tempo 2	$0,39 \pm 0,09$ [0,26 - 0,48]	$0,33 \pm 0,15$ [0,22 - 0,58]
diferença (2 - 0)	$0,08 \pm 0,11$ [-0,03 - 0,25]	$-0,02 \pm 0,19$ [-0,23 - 0,26]
Tempo 4	$0,35 \pm 0,14$ [0,25 - 0,60]	$0,31 \pm 0,07$ [0,25 - 0,60]
diferença (4 - 0)	$0,04 \pm 0,12$ [-0,21 - 0,12]	$-0,02 \pm 0,17$ [-0,31 - 0,12]

† média $\pm$ DP [variação], (M) mediana, **CSL**: concentrado de soro de leite bovino, **CON**: controle, **Tempo 0**: início da intervenção nutricional, **Tempo 2**: dois meses após o início da intervenção e **Tempo 4**: final da intervenção nutricional. § diferença significativa entre os grupos (valor de $p = 0,0122$) (Teste de Tukey). ‡ diferença significativa entre os grupos (valor de $p = 0,004$) (Teste Exato de Mann-Whitney).

Os valores médios da liberação espontânea dos ROI foram de $0,350 \pm 0,130$ (intensidade de fluorescência) no grupo CON e de $0,310 \pm 0,120$ (intensidade de fluorescência) no CSL, sem diferença significativa (Tabela 5).

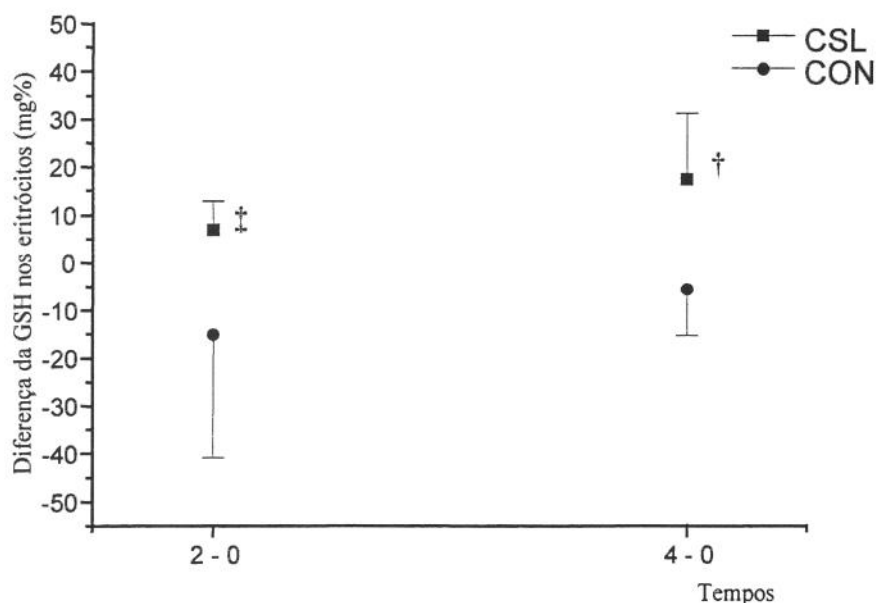


Figura 1: Diferenças nas concentrações de glutathiona nos eritrócitos (média $\pm$ DP) entre os Tempos 2 e 0 e os Tempos 4 e 0. ‡: diferença significativa entre os grupos (valor de $p = 0,0122$) (Teste de Tukey), †: diferença significativa entre os grupos (valor de $p = 0,004$) (Teste exato de Mann-Whitney)

3.5. Intercorrências Infecciosas

O percentual de crianças que apresentaram episódio de infecção associada no grupo CSL foi de 22,22% e no CON foi de 77,77%, entretanto observou-se apenas uma tendência dos grupos serem diferentes (valor de $p = 0,0567$). Quanto à gravidade das infecções, todos os episódios infecciosos apresentados pelas crianças do grupo CSL se classificaram como leves, enquanto que no grupo CON 57,14% foram leves, 28,57% foram moderados e, 14,28% foram graves (CDC, 1994). Além disso, 33,33% das crianças do grupo CON foram internadas em decorrência dos episódios infecciosos.

3.6. Ingestão Alimentar

Nenhuma criança apresentou média de consumo energético adequado se avaliada pelas recomendações propostas por Miller & Garg, (1998). No grupo CSL, 89% das crianças apresentaram uma ingestão calórica abaixo de 70% do recomendado e destas, 12,5% ingeriram abaixo de 50% das calorias necessárias. No grupo CON, 83,3% das crianças apresentaram consumo inferior a 70% da ingestão recomendada e 16,6% destas, ingeriram abaixo de 50% do proposto. Quanto à adequação pela RDA (1989), que não leva em conta a infecção, apenas 33,33% das crianças do grupo CON e 25% das do CSL apresentaram ingestão energética adequada. Não foram observadas diferenças entre os grupos.

Em relação à adequação da ingestão média de proteína ambos os grupos apresentaram elevado consumo, acima de 300% da RDA (1989) e acima de 200% do proposto por Miller & Garg, (1998). Embora o grupo CSL tenha recebido uma suplementação oral protéica, não foram encontradas diferenças significativas quanto à ingestão de proteína entre os grupos.

4. Discussão

Este ensaio clínico, prospectivo, duplo-cego forneceu a informação que a suplementação nutricional com um concentrado protéico rico em cisteína, em coorte de crianças com AIDS, aumenta os níveis de GSH nos eritrócitos e sugere a melhora da relação entre os linfócitos T CD4⁺/CD8⁺. O hemograma e a liberação de ROI mantiveram-se sem modificações.

O sistema oxidante-antioxidante, em humanos, encontra-se amadurecido desde o nascimento, podendo ser considerado um bom marcador de resposta inflamatória como aquela causada pelo HIV-1.

Os produtos intermediários reativos do oxigênio (ROI) são: radical superóxido (O₂⁻), peróxido de hidrogênio (H₂O₂), radicais hidroxil (HO⁻) e peróxidos de lipídios (LOOH) (Baruchel & Wainberg, 1992). Esses agentes oxidantes são relativamente instáveis e podem induzir à injúria celular. O sistema enzimático com ação antioxidante superóxido dismutase (SOD), catalase, glutathione (GSH), glutathione peroxidase e redutase e outros como, ácido ascórbico, tocoferóis e ácido úrico promovem equilíbrio entre os dois sistemas

evitando o estresse oxidativo (Baruchel & Wainberg, 1992; Grimble, 1999; Galizia & Waitzberg, 2001). Na infecção pelo HIV-1 a depleção dos linfócitos TCD4⁺ e a indução da apoptose são decorrentes do estresse oxidativo e contribui para a progressão da AIDS e desenvolvimento de imunodeficiência (Schreck et al. 1991 citado por Allard et al. 1998; Quay et al. 1992; Staal, 1997; Patrick, 2000).

Não foram observadas alterações nos marcadores do estresse oxidativo nas crianças envolvidas neste ensaio clínico à semelhança dos resultados obtidos em adultos infectados pelo HIV suplementados com as proteínas do soro de leite bovino (Micke et al. 2001).

A deficiência de GSH é uma das consequências mais precoces da infecção pelo HIV-1 (Herzenberg, 1997). Em nossos resultados a sua elevação pode ter contribuído para a diminuição da ocorrência dos episódios infecciosos nas crianças que foram suplementadas com CSL. Em estudo piloto com crianças infectadas pelo HIV-1 e suplementadas com as proteínas do soro de leite por seis meses foi observado, em algumas delas, aumento da GSH nos linfócitos (Baruchel et al. 1998). Em adultos infectados pelo HIV-1 com suplementação alimentar semelhante foi observado aumento dos níveis de GSH plasmática e das células mononucleadas, quando houve manutenção da ingestão (Bounous et al. 1993; Micke et al. 2001).

