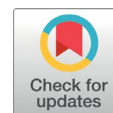




ARTIGO ORIGINAL



Níveis séricos de antioxidantes e sua suplementação em pessoas vivendo com HIV: revisão integrativa

Serum levels of antioxidants and its supplementation in people living with HIV: integrative review

Aline Roberta Rodrigues da Silva¹ , Patrícia Dias de Brito^{2,*} 

¹Serviço de Nutrição, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Grupo de Pesquisa Clínica em Nutrição e Doenças Infecciosas, Serviço de Nutrição, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em 11 de setembro de 2020, aceito em 21 de abril de 2021, publicado em 23 de junho de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Antioxidantes
Infecções por HIV
Nutrientes
Suplementos
nutricionais

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão integrativa sobre os níveis séricos de antioxidantes e os efeitos da sua suplementação em pessoas vivendo com HIV (PVHIV).

Métodos: Foi realizado levantamento nas bases de dados eletrônicas LILACS e MEDLINE, por meio dos descritores “HIV” AND “antioxidants”. Foram identificadas 110 publicações, sendo 92 disponíveis na base de dados MEDLINE e 3 na base de dados LILACS. Após aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados 8 artigos para avaliação final.

Resultados: Os estudos selecionados para a revisão se dividiam em 4 estudos prospectivos observacionais e 4 ensaios clínicos com suplementação de antioxidantes ou de alimentos fontes de antioxidantes. Foi observado que o início da terapia antirretroviral e seu uso prolongado influenciaram negativamente os parâmetros de estresse oxidativo (EO), e que a deficiência de antioxidantes estava associada a um maior dano ao DNA mitocondrial. A suplementação de alimentos fontes de antioxidantes, como chocolate amargo e spirulina, obteve efeitos benéficos sobre os lipídios séricos e a capacidade antioxidante.

Conclusão: Ensaios clínicos com metodologia mais robusta, suplementação de nutrientes isolados, por maiores períodos de intervenção, e com avaliação do consumo alimentar, são necessários para elucidar seus efeitos sobre o EO em PVHIV diante de fatores como o uso de terapia antirretroviral e alterações metabólicas dessa população.

*Autor de correspondência:

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fiocruz

End.: Avenida Brasil, 4365. Manguinhos. Rio de Janeiro, RJ, Brasil | CEP: 21.040-360.

Tel: (21) 3865-9602 / (21) 986940571

E-mail: patricia.brito@ini.fiocruz.br (Brito PD)

Este estudo foi realizado na Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

Este estudo foi apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso da Especialização em Nutrição Clínica aplicada à Infectologia.

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v11i2.1054>

Como citar este artigo: Silva ARR, Brito PD. Serum levels of antioxidants and its supplementation in people living with HIV: integrative review. Rev Cienc Saude. 2021;11(2):43-50. <https://doi.org/10.21876/rcshci.v11i2.1054>

2236-3785/© 2021 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR)



KEYWORDS

Antioxidants
Dietary supplements
HIV infections
Nutrients

ABSTRACT

Objective: To conduct an integrative review of serum levels of antioxidants and the effects of their supplementation on people living with HIV (PLHIV).

Methods: A research was performed in the electronic databases LILACS and MEDLINE, using the descriptors "HIV" AND "antioxidants"; 110 publications were identified, 92 of which were available in the MEDLINE database and 3 in the LILACS database. After applying the exclusion criteria, 8 articles were selected for final evaluation.

Results: The studies selected for the review were divided into 4 prospective observational studies and 4 clinical trials with supplementation of antioxidants or food sources of antioxidants. We observed that the initiation of antiretroviral therapy and its prolonged use negatively influenced the parameters of oxidative stress, and that deficiency of antioxidants was associated with more significant damage to mitochondrial DNA. Supplementation of foods that are sources of antioxidants, such as dark chocolate and spirulina, has had beneficial effects on serum lipids and antioxidant capacity.

Conclusion: Clinical trials with a more robust methodology, supplementation of isolated nutrients, for more extended periods of intervention, and with the assessment of food consumption are necessary to elucidate their effects on oxidative stress in PLHIV faced with factors such as the use of antiretroviral therapy and changes in metabolic rates of this population.

INTRODUÇÃO

A terapia antirretroviral (TARV) para o tratamento da infecção pelo HIV tem por objetivo suprimir a replicação viral no organismo¹, melhorando a qualidade de vida e aumentando a sobrevivência de pessoas vivendo com HIV (PVHIV), pois diminui a ocorrência de infecções oportunistas, internações hospitalares e número de mortes²⁻⁴.

O último relatório do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) estima que em 2018 havia aproximadamente 37,9 milhões de pessoas vivendo com HIV, sendo que apenas pouco mais de 60% estava em uso de TARV. Por isto, a doença é considerada atualmente um dos maiores problemas de saúde pública no mundo⁵.

