




COMPARAÇÃO DO EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE SELÊNIO E GLUTAMINA NO AUMENTO DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS T-CD4

COMPARISON OF THE EFFECT OF SELENIUM AND GLUTAMIN SUPPLEMENTATION ON INCREASE T-CD4 LYMPHOCYTE COUNT

COMPARACIÓN DEL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON SELENIO Y GLUTAMINA EN EL AUMENTO DEL RECuento DE LINFOCITOS T CD4

 <https://doi.org/10.56238/levv16n54-023>

Data de submissão: 05/10/2025

Data de publicação: 05/11/2025

Gabriel A. F. Figueiredo

Especializando em Nutrição Clínica

Instituição: Associação Brasileira de Nutrologia – ABRAN

RESUMO

Introdução: Intervenções nutricionais com base na adequação da ingestão de determinados micronutrientes visam melhorar a contagem de células T CD4. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura sobre a suplementação nutricional com selênio ou glutamina no aumento da contagem de linfócitos T CD4. **Método:** A base escolhida para seleção dos trabalhos foi a PUBMED, com a utilização da seguinte estratégia de busca: (selenium[title] OR glutamine [title]) AND CD4[title]. Nenhum corte temporal foi estabelecido. **Resultados:** Esta revisão contou com 14 artigos sobre a temática escolhida. **Conclusões:** Sobre a suplementação de Se, quando realizada por 24 meses reduz significativamente a taxa de declínio da contagem de células CD4 + em pacientes que não passaram por terapia antirretroviral. Já quanto à suplementação de glutamina, sua oferta parece aumentar a resposta imunológica contra infecções e suprimir a expressão de citocinas, o que reduz reações inflamatórias. Além disso, o pré-tratamento com glutamina poderia provocar uma polarização de células T mais equilibrada, o que aliviaria a resposta inflamatória e atenuaria as lesões induzidas por sepse polimicrobiana.

Palavras-chave: Nutrologia. Selênio. Glutamina. Sistema Imune. Linfócitos T CD4.

ABSTRACT

Background: Nutritional interventions based on the intake adequacy of certain micronutrients can to improve CD4 T cell count. **Aim:** To review the literature on nutritional supplementation with selenium or glutamine to increase CD4 T lymphocyte counts. **Method:** The base chosen for the papers selection was PUBMED, using the following search strategy: (selenium [title] OR glutamine [title]) AND CD4 [title]. No time cut has been established. **Results:** This review had 14 articles on the chosen topic. **Conclusions:** About Se supplementation, when performed for 24 months significantly reduces the rate of decline in CD4+ cell counts in patients who have not undergone antiretroviral therapy. As for glutamine supplementation, its offer seems to increase the immune response against infections and suppress the expression of cytokines, which reduces inflammatory reactions. In addition, pretreatment with glutamine could cause a more balanced T cell polarization, which would alleviate the inflammatory response and attenuate polymicrobial sepsis-induced lesions.



Keywords: Nutrilogy. Selenium. Glutamine. Imune System. CD4 T lymphocytes.

RESUMEN

Introducción: Las intervenciones nutricionales basadas en la ingesta adecuada de ciertos micronutrientes buscan mejorar el recuento de linfocitos T CD4+. **Objetivo:** Realizar una revisión bibliográfica sobre la suplementación nutricional con selenio o glutamina para aumentar el recuento de linfocitos T CD4+. **Método:** Se utilizó la base de datos PubMed para la selección de los estudios, empleando la siguiente estrategia de búsqueda: (selenio[título] O glutamina[título]) Y CD4[título]. No se estableció un periodo de tiempo. **Resultados:** Esta revisión incluyó 14 artículos sobre el tema. **Conclusiones:** La suplementación con selenio, administrada durante 24 meses, reduce significativamente la tasa de disminución del recuento de células CD4+ en pacientes que no han recibido terapia antirretroviral. En cuanto a la suplementación con glutamina, su administración parece aumentar la respuesta inmunitaria contra las infecciones y suprimir la expresión de citocinas, lo que reduce las reacciones inflamatorias. Además, el pretratamiento con glutamina podría conducir a una polarización más equilibrada de los linfocitos T, lo que aliviaría la respuesta inflamatoria y atenuaría las lesiones inducidas por la sepsis polimicrobiana.

Palabras clave: Nutrición. Selenio. Glutamina. Sistema Inmunitario. Linfocitos T CD4.