Aparentemente no que diz respeito ao sistema oxidante-antioxidante houve forte influência do CSL sobre a sua regulação. Como foi utilizado o método de dosagem de GSH em eritrócitos, as alterações observadas refletem mudanças ocorridas em outras células (Jahoor et al. 1999).

Com relação ao sistema T observou-se melhora da relação TCD4⁺/CD8⁺ entre as crianças submetidas ao CSL, sendo necessário ampliar a amostra para revelar significância estatística. Semelhante a essa tendência, Baruchel et al. (1998) demonstrou aumento na contagem de TCD8⁺, que possui importante papel limitador da replicação do HIV-1, podendo retardar a progressão da doença (Spiegel et al. 1999; Wilson et al. 2000). Em adultos, não foi observada alteração nos linfócitos T (Bounous et al. 1993; Mike et al. 2001).

Os possíveis mecanismos estimulatórios das proteínas do soro de leite bovino sobre o sistema imune devem estar relacionados com sua estrutura primária rica em aminoácidos sulfurados, cisteína e grupamentos γ -glutamil-cisteína, precursores da síntese

de GSH. O poder imunoestimulante se estende à síntese de IgA secretória no trato gastrointestinal e, às inter-relações imunológicas entre a microflora intestinal e o hospedeiro (Bounous, Kongshavn & Gold, 1988; 1989; Constantino, Balzola & Bounous, 1989; Bounous et al. 1993; McIntosh et al. 1995).

Estes resultados permitem, portanto sugerir a influência da suplementação alimentar com as proteínas do soro de leite bovino no sistema imunológico, revelada pela modulação dos níveis de GSH dos eritrócitos, aumento da relação T CD4⁺/CD8⁺ e redução da morbidade medida pela frequência dos episódios infecciosos na coorte estudada.

Esses dados preliminares nos estimulam nesta linha de investigação no sentido de eliminar os possíveis desvios ocasionados pela casuística.

5. Referências Bibliográficas

1. ALLARD, J.P.; AHDASSI, E.; CHAU, J., SALIT, I. & WALMSLEY, S. Oxidative stress and plasma antioxidant micronutrients in humans with HIV infection. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, p. 143-147, 1998.
2. A.O.A.C. Association of Official Agricultural Chemists, Official Methods of Analysis. 16th edition, Washington, DC, 1998.
3. BARUCHEL, S.; BOUNOUS, G.; OLIVIER, R.; VIAU, G. & WAINBERG, M.A. Nutriceutical Modulation of Glutathione with a Humanized Native Milk Serum Protein Isolate, *Immunocal*TM: Application in AIDS and Cancer. In: MONTAGNIER, L.; OLIVIER, R. & PASQUIER, C. **Oxidative Stress in Cancer, AIDS, and Neurodegenerative Diseases**. New York: Marcel Dekker, 1998.
4. BARUCHEL, S. & WAINBERG, M.A. The Role of Oxidative Stress in Disease Progression in Individuals Infected by the Human Immunodeficiency Virus. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 52, p. 111-114, jul., 1992.
5. BARBOSA, A.F.T.; MACHADO, D.M. & SUCCI, R.C.M. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida na Criança. Aspectos da Patogênese, Marcadores Prognósticos e Tratamento. **Jornal de Pediatria**, v. 75, p. 3-8, 1999. Suplemento.
6. BEUTLER, E. (Ed). **Red Cell Metabolism**. New York: Churchill Livingstone, 1986. 126 p.
7. BOUNOUS, G.; BARUCHEL, S.; FALUTZ, J. & GOLD, P. Whey Proteins as a Food Supplement in HIV-Seropositive Individuals. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 16, n. 3, p. 204-209, 1993.
8. BOUNOUS, G. & GOLD, P. The Biological Activity of Undenatured Dietary Whey Proteins: Role of Glutathione. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 14, n. 4, p. 296-309, 1991.
9. BOUNOUS, G.; KONGSHAVN, G. & GOLD, P. Immunoenhancing Property of Dietary Whey Protein in Mice: Role of Glutathione. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 12, n. 3, p. 154-161, 1989.

10. BOUNOUS, G.; KONGSHAVN, P.A.L. & GOLD, P. The Immunoenhancing Property of Dietary Whey Protein Concentrate. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 11, n. 4, p. 271-278, 1988.
11. CDC (Center for Diseases Control and Prevention). 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less than 13 years of age. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 3, p. 1-19, 1994.
12. CONOVER, W. J. **Practical Nonparametric Statistics**. New York: John Wiley & Sons, 1971. 462 p.
13. CHANTRY, C.J.; RODRIGUES, J.L.; FEBO, I.; DIAZ, C. & RODRIGUEZ-ORENGO, J.F. Plasma Glutathione Concentrations in Non-infected Infants born from HIV-infected Mothers: Developmental Profile. **Puerto Rico Helath Sciences Journal**, v. 18, n. 3, p. 267-272, set., 1999.
14. CONSTANTINO, A.M.; BALZOLA, F. & BOUNOUS, G. Modificazioni sulle Immunoglobuline A Biliari di Tipo Secretorio in Tropi Nutriti com proteine del Siero di Latte. **Minerva Dietologica e Gastroenterologica**, v. 35, n. 4, p. 241-245, 1989.
15. COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST E AIDS. **Manual de Contagem de Linfócitos T CD4⁺**. Brasília: Ministério da Saúde, 1998. 110p
16. DALLMAN, PR. In: Rudolph, AM. (Ed.). **Pediatrics**. 16^a ed. New York: Appleton-Century-Crofts, 1977. p.1111, 1178.
17. EMMENDÖRFFER, A.; HETCHT, M.; LOHMANN-MATTHES, M.L. & ROESLER, J. A fast and easy method to determine the production of resctive oxigen intermediates by human and murine phagocytes using dihydrorhodamine 123. **Journal of Immunological Methods**, v. 131, p. 269-275, 1990.
18. ENGLUD, J.A.; BAKER, C.J.; RASKINO, C.; McKINNEY, R.O.; LIFSCHITZ, M.H.; PETRIE, B.; FOWLER, M.G.; CONNOR, J.D.; MENDEZ, H.; O'DONNELL, K.; WARA, D.W. Clinical and Laboratory Characteristics of a Large Cohort of Symptomatic, Human Immunodeficiency Virus-Infected Infants and Children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 15, n.11, p. 1025-1036, nov., 1996.
19. GALIZIA, M.S. & WAITZBERG, DL. Mecanismos de ação dos radicais livres e antioxidantes. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 16, p. 79-89, 2001.
20. GRIMBLE, R.F. Nutritional Influences on Inflammation. In: BISTRAN, B.R. & WALKER-SMITH, J.A. **Inflammation Bowel Diseseses**. Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Programme. Vevey: Nestlé Ltda, 1999. Vol. 2, p.63-81.
21. HERZENBERG, L.A.; DE ROSA, S.C.; DUBS, J.G.; ROEDERER, M.; ANDERSON, M.T.; ELA, S.W.; DERESINSKI, S.C. & HERZENBERG, L.A. Glutathione Deficiency is Associated with Impaired Survival in HIV Disease. **Proceedings of the. National Academy of Science. of the USA**, v. 94, p. 1967-1972, 1997.
22. JACOBUCCI, HB. **Características Nutricionais e Efeito sobre Lipídios Sanguíneos e Hepáticos das Proteínas de Lactosoro e Caseinato de Sódio, Comparados à Caseína e Proteína de Soja, Comerciais**. Campinas, 1999. 82 p. Dissertação (Mestre em Ciência da Nutrição) - Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas.
23. JAHOOOR, F.; JACKSON, A.; GAZZARD, B.; PHILIPS, G.; SHARPSTONE, D.; FRAZER, M.E. & HEIRD, W. Erythrocyte Glutathione Deficiency in Symptom-Free