Inicialmente, a deficiência múltipla de nutrientes estava entre as complicações clínicas mais prevalentes em PVHIV^{6,7}. Porém, com o uso da TARV combinada, ocorreu a melhora dos níveis séricos de micronutrientes, dentre outros motivos por melhorar o apetite e aumentar a ingestão alimentar, mas nem sempre o suficiente para corrigir a deficiência^{8,9}.

A preocupação com a adequação dos níveis séricos de micronutrientes em PVHIV justifica-se pela sua participação nos sistemas imune e antioxidante¹⁰ e pelo fato que a infecção pelo HIV aumenta o estresse oxidativo (EO). Este gera acúmulo potencialmente tóxico de radicais de oxigênio, o que é piorado pela deficiência de micronutrientes antioxidantes, levando a um estado inflamatório que promove maior replicação do vírus⁶.

Antioxidantes são substâncias ou nutrientes que, presentes em baixa concentração, quando comparada com a de um substrato oxidável, têm capacidade de atrasar ou inibir a oxidação desse substrato de modo eficaz^{11,12}. A alteração do equilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, conhecido como estado redox¹¹, promove EO com aumento de espécies reativas de oxigênio (ERO)^{2,12} que promovem danos ao DNA, polissacarídeos e proteínas, disfunção imunológica, apoptose das células T e indução do fator de necrose tumoral (TNF)- α ^{2,13}.

Na infecção pelo HIV, o estado redox está

alterado desde as fases iniciais da doença. Além disso, a TARV, necessária para o controle da doença, também interfere no equilíbrio entre oxidantes e antioxidantes elevando o EO por meio do aumento de marcadores de lipoperoxidação¹³. Desta forma, PVHIV exibem modificação do metabolismo da glutatona, níveis séricos e teciduais de antioxidantes reduzidos (como vitaminas C e E), e níveis aumentados de produtos da peroxidação^{2,14}. A produção excessiva de ERO durante a ativação de leucócitos e macrófagos contribui para a progressão da infecção e aumento na taxa de replicação viral^{2,13}.

Assim sendo, os antioxidantes, substâncias/nutrientes capazes de atrasar ou inibir a oxidação^{11,12} são indispensáveis no restabelecimento do estado de equilíbrio^{2,12}, decréscimo de infecções, melhora imune e saúde celular na infecção pelo HIV e AIDS¹¹. Nesse sentido, a intervenção terapêutica dietética com objetivo de atenuação dos distúrbios oxidativos pode ser benéfica em PVHIV em uso de TARV. Entre eles estão as vitaminas A, C e E, os minerais zinco e selênio, os antioxidantes glutatona e cisteína, e proteínas do soro do leite (*whey protein*) capazes de fornecer precursores para a síntese de glutatona. Esses compostos contribuem na recuperação do estado redox e influenciam na capacidade imune, inibindo a replicação viral, potencializando a fase de latência e melhorando o quadro clínico^{2,13}.

Embora os antioxidantes sejam discutidos na literatura científica e amplamente utilizados na forma de suplemento dietético, o seu emprego na prática clínica como terapia complementar no tratamento do HIV e AIDS, ainda se trata de um tema a ser explorado, no sentido de elucidar seus potenciais efeitos benéficos sobre o sistema imunológico. Desta forma, foi conduzida uma revisão integrativa com o objetivo de discutir a literatura científica sobre os níveis séricos de antioxidantes e os efeitos da sua suplementação em pessoas vivendo com HIV, identificando os tipos e dosagens de antioxidantes utilizados na infecção pelo HIV e verificando os principais efeitos dos antioxidantes sobre o sistema imunológico.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa realizada para responder à seguinte questão norteadora: “como se apresentam os níveis séricos de antioxidantes em PVHIV, e quais os resultados a partir de sua suplementação?”. Esta questão foi formulada utilizando-se o método PICO¹⁵, em que a população correspondeu às PVHIV, a suplementação representou a intervenção com ou sem comparação, e a concentração sérica de antioxidantes foi o desfecho.

Este tipo de revisão foi escolhido para a discussão de achados sobre o tema, dada a heterogeneidade dos estudos de suplementação, e permitir identificar lacunas na literatura que dificultam uma recomendação assertiva sobre a suplementação de antioxidantes para PVHIV. Para garantir rigor metodológico e clareza na apresentação dos resultados, foram seguidas as orientações do PRISMA-ScR¹⁶.