1 INTRODUÇÃO

Intervenções nutricionais com base na adequação da ingestão de determinados micronutrientes, dentre outras finalidades, visam melhorar a contagem de células T CD4, diminuir infecções oportunistas, diminuir a carga viral em portadores de HIV, e por fim, agir de forma coadjuvante à terapia antirretroviral. Dentre os principais micronutrientes relacionados com a proliferação de linfócitos T CD4, a literatura destaca o selênio ^{2,3} e a glutamina ⁴⁻⁶. Sendo assim, a proposta desta revisão é sintetizar as principais evidências clínicas relacionadas à suplementação nutricional com estas duas substâncias para aumentar a contagem dos T CD4, fornecendo um material compilado e que possa servir de fonte de consulta para médicos nutrologistas visando a tomada da melhor decisão clínica frente a um paciente com baixa contagem de tão importante célula do sistema imune.

2 OBJETIVO

Revisar a literatura relacionada à suplementação nutricional com selênio ou glutamina para aumentar a contagem de linfócitos T CD4.

3 MÉTODO

Trata-se de um estudo exploratório baseado no método de revisão da literatura com síntese de evidências. A base escolhida para seleção dos trabalhos foi a PUBMED, com a utilização da seguinte estratégia de busca: (*selenium*[title] OR *glutamine* [title]) AND *CD4*[title]. Para uma busca mais focada, optou-se por selecionar apenas os trabalhos onde as palavras-chave figurassem no título. Nenhum corte temporal foi estabelecido.

4 RESULTADOS

A seleção dos trabalhos foi realizada no mês de setembro de 2021, sendo identificadas 17 publicações. Após a leitura dos títulos e resumos verificou-se que dois dos trabalhos se tratavam de cartas a editores de periódicos, e outro se referia a um delineamento de ensaio clínico, sendo prontamente eliminados. Após esta etapa, os 14 artigos restantes foram lidos na íntegra, resumidos, e apresentados na seção a seguir em ordem cronológica de acordo com a data de publicação.

5 DESENVOLVIMENTO

Taylor ⁷, comentou em seu artigo que a deficiência de selênio (Se) poderia levar ao comprometimento da função imunológica e à redução da contagem de células T, bem como a vários distúrbios específicos. Significativamente, em pacientes com ARC (*AIDS-related complex*) e AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*), um declínio progressivo do Se plasmático, paralelo à perda de células T, já havia sido amplamente documentado até a publicação deste trabalho. Além disso, já

havia evidências que sugeriam a existência de um *turnover* extremamente alto de células T CD4 + em pacientes com AIDS, com bilhões de novas células perdidas e substituídas diariamente e que qualquer necessidade excepcional de Se nos linfócitos poderia contribuir para essa depleção progressiva do elemento químico. Assim, poderia ser significativo que, sobrepondo os genes conhecidos no *reading frame* +1, os RNAs mensageiros (mRNAs) de vários genes associados a células T (CD4, CD8, HLA-DR p33) teriam um *open reading frames* (ORFs) com até 10 códons UGA (códon de parada, indica que a sequência de aminoácidos destinada àquela proteína acaba ali) *in-frame* (CD4, p33), um agrupamento que seria altamente improvável por acaso, e que lembrava a selenoproteína P, a forma plasmática predominante de Se. A presença desses ORFs, juntamente com potenciais estruturas de RNA de haste-alça exibindo sequências de inserção de selenocisteína de consenso, AUG(N)mAAA(N)nUGR, sugeriam que estes mRNAs poderiam codificar selenoproteínas, além das glicoproteínas de células T. Para o autor, as funções do Se no sistema imunológico poderiam ser mais diversas do que se suspeitava anteriormente.

Hack et al. ⁸, investigaram o papel dos aminoácidos plasmáticos e da glutathione (GSH) no número absoluto de subpopulações de leucócitos e linfócitos em resposta a diferentes programas de treinamento. Indivíduos saudáveis não treinados foram aleatoriamente designados para um programa de treinamento de exercícios aeróbicos (AET) ou anaeróbicos (ANT) de 8 semanas. O número absoluto de contagens de células não mudou significativamente em AET, enquanto uma diminuição nas contagens de células T CD4 +, uma queda nas células que expressam o antígeno CD45RA +, e um aumento acentuado no número de células T CD8 + foram observados no AET no final do período de treinamento em comparação com os valores basais. Além disso, o AET demonstrou um aumento acentuado no glutamato (Glu) plasmático de $27,6 \pm 2,8$ a $49,8 \pm 5,2$ μM e uma redução considerável do *pool* de glutamina (Gln) plasmática de 713 ± 22 a 601 ± 30 μM após 8 semanas de treinamento. A diminuição da Gln mostrou uma forte correlação positiva com a perda individual de células T CD4 + e AET demonstrou um aumento em GSH de $20,7 \pm 2,5$ a $28,1 \pm 1,5$ nmol / mg no exame terminal. Para os autores, os dados que foram obtidos indicaram comprometimento do número e da atividade das células T CD4 + em resposta a 8 semanas de ANT, o que poderia estar ligado a fatores metabólicos como a Gln.