- HIV Infection is Associated with Decreased Synthesis Rate. **American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism**, v. 276, n. 1, p. E205-E211, jan., 1999.
24. JOHANN-LIANG R.; O'NEILL, L.; CERVIA, J.; HALLER, I.; GIUNTA, Y.; LICHOLAI, T. & NOEL, G.J. Energy balance, viral burden, insuline-like growth factor-1, interleukin-6 and growth impairment in children infected with human immunodeficiency virus. **AIDS**, v.14, p. 683-690, 2000.
 25. McINTOSH, REGESTER, G.O.; LEU, R.K.L.; G.H.; ROYLE, P.J.; JOHNSON, M.A.; GRINSTED, R.L; KENWARD, R.K. & SMITHERS, G.W. Dairy Proteins protect against Dimethylhydrazine-Indiced Intestinal Cancers in Rats. **Journal of Nutrition**, v. 125, p. 809-816, 1995.
 26. MICKE, P.; BEEH, K.M.; SCHALLK, J.K. & BUHL, R. Oral Supplementation with Whey Proteins Increases Plasma Glutathione Levels of HIV-infected Patients. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 31, n. 2, p. 171-178, 2001.
 41. MILLER, T.L. & GARG, S. Gastrointestinal and Nutritional Problems in Pediatric HIV Disease. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, M.D. (Ed.). **Pediatric AIDS - The Challenge of HIV Infection in Infants, Children and Adolescents**. 3rd edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. Cap. 22, p. 363-382.
 27. MILLIKEN, G. A. **Analysis of Messy Data**. New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1984. 473 p.
 28. MONTGOMERY D. C. **Design and Analysis of Experiments**. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 1991. 649 p.
 29. PATRICK, L. Nutrients and HIV: Part Three - N-acetylcysteine, alpha-lipolic acid, l-glutamine, and l-carnitine. **Alternative Medicine Review**, v. 5, n. 4, p. 290-305, 2000.
 30. PENNA, S.P. **Níveis de glutathiona reuzida e atividade da catalase, superóxido dismutase e glicose-6-fosfato desidrogenase em indivíduos expostos ao vapor de mercúrio**. Campinas, 1995. p. Dissertação (Mestre em Clínica Médica) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.
 31. PICHARD, C.; SUDRE, P.; NARSEGARD, V.; YERLY, S.; SLOSMAN, D.O.; DELLEY, V.; PERRIN, L.; HIRSCHL, B. & Swiss HIV cohort study. A Randomized double-blind controlled study os 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.
 32. QUAY, B.; MALINVERNI, R. & LAUTERBURG, B.H. Glutathione Depletion in HIV-infected Patients: Role of Cysteine Deficiency and Effect of Oral N-acetylcysteine. **AIDS**, v. 6, n. 8, p. 815-819, 1992.
 33. National Academy of Sciences. National Research Council. **Recommended Dietary Allowances**. 10th Edition. Washington, 1989.
 34. RICHARDSON, MP.; AYLIFFE, MJ. HELBERT, M. & DAVIES, EG. A simple flow cytometry assay using dihidrorhodamine for the measurement of the neutrophil respiratory burst in whole blood: comparison with the quantitative nitrobluetetrazolium test. **Journal of Immunological Methods**, v 219, p 187-193, 1998.
 35. SANDSTROM, P.A.; MURRAY, J.; FOLKS, T.M. & DIAMOND, A.M. Antioxidant Defenses Influence HIV-1 Replication and Associated Cytopathic Effects. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 24, n.9, p.1485-1491, 1998.
 36. SEN, C.K. Nutritional Biochemistry of Cellular Glutathione. **Nutritional Biochemistry**, v.8, p.660-672, dec., 1997.

37. SIEGEL, S. **Estatística Não-Paramétrica para as Ciências do Comportamento**. São Paulo: Mc Graw Hill, 1975. 350 p.
38. SPACKMAN, DC.; STEIN, WH & MOORE, S. Automatic recording apparatus for use in the chromatography of aminoacids. **Analytical Biochemistry**, New York, v. 30, p. 1190-1206, 1958.
39. STAAL, F.J.T. Glutathione and HIV infection: reduced reduced, or increased oxidized? **European Journal of Clinical Investigation**, v. 28, n. 3, p. 194-196, 1997.
40. STELLA, V. & POSTAIRE, E. Évaluation de L'Effet Protecteur Antiradicalaire d'un Lactosérum Multifermenté en Doses Réitérées chez le Rat. **Comptes Rendus de Societe Biologique**, v. 189, p. 1191-1197, 1995.
41. SPIEGEL, H.M.L.; DEFALCON, E.; OGG, G.S.; LARSSON, M.; BEADLE, P.T.; MCMICHEAL, A.J.; BHARDWAJ, N.; OCALLAGHAN, C.; COX, W.; KRASINSKI, K.; POLLACK, H; BORKOWSKY, W. & NIXON, D.F. Changes in frequency of HIV-1-specific cytotoxic T cell precursors and circulating effectors after combination antiretroviral therapy in children. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 180, p. 359-368, 1999.
42. WILLIAMS, WJ; MORRIS, MW & NELSON, DA. Examination of the blood. In: Beutler, E (Ed.). **Hematology**. 5^a ed. New York: Williams, 1995. Vol 1, p.8-15.
43. WILSON, J.D.; IMAMI, N.; WATKINS, A.; GILL, J; HAY, P.; GAZZARD, B. WESTBY, M. & GOTCH. Loss of CD4⁺T celll proliferative ability but not loss of human immunodeficiency virus type 1 specific equates wiyh progression to disease. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 182, p. 792-798, 2000.
44. WONG. K.F.; MIDDLETON, N.; MONTGOMERY, M.; DEY, M. & CARR, R.I. Immunostimulation of Murine Spleen Cells by Materials Associated with Bovine Milk Protein Fractions. **Journal of Dairy Science**, v. 81, p. 1825-1832, 1998.
45. WONG, CW. & WATSON, DL. Immunomodulatory Effects of Dietary Whey Proteins in Mice. **Journal of Dairy Research**, v. 62, p. 359-368, 1995.

Consentimento Livre e Esclarecido
(Grupo CSL e PLA)

Declaro, por livre e espontânea vontade, que permito a participação de, _____, com idade de _____ anos e HC de nº _____ sob registro de nascimento _____ que se encontra sob responsabilidade de _____, com idade de _____ anos, com o RG de nº _____, residente na Rua _____, cujo grau de parentesco é _____, na pesquisa intitulada ***“O Efeito da Suplementação Alimentar com Proteínas do Soro de Leite nos Parâmetros Nutricionais e Imunológicos de Crianças de 12 a 60 meses com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida”***, projeto de dissertação de mestrado da aluna Yara Maria Franco Moreno, promovido pela Faculdade de Engenharia de Alimentos e Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Sob co-orientação da Prof.^a Dr.^a Maria Marluce dos Santos Vilela e orientação do Prof. Dr. Valdemiro Carlos Sgarbieri.

Que tem por objetivo, oferecer suplementação alimentar visando melhorar o estado nutricional e estimular o sistema imune.

Sendo assim, comprometo a oferecer o suplemento alimentar que for fornecido, bem como, seguir às orientações recebidas quanto ao seu uso. Afirmando ainda que fui informado a respeito dos procedimentos que serão realizados durante o estudo:

- a) entrevista com profissional das áreas de nutrição e medicina;
- b) exames de sangue
- c) exames antropométricos (peso, altura, pregas cutâneas, bioimpedância elétrica)
- d) ingestão do suplemento alimentar que for proposto;
- e) fornecimento de informações referentes à ingestão alimentar

Tendo a garantia de receber resposta a qualquer pergunta e esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos assuntos relacionados com a pesquisa e a suplementação alimentar.

Estou ciente que não receberei remuneração em troca da participação, que os dados serão mantidos em sigilo e que posso desistir no momento em que desejar. E que a desistência não acarretará em alteração nos cuidados médicos e orientações que venho recebendo.