A busca bibliográfica foi realizada entre novembro e dezembro de 2019, nas bases LILACS e MEDLINE através das bibliotecas Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde - Bireme pelos seguintes descritores em saúde: “HIV” AND “antioxidants”. Os critérios de inclusão adotados foram: trabalhos publicados de 2014 a 2019, disponibilizados na íntegra, nos idiomas inglês, português ou espanhol, realizados em indivíduos com idade superior a 18 anos com HIV/AIDS, usando ou não terapia antirretroviral, que abordassem níveis séricos de antioxidantes e/ou suplementação de nutrientes e/ou alimentos fontes de antioxidantes. Foram considerados para a revisão estudos observacionais e ensaios clínicos. A restrição de tempo de publicação objetivou excluir trabalhos realizados com PVHIV em uso de antirretrovirais mais antigos, que tinham maior toxicidade e poderiam interferir negativamente no sistema antioxidante. Foram excluídos artigos de revisão, artigos duplicados nas bases, experimentos *in vitro*, em células ou com animais, e trabalhos cujo público-alvo era pediátrico ou não infectados pelo HIV.

Primeiramente, foi realizada a busca bibliográfica nas bases de dados, onde todos os títulos foram lidos por duas avaliadoras e selecionados aqueles que atendiam aos critérios da metodologia do presente trabalho. Posteriormente, foram lidos os resumos dos títulos escolhidos e então determinados os artigos que seriam lidos em sua íntegra. Após a leitura dos trabalhos, foram selecionados aqueles que atendiam aos critérios de inclusão. Foram transcritas para uma planilha as seguintes características de cada estudo a fim de serem analisados e interpretados: tipo de estudo, país de publicação, objetivo, perfil dos participantes, metodologia, principais resultados, limitações.

Na triagem inicial foram identificadas 110 publicações, sendo 92 disponíveis na base de dados MEDLINE e 3 no LILACS. Dessas, 16 foram excluídas devido à duplicidade, e 80 a partir da leitura do título e resumo, por não preencherem os critérios de inclusão. Das 14 publicações restantes, 3 não estavam disponíveis na íntegra. Entretanto, após a leitura completa dos 11 artigos científicos, verificou-se que 3 artigos não atendiam aos critérios de inclusão, sendo, portanto, analisados 8 artigos (Figura 1).

RESULTADOS

Os estudos selecionados foram realizados nos continentes Americano e Africano, em diferentes países, sendo eles: Brasil (3), Estados Unidos da América (2), Nigéria (1), e Camarões (2). Os oito trabalhos apresentados se dividiam em estudos prospectivos observacionais^{18-20,23}, e ensaios clínicos com suplementação de antioxidantes (vitaminas A e C¹⁷ e glutatona²²) ou de alimentos fontes de antioxidantes (chocolate amargo e erva-mate²¹ e spirulina²⁴). A Tabela 1 apresenta os principais achados dos artigos selecionados e suas limitações. Cinco estudos incluíram indivíduos de até 60 anos¹⁷⁻²¹, dois^{22,23} incluíram indivíduos de até 65 anos, e um estudo²⁴ não apresentou informação sobre idade das participantes.

DISCUSSÃO

Baseado em estudos anteriores que mostraram que pessoas vivendo com HIV/AIDS possuem menores concentrações de antioxidantes, perturbações no metabolismo da glutatona e aumento na geração de espécies reativas de oxigênio, pesquisadores tem defendido o fato de que o EO contribui para a progressão da infecção do HIV, acelera a resposta inflamatória e diminui a proliferação de células imunes. A partir destes pressupostos, diversos autores vêm pesquisando a interferência moduladora de antioxidantes no quadro e avanço da infecção da doença em PVHIV¹⁷.

Este estudo de revisão mostrou que apesar de haver embasamento teórico na literatura para indicação de suplementação de antioxidantes em PVHIV, ainda não há evidências robustas para esta recomendação, dada a variabilidade na metodologia dos ensaios clínicos. Os estudos observacionais mostraram que o início da TARV¹⁸, seu uso prolongado²⁰, e o fumo²³ influenciaram negativamente os parâmetros de EO, e que a deficiência de antioxidantes esteve associada a um maior dano ao DNA mitocondrial¹⁹.

O estudo observacional de Tasca et al.¹⁸ avaliou a capacidade antioxidante total (TAC), perfil de vitaminas lipossolúveis, peroxidação lipídica e dano ao DNA, antes e oito meses após o início da TARV. Após o início da TARV os indivíduos apresentavam redução da TAC, do retinol, do alfa-tocoferol, e de alguns carotenoides, além de aumento significativo no dano ao DNA, principalmente naqueles indivíduos que tinham CD4 maior que 500 células/mm³. Os autores sugeriram que o aumento no EO é resultado não apenas da presença do vírus, mas também da administração da TARV, pois esta interfere no estado redox.