Motta Neto e colaboradores ⁹, avaliaram os efeitos da suplementação de Gln ou proteína de soro de leite nos linfócitos CD4 + e CD8 + de ratos que tiveram diabetes induzida por aloxana. Para tanto, 32 ratos Wistar machos e saudáveis foram usados no experimento. Oito ratos serviram como controles basais (G-1) e os 24 animais restantes receberam aloxana 150 mg / Kg, dissolvida em solução tampão, por via intraperitoneal e foram igualmente distribuídos em 3 subgrupos e tratados da seguinte forma: solução salina 2,0 ml (G2); solução de Gln (0,7 g / kg), 2,0 ml (G3) e solução de proteína de soro de leite (WPS) (0,7 g / kg), 2,0 ml (G4). Todas as soluções foram administradas por gavagem

diária às 7:00 da manhã durante 30 dias. Em seguida, amostras de sangue arterial (3,0 ml) foram coletadas de ratos anestesiados para contagem de linfócitos CD4 + e CD8 + por meio da tecnologia de citometria de fluxo. As contagens de CD4 + e CD8 + diminuíram significativamente em todos os grupos em comparação com os valores basais (G1). A razão CD4 + / CD8 + dos ratos G2 diminuiu significativamente em comparação com G1, a razão CD4 + / CD8 + aumentou significativamente (> 260%) no grupo tratado com Gln (G3) em comparação com ratos tratados com solução salina (G2) e não houve diferença estatística na contagem de linfócitos (CD4 + e CD8 +) entre os grupos Gln (G3) e tratados com solução salina (G2). Houve uma redução significativa na contagem de células CD8 + em comparação com a contagem de células CD4 + em ratos tratados com Gln (G3). Para os autores, a oferta de Gln a ratos diabéticos experimentais aumentaria sua resposta imunológica a infecções.

Xue et al.¹⁰, investigaram os efeitos do tratamento com Se nas células T reguladoras (Treg) CD4 +, CD25 + e Foxp3 + em um modelo de tireoidite autoimune (AIT) induzida por iodo. Para tanto, camundongos NOD.H-2 (h4) foram divididos aleatoriamente em grupos de tratamento de controle, AIT não tratado e AIT tratado com Se. Os camundongos receberam uma solução de iodeto de sódio (NaI) a 0,005% por 8 semanas para induzir AIT e as cobaias tratadas com Se receberam uma solução de 0,3 mg / L de selenito de sódio. Os camundongos com AIT tinham menos células Treg e expressão reduzida de mRNA de Foxp3 em esplenócitos em comparação com os controles. A porcentagem de células Treg e a expressão de mRNA de Foxp3 foram aumentadas pelo tratamento com Se (em comparação com camundongos AIT não tratados). Além disso, estes camundongos também tiveram títulos mais baixos de tireoglobulina sérica (TgAb) e redução da infiltração linfocítica na tireoide do que os camundongos AIT não tratados. Para os autores, estes dados sugeriam que as células T CD4 + e CD25 + desempenharam um papel importante no desenvolvimento da AIT e que a suplementação de Se poderia restaurar os níveis normais de células T CD4 + e CD25 + pela regulação positiva da expressão de mRNA Foxp3 em camundongos com AIT.

Hoffmann e colaboradores¹¹, investigaram os mecanismos pelos quais o Se influenciaria na contagem de T CD4. Para tanto, alimentaram camundongos em dietas com conteúdo de Se baixo (0,08 mg / kg), médio (0,25 mg / kg) ou alto (1,0 mg / kg) por 8 semanas. Além disso, as cobaias foram desafiadas com peptídeo / adjuvante. As respostas de células T CD4 + específicas para antígenos foram aumentadas no grupo de alto Se em comparação com os grupos de baixo e médio Se. A sinalização do receptor de células T em células T CD4 + *ex vivo* aumentou com o aumento do Se dietético, com todos os 3 grupos diferindo uns dos outros em termos de mobilização de cálcio, explosão oxidativa, translocação do fator nuclear de células T ativadas e proliferação. A dieta rica em Se aumentou a expressão de interleucina (IL) -2 e da cadeia de alta afinidade do receptor de IL-2 em comparação com as dietas de Se baixo e médio. A dieta rica em Se distorceu o equilíbrio de células T auxiliares (Th)1 / Th2 em direção a um fenótipo Th1, levando a níveis mais elevados de interferon-gama e ligante de

