

# O uso de whey protein no manejo da síndrome consumptiva em pacientes HIV+

## *Use of Whey Protein in the Management of HIV Wasting Syndrome*

Soujanya Talapala Naidu<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Confederação Brasileira de Karate, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>2</sup>Pós-Graduação em Medicina do Esporte, Universidade Católica de Petrópolis, Petrópolis, RJ, Brasil

<sup>3</sup>Pós-Graduação em Medicina do Esporte, Comitê Olímpico Internacional, Lausanne, Suíça

Address for correspondence Soujanya Talapala Naidu, MD, IOC Dip Sp Phy, Confederação Brasileira de Karate, Fortaleza, CE, Brasil (e-mail: snaidufisiol@gmail.com).

Int J Nutrol 2018;11:42-50.

### Resumo

O presente estudo teve como objetivo analisar a literatura científica disponível sobre a utilização do whey protein (WP) no tratamento da síndrome consumptiva do HIV. Bases de dados completas da PubMed/Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, na sigla em inglês), Scielo, ScienceDirect, EuropePubMedCentral, LILACS (BIREME) e BVSsalud foram avaliadas, e buscas foram realizadas utilizando combinações entre os seguintes termos: *whey protein*, *síndrome consumptiva*, *HIV* e *massa muscular*, em inglês, português e espanhol. Três artigos foram identificados para análise; um artigo foi publicado na revista *AIDS*, um no *BMJ*, e o terceiro no *American Journal of Clinical Nutrition*. As três pesquisas foram quantitativas (100%), com um total de 407 participantes (média de participantes = 135,7). Os voluntários de estudo foram, em sua maioria, do sexo feminino (60,7% do total), e não eram portadores de outras doenças crônicas causadoras de consumo proteico, nem usuários de tratamentos de efeito anabólico. Os ensaios foram conduzidos em dois países diferentes, Estados Unidos ( $n = 2$ ) e Etiópia ( $n = 1$ ). Um estudo avaliou os efeitos de WP isoladamente, um comparou os efeitos do WP com os do exercício físico, isoladamente, e com uma associação entre WP e exercício, e o terceiro comparou WP à proteína da soja. As principais variáveis investigadas foram peso corporal ( $n = 3$ ), massa celular corpórea ( $n = 2$ ), massa livre de gordura ou massa magra ( $n = 3$ ), massa de gordura ( $n = 2$ ), e força muscular ( $n = 2$ ). Dois estudos ainda avaliaram alguns parâmetros imunológicos, como CD4+ ( $n = 2$ ) e carga viral ( $n = 1$ ). Os estudos demonstraram que o WP pode levar a ganho de peso, mas não possui efeito significativo sobre massa muscular na síndrome consumptiva do HIV.

### Palavras-Chave

- ▶ AIDS
- ▶ HIV
- ▶ síndrome consumptiva
- ▶ perda de peso
- ▶ massa muscular
- ▶ whey protein
- ▶ exercício

### Abstract

The aim of the present study was to perform a systematic review of the available scientific literature regarding the use of whey protein (WP) in the management of HIV wasting syndrome. The following scientific repositories were searched: PubMed/

Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Scielo, ScienceDirect, Europe PubMed Central (Europe PMC), LILACS (BIREME) and BVSsalud. Search parameters consisted of combinations of the terms *HIV*, *wasting syndrome*, *muscle mass*, and *whey protein*, in English, Portuguese and Spanish. From these filters, three articles were identified for analysis; one article was published in *AIDS*, one in *BMJ*, and the third was published in the *American Journal of Clinical Nutrition*. All three studies were quantitative in nature (100%), with a combined total of 407 participants (mean = 135.7). Study volunteers were mainly female (60.7%), and volunteers had no other pathologies that could lead to muscle wasting and were not receiving anabolic treatments. The studies were performed in the United States ( $n = 2$ ) and Ethiopia ( $n = 1$ ). One study analyzed the effects of WP alone, one compared WP to exercise and to an association between these two, and the third study compared WP to soy protein. The main research variables were weight ( $n = 3$ ), body cell mass ( $n = 2$ ), fat-free mass or lean mass ( $n = 3$ ), fat mass ( $n = 2$ ), and muscle strength ( $n = 2$ ). The results of the three studies show that WP may lead to weight gain but has no significant effect on muscle mass in HIV/AIDS wasting syndrome.