Martinez et al.¹⁹ acompanharam uma coorte de indivíduos mono infectados pelo HIV e indivíduos co-infectados pelo HIV e pelo vírus da hepatite C (HCV), durante 34 meses para avaliar as concentrações séricas de zinco, a lesão ao DNA e o escore de fibrose hepática. Os resultados mostraram uma associação entre deficiência de zinco, EO mitocondrial e progressão da fibrose hepática, devido à diminuição das defesas antioxidantes.

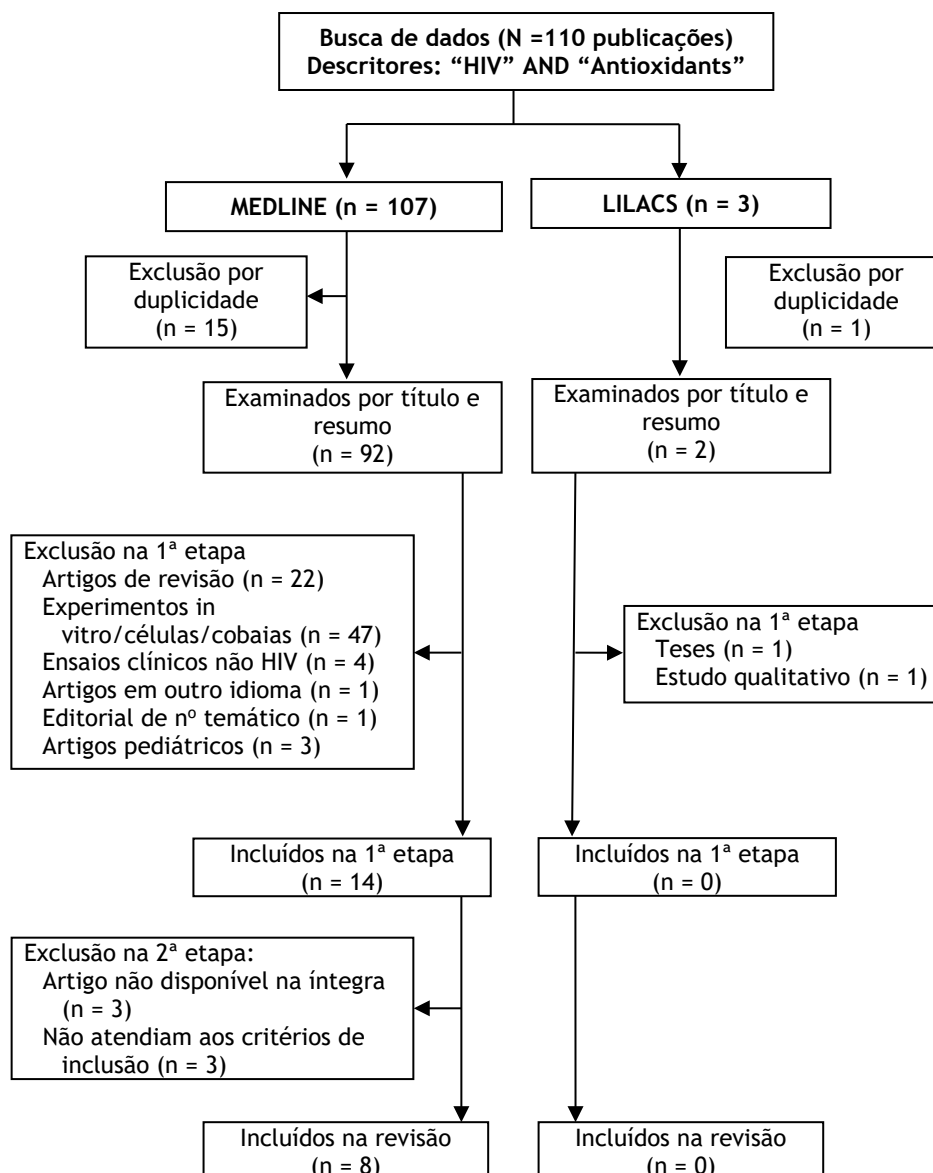


Figura 1 – Fluxograma das etapas da busca bibliográfica.

Em estudo observacional transversal realizado no Brasil, Watanabe et al.²⁰ viram que o uso prolongado de TARV parece aumentar os níveis de selênio plasmático, porém reduzir a selenometionina. Além disso, indivíduos em TARV apresentaram maiores concentrações de MDA e GPX e menor concentração do GSH, fato associado ao status do HIV e sua capacidade em gerar EO.

Com o objetivo de determinar os efeitos do tabagismo na carga viral (CV), na produção de citocinas e no EO de PVHIV sem uso de TARV, Ande et al.²³ conduziram um estudo prospectivo e observaram que aqueles considerados fumantes moderados apresentavam maior CV e aumento no EO. Ao determinar os níveis de mRNA para vários antioxidantes, os autores não encontraram diferenças significativas.