CD40 em comparação com as dietas de Se baixo e médio. Antes da ativação das células T CD4 +, os níveis de espécies reativas de oxigênio não diferiram entre os grupos, mas a dieta de baixo Se diminuiu os tióis livres em comparação com as dietas de médio e alto Se. A adição de tióis livres exógenos eliminou diferenças na ativação de células T CD4 + entre os grupos dietéticos. Para os pesquisadores, estes dados sugeriam que os níveis de Se dietético modulariam os níveis de tiol livre e eventos de sinalização específicos durante a ativação das células T CD4 +, que influenciavam sua proliferação e diferenciação.

Mansouri et al.¹², avaliaram a terapia de suplementação (com Se e levamisol) por meio de um ensaio clínico em pacientes com HIV (*human immunodeficiency virus*). Para tanto, 178 pacientes com células T CD4 + inferior a 350 células / mm que não receberam medicamentos anti-retrovirais foram avaliados para este estudo. Eles foram divididos em quatro grupos: o primeiro grupo recebeu 200 µg de Se por dia, o segundo grupo recebeu 50 mg de levamisol em dias alternados, o terceiro grupo recebeu os dois suplementos e o quarto grupo foi o controle. Todos os quatro grupos foram estudados por seis meses e o CD4 basal dos pacientes e outros dados foram registrados em um formulário. Os níveis de células T CD4 + foram verificados novamente após seis meses e os valores coletados foram comparados com os valores básicos, com as alterações de CD4 comparadas entre todos os grupos. Cento e setenta e oito pacientes iniciaram o tratamento e 108 cooperaram na avaliação de acompanhamento de 6 meses. Noventa e dois (85%) eram do sexo masculino e 15% do feminino. Os níveis de células T CD4 + diminuíram no grupo controle e no grupo levamisol durante o estudo, o que foi significativo, mas um aumento de 13 unidades foi observado no grupo Se-levamisol. A contagem de células T CD4 + diminuiu 36 unidades no grupo onde foi administrado apenas Se. A comparação da mudança na contagem entre os 4 grupos de estudo mostrou que apenas a mudança de quantidade de células T CD4 + entre o grupo Se-levamisol e o grupo de controle foi significativa. Para os autores, em relação aos resultados coletados, a suplementação com Se-levamisol poderia ser utilizada como terapia de suplementação além das TARV.

Akinboro e colaboradores¹³, examinaram o índice de massa corporal (IMC) basal, contagem de células T CD4 +, Se sérico e avaliaram prospectivamente os impactos da HAART (*highly active antiretroviral therapy*) por 48 semanas após o início da terapia em pacientes com HIV. Para tanto, uma coorte de 140 pacientes HIV + recém-diagnosticados foi estudada prospectivamente. As medidas antropométricas, o Se sérico e a contagem de células T CD4 + foram avaliados no momento do diagnóstico e 48 semanas após a HAART. A média de idade dos pacientes foi de $35 \pm 8,8$ anos, 68% eram mulheres, o peso médio dos pacientes foi de $56,79 \pm 10,22$ kg, IMC de $21,59 \pm 3,53$, Se sérico de $0,55 \pm 0,45$ µmol / L e contagem de células T CD4 + de $288,36 \pm 232,23$ na linha de base. No diagnóstico, 47 (33,6%) estavam no estágio 1, 49 (35,0%) no estágio 2, 26 (18,6%) estágio 3 e 18 (12,9%) no estágio 4. Noventa e quatro (67,14%) pacientes apresentaram IMC normal, 26 (18,57%)

estavam abaixo do peso, 9 (12,86%) estavam com sobrepeso e 2 (1,43%) eram obesos no momento do diagnóstico. Quarenta e oito semanas após a HAART, o peso médio, o IMC, o Se sérico e a contagem de células T CD4 + aumentaram significativamente.