De acordo,

Responsável pelo Participante: _____
Yara Maria Franco Moreno (telefone 91341896): _____
Prof.^a Dr.^a Maria Marluce dos S. Vilela (telefone 19-37888963): _____
Prof. Dr. Valdemiro C. Sgarbieri (telefone (19) 37431765): _____

Campinas, ____ de _____ de 2001.

Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas- UNICAMP: 19-37888936

Consentimento Livre e Esclarecido (Grupo CON)

Declaro, por livre e espontânea vontade, que permito a participação de, _____, com idade de _____ anos e HC de nº _____ sob registro de nascimento _____ que se encontra sob responsabilidade de _____, com idade de _____ anos, com o RG de nº _____, residente na Rua _____, cujo grau de parentesco é _____, no grupo controle da pesquisa intitulada *“O Efeito da Suplementação Alimentar com Proteínas do Soro de Leite nos Parâmetros Nutricionais e Imunológicos de Crianças de 12 a 60 meses com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida”*, projeto de dissertação de mestrado da aluna Yara Maria Franco Moreno, promovido pela Faculdade de Engenharia de Alimentos e Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Sob co-orientação da Prof.^a Dr.^a Maria Marluce Dos Santos Vilela e orientação do Prof. Dr. Valdemiro Carlos Sgarbieri.

Que tem por objetivo, oferecer suplementação alimentar visando estimular o sistema imune e melhorar o estado nutricional

Afirmo ainda que fui informado a respeito dos procedimentos que serão realizados durante o estudo:

- a) entrevista com profissional das áreas de nutrição e medicina;
- b) exames de sangue
- c) exames antropométricos (peso, altura, pregas cutâneas, bioimpedância elétrica)
- d) fornecimento de informações referentes à ingestão alimentar

Tendo a garantia de receber resposta a qualquer pergunta e esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos assuntos relacionados com a pesquisa.

Estou ciente que não receberei remuneração em troca da participação, que os dados serão mantidos em sigilo e que posso desistir no momento em que desejar. E que a desistência não acarretará em alteração nos cuidados médicos e orientações que venho recebendo.

De acordo,

Responsável pelo Participante: _____
Yara Maria Franco Moreno (telefone (19) 91341896): _____
Prof.^a Dr.^a Maria Marluce dos S. Vilela (telefone (19) 37888963): _____
Prof. Dr. Valdemiro C. Sgarbieri (telefone (19) 37431765): _____

Campinas, ____ de _____ de 2001.

Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas- UNICAMP: 19-37888936

Sistema de Classificação por Categoria Clínica propostas pelo CDC, 1994.

- Categoria N (assintomáticas): ausência de sinais ou sintomas resultantes de infecção pelo HIV-1, ou, com apenas uma das condições listadas na categoria A;
- Categoria A (sinais e/ou sintomas leves): presença de 2 ou mais das condições citadas a seguir, porém sem nenhuma das condições das categorias B ou C. Sendo elas, linfadenopatia (> 0,5 cm em mais de 2 cadeias diferentes); hepatomegalia; esplenomegalia; parotidite; e infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite);
- Categoria B (sinais e/ou sintomas moderados): crianças com as seguintes condições, anemia, neutropenia, plaquetopenia por mais de 30 dias; febre persistente por mais de 1 mês; diarreia crônica ou persistente; meningite bacteriana, pneumonia, sepse (episódio único); candidíase oral persistente por mais de dois meses; miocardiopatia, nefropatia, hepatite; infecção por citomegalovírus (antes de 1 mês de vida); *Herpes zoster* (2 episódios ou mais de um dermatomo); *Herpes simplex* recorrente; pneumonia linfóide intersticial; toxoplasmose; leiomiossarcoma; nocardiose; e, varicela disseminada ou crônica;
- Categoria C (sinais e /ou sintomas graves): crianças com doenças definidoras de imunodeficiências, tais como, infecções bacterianas múltiplas ou recorrentes (sepse, pneumonia, meningites, infecções ósteo-articulares, abscessos de órgãos internos), pelo menos dois episódios em um ano; candidíase de esôfago ou pulmão; coccidioidomicose disseminada; criptococose extra-pulmonar; diarreia por mais de um mês por *Cryptosporidium* ou *Isospora*; citomegalovirose em outros sítios além de fígado; baço e linfonodo; encefalopatia determinada pelo HIV; úlceras mucocutâneas por *Herpes simplex* persistindo por mais de um mês, ou bronquite, pneumonia, esofagite; histoplasmose disseminada; sarcoma de Kaposi; linfoma primário do cérebro, linfoma de Burkitt, linfoma imunoblástico, linfoma de células B; micobacteriose atípica extra-pulmonar ou disseminada; pneumonia por *Pneumocystis carinii*; leucoencefalopatia multifocal; e, síndrome de caquexia (*wasting syndrome*).

**Sistema de Classificação de Categoria Clínica de Infecção pelo HIV em Crianças
Menores de 13 anos.**

Alteração Imunológica	N (ausência de sinais e/ou sintomas clínicos)	A (sinais e/ou sintomas clínicos leves)	B (sinais e/ou sintomas clínicos moderados)	C (sinais e/ou sintomas clínicos graves)
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderada(2)	N2	A2	B2	C2
Severa(3)	N3	A3	B3	C3

Fonte: Centro de Controle e Prevenção de Doenças, EUA (CDC), 1994.

**Sistema de Classificação de Categoria Imunológica de Infecção pelo HIV em Crianças
Menores de 13 anos.**

Alteração Imunológica	Idade Contagem de T-CD4+ (citometria de fluxo)		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	> 1500 ($\geq 25\%$)	≥ 1000 ($\geq 25\%$)	≥ 500 ($\geq 25\%$)
Moderada(2)	750-1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200-499 (15-24%)
Severa(3)	< 750 (<15%)	< 500 (<15%)	< 200 (<15%)

Fonte: Centro de Controle e Prevenção de Doenças, EUA (CDC), 1994.

Análise Estatística

Tabela 1. Tabelas de frequência das variáveis categóricas

GÊNERO				
GÊNERO	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
fem	8	44.44	8	44.44
masc	10	55.56	18	100.00

GRUPO				
GRUPO	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
CON	3	16.67	3	16.67
CSL	9	50.00	12	66.67
PLA	6	33.33	18	100.00

Grupo - Agrupado				
grupog	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
CON	9	50.00	9	50.00
CSL	9	50.00	18	100.00

Escolaridade da mãe				
ESCMA	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
1	7	41.18	7	41.18
2	5	29.41	12	70.59
3	2	11.76	14	82.35
4	3	17.65	17	100.00
Frequency Missing = 1				

RENDA				
RENDA	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
1	4	26.67	4	26.67
2	10	66.67	14	93.33
4	1	6.67	15	100.00
Frequency Missing = 3				

Tabela 2. Estatísticas descritivas da variável Idade nos 4 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
IDADE1	7	3.23	1.34	1.78	2.81	5.06
IDADE2	7	3.41	1.35	1.98	2.97	5.23
IDADE3	7	3.59	1.38	2.12	3.16	5.40
IDADE4	7	3.79	1.40	2.40	3.20	5.53

grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
IDADE1	6	3.98	1.54	1.83	4.24	6.06
IDADE2	6	4.18	1.58	2.01	4.41	6.37
IDADE3	6	4.37	1.61	2.19	4.56	6.63
IDADE4	6	4.53	1.59	2.40	4.70	6.79

Tabela 3. Estatísticas descritivas da variável Peso nos 4 tempos por grupo

----- grupog=CON -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PESO1	7	14071.43	3358.93	9100.00	15600.00	18400.00
PESO2	7	14497.14	3421.31	9680.00	15600.00	19300.00
PESO3	7	14849.29	3358.70	9845.00	16200.00	19100.00
PESO4	7	15135.00	3256.19	9845.00	16600.00	18800.00
----- grupog=CSL -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PESO1	6	13916.67	2388.65	10600.00	14300.00	16400.00
PESO2	6	14200.00	2368.12	10700.00	14450.00	16800.00
PESO3	6	14600.00	2283.86	11300.00	14950.00	17300.00
PESO4	6	14733.33	2298.41	11400.00	14850.00	17900.00