Observou-se que os estudos observacionais apresentaram referencial teórico robusto para a geração da hipótese, com objetivos e desfechos bem definidos, métodos bem detalhados, e descrição dos resultados

adequada. A principal limitação encontrada foi não apresentar as limitações dos estudos.

Em relação aos ensaios clínicos incluídos, pode-se afirmar que a metodologia foi muito variada, com protocolos de suplementação bem heterogêneos. Diferentes nutrientes e/ou alimentos foram usados, e o tempo de suplementação variou entre 15 dias e 13 semanas. Makinde et al.¹⁷ realizaram um ensaio clínico com indivíduos nigerianos infectados pelo HIV e indivíduos co-infectados com HIV e tuberculose para determinar os parâmetros de EO antes e após suplementação com vitamina A (5.000 UI) e C (2.600 mg) durante um mês. Os autores encontraram níveis significativamente menores de superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), e mais elevados de malonaldeído (MDA) após a suplementação, quando comparados com os valores iniciais. Níveis elevados de MDA indicam aumento de peroxidação lipídica, sendo assim, verificou-se a incapacidade de proteção da suplementação de

Tabela 1 – Descrição dos artigos incluídos na revisão.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Métodos	Resultados	Principais limitações
Makinde et al., 2017 ¹⁷	Ensaio clínico prospectivo randomizado	Determinar o efeito da suplementação de vitaminas A e C no EO em indivíduos com HIV e co-infectados HIV-TB.	Dosagem de parâmetros de EO antes e após suplementação de vitaminas A e C durante 1 mês.	Houve redução de SOD e Cat, e aumento de MDA após a suplementação.	a) não indica o tipo de estudo no título; b) o grupo não suplementado não recebeu placebo; c) não explica cálculo amostral nem randomização; d) não apresenta tabela de características basais dos participantes; e) não informa número de registro do ensaio clínico; f) não descreve limitações.
Tasca et al., 2017 ¹⁸	Estudo observacional transversal	Avaliar a influência do início da TARV nos parâmetros de EO em indivíduos HIV VT.	Análise da TAC, perfil de vitaminas lipossolúveis, peroxidação lipídica (MDA e 8-isoprostano) e dano ao DNA antes e 8 meses após início da TARV.	Diminuição na CAT, retinol, α -tocoferol e alguns carotenóides, além de aumento significativo no dano do DNA após a TARV.	a) tipo de estudo não permite estabelecer relação de causa e efeito; b) ausência de grupo controle; c) pequena amostra; d) ausência de dados antropométricos e dietéticos.
Martinez et al., 2017 ¹⁹	Estudo observacional transversal	Investigar a relação entre zinco plasmático, EO mitocondrial e progressão da fibrose hepática em indivíduos HIV e co-infectados HIV/HCV.	Avaliação da relação entre o zinco plasmático, lesão ao DNA e o escore de fibrose durante 34 meses entre os grupos HIV e HIV/HCV.	Deficiência de zinco foi associada à progressão da fibrose hepática e à maior dano ao DNA mitocondrial.	a) tipo de estudo não permite estabelecer relação de causa e efeito; b) não descreve limitações.
Watanabe et al., 2016 ²⁰	Estudo observacional transversal	Avaliar a relação entre a infecção pelo HIV, o uso da TARV e o EO, concentrações de selênio e selenometionina, e proteção antioxidante.	Avaliação de selênio plasmático, eritrócitos, selenometionina, GSH, GPX, e MDA em HIV- e HIV+ com < ou > 5 anos de TARV.	Maiores concentrações de MDA e GPX e menor concentração do GSH em HIV+. Associação de MDA, GPX e GSH com o status do HIV.	a) não indica o tipo de estudo no título; b) não explica cálculo amostral; c) não descreve limitações.
Petrilli et al., 2016 ²¹	Ensaio clínico randomizado controlado com placebo	Investigar o papel do consumo de cacau e erva-mate em biomarcadores oxidativos e inflamatórios em indivíduos HIV +.	Análise de parâmetros inflamatórios, oxidativos e imunológicos, após suplementação de chocolate amargo ou erva-mate durante 15 dias.	Aumento na concentração média de HDL-C após suplementação de chocolate amargo.	a) não indica o tipo de estudo no título; b) não explica cálculo amostral nem randomização.

HIV: vírus da imunodeficiência adquirida; TB: tuberculose; SOD: superóxido dismutase; Cat: catalase; MDA: malondialdeído; TARV: terapia antiretroviral; EO: estresse oxidativo; VT: virgem de tratamento; CAT: capacidade antioxidante total; HCV: vírus da hepatite C; GSH: glutatona; GSX: atividade de glutatona peroxidase.

Tabela 1 – Descrição dos artigos incluídos na revisão (cont.).