### Keywords

- ▶ AIDS
- ▶ HIV
- ▶ wasting syndrome
- ▶ weight loss
- ▶ muscle mass
- ▶ whey protein
- ▶ exercise

## Introdução

A síndrome consumptiva do HIV é caracterizada pela perda involuntária de pelo menos 10% da massa corpórea em um período de 12 meses, ou mais de 5% em 6 meses, acompanhada por diarreia, fraqueza/fadiga ou febre por pelo menos 30 dias.<sup>1,2</sup> Sua presença em soropositivos é considerada um marcador de piora prognóstica e de risco de morte.<sup>3</sup> As diversas estratégias terapêuticas empregadas no seu manejo incluem anabolizantes esteroidais,<sup>4,5</sup> hormônio do crescimento (GH),<sup>5</sup> moduladores de citocinas,<sup>4,5</sup> medicações orexígenas,<sup>5</sup> exercício físico,<sup>6-9</sup> dietoterapia,<sup>10,11</sup> suplementação nutricional calórica e/ou proteica,<sup>12-20</sup> entre outros, incluindo associações entre os diferentes recursos citados. Esses tratamentos visam reverter a degradação muscular, restaurar a massa corporal e, se possível, aumentar a porcentagem de massa muscular por meio da promoção da síntese protéica.<sup>4</sup> O whey protein (WP) é uma conhecida proteína de alto valor biológico, possuindo excelente biodisponibilidade e absorção em longos trechos do intestino delgado.<sup>21,22</sup> Entretanto, há pouca literatura disponível sobre a sua inclusão entre as estratégias contra a síndrome consumptiva, tanto isoladamente quanto associada a outros tratamentos, como o exercício.

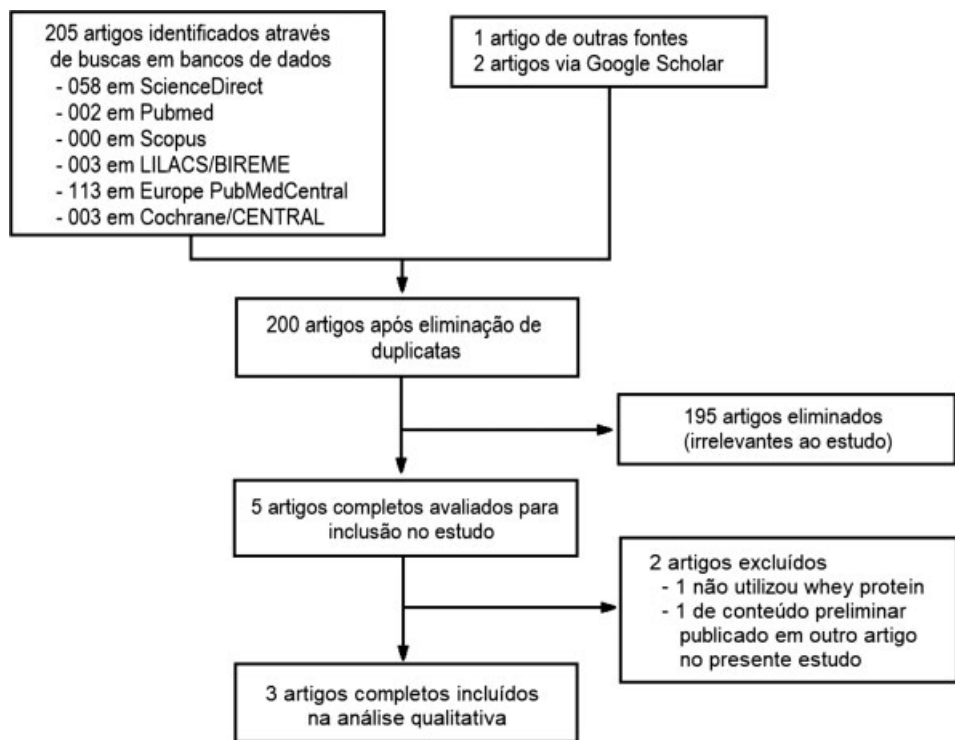
O presente estudo visou analisar a literatura científica publicada sobre a utilização do WP para reverter a síndrome consumptiva do HIV, associada ou não ao exercício físico. Considerando que grandes perdas de massa muscular podem levar a um prejuízo motor e a uma piora da qualidade de vida,<sup>4</sup> uma análise da literatura existente torna-se importante para uma elaboração de alternativas de tratamento conservador em pacientes com AIDS moderada a grave, reduzindo o risco de lesões musculares decorrentes de treinamento físico e os efeitos colaterais de tratamentos medicamentosos. Tais informações serviriam de norte para médicos e nutricionistas no combate à perda de massa proteica adicional nesta síndrome e possivelmente criariam