Tabela 4. Estatísticas descritivas da variável Altura nos 4 tempos por grupo

----- grupog=CON -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ALTURA1	7	92.49	10.45	78.50	93.00	103.80
ALTURA2	7	93.59	10.16	79.00	94.60	104.60
ALTURA3	7	95.07	9.90	80.00	95.10	105.50
ALTURA4	7	96.80	9.81	81.20	95.90	107.30
----- grupog=CSL -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ALTURA1	6	97.53	10.63	83.40	99.90	111.80
ALTURA2	6	99.02	9.90	86.00	100.85	112.20
ALTURA3	6	100.13	10.09	87.50	101.85	114.30
ALTURA4	6	101.43	9.98	88.20	103.30	115.20

Tabela 5. Estatísticas descritivas da variável Ganho de peso (Percentual) nos 3 tempos por grupo

----- grupog=CON -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ganho1	7	0.03	0.03	-0.01	0.04	0.06
ganho2	7	0.03	0.03	-0.01	0.02	0.07
ganho3	7	0.02	0.03	-0.02	0.02	0.07
----- grupog=CSL -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ganho1	6	0.02	0.02	0.01	0.01	0.06
ganho2	6	0.03	0.02	0.00	0.03	0.06
ganho3	6	0.01	0.02	-0.01	0.00	0.04

Tabela 6. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (Ganho de Peso)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	0.0003	0.0003	0.69	0.4235
Tempo	2	0.0012	0.0006	1.08	0.3582
Grupo*Tempo	2	0.0004	0.0002	0.45	0.6455

Tabela 7. Estatísticas descritivas da variável Perímetro Cefálico (PC) nos 4 tempos por grupo

----- grupog=CON -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PC1	7	48.09	2.16	45.20	49.00	50.3
PC2	7	49.00	1.48	47.00	49.80	50.9
PC3	7	49.36	1.50	47.50	49.80	51.8
PC4	7	49.59	1.54	47.50	50.10	51.9
----- grupog=CSL -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PC1	5	48.18	0.99	47.00	48.50	49.5
PC2	5	48.68	1.49	47.00	48.70	50.3
PC3	5	48.90	1.36	47.20	48.80	50.3
PC4	5	49.00	1.38	47.20	48.90	50.5

Tabela 8 . Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (PC)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	1.1734	1.1734	0.13	0.7236
Tempo	3	9.1946	3.0648	11.61	0.0026
Grupo*Tempo	3	0.7612	0.2537	0.96	0.3725

Comparação dos Tempos

Grupos	p-valor
T1 x T2	0.0313
T1 x T3	0.0062
T1 x T4	0.0034
T2 x T3	0.0052
T2 x T4	0.0002
T3 x T4	0.0138

Tabela 9. Estatísticas descritivas da variável Z-score Área Muscular do Braço (ZAMB) nos 4 tempos por grupo

----- grupog=CON -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZAMB1	6	-0.30	1.61	-2.52	0.15	1.22
ZAMB2	6	-0.35	1.28	-2.17	-0.22	1.27
ZAMB3	6	-0.23	1.68	-2.10	-0.23	1.64
ZAMB4	6	-0.15	1.26	-2.04	0.26	1.10
----- grupog=CSL -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZAMB1	5	-1.10	0.60	-2.02	-1.12	-0.54
ZAMB2	5	-0.91	0.49	-1.57	-0.81	-0.37
ZAMB3	5	-0.96	0.55	-1.85	-0.67	-0.56
ZAMB4	5	-1.14	0.81	-2.11	-1.32	-0.14

Tabela 10 . Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (ZAMB)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	6.4744	6.4744	1.26	0.2907
Tempo	3	0.0618	0.0206	0.17	0.9181
Grupo*Tempo	3	0.2614	0.0871	0.70	0.5584

Tabela 11. Estatísticas descritivas da variável ZAGord nos 4 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZAGORD1	6	-0.23	0.67	-0.91	-0.24	0.96
ZAGORD2	6	-0.09	0.62	-0.90	-0.21	0.92
ZAGORD3	6	-0.19	0.46	-0.68	-0.32	0.50
ZAGORD4	6	-0.19	0.69	-1.49	0.10	0.33
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZAGORD1	5	-1.25	0.21	-1.58	-1.20	-1.07
ZAGORD2	5	-1.36	0.33	-1.90	-1.22	-1.08
ZAGORD3	5	-1.12	0.37	-1.47	-1.13	-0.57
ZAGORD4	5	-1.20	0.58	-2.11	-1.01	-0.64

Tabela 12. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (ZAGord)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	12.3103	12.3103	16.04	0.0031
Tempo	3	0.0450	0.0150	0.13	0.9394
Grupo*Tempo	3	0.1740	0.0580	0.50	0.6831

Tabela 13. Estatísticas descritivas da variável Prega Cutânea Bicipital (PCB) nos 4 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PCB1	6	6.38	0.94	5.60	6.00	8.00
PCB2	6	6.39	0.58	5.66	6.33	7.00
PCB3	6	7.08	1.20	5.00	7.00	8.50
PCB4	6	7.22	0.94	5.66	7.25	8.50
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PCB1	5	5.52	0.82	4.50	5.50	6.60
PCB2	5	5.07	0.60	4.33	5.00	6.00
PCB3	5	4.72	0.29	4.33	4.66	5.00
PCB4	5	5.53	1.39	4.00	5.00	7.00

Tabela 14. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (PCB)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	26.4690	26.4690	24.49	0.0008
Tempo	3	2.4896	0.8298	1.11	0.3617
Grupo*Tempo	3	3.3187	1.1062	1.48	0.2418

Tabela 15. Estatísticas descritivas da variável Prega Cutânea Supra Iliaca (PCSI) nos 4 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PCSI1	5	5.35	1.75	3.50	6.00	7.60
PCSI2	5	6.50	2.50	4.00	6.50	9.00
PCSI3	5	6.73	1.83	4.00	7.00	8.66
PCSI4	5	6.20	2.17	4.00	5.66	9.66
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PCSI1	4	4.46	1.56	3.00	4.08	6.66
PCSI2	4	4.54	0.42	4.00	4.58	5.00
PCSI3	4	4.29	0.34	4.00	4.25	4.66
PCSI4	4	5.42	1.26	4.00	5.33	7.00

Tabela 16 . Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (PCSI)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	20.5368	20.5368	2.32	0.1714
Tempo	3	3.8467	1.2822	1.33	0.2923
Grupo*Tempo	3	4.3954	1.4651	1.52	0.2396

Tabela 17. Estatísticas descritivas da variável Prega Cutânea Abdominal (PCA) nos 4 tempos por grupo

----- grupog=CON -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PCA1	5	11.02	3.96	6.00	10.50	17.00
PCA2	5	11.42	2.53	9.00	10.60	15.00
PCA3	5	11.03	0.88	10.00	11.00	12.33
PCA4	5	10.10	2.07	7.00	10.00	12.00
----- grupog=CSL -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PCA1	4	8.20	1.12	7.00	8.25	9.30
PCA2	4	9.13	1.31	8.00	8.75	11.00
PCA3	4	9.25	2.22	7.00	9.00	12.00
PCA4	4	9.91	1.00	8.66	10.00	11.00

Tabela 18 . Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (PCA)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	27.8834	27.8834	2.55	0.1541
Tempo	3	2.1871	0.7290	0.26	0.8121
Grupo*Tempo	3	8.6279	2.8759	1.03	0.3916

Tabela 19. Estatísticas descritivas da variável Z-score do perímetro braquial (ZPB) nos 4 tempos por grupo