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Métodos	Resultados	Principais limitações
Ly et al., 2015 ²²	Ensaio clínico randomizado controlado com placebo	Avaliar a suplementação de GSH em indivíduos HIV- e HIV+.	Avaliação dos níveis de radicais livres e citocinas após suplementação de GSH formulados em lipossomas (LGSH) durante 13 semanas.	Aumento nos níveis de IL-1b, IL-12, IFN-g e TNF- α , diminuição nos níveis de radicais livres IL-10 e TGF-b.	a) não indica o tipo de estudo no título; b) não explica cálculo amostral nem randomização; c) não apresenta tabela de características basais dos participantes; d) não informa número de registro do ensaio clínico; e) não descreve limitações.
Ande et al., 2015 ²³	Estudo observacional transversal	Determinar os efeitos do tabagismo sobre a carga viral (CV), a produção de citocinas e o EO em indivíduos HIV+ sem TARV.	Investigação da produção de citocinas e EO via do citocromo P450 (CYP).	Maior CV e EO em HIV+ fumantes. Os níveis séricos de antioxidantes estiveram inalterados.	a) não indica o tipo de estudo no título; b) não descreve limitações.
Winter et al., 2014 ²⁴	Ensaio clínico randomizado controlado com placebo	Descrever os efeitos da suplementação de 5 g/dia de Spirulina em mulheres adultas com HIV em pré-TARV de alta potência (HAART).	Avaliação do estado antioxidante através da CAT do soro (TAOS) e análise da função renal e relato de eventos concomitantes (anorexia, fadiga, náusea/vômito, tosse seca ou produtiva, dor abdominal, diarreia e constipação) após suplementação com Spirulina.	Apenas 43% relatou evento concomitante. Houve aumento no peso, da capacidade antioxidante e na creatinina sérica.	a) não explica a randomização; b) não apresenta tabela de características basais dos participantes.

HIV: vírus da imunodeficiência adquirida; TB: tuberculose; SOD: superóxido dismutase; Cat: catalase; MDA: malondialdeído; TARV: terapia antiretroviral; EO: estresse oxidativo; VT: virgem de tratamento; CAT: capacidade antioxidante total; HCV: vírus da hepatite C; GSH: glutatona; GSX: atividade de glutatona peroxidase.

vitamina A e C contra o EO nessa população. Por se tratar de uma população vulnerável, provavelmente em situação de insegurança alimentar, fica difícil assumir que a suplementação proposta pelo estudo seria suficiente para proteger contra o EO, principalmente sem apresentar características nutricionais, incluindo hábitos de alimentação, da amostra.

Outro grupo de autores brasileiros realizaram um ensaio clínico²¹ para avaliar o efeito da suplementação de chocolate preto (média de 2.148 mg de fenóis totais) e da erva mate solúvel (média de 107 mg de fenóis totais e 84,24 mg de ácido clorogênico) no perfil inflamatório e oxidativo de PVHIV em uso de TARV. Os resultados mostraram aumento nas concentrações de HDL-C após suplementação com chocolate preto, porém não foram observados efeitos da suplementação da erva-mate sobre os marcadores inflamatórios ou oxidativos. Os autores justificaram a ausência de resposta com a erva mate pela interferência do período de intervenção, quantidade de suplemento ofertado e de polifenóis nos mesmos, alterações metabólicas e na microbiota intestinal, e uso de TARV²¹. Deve-se ressaltar que a amostra deste estudo se constituiu de indivíduos com supressão viral (infecção controlada) por uso de TARV há pelo menos 6 meses, o que reduz a interferência da doença em si sobre marcadores inflamatórios e oxidativos, reduzindo o viés de interpretação dos resultados. Quando suplementados por 13 semanas com GSH formulados em lipossomas (IGSH) em ensaio clínico conduzido por Ly et al.²², PVHIV tiveram redução de radicais livres e citocinas imunossupressoras, demonstrando que, embora ocorra um desequilíbrio nos perfis de citocinas induzido pelo HIV, a suplementação restaura a resposta imune e pode prevenir infecções oportunistas. Pode-se ressaltar alguns pontos fortes deste estudo: não inclusão de população vulnerável, uso de placebo, e comparação com grupo controle (sem HIV).

Winter et al.²⁴ realizaram um ensaio clínico para avaliar o estado antioxidante antes e após suplementação de spirulina em mulheres africanas com HIV sem uso de TARV. Os autores verificaram que, após a suplementação, houve aumento da capacidade antioxidante, redução de eventos concomitantes e de infecções oportunistas e efeito positivo na estabilização de peso. Embora não existam dados que apoiem seu uso como antirretroviral, seu uso na forma de suplemento é capaz de reforçar a ação antioxidante do organismo. Importante ressaltar que este estudo foi conduzido com mulheres que nunca usaram TARV, em um país com dificuldade de acesso ao tratamento do HIV. A recomendação atual para o tratamento do HIV é o início precoce da TARV, assim que houver confirmação do diagnóstico²⁵, desta forma, os resultados deste estudo apresentam limitação na sua extrapolação para outras

populações.