um parâmetro para outras doenças crônicas nas quais possa surgir consumo de massa muscular.

Os levantamentos nas bases científicas resultaram na identificação de três artigos para análise,<sup>23-25</sup> identificados por meio do fluxograma de tratamento sistemático mostrado na ►Fig. 1. Os trabalhos datam de 2001 a 2014 e foram publicados nas seguintes revistas: *AIDS* ( $n = 1$ ), *American Journal of Clinical Nutrition* ( $n = 1$ ) e *BMJ* ( $n = 1$ ). A revista *AIDS* é o veículo oficial da International AIDS Society. O *American Journal of Clinical Nutrition* é consagrado dentro da área de nutrição clínica. O *BMJ*, antes conhecido como *British Medical Journal*, é um dos periódicos médicos mais antigos do mundo e é considerado uma das principais publicações no campo da clínica médica.<sup>26</sup> Todas as publicações citadas possuem o sistema de revisão de pares (*peer review*) e fator de impacto acima de 5.<sup>27</sup> Na ►Tabela 1, encontram-se dados gerais sobre os três estudos levantados. A ►Tabela 2 mostra informações referentes à metodologia e variáveis de mensuração. Alguns aspectos dos dados expostos nas tabelas estão listados a seguir:

### Populações Estudadas e Amostras

Os três ensaios avaliaram pacientes adultos com diagnóstico confirmado de soropositividade HIV+ ( $n = 3$ ).<sup>23-25</sup> Dois trabalhos utilizaram voluntários de ambos os sexos.<sup>24,25</sup> Uma pesquisa visou especificamente mulheres soropositivas, por haver poucos estudos publicados sobre o tema nesta população.<sup>23</sup> Em todos os trabalhos, foram excluídos portadores de outras doença que poderiam causar síndrome consumptiva e usuários de tratamentos anabolizantes. Nenhum estudo exigiu terapia antirretroviral (TARV) como condição obrigatória para participação. Em um trabalho, as variáveis clínicas foram comparadas de acordo com o momento de iniciação da suplementação em relação à TARV (começo simultâneo versus 3 meses após o início da TARV).<sup>24</sup>



**Fig. 1** Fluxograma e resultados da busca sistemática de artigos sobre uso de whey protein em pacientes HIV+, publicados em bases acadêmicas selecionadas.

**Tabela 1** Dados dos artigos levantados sobre uso de whey protein em pacientes HIV+

Autores (ano)	Agin et al (2001)	Sattler et al (2008)	Olsen et al (2014)
Periódico	<i>AIDS</i>	<i>American Journal of Clinical Nutrition</i>	<i>BMJ</i>
Estudo (tipo)	Ensaio controlado randomizado quantitativo	Ensaio controlado randomizado quantitativo	Ensaio controlado randomizado quantitativo
N	30	59	318
Amostra Sexo Faixa etária	Voluntários HIV+ Mulheres (n = 30) 28-66 anos (média = 41 anos)	Voluntários HIV+ Homens (n = 52) e mulheres (n = 7) 26-66 anos (média = 41 anos)	Voluntários HIV+ Homens (n = 108) e mulheres (n = 210) 18-29 anos (média 33 anos)
População País de estudo	Mulheres soropositivas com síndrome consumptiva EUA	Pacientes soropositivos com síndrome consumptiva EUA	Pacientes soropositivos com síndrome consumptiva Etiópia
Dose de whey protein	1 g/kg/dia	80 g/dia	32 g/dia
Parâmetros corporais aferidos e instrumentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso – balança;</li> <li>• MCC – Dosagem de K+ corporal;</li> <li>• Massa muscular – RM;</li> <li>• Massa de gordura – RM e DEXA;</li> <li>• Força muscular – 1RM</li> <li>• Massa livre de gordura – DEXA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso – balança</li> <li>• Massa de gordura – bioimpedância</li> <li>• MLG e MLG% – bioimpedância</li> <li>• Circunferência de coxa, quadril e cintura – N/I</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso – balança;</li> <li>• Composição corporal – óxido de deutério oral</li> <li>• Massa magra – cálculo matemático;</li> <li>• Força muscular – dinamômetro</li> </ul>