Hsiung et al.¹⁴, investigaram os efeitos da Gln dietética na homeostase das células Th e Treg e na expressão do mediador inflamatório do cólon em camundongos com colite induzida por dextran sulfato de sódio (DSS). Para tanto, os camundongos foram atribuídos aleatoriamente a 4 grupos com 2 controles normais (C e G) e 2 grupos tratados com DSS (DC e DG). Os grupos C e DC foram alimentados com uma dieta semi purificada comum, enquanto os grupos G e DG receberam uma dieta idêntica, exceto que parte da caseína foi substituída por Gln, que forneceu 25% do nitrogênio de aminoácidos totais. Os camundongos foram alimentados com as dietas por 10 dias e no dia 6, as cobaias dos grupos de controle normais receberam água destilada, enquanto as dos grupos DSS receberam água destilada contendo 1,5% de DSS até o final do estudo. No final do experimento, os camundongos foram sacrificados para exames adicionais. Os resultados mostraram que o grupo DC apresentou níveis mais elevados de haptoglobina plasmática, peso do cólon, imunoglobulina G, citocinas inflamatórias e fator nuclear- κ B (NF- κ B). A administração de Gln reduziu os mediadores inflamatórios e a razão NF- κ B / I κ B α (inibidor do fator nuclear potenciador do gene do polipeptídeo leve κ de células B, alfa) na colite. Em comparação com o grupo DC, as porcentagens de IL-17F e interferon- γ no sangue, fator de transcrição T-bet e receptor- γ T órfão relacionado com o ácido retinóico. As expressões gênicas nos linfonodos mesentéricos foram menores, enquanto o Foxp3 no sangue foi maior no Grupo DG. Além disso, o grupo DG teve menor pontuação de lesão do cólon. Para os pesquisadores, esses resultados sugeriram que a administração de Gln suprimiu as expressões de citocinas associadas a Th1 / Th17 e Th e regulou positivamente a expressão de Tregs, que puderam modular o equilíbrio de Th / Treg e reduziram as reações inflamatórias na colite induzida por DSS.

Kamwesiga e colaboradores¹⁵, examinaram o efeito da suplementação de Se nas contagens de células T CD4 + e na supressão viral e tempo para o início da TARV em pacientes infectados por HIV que não receberam TARV em Ruanda. Para tanto, foi realizado um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e randomizado com pacientes elegíveis adultos e infectados pelo HIV, maiores de 21 anos, que tinham uma contagem de células T CD4 + entre 400 e 650 células / μ l e que estavam dispostos a praticar métodos de barreira de controle de natalidade. Os pacientes foram randomizados para receber comprimidos de Se de 200 μ g uma vez ao dia ou placebo e foram acompanhados por 24 meses com avaliações a cada 6 meses. Declínios nas contagens de células T CD4 + foram modelados usando regressões lineares e o resultado composto foi obtido usando regressão de riscos proporcionais de Cox. Dos 300 participantes, 149 receberam Se, 202 eram mulheres e a mediana de idade foi de 33,5 anos. A taxa de depleção de células T CD4 + foi reduzida em 43,8% no braço de tratamento, média de 3,97 células / μ l por mês para média de 2,23 células / μ l por mês.

Foram observados 96 eventos de resultado composto, 45 no braço de tratamento, e não foi encontrado efeito de tratamento para o resultado composto ou supressão viral. O julgamento foi insuficiente para o resultado composto devido a uma taxa de eventos menor do que o previsto e os eventos adversos foram comparáveis por toda parte. Para os autores, este ensaio clínico randomizado demonstrou que a suplementação de Se por 24 meses reduzia significativamente a taxa de declínio da contagem de células CD4 + entre pacientes virgens de tratamento antirretroviral.

Hegedus et al.¹⁶, relataram que as concentrações de Gln são elevadas em células infectadas com HIV-1 e que o amino ácido é importante para apoiar a replicação do vírus, embora esta última esteja intimamente ligada à dependência da Gln na sobrevivência celular. Experimentos com traçadores metabólicos mostraram que a entrada do carbono derivado da Gln no ciclo do ácido cítrico não era afetada pela infecção pelo HIV-1, mas que houve um aumento na secreção de ácido glutâmico derivado da Gln pelas células infectadas pelo HIV-1. O *Western Blotting* das principais enzimas que metabolizam a Gln revelou diferenças marcantes na expressão das isoformas de glutaminase, KGA (glutaminase *kidney-type*) e CAG (glutaminase C), bem como a enzima PPAT (amido fosforibosiltransferase) que teria como alvo o nitrogênio derivado da Gln para a síntese de nucleotídeos. Para os pesquisadores, isto demonstraria que a infecção de células T CD4 + com HIV-1 levaria a mudanças consideráveis no metabolismo da Gln celular.