----- grupog=CON -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZPB1	6	-0.49	1.38	-2.30	-0.21	0.93
ZPB2	6	-0.34	1.21	-2.06	0.03	0.99
ZPB3	6	-0.32	1.43	-1.97	-0.24	1.38
ZPB4	6	-0.28	1.22	-1.82	0.11	0.82
----- grupog=CSL -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZPB1	5	-1.59	0.38	-2.04	-1.73	-1.19
ZPB2	5	-1.52	0.36	-1.82	-1.73	-1.07
ZPB3	5	-1.34	0.47	-1.96	-1.29	-0.82
ZPB4	5	-1.33	0.53	-1.80	-1.57	-0.49

Tabela 20. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (ZPB)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	12.9153	12.9153	3.25	0.1049
Tempo	3	0.3842	0.1280	1.87	0.1580
Grupo*Tempo	3	0.0398	0.0132	0.19	0.8992

Tabela 21. Estatísticas descritivas da variável Z-score da prega cutânea do tríceps (ZPCT) nos 4 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZPCT1	6	-0.26	0.42	-0.82	-0.19	0.41
ZPCT2	6	0.06	0.50	-0.41	0.00	0.93
ZPCT3	6	-0.03	0.29	-0.41	0.08	0.25
ZPCT4	6	-0.12	0.56	-1.11	0.05	0.51
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZPCT1	5	-1.01	0.23	-1.23	-0.94	-0.70
ZPCT2	5	-1.15	0.32	-1.65	-0.99	-0.89
ZPCT3	5	-0.91	0.33	-1.24	-0.85	-0.47
ZPCT4	5	-0.61	0.40	-1.24	-0.55	-0.17

Tabela 22. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (ZPCT)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	7.5492	7.5492	20.96	0.0013
Tempo	3	0.4234	0.1411	1.50	0.2365
Grupo*Tempo	3	0.7411	0.2470	2.63	0.0706

Comparação dos grupos

Comparisons des groupes				
Tukey's Studentized Range (HSD) Test for ZPCT1				
Alpha		0.05		
Means with the same letter are not significantly different.				
Tukey Grouping	Mean	N	grupog	
A	-0.2550	6	CON	
B	-1.0094	5	CSL	

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for ZPCT2				
Tukey Grouping	Mean	N	grupog	
A	0.0597	6	CON	
B	-1.1488	5	CSL	

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for ZPCT3				
Tukey Grouping	Mean	N	grupog	
A	-0.0325	6	CON	
B	-0.9138	5	CSL	

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for ZPCT4				
Tukey Grouping	Mean	N	grupog	
A	-0.1217	6	CON	
B	-0.6050	5	CSL	

Comparação dos Tempos

Grupos	CON	CSL
T1 x T2	0.2474	0.1929
T1 x T3	0.1977	0.4209
T1 x T4	0.5877	0.0423
T2 x T3	0.6151	0.0385
T2 x T4	0.4185	0.0652
T3 x T4	0.6994	0.1877

Tabela 23. Estatísticas descritivas da variável Z-score da prega cutânea subescapular (ZPSE) nos 4 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZPCSE1	5	0.08	0.55	-0.82	0.17	0.55
ZPCSE2	5	0.33	0.20	0.15	0.33	0.66
ZPCSE3	5	0.29	0.81	-0.82	0.18	1.44
ZPCSE4	5	0.33	0.78	-0.82	0.33	1.36
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZPCSE1	5	-0.07	0.75	-1.23	0.00	0.88
ZPCSE2	5	-0.52	0.86	-1.65	0.00	0.27
ZPCSE3	5	-0.34	0.73	-0.99	-0.44	0.88
ZPCSE4	5	-0.09	1.07	-1.10	-0.18	1.65

Tabela 24. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (ZPSE)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	2.6229	2.6229	1.84	0.2119
Tempo	3	0.2329	0.0776	0.27	0.8447
Grupo*Tempo	3	0.6799	0.2266	0.78	0.5149

Tabela 25. Estatísticas descritivas da variável Somatório das Pregas Cutâneas nos 4 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
SOMPC1	5	26.86	3.45	22.80	25.60	31.20
SOMPC2	5	29.70	4.49	24.20	31.00	35.00
SOMPC3	5	29.94	3.71	24.00	30.50	34.00
SOMPC4	5	29.20	3.48	23.30	30.80	31.60
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
SOMPC1	4	22.98	1.43	21.50	22.75	24.90
SOMPC2	4	21.03	1.69	19.50	20.70	23.20
SOMPC3	4	20.80	0.48	20.10	20.95	21.20
SOMPC4	4	23.63	4.12	20.20	22.65	29.00

Tabela 26. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (Somatório das Pregas Cutâneas)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	413.2920	413.2920	18.08	0.0038
Tempo	3	10.7270	3.5756	0.54	0.6570
Grupo*Tempo	3	42.1948	14.0649	2.14	0.1251

Tabela 27. Estatísticas descritivas da variável Massa Muscular em Kg nos 4 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
GORAN1	7	11.29	3.01	5.62	11.36	14.12
GORAN2	7	11.16	3.11	6.08	10.20	14.29
GORAN3	7	11.97	3.38	6.44	11.17	16.91
GORAN4	7	12.59	3.33	6.40	12.70	16.70
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
GORAN1	6	11.50	2.32	7.69	11.61	14.95
GORAN2	6	11.86	2.50	7.49	12.03	15.19
GORAN3	6	12.59	2.50	8.43	12.49	15.64
GORAN4	6	12.75	2.51	8.33	12.95	15.68

Tabela 28. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (Massa Muscular em Kg)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	2.3081	2.3081	0.07	0.7947
Tempo	3	14.5854	4.8618	13.79	0.0001
Grupo*Tempo	3	0.7475	0.2491	0.71	0.5549

Comparação dos Tempos

Grupos	p-valor
T1 x T2	0.5793
T1 x T3	0.0105
T1 x T4	0.0003
T2 x T3	0.0072
T2 x T4	0.0004
T3 x T4	0.0608

Tabela 29. Estatísticas descritivas da variável % Massa Muscular nos 4 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
LEAN1	7	83.00	5.60	77.00	80.00	92.00
LEAN2	7	80.14	3.63	75.00	80.00	86.00
LEAN3	7	82.71	4.82	78.00	81.00	90.00
LEAN4	7	84.57	4.83	80.00	83.00	94.00
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
LEAN1	6	83.50	4.76	76.00	84.00	90.00
LEAN2	6	84.17	3.76	79.00	84.00	90.00
LEAN3	6	85.67	2.94	81.00	86.00	89.00
LEAN4	6	85.50	2.66	83.00	85.00	90.00

Tabela 30. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (% Massa Muscular)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	57.0554	57.0554	1.08	0.3212
Tempo	3	59.5471	19.8490	2.88	0.0626
Grupo*Tempo	3	27.0086	9.0028	1.31	0.2909

Comparação dos Tempos

Grupos	p-valor
T1 x T2	0.3032
T1 x T3	0.5183
T1 x T4	0.1859
T2 x T3	0.0222
T2 x T4	0.0020
T3 x T4	0.3298

Tabela 31. Estatísticas descritivas da variável % Gordura Corporal nos 4 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
FAT1	7	17.00	5.60	8.00	20.00	23.00
FAT2	7	19.86	3.63	14.00	20.00	25.00
FAT3	7	17.29	4.82	10.00	19.00	22.00
FAT4	7	15.43	4.83	6.00	17.00	20.00
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
FAT1	6	16.50	4.76	10.00	16.00	24.00
FAT2	6	15.83	3.76	10.00	16.00	21.00
FAT3	6	14.33	2.94	11.00	14.00	19.00
FAT4	6	14.50	2.66	10.00	15.00	17.00