Abreviações: 1RM, repetição única máxima; DEXA, densitometria por dupla emissão de raios-X; MCC, massa celular corporal; MLG, massa livre de gordura; N/I, não informado; RM, ressonância magnética.

**Tabela 2** Dados sobre metodologia de pesquisa nos artigos levantados sobre o uso de whey protein em pacientes portadores de HIV

Autores (ano)	Agin et al (2001)	Sattler et al (2008)	Olsen et al (2014)
Randomização de grupos	Sim	Sim	Sim
Comitê de ética	Sim	Sim	Sim
Uso de grupos controle	Não (intervenção controle)	Sim	Sim
Variáveis de controle	Peso, MCC e força muscular pré-intervenção	Mensuração de variáveis de estudo pré-intervenção	Mensuração de variáveis de estudo pré-intervenção
Principais critérios de inclusão	MCC $\leq$ 90%	Perda de peso $>$ 3% durante doença, mas sem perda $>$ 3% nos dois meses antes do estudo, HIV RNA $<$ 5000 cópias/mL	Idade $\geq$ 18, IMC $\geq$ 16 e residência a até 50km do centro de recrutamento
Período de intervenção	14 semanas	12 semanas	3 meses
Comparação com exercício físico?	Sim	Não	Não
Outras variáveis observadas	Qualidade de vida	Albumina sérica, triglicerídios séricos, CD4+, lipídios séricos, glicose sérica, taxa de insulina, hemograma completo, carga viral, testosterona sérica em homens	Carga viral, CD4+, CD3, CD8

Abreviações: IMC, índice de massa corporal; MCC, massa celular corporal.

O delineamento e a seleção das amostras estão detalhados claramente nos três artigos, incluindo a metodologia de seleção de participantes e a distribuição aleatória entre grupos. Os três ensaios especificaram a aprovação por comitê de ética dos protocolos utilizados, com obtenção de consentimento informado dos voluntários. Todos os estudos foram ensaios intervencionais randomizados, controlados e prospectivos, e todos descreveram de forma clara o tratamento estatístico dos dados obtidos. As três pesquisas foram quantitativas e observacionais, mas uma<sup>23</sup> também incluiu variáveis subjetivas, como qualidade de vida. Grupos controle foram utilizados para comparação dos parâmetros estudados em dois ensaios,<sup>24,25</sup> o terceiro utilizou um período de 6 semanas pré-intervenção como controle.<sup>23</sup> Todos os estudos recrutaram voluntários por meio dos centros de tratamento envolvidos, obtendo representatividade geral de pacientes em clínicas de doenças infecciosas. Dois estudos foram realizados nos Estados Unidos,<sup>23,25</sup> e o terceiro foi realizado na Etiópia.<sup>24</sup>

### Intervenções e Variáveis

O foco dos estudos foi a utilização do WP em soropositivos com síndrome consumptiva. Agin et al compararam os efeitos deste tratamento com exercício físico e também com uma associação entre ambos. Olsen et al compararam WP com intervenção à base de proteína de soja. O suplemento-teste empregado nos três ensaios foi WP; em dois<sup>23,25</sup> a proteína foi utilizada por meio de produto comercial ou preparado composto. Em todos os estudos, os pacientes foram avaliados por nutricionistas,

com seguimento por meio de questionários validados,<sup>23,25</sup> diários,<sup>23-25</sup> e/ou contagem de embalagens do suplemento usado,<sup>24</sup> para averiguação da ingestão dietética. Os aportes nutricionais planejados estavam acima das recomendações diárias (RD) convencionais, com ingestão proteica aumentada por meio dos suplementos.