Clerc e colaboradores¹⁷, mostraram que a glutaminólise era a principal via que alimentava o ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) e a fosforilação oxidativa (OXPHOS) em células T virgens estimuladas por receptor, bem como células T CD4 + de memória, além disso, era necessária para uma infecção “ideal” por HIV-1. Em condições em que a glutaminólise seria atenuada, o α -cetoglutarato (α -KG) resgataria as etapas iniciais da infecção e a sua versão exógena promoveria a transcrição reversa do HIV-1, tornando as células virgens e de memória mais sensíveis à infecção. O bloqueio do fluxo glicolítico do piruvato para o lactato resultaria na alocação alterada do carbono da glicose para os intermediários da via do TCA e da pentose fosfato, com aumento da OXPHOS e da transcrição reversa do HIV-1. Além disso, a infecção por HIV-1 seria significativamente maior em células T CD4 + selecionadas com base em alta biomassa mitocondrial e atividade de OXPHOS. Para os autores, o equilíbrio OXPHOS / glicólise aeróbia seria um importante regulador da infecção pelo HIV-1 em linfócitos T CD4 +.

Lei et al.¹⁸, investigaram os efeitos do pré-tratamento com Gln na dieta sobre a homeostase das células Th e Treg e lesão pulmonar em camundongos com sepse polimicrobiana derivada do intestino. Para tanto, os camundongos foram divididos aleatoriamente em 4 grupos com 2 grupos de controle (C e G) e 2 grupos de sepse (SC e SG). Os grupos C e SC foram alimentados com uma dieta semipurificada comum, enquanto os grupos G e SG receberam uma dieta idêntica, exceto que parte da caseína foi substituída por Gln. Os camundongos receberam essas dietas por 2 semanas e em seguida,

as cobaias nos grupos de controle foram submetidas a uma operação simulada, enquanto as operações nos grupos de sepse foram realizadas com ligadura cecal e punção. Os camundongos foram mortos 24 horas após a cirurgia e seu sangue, baço e pulmões foram coletados para exames adicionais. A sepse resultou em uma diminuição da porcentagem de linfócitos T no sangue, enquanto as porcentagens de células T CD4 + expressando interferon- γ , IL-4 e IL-17 foram reguladas positivamente. Em comparação com o grupo SC, a administração de Gln antes da sepse reduziu células Th1, Th2 e Th17 no sangue, mas aumentou as porcentagens de células Treg. Além disso, as porcentagens de células T CD4 + e CD8 + que expressavam CD69 no baço aumentaram. Concomitante com a diminuição dos níveis plasmáticos de IL-6 e quimiocinas derivadas de queratinócitos, o grupo SG exibiu uma pontuação de lesão pulmonar mais baixa. Para os autores, o pré-tratamento com Gln poderia provocar uma polarização de células Th mais equilibrada, aliviar a resposta inflamatória e atenuar a lesão pulmonar induzida por sepse polimicrobiana.

Hou e colaboradores ¹⁹, investigaram os efeitos do pré-tratamento com Gln na polarização de células T CD4 + e lesão renal remota em camundongos com sepse polimicrobiana derivada do intestino. Para tanto, os camundongos foram distribuídos aleatoriamente em três grupos: controle normal alimentado com dieta do Instituto Americano de Nutrição (AIN)-93G e dois grupos de sepse foram alimentados com dieta à base de AIN-93G ou componentes idênticos, exceto que parte da caseína foi substituída por Gln. Os camundongos receberam suas respectivas dietas por 2 semanas e em seguida, os sujeitos dos grupos sepse passaram por uma ligadura e punção cecal, sendo sacrificados 72 horas após a cirurgia. Sangue, baço e rins foram coletados para exames adicionais e os resultados mostraram que a sepse resultou na diminuição das porcentagens de linfócitos T circulantes e esplênicos totais e de células T CD4 +, enquanto as porcentagens de células T CD4 + expressando IL-4 e Foxp3 foram reguladas para cima. Em comparação com o grupo de controle de sepse, o pré-tratamento com Gln manteve as células T CD4 + do sangue e reduziu as porcentagens de células T CD4 + que expressam IL-4 e Foxp3. Além disso, foi observada uma ativação mais pronunciada e aumento da expressão do gene anti-apoptótico Bcl-2 das células T CD4 + esplênicas. Concomitante com a diminuição da IL-6 plasmática, os níveis de quimiocina derivada de queratinócitos (QC), a expressão gênica de QC, proteína-2 inflamatória de macrófagos e molécula-1 biomarcadora de lesão renal (Kim-1) foram regulados negativamente quando a Gln foi administrada. Para os pesquisadores, esses achados sugeriram que uma antecedente administração de Gln promoveria uma polarização de células T auxiliares mais balanceada, populações de células T sustentadas, evitaria apoptose de células T CD4 + esplênicas e lesão renal atenuada na fase tardia da sepse polimicrobiana. A Gln, portanto, poderia ter benefícios em indivíduos com risco de infecção abdominal.