Tabela 32. Estatísticas descritivas da variável % Água Corporal nos 4 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
WATER1	7	60.71	3.86	57.00	59.00	67.00
WATER2	7	58.71	2.69	55.00	59.00	63.00
WATER3	7	60.71	3.45	57.00	60.00	66.00
WATER4	7	61.86	3.76	58.00	61.00	69.00
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
WATER1	6	61.33	3.50	56.00	62.00	66.00
WATER2	6	61.67	2.73	58.00	61.50	66.00
WATER3	6	62.33	2.16	59.00	62.50	65.00
WATER4	6	62.83	1.94	61.00	62.50	66.00

Tabela 33. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (% Água Corporal)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	30.7147	30.7147	1.06	0.3249
Tempo	3	31.6167	10.5389	3.11	0.0435
Grupo*Tempo	3	10.2321	3.4107	1.01	0.3988

Comparação dos Tempos

Grupos	p-valor
T1 x T2	0.2513
T1 x T3	0.6059
T1 x T4	0.1687
T2 x T3	0.0310
T2 x T4	0.0029
T3 x T4	0.2031

Tabela 34. Estatísticas descritivas da variável relação massa muscular/gordura corpórea nos 4 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
LEANFAT1	7	5.57	2.75	3.40	4.00	10.80
LEANFAT2	7	4.27	1.12	3.10	4.00	6.40
LEANFAT3	7	5.34	2.22	3.50	4.40	9.10
LEANFAT4	7	6.53	4.15	3.90	5.00	15.70
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
LEANFAT1	6	5.53	1.86	3.20	5.45	8.60
LEANFAT2	6	5.63	1.73	3.80	5.30	8.70
LEANFAT3	6	6.20	1.57	4.10	6.05	8.50
LEANFAT4	6	6.27	1.73	4.80	5.85	9.50

Tabela 35. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (massa muscular/gordura corpórea)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	2.9745	2.9745	0.21	0.6589
Tempo	3	13.8085	4.6028	1.76	0.1799
Grupo*Tempo	3	5.6177	1.8725	0.72	0.5355

Tabela 36. Estatísticas descritivas da variável Z-score Índice de massa corporal (ZIMC) nos 4 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZIMC1	6	0.34	1.12	-1.10	0.64	1.50
ZIMC2	6	0.51	0.85	-0.58	0.79	1.40
ZIMC3	6	0.47	0.95	-0.77	0.72	1.44
ZIMC4	6	0.32	0.99	-0.82	0.38	1.51
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZIMC1	5	-1.30	0.87	-2.03	-1.83	0.00
ZIMC2	5	-1.47	0.82	-2.29	-1.84	-0.26
ZIMC3	5	-1.18	0.69	-1.94	-1.39	-0.35
ZIMC4	5	-1.58	0.55	-2.11	-1.82	-0.78

Tabela 37. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (ZIMC)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	35.0707	35.0707	11.74	0.0076
Tempo	3	0.4131	0.1377	2.96	0.0500
Grupo*Tempo	3	0.2435	0.0811	1.75	0.1815

Comparação dos Tempos

Grupos	p-valor
T1 x T2	0.9873
T1 x T3	0.1402
T1 x T4	0.1222
T2 x T3	0.2451
T2 x T4	0.2428
T3 x T4	0.0015

Tabela 38. Estatísticas descritivas da variável Z-score Peso/Idade (ZP/I) nos 4 tempos por grupo

----- grupog=CON -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZPI1	7	-0.47	1.45	-2.37	-0.76	1.19
ZPI2	7	-0.45	1.32	-2.18	-0.57	1.13
ZPI3	7	-0.45	1.37	-2.25	-0.67	1.22
ZPI4	7	-0.48	1.37	-2.42	-0.85	1.16
----- grupog=CSL -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZPI1	6	-1.23	0.65	-2.06	-1.25	-0.49
ZPI2	6	-1.22	0.78	-2.16	-1.30	-0.06
ZPI3	6	-1.22	0.65	-1.93	-1.35	-0.16
ZPI4	6	-1.25	0.70	-2.03	-1.28	-0.06

Tabela 39. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (ZP/I)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	7.6159	7.6159	1.53	0.2414
Tempo	3	0.0077	0.0025	0.12	0.9478
Grupo*Tempo	3	0.00021	0.00007	0.00	0.9997

Tabela 40. Estatísticas descritivas da variável Z-score Altura/Idade (ZA/I) nos 4 tempos por grupo

----- grupog=CON -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZAI1	7	-0.79	1.07	-2.01	-1.43	0.71
ZAI2	7	-0.87	1.05	-2.26	-1.31	0.43
ZAI3	7	-0.77	1.11	-2.41	-0.35	0.72
ZAI4	7	-0.71	1.11	-2.38	-0.26	0.62
----- grupog=CSL -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZAI1	6	-0.94	0.22	-1.23	-0.92	-0.64
ZAI2	6	-0.80	0.47	-1.27	-0.93	0.10
ZAI3	6	-0.90	0.47	-1.27	-1.08	0.00
ZAI4	6	-0.81	0.32	-1.19	-0.85	-0.24

Tabela 41. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (ZA/I)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	0.0744	0.0744	0.03	0.8698
Tempo	3	0.0818	0.0272	0.44	0.6546
Grupo*Tempo	3	0.0975	0.0325	0.53	0.6031

Tabela 42. Estatísticas descritivas da variável Z-score Peso/Altura (ZP/A) nos 4 tempos por grupo

----- grupog=CON -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZPA1	7	0.05	1.12	-1.33	0.19	1.24
ZPA2	7	0.15	1.04	-1.26	0.45	1.50
ZPA3	7	0.15	1.12	-1.42	0.43	1.23
ZPA4	7	0.05	1.11	-1.40	0.21	1.29
----- grupog=CSL -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ZPA1	6	-0.84	0.75	-1.56	-1.03	0.07
ZPA2	6	-0.91	0.73	-1.84	-0.99	-0.04
ZPA3	6	-0.85	0.60	-1.43	-0.99	-0.07
ZPA4	6	-0.97	0.67	-1.69	-1.11	0.17

Tabela 43. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (ZP/A)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	12.6522	12.6522	3.73	0.0797
Tempo	3	0.0799	0.0266	0.79	0.5103
Grupo*Tempo	3	0.0541	0.0180	0.53	0.6630

Tabela 44. Estatísticas descritivas da variável leucócitos (WBC) nos 3 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
WBC1	7	9.00	3.25	4.97	10.33	12.60
WBC2	7	8.21	2.86	5.61	6.76	12.27
WBC3	7	6.92	1.99	4.42	7.20	9.90
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
WBC1	5	6.22	1.93	4.00	6.27	9.22
WBC2	5	5.94	1.60	3.94	6.60	7.88
WBC3	5	5.67	1.88	3.17	5.31	7.89

Tabela 45. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (WBC)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	38.6575	38.6575	3.08	0.1100
Tempo	2	10.1278	5.0639	2.03	0.1576
Grupo*Tempo	2	3.5238	1.7619	0.71	0.5055

Tabela 46. Estatísticas descritivas da variável eritrócitos (RBC) nos 3 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
RBC1	7	3.97	0.37	3.32	4.06	4.46
RBC2	7	3.95	0.55	3.47	3.73	4.85
RBC3	7	3.91	0.48	3.41	3.86	4.61
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
RBC1	5	3.68	0.48	3.15	3.51	4.29
RBC2	5	3.59	0.37	3.03	3.62	4.08
RBC3	5	3.60	0.35	3.27	3.58	4.17

Tabela 47. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (RBC)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	0.8774	0.8774	1.72	0.2184
Tempo	2	0.0321	0.0160	0.37	0.6967
Grupo*Tempo	2	0.0075	0.0037	0.09	0.9177