Em dois dos estudos, o suplemento ofertado era uma composição de WP com predomínio de carboidratos.<sup>23,25</sup> Já Olsen et al utilizaram um preparado à base de WP em composto hiperlipídico (60%).<sup>24</sup> As dietas dos controles eram preparados isocalóricos sem WP. Por sua vez, Olsen et al compararam os efeitos do WP com um suplemento à base de soja.

Nas três pesquisas, as intervenções tiveram durações semelhantes (aproximadamente 3 meses). Sattler et al ainda realizaram coletas de dados 6 e 12 meses após o final dos testes para avaliar a persistência dos efeitos observados. As medidas corporais mais comumente aferidas nos trabalhos analisados foram peso ponderal,<sup>23-25</sup> massa de gordura,<sup>23,25</sup> e massa livre de gordura,<sup>23,24</sup> ou massa magra.<sup>25</sup> Dois trabalhos ainda realizaram aferimentos de força muscular por meio de medidas de repetição única máxima (1RM) de carga<sup>23</sup> ou dinamometria.<sup>24</sup>

### Discussão

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou existirem 36,7 milhões de portadores de HIV no mundo em 2015, com 2,1 milhões destes como novas infecções no mesmo ano.<sup>28</sup>

Aproximadamente 17 milhões destes pacientes estavam em uso de TARV, constituindo 46,3% do total de portadores.<sup>28</sup> Entretanto, o estigma ainda associado ao portador do HIV aliado à dificuldade de acesso de alguns pacientes à rede de saúde para obterem o tratamento resulta em diagnósticos e inícios de manejo tardios, levando a cargas virais elevadas e quadros de AIDS plenos já antes do início da TARV. É nestes pacientes que ocorre o risco mais elevado de consumo proteico.<sup>4</sup>

A perda de massa corpórea na síndrome consumptiva do HIV está associada à piora e progressão para AIDS, ao risco aumentado de coinfeções oportunistas, e à redução de sobrevivência.<sup>5</sup> Apesar de ser caracterizada pela perda involuntária de pelo menos 10% do peso, estudos mostram que uma perda de apenas 5% já apresenta sérios riscos, com importante comprometimento da qualidade de vida.<sup>4,5</sup> Essa caquexia pode ocorrer por fatores como redução de ingestão alimentar em quadros avançados de AIDS, desregulação metabólica (secundária à atividade viral), desorganização citocínica, deficiência hormonal (principalmente de testosterona), infecções oportunistas associadas ao HIV, entre outras causas.<sup>29,30</sup> Em casos avançados de AIDS, a perda de massa corpórea é considerada um fenômeno inevitável, o qual pode resultar em piores funcionais e motoras, agravando o prejuízo à qualidade de vida.<sup>5,29,31,32</sup> Embora a TARV resulte em melhora imunológica por meio da redução da carga viral e do aumento na contagem de linfócitos CD4+, há evidências de que a perda de massa corporal pode continuar a despeito da TARV.<sup>31</sup>

Diversos tratamentos têm sido empregados para controlar a perda de peso, que pode ser tanto da massa proteica quanto da massa de gordura.<sup>31</sup> Entre esses, os mais comuns envolvem o uso de hormonioterapia, principalmente com esteroides anabolizantes.<sup>4-10</sup> Outros hormônios e medicações utilizadas incluem o GH e inibidores de citocinas, como a talidomida,<sup>5</sup> com objetivo de reverter o consumo de massa, aumentar o peso corporal e, principalmente, aumentar a massa livre de gordura, especialmente a muscular.<sup>4,5,30,31</sup> Entretanto, estas medicações são de alto custo e de aplicação relativamente invasiva, além de possuírem diversos efeitos indesejados.