Por fim, Hadadi et al. ²⁰, avaliaram o efeito da suplementação de Se e zinco (Zn) na contagem de células T CD4 + e o risco de desenvolver infecções oportunistas. Para tanto, os pesquisadores se

valeram de um ensaio clínico duplo-cego com 146 pacientes HIV + que recebiam terapia antirretroviral combinada e que tinham concentração de células T CD4 + maior que 200 células / milímetro cúbico. Os sujeitos foram selecionados para comorbidades e infecções oportunistas e randomizados para receber Se (200 µg), Zn (50 mg) ou placebo diariamente por 6 meses e após isso, um período de acompanhamento de 3 meses foi realizado. A contagem de células T CD4 + foi medida no 3º, 6º e 9º meses. O Se e o Zn séricos foram medidos no 6º mês. A incidência de infecções oportunistas foi avaliada mensalmente durante 6 meses e no final do 9º mês. A incidência final de deficiência de suplemento para placebo, Zn e Se foi de 46,7%, 44,7% e 50,0%, respectivamente. A conformidade geral com a suplementação foi de 99,42% e embora as alterações da linha de base não tenham sido estatisticamente significativas, a suplementação de Zn foi significativamente associada com a redução do risco de infecções oportunistas. Para os autores, o desenvolvimento de infecções oportunistas após a suplementação de Zn diminuiu significativamente; no entanto, não foi observada melhora significativa na contagem de células T CD4 + neste grupo.

6 CONCLUSÃO

Em relação à suplementação de Se, foi demonstrado por um dos trabalhos que a suplementação por 24 meses reduzia significativamente a taxa de declínio da contagem de células CD4 + em pacientes que não passaram por TARV. Além disso, níveis dietéticos de Se modulariam a quantidade de tiol livre e eventos de sinalização específicos durante a ativação das células T CD4 +, o que influencia na sua proliferação e diferenciação. Já quanto à suplementação de Gln, verificou-se que sua oferta aumentou a resposta imunológica contra infecções e suprimiu as expressões de citocinas associadas a Th1 / Th17 e Th, regulando positivamente a expressão de Tregs, o que reduz reações inflamatórias. Além disso, o pré-tratamento com Gln poderia provocar uma polarização de células Th mais equilibrada, o que aliviaria a resposta inflamatória e atenuaria a lesões induzidas por sepse polimicrobiana.