Apesar da avaliação de viés não ser obrigatória na metodologia da revisão integrativa¹⁶, consideramos importante apresentar algumas limitações observadas nos ensaios clínicos incluídos, incluindo falta de informação sobre o cálculo amostral e o processo de randomização, etapas imprescindíveis para uma adequada análise dos resultados, sem viés. A falta de indicação do tipo de estudo no título e de tabela com dados demográficos e clínicos de base também foram inadequações comuns. Uma limitação encontrada em todos os ensaios clínicos foi a ausência de avaliação do consumo alimentar dos participantes. Desta forma, é provável que a ingestão de outros nutrientes ou alimentos possa interferir com os desfechos estudados.

Consideramos como limitação desta revisão integrativa a busca em apenas duas bases bibliográficas, o que pode ter limitado os resultados encontrados neste estudo de revisão. Entretanto, pela duplicidade de artigos encontrada, acreditamos que a busca em outras bases não ampliasse tanto a inclusão de estudos. Esta limitação foi necessária para tornar o trabalho viável, de modo a gerar uma resposta rápida para orientar a assistência nutricional às PVHIV.

Sugerimos a realização de mais ensaios clínicos com suplementação de antioxidantes, com maior rigor metodológico, e por maiores períodos de intervenção, para elucidar seus efeitos sobre o EO em PVHIV diante de fatores como o uso de TARV e suas alterações metabólicas.

CONCLUSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão integrativa, corroborando achados anteriores, demonstraram diminuição de importantes antioxidantes enzimáticos (SOD e CAT) e não enzimáticos (GSH, selênio, carotenóides e vitaminas A e E), além de níveis elevados de malonaldeído, fato que reduz a defesa antioxidante em pessoas vivendo com HIV.

Propostas de suplementação de vitaminas antioxidantes para reverter o quadro foram ineficazes contra o EO, pois este é resultado da presença do vírus e da administração de TARV, ambos interferindo no estado redox.

Poucos ensaios clínicos obtiveram resultados positivos com a suplementação de antioxidantes; a suplementação com polifenóis, através do fornecimento de chocolate amargo, resultando em aumento nas concentrações de HDL-c; e a suplementações de GSH lipossomal e de spirulina resultando na capacidade de restauração da resposta imune, aumento da capacidade antioxidante e prevenção de infecções oportunistas.

REFERÊNCIAS

1. Silva MM. Polimorfismo da região do Fator de Necrose Tumoral (TNF) na síndrome da lipodistrofia associada à terapia antirretroviral em portadores do HIV-1 [Dissertação de Mestrado]. Ribeirão Preto, SP: Curso de Enfermagem, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2008. 154 p.
2. Derez LF, Lazzarotto AR, Manfroi WC, Gaya A, Sprinz E, Oliveira AR, et al. O estresse oxidativo e o exercício físico em indivíduos HIV positivo. Rev Bras Med Esporte. 2007;13(4):275-9. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922007000400013>
3. Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. J Infect Dis.