Além do processo de consumo de massa corporal em si, a caquexia e o hipermetabolismo podem causar e intensificar a hipoorexia,<sup>33,34</sup> o que frequentemente faz com que o paciente não consiga manter uma ingestão calórica-proteica suficiente para atender às necessidades energéticas.<sup>33,35,36</sup> Considerando que isso ocorre concomitantemente aos efeitos malabsortivos causados pelo próprio vírus sobre a mucosa do trato digestivo, o quadro resultante é de progressivo déficit de energia.<sup>37</sup>

Nos países em desenvolvimento e em comunidades com carências econômicas e educacionais, a insegurança alimentar e o desconhecimento nutricional são fatores agravantes que podem levar a estados graves de desnutrição e ao aumento da mortalidade.<sup>29,38-40</sup> Como os portadores de AIDS podem ainda sofrer coinfeção com outras doenças de consumo, como tuberculose, acentuadas perdas de massa corpórea podem ocorrer ainda nos estágios iniciais do quadro.<sup>2,3,32</sup> Portanto, a avaliação do status nutricional e o manejo nutrológico são condutas essenciais para evitar a piora clínica.<sup>41</sup>

A OMS e a Associação Médica Brasileira (AMB) preconizam um aumento de oferta calórica para tentar reverter a desnutrição do HIV. A primeira sugere uma ingestão hipercalórica de aproximadamente 120–130% das RDs nutricionais,<sup>41</sup> enquanto a segunda recomenda uma ingestão de 1,5 g/kg/dia de proteína<sup>42</sup> para portadores de AIDS, para compensar o aumento do gasto energético basal. No entanto, tais aportes frequentemente não são tolerados pelo paciente.<sup>36</sup> Estudos mostram, ainda, que a simples incrementação do valor calórico da dieta não seria o suficiente, uma vez que um aumento de carboidratos às custas de uma ingestão proteica reajustada e em quantidade adequada leva a ganhos ponderais sem aumentos de massa muscular, possivelmente favorecendo aumento na massa de gordura total.<sup>17</sup> Por outro lado, um incremento na ingestão proteica contribui para a melhora no balanço nitrogenado e para o aumento de síntese proteica necessárias para o anabolismo,<sup>4</sup> fundamental para a melhora funcional e de qualidade de vida mesmo na ausência da TARV.<sup>43</sup> Portanto, o WP se torna uma opção terapêutica atraente para essa finalidade, principalmente por se constituir de proteína de alto valor biológico.

Estudos de outras doenças crônicas mostram que a atividade física resistida pode levar à recuperação de massa muscular e, em alguns casos, até a um ganho de peso ponderal, desde que associada à uma ingestão alimentar adequada.<sup>44</sup> No tratamento da AIDS, o exercício físico tem sido uma estratégia frequente, devido à sua relativa facilidade de execução e ao baixo custo da sua implementação.<sup>7,8,29</sup> Pesquisas com voluntários saudáveis mostram que a atividade física seguida do uso do WP tem benefícios anabólicos maiores do que no exercício resistido isolado,<sup>44-48</sup> promovendo a recuperação e a síntese proteica no músculo esquelético por meio de ativação da via de sinalização *mTOR*.<sup>49,50</sup> Por sua vez, estudos sobre a utilização de suplementos nutricionais na AIDS são esparsos, embora seja sugerido que os efeitos anabólicos sejam semelhantes aos observados em idosos e outros doentes crônicos.<sup>51</sup>

Além dos resultados sobre o tecido muscular, estudos mostram que o WP ainda tem efeitos benéficos sobre diversos componentes do sistema imune,<sup>52</sup> atuando principalmente sobre os linfócitos CD4+ e CD8<sup>53</sup> e aumentando imunoglobulinas.<sup>54</sup> A proteína ainda possui efeitos anti-inflamatórios,<sup>53,55</sup> antibacterianos<sup>56</sup> e até modula a produção de elementos do sistema antioxidante,<sup>54</sup> como a glutatona, um importante micronutriente que frequentemente se encontra reduzido na síndrome consumptiva.<sup>57-59</sup> Entretanto, o número de estudos científicos sobre os efeitos do uso de WP em portadores de AIDS é muito pequeno, e não houve pesquisas publicadas sobre o tema no Brasil.

O presente trabalho teve como objetivo uma revisão dos estudos publicados sobre o uso do WP no controle da síndrome consumptiva do HIV, comparado ou não ao exercício físico. Com esta finalidade, foi realizado um levantamento sistemático e uma avaliação da literatura científica disponível em bases científicas abrangentes e relevantes na medicina. Os resultados obtidos são apresentados a seguir.