REFERÊNCIAS

1. Almeida L, Dhillon-LaBrooy A, Carriche G, Berod L, Sparwasser T. CD4+ T-cell differentiation and function: Unifying glycolysis, fatty acid oxidation, polyamines NAD mitochondria. *J Allergy Clin Immunol.* julho de 2021;148(1):16–32.
2. Hoffmann FW, Hashimoto AC, Shafer LA, Dow S, Berry MJ, Hoffmann PR. Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. *J Nutr.* junho de 2010;140(6):1155–61.
3. Hadadi A, Ostovar A, Edalat Noor B, Rasoolinejad M, Haji Abdolbaghi M, Yousefi S, et al. The effect of selenium and zinc on CD4(+) count and opportunistic infections in HIV/AIDS patients: a randomized double blind trial. *Acta Clin Belg.* junho de 2020;75(3):170–6.
4. Hsiung Y-C, Liu J-J, Hou Y-C, Yeh C-L, Yeh S-L. Effects of dietary glutamine on the homeostasis of CD4+ T cells in mice with dextran sulfate sodium-induced acute colitis. *PloS One.* 2014;9(1):e84410.
5. Clerc I, Moussa DA, Vahlas Z, Tardito S, Oburoglu L, Hope TJ, et al. Entry of glucose- and glutamine-derived carbons into the citric acid cycle supports early steps of HIV-1 infection in CD4 T cells. *Nat Metab.* julho de 2019;1(7):717–30.
6. Hegedus A, Kavanagh Williamson M, Khan MB, Dias Zeidler J, Da Poian AT, El-Bacha T, et al. Evidence for Altered Glutamine Metabolism in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected Primary Human CD4+ T Cells. *AIDS Res Hum Retroviruses.* dezembro de 2017;33(12):1236–47.
7. Taylor EW. Selenium and cellular immunity. Evidence that selenoproteins may be encoded in the +1 reading frame overlapping the human CD4, CD8, and HLA-DR genes. *Biol Trace Elem Res.* setembro de 1995;49(2–3):85–95.
8. Hack V, Weiss C, Friedmann B, Suttner S, Schykowski M, Erbe N, et al. Decreased plasma glutamine level and CD4+ T cell number in response to 8 wk of anaerobic training. *Am J Physiol.* maio de 1997;272(5 Pt 1):E788-795.
9. Motta Neto R, Guimarães SB, Silva SL da, Cruz JN da, Dias T, Vasconcelos PRL de. Glutamine or whey-protein supplementation on alloxan-induced diabetic rats. Effects on CD4+ and CD8+ lymphocytes. *Acta Cir Bras.* junho de 2007;22(3):215–9.
10. Xue H, Wang W, Li Y, Shan Z, Li Y, Teng X, et al. Selenium upregulates CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in iodine-induced autoimmune thyroiditis model of NOD.H-2(h4) mice. *Endocr J.* 2010;57(7):595–601.
11. Hoffmann FW, Hashimoto AC, Shafer LA, Dow S, Berry MJ, Hoffmann PR. Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. *J Nutr.* junho de 2010;140(6):1155–61.
12. Mansouri F, Janbakhsh A, Vaziri S, Sayad B, Afsharian M, Hosseini F, et al. Comparative study of levamisole-selenium supplementation effect on CD4 increase in HIV / AIDS patients. *Casp J Intern Med.* 2011;2(2):218–21.

13. Akinboro AO, Onayemi O, Ayodele OE, Mejiuni AD, Atiba AS. The impacts of first line highly active antiretroviral therapy on serum selenium, CD4 count and body mass index: a cross sectional and short prospective study. *Pan Afr Med J.* 2013;15:97.
14. Hsiung Y-C, Liu J-J, Hou Y-C, Yeh C-L, Yeh S-L. Effects of dietary glutamine on the homeostasis of CD4+ T cells in mice with dextran sulfate sodium-induced acute colitis. *PloS One.* 2014;9(1):e84410.
15. Kamwesiga J, Mutabazi V, Kayumba J, Tayari J-CK, Uwimbabazi JC, Batanage G, et al. Effect of selenium supplementation on CD4+ T-cell recovery, viral suppression and morbidity of HIV-infected patients in Rwanda: a randomized controlled trial. *AIDS Lond Engl.* 1º de junho de 2015;29(9):1045–52.
16. Hegedus A, Kavanagh Williamson M, Khan MB, Dias Zeidler J, Da Poian AT, El-Bacha T, et al. Evidence for Altered Glutamine Metabolism in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected Primary Human CD4+ T Cells. *AIDS Res Hum Retroviruses.* dezembro de 2017;33(12):1236–47.
17. Clerc I, Moussa DA, Vahlas Z, Tardito S, Oburoglu L, Hope TJ, et al. Entry of glucose- and glutamine-derived carbons into the citric acid cycle supports early steps of HIV-1 infection in CD4 T cells. *Nat Metab.* julho de 2019;1(7):717–30.
18. Lei C-S, Wu J-M, Lee P-C, Kuo T-C, Chen P-D, Hou Y-C, et al. Antecedent Administration of Glutamine Benefits the Homeostasis of CD4+ T Cells and Attenuates Lung Injury in Mice With Gut-Derived Polymicrobial Sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* setembro de 2019;43(7):927–36.
19. Hou Y-C, Wu J-M, Chen K-Y, Chen P-D, Lei C-S, Yeh S-L, et al. Effects of prophylactic administration of glutamine on CD4+ T cell polarisation and kidney injury in mice with polymicrobial sepsis. *Br J Nutr.* 28 de setembro de 2019;122(6):657–65.
20. Hadadi A, Ostovar A, Edalat Noor B, Rasoolinejad M, Haji Abdolbaghi M, Yousefi S, et al. The effect of selenium and zinc on CD4(+) count and opportunistic infections in HIV/AIDS patients: a randomized double blind trial. *Acta Clin Belg.* junho de 2020;75(3):170–6.