- 2002;186(7):1023-7. <https://doi.org/10.1086/343862> PMID:12232845
4. Meng Q, Lima JAC, Lai H, Vlahov D, Celentano DD, Strathdee SA, et al. Coronary artery calcification, atherogenic lipid changes, and increased erythrocyte volume in black injection drug users infected with human immunodeficiency virus-1 treated with protease inhibitors. *Am Heart J*. 2002;144(4):642-8. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.125009> PMID:12360160
 5. UNAIDS. Communities at the Centre Global AIDS Update 2019 [Internet]. [cited 2021 May 2]. Available from: <https://bit.ly/3aTcsNg>
 6. Mankal PK, Kotler DP. From wasting to obesity, changes in nutritional concerns in HIV/AIDS. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(3):647-63. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.05.004> PMID:25169559
 7. Kotler DP, Wang J, Pierson RN. Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(6):1255-65. <https://doi.org/10.1093/ajcn/42.6.1255> PMID:3865530
 8. Shivakoti R, Christian P, Yang WT, Gupte N, Mwelase N, Kanyama C, et al. Prevalence and risk factors of micronutrient deficiencies pre- and post-antiretroviral therapy (ART) among a diverse multicountry cohort of HIV-infected adults. *Clin Nutr*. 2016;35(1):183-9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.02.002> PMID:25703452 PMID:C4531105
 9. Drain PK, Kupka R, Mugusi F, Fawzi MW. Micronutrients in HIV-positive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):333-45. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.333> PMID:17284727
 10. Tang AM, Lanzillotti J, Hendricks K, Gerrior J, Ghosh M, Woods M, et al. Micronutrients: current issues for HIV care providers. *AIDS*. 2005;19(9):847-61. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000171398.77500.a9> PMID:15905665
 11. Kumar S, Sharma S, Vadesuva N. Review on antioxidants and evaluation procedures. *Chin J Integr Med*. 2017. <https://doi.org/10.1007/s11655-017-2414-z> PMID:28986809
 12. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr*. 2010;23(4):629-43. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>
 13. Sharma B. Oxidative stress in HIV patients receiving antiretroviral therapy. *Curr HIV Res*. 2014;12(1):13-21. <https://doi.org/10.2174/1570162X12666140402100959> PMID:24694264
 14. Day BJ, Lewis W. Oxidative stress in NRTI-induced toxicity: evidence from clinical experience and experiments in vitro and in vivo. *Cardiovasc Toxicol*. 2004;3(4):207-16. <https://doi.org/10.1385/ct:4:3:207> PMID:15470269
 15. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123(3):A12-3. PMID: 7582737
 16. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. <https://doi.org/10.7326/m18-0850> PMID:30178033
 17. Makinde O, Rotimi K, Ikumawoyi V, Adeyemo T, Olayemi S. Effect of vitamin A and vitamin C supplementation on oxidative stress in HIV and HIV-TB co-infection at Lagos University Teaching Hospital (LUTH) Nigeria. *Afr Health Sci*. 2017;17(2):308-14. <https://doi.org/10.4314/ahs.v17i2.3> PMID:29062324 PMID:C5637014
 18. Tasca KI, Caleffi JT, Correa CR, Gatto M, Tavares FC, Camargo CC, et al. Antiretroviral therapy initiation alters the redox system of asymptomatic HIV-infected individuals: a longitudinal study. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:9834803. <https://doi.org/10.1155/2017/9834803> PMID:28421130 PMID:C5379093
 19. Martinez SS, Campa A, Li Y, Fleetwood C, Stewart T, Ramamoorthy V, et al. Low plasma zinc is associated with higher mitochondrial oxidative stress and faster liver fibrosis development in the miami adult studies in HIV cohort. *J Nutr*. 2017;147(4):556-62. <https://doi.org/10.3945/jn.116.243832> PMID:28228506 PMID:C5368586
 20. Watanabe LM, Junior FB, Jordão AA, Navarro AM. Influence of HIV infection and the use of antiretroviral therapy on selenium and selenomethionine concentrations and antioxidant protection. *Nutrition*. 2016;32(11-12):1238-42. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.03.024> PMID:27255831
 21. Petrilli A, Souza SJ, Teixeira AM, Pontilho PM, Souza JMP, Luzia LA, et al. Effect of chocolate and yerba mate phenolic compounds on inflammatory and oxidative biomarkers in HIV/AIDS individuals. *Nutrients*. 2016;8(5):132. <https://doi.org/10.3390/nu8050132> PMID:27223302 PMID:C4882654
 22. Ly J, lagman M, Saing T, Singh MK, Tudela EV, Morris D, et al. Liposomal glutathione supplementation restores TH1 Cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-infected individuals. *J Interferon Cytokine Res*. 2015;35(11):875-87. <https://doi.org/10.1089/jir.2014.0210> PMID:26133750 PMID:C4642835
 23. Ande A, McArthur C, Ayuk L, Awasom C, Achu PN, Njinda A, et al. Effect of mild-to-moderate smoking on viral load, cytokines, oxidative stress, and cytochrome P450 enzymes in HIV-infected individuals. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122402. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122402> PMID:25879453 PMID:C4399877
 24. Winter F, Emakan F, Kfutwah A, Hermann J, Azabji-Kenfack M, Krawinkel MB. The effect of *Arthrospira platensis* capsules on CD4 T-Cells and antioxidative capacity in a randomized pilot study of adult women infected with human immunodeficiency virus not under HAART in Yaoundé, Cameroon. *Nutrients*. 2014;6(7):2973-86. <https://doi.org/10.3390/nu6072973> PMID:25057105 PMID:C4113773
 25. World Health Organization. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 [cited 2021 May 2] (WHO/CDS/HIV/19.15). Available from: <https://bit.ly/3edhG8G>

Conflitos de interesse: Os autores informam não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

Contribuição individual dos autores:

Concepção e desenho do estudo: ARRS
 Análise e interpretação dos dados: ARRS, PDB
 Coleta de dados: ARRS, PDB
 Redação do manuscrito: ARRS
 Revisão crítica do texto: PDB
 Aprovação final do manuscrito*: ARRS, PDB
 Análise estatística: Não se aplica
 Responsabilidade geral pelo estudo: ARRS, PDB

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito submetido para publicação da Rev Cienc Saude.

Informações sobre financiamento: não se aplica.