### Peso Corporal

Agin et al observaram um aumento significativo no peso corporal com o WP ( $3,6 \pm 2,3$  kg,  $p = 0,001$ ), enquanto não

houve efeito significativo nos pacientes tratados com exercício físico ( $p = 0,86$ ) ou exercício em combinação com o suplemento ( $p = 0,31$ ). Já Sattler et al não observaram diferenças significativas de peso entre pacientes que receberam WP e controles após 13 semanas de intervenção, mesmo quando os resultados destes foram divididos de acordo com índice de massa corporal (IMC) ( $IMC < 17$  versus  $IMC \geq 17$ ).

Olsen et al registraram aumentos significativos de peso nos pacientes tratados tanto com o WP (2,05kg, intervalo de confiança [IC] 95%; 1,12–2,99 kg,  $p < 0,001$ ), quanto aqueles que receberam proteína de soja (2,06kg, IC 95%; 1,14–2,97 kg,  $p < 0,001$ ), com a suplementação iniciada simultaneamente com a TARV (“precoce”). Este aumento foi significativamente menor quando a proteína foi iniciada após os primeiros 3 meses de TARV (“tardia”) (1,20 kg, IC 95%; 0,32–2,09 kg).

### Massa Muscular, Massa de Gordura e Massa Livre de Gordura

Somente um estudo avaliou a massa muscular, possivelmente devido à complexidade técnica e ao custo dos recursos necessários.<sup>23</sup> Agin et al recorreram à ressonância magnética (RM) de corpo inteiro para avaliar a composição corporal; para este fim, realizaram 41 imagens em cortes sequenciais a cada 50 mm, antes e depois das respectivas intervenções. Nesta avaliação, perceberam um aumento significativo de quantidade de tecido muscular esquelético somente no grupo tratado com exercício físico resistido ( $1,2 \pm 0,69$  kg,  $p < 0,001$ ); nos grupos cuja intervenção foi com WP ou WP + exercício, não foi observado efeito significativo.

As avaliações de massa de gordura foram realizadas por meio de RM e densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA); os autores<sup>23</sup> observaram um aumento significativo deste tecido nos voluntários tratados somente com WP (RM:  $2,5 \pm 1,8$  kg,  $p = 0,002$ ; DEXA:  $2,1 \pm 1,4$  kg,  $p = 0,001$ ). O grupo WP + exercício físico não exibiu alterações significativas neste tecido. Entretanto, observou-se uma redução significativa de tecido adiposo nos voluntários que realizaram somente exercício (RM:  $-1,7 \pm 1,8$  kg,  $p = 0,02$ ; DEXA:  $-1,8 \pm 2,4$  kg,  $p = 0,05$ ).

Sattler et al, por sua vez, não observaram alterações significativas na massa adiposa (avaliada por bioimpedanciometria). Este resultado persistiu mesmo após a exclusão dos valores das mulheres nos testes, mostrando que não houve influência de sexo. Os autores registraram, ainda, um aumento significativo de triglicerídeos séricos nos pacientes controles ( $39 \pm 98$  mg/dL,  $p = 0,035$ ); já nos usuários de WP, houve redução significativa de  $16 \pm 62$  mg/dL ( $p = 0,035$ ), possivelmente devido ao aumento de ingestão de carboidratos no grupo controle. Em ambos os grupos, não houve efeito significativo sobre o colesterol total.

Massa livre de gordura ou massa magra foi avaliada nos 3 estudos. Agin et al avaliaram massa livre de gordura por meio de RM e observaram aumentos nos 3 grupos de teste (WP:  $1,4 \pm 1,4$  kg,  $p = 0,01$ ; exercício:  $1,6 \pm 2,4$  kg,  $p = 0,06$ ; e exercício + WP:  $1,4 \pm 2,0$  kg,  $p = 0,05$ ). Estes resultados são corroborados pelas observações de Olsen et al, que registraram aumentos significativos de massa magra tanto com WP precoce (0,85 kg, IC 95%; 0,16–1,53 kg), quanto com proteína de