Tabela 48. Estatísticas descritivas da variável hemoglobina (HGB) nos 3 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
HGB1	7	11.19	1.24	9.56	11.20	13.00
HGB2	7	11.06	0.68	9.70	11.10	11.90
HGB3	7	11.32	0.65	10.40	11.22	12.40
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
HGB1	5	11.83	1.35	9.60	11.97	13.00
HGB2	5	11.37	1.06	9.50	11.80	12.10
HGB3	5	11.52	0.96	10.50	12.00	12.60

Tabela 49. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (HGB)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	1.2647	1.2647	0.54	0.4789
Tempo	2	0.5411	0.2705	0.81	0.4577
Grupo*Tempo	2	0.3149	0.1574	0.47	0.6299

Tabela 50. Estatísticas descritivas da variável volume corpuscular médio (MCV) nos 3 tempos por grupo

----- grupog=CON -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
MCV1	7	86.29	10.46	67.98	89.70	98.30
MCV2	7	84.69	11.78	65.20	90.60	95.40
MCV3	7	87.66	9.45	74.00	90.70	98.70
----- grupog=CSL -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
MCV1	5	96.18	5.62	89.50	96.00	104.20
MCV2	5	95.24	2.74	91.70	94.98	98.60
MCV3	5	93.80	3.04	91.40	92.00	97.50

Tabela 51. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (MCV)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	686.9601	686.9601	3.51	0.0905
Tempo	2	9.5406	4.7703	0.36	0.6761
Grupo*Tempo	2	32.9670	16.4835	1.26	0.3041

Tabela 52. Estatísticas descritivas da variável plaquetas (PLT) nos 3 tempos por grupo

----- grupog=CON -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PLT1	7	261.71	115.64	110.00	237.00	487.00
PLT2	7	275.14	61.21	177.00	287.00	343.00
PLT3	7	263.57	56.55	202.00	259.00	370.00
----- grupog=CSL -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
PLT1	5	263.40	102.50	172.00	214.00	415.00
PLT2	5	234.00	75.68	162.00	210.00	336.00
PLT3	5	278.00	62.85	196.00	259.00	362.00

Tabela 53. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (PLT)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	609.0286	609.0286	0.04	0.8472
Tempo	2	1533.7158	766.8579	0.33	0.7246
Grupo*Tempo	2	4943.6047	2471.8023	1.06	0.3667

Tabela 54. Estatísticas descritivas da variável linfócitos relativos (%LINF) nos 3 tempos por grupo

----- grupog=CON -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
LINF1	7	42.83	9.24	29.70	44.60	58.10
LINF2	7	41.10	11.85	25.80	40.00	62.50
LINF3	7	42.53	10.15	26.00	43.70	59.00
----- grupog=CSL -----						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
LINF1	4	44.68	6.38	37.70	44.30	52.40
LINF2	4	45.40	3.59	42.90	44.00	50.70
LINF3	4	48.25	9.81	36.10	48.60	59.70

Tabela 55. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (% LINF)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	119.5057	119.5057	0.64	0.4460
Tempo	2	25.4875	12.7437	0.31	0.6842
Grupo*Tempo	2	19.5627	9.7813	0.24	0.7368

Tabela 56. Estatísticas descritivas da variável Intermediários Reativos do Oxigênio (ROI) nos 3 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ROI1	5	0.35	0.13	0.22	0.32	0.55
ROI2	5	0.33	0.15	0.22	0.28	0.58
ROI3	5	0.31	0.07	0.25	0.27	0.40
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ROI1	5	0.31	0.12	0.19	0.30	0.49
ROI2	5	0.39	0.09	0.26	0.38	0.48
ROI3	5	0.35	0.14	0.25	0.32	0.60

Tabela 57. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (ROI)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	0.0036	0.0036	0.20	0.6686
Tempo	2	0.0057	0.0028	0.24	0.7909
Grupo*Tempo	2	0.0147	0.0073	0.61	0.5538

Tabela 60. Estatísticas descritivas da variável Linfócitos TCD4⁺ nos 3 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
CD41	5	938.60	401.09	283.00	984.00	1325.00
CD42	5	964.60	461.54	282.00	1001.00	1520.00
CD43	5	883.20	337.43	320.00	954.00	1161.00
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
CD41	6	878.17	202.44	656.00	877.50	1233.00
CD42	6	894.00	151.18	698.00	885.00	1105.00
CD43	6	889.00	157.35	632.00	897.00	1086.00

Tabela 61. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (CD4)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	14257.62	14257.62	0.07	0.8023
Tempo	2	10182.88	5091.44	0.20	0.8230
Grupo*Tempo	2	9388.34	4694.17	0.18	0.8354

Tabela 62. Estatísticas descritivas da variável Linfócitos T CD8⁺ nos 3 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
CD81	5	1576.80	419.14	1031.00	1463.00	2000.00
CD82	5	1518.20	381.62	1083.00	1494.00	2000.00
CD83	5	1388.60	402.65	963.00	1390.00	2000.00
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
CD81	6	1123.83	334.93	828.00	999.50	1616.00
CD82	6	1021.50	374.21	574.00	1003.00	1563.00
CD83	6	979.00	408.94	629.00	783.50	1548.00

Tabela 63. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (CD8)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	1679641.70	1679641.70	4.00	0.0766
Tempo	2	151299.22	75649.61	5.44	0.0142
Grupo*Tempo	2	10345.16	5172.58	0.37	0.6947

Comparação dos Tempos

Grupos	p-valor
T1 x T2	0.1655
T1 x T3	0.0109
T2 x T3	0.0926

Tabela 64. Estatísticas descritivas da variável relação CD4/CD8 nos 3 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
CD4CD81	5	0.65	0.41	0.19	0.59	1.29
CD4CD82	5	0.63	0.28	0.26	0.67	0.98
CD4CD83	5	0.66	0.32	0.29	0.58	1.16
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
CD4CD81	6	0.81	0.21	0.54	0.81	1.10
CD4CD82	6	0.97	0.32	0.51	0.98	1.41
CD4CD83	6	1.02	0.37	0.53	1.05	1.58

Tabela 65. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (CD4/CD8)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	0.6791	0.6791	2.54	0.1454
Tempo	2	0.0651	0.0325	1.49	0.2548
Grupo*Tempo	2	0.0620	0.0310	1.42	0.2689

Tabela 66. Estatísticas descritivas da variável Glutathiona dos Eritrócitos (GSH) nos 3 tempos por grupo

grupog=CON						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
GSHHT1	5	71.22	16.74	49.64	73.13	88.30
GSHHT2	5	56.30	22.15	27.30	52.15	86.59
GSHHT3	5	65.95	15.10	49.26	63.00	90.22
grupog=CSL						
Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
GSHHT1	6	57.68	20.98	34.60	52.59	86.61
GSHHT2	6	64.73	19.14	42.25	59.50	93.42
GSHHT3	6	75.42	12.75	57.18	77.66	90.71

Tabela 67. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas (GSH)

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Grupo	1	17.2694	17.2694	0.03	0.8740
Tempo	2	573.1858	286.5929	1.72	0.2128
Grupo*Tempo	2	920.8303	460.4151	2.76	0.0999

Tabela 68. Tabela de frequência das variáveis (Intercorrência, Quantidade e Gravidade) por grupo

Grupo		Intercorrência		Total
Frequency,	Row Pct	0,	1,	
CON		2	7	9
		22.22	77.78	
CSL		7	2	9
		77.78	22.22	
Total		9	9	18
Statistic		Prob		
Fisher's Exact Test		0.0567		

Grupo		Quantidade			Total
Frequency,	Row Pct	1,	2,	3,	
CON		3	2	1	6
		50.00	33.33	16.67	
CSL		1	0	1	2
		50.00	0.00	50.00	
Total		4	2	2	8

Grupo		Gravidade			Total
Frequency,	Row Pct	1,	2,	3,	
CON		4	2	1	7
		57.14	28.57	14.29	
CSL		2	0	0	2
		100.00	0.00	0.00	
Total		6	2	1	9