soja precoce (0,97 kg, IC 95%; 0,29–1,64 kg). Nos pacientes com suplementação tardia, não foram registradas diferenças significativas. Foi observado, ainda, que pacientes com melhor resposta clínica à TARV (carga viral indetectável em 3 meses) exibiram os maiores aumentos de massa magra. Os autores hipotetizaram que a melhora de status imunológico e a redução da infecção sistêmica (com resultante diminuição na inflamação clínica) seriam fatores determinantes para este ganho de massa magra e para a durabilidade do efeito. Após 6 meses pós-intervenção, os autores observaram perdas do peso ganho durante a suplementação. No entanto, estas perdas ocorreram no tecido adiposo, e os ganhos em massa magra continuaram. Estes efeitos não se sustentaram até 12 meses pós-intervenção.

Já Sattler et al não registraram diferenças significativas em massa magra ou porcentagem de massa magra, tanto entre homens e mulheres quanto somente em homens, o que indica que também não houve efeito de sexo. As medições antropométricas realizadas pelos mesmos autores demonstraram uma redução na razão cintura-quadril após 6 semanas no grupo do WP, mas houve aumento entre os controles ( $p = 0,025$ ). A razão cintura-coxa sofreu redução maior no grupo de intervenção ( $p = 0,014$ ), enquanto a razão coxa-quadril-cintura sofreu aumento no mesmo grupo ( $p = 0,004$ ). Estas variáveis não se encontravam alteradas após as 12 semanas de teste. Os autores sugeriram que as alterações antropométricas vistas no grupo controle seriam um sinal de aumento de gordura corporal central, sendo uma piora de risco cardiovascular devido à taxa elevada de carboidratos no suplemento controle.

### Massa Celular Corpórea

No estudo de Agin et al, a massa celular corpórea (MCC) foi avaliada por meio de dosagem de potássio corporal total (KT). Os autores registraram um aumento discreto, porém não significativo ( $p = 0,07$ ), no grupo WP. Contudo, no grupo WP + exercício físico, assim como no grupo do exercício, houve aumentos significativos de massa celular ( $0,74 \pm 0,90$  kg,  $p = 0,03$ ; e  $0,61 \pm 0,64$  kg,  $p = 0,01$ , respectivamente). Os autores hipotetizaram que os ganhos observados em MCC possivelmente ocorreram em compartimentos extramusculares, como a parênquima visceral.<sup>23</sup>

### Força Muscular

Agin et al avaliaram a força muscular por meio de testes de repetição única máxima (1RM) de levantamento de peso. Os testes foram realizados através de sete exercícios envolvendo ombros, costas, e membros superiores e inferiores. Nos voluntários que receberam WP, os autores observaram pequenos aumentos de força (6,6–16,9%). Os maiores ganhos foram percebidos para flexão de bíceps (16,9%,  $p = 0,01$ ), desenvolvimento de ombros (*shoulder press*) (15,9%,  $p = 0,02$ ), supino (13,5%,  $p = 0,02$ ), e extensão de perna (12,6%,  $p = 0,03$ ); nos demais, o ganho foi menor ou estatisticamente insignificante. Porém, estes resultados foram consideravelmente inferiores aos dos voluntários nos grupos exercício e exercício + WP; nestes, os aumentos de força variaram de 40,6 a 95,3% ( $p < 0,001$  para todos). Com exceção de supino e

desenvolvimento de ombros, houve ganhos maiores nos exercícios sem associação com o WP.

Olsen et al avaliaram a força muscular nas mãos por meio de dinamometria. Foi observado um aumento médio de força de 0,68 kg (IC 95%; - 0,11–1,46 kg;  $p = 0,090$ ) entre os voluntários tratados com WP no início da TARV. No entanto, este aumento foi insignificante. Já os usuários de suplementação precoce com proteína de soja exibiram aumento médio de força muscular de 0,9 3kg (IC 95%; 0,16–1,70 kg,  $p = 0,019$ ). Os autores ainda observaram que estes efeitos foram insignificantes nos voluntários com suplementação tardia relativa à TARV (0,47 kg, IC 95%; -0,9–1,04 kg). O efeito positivo em força muscular persistiu durante 6 meses após a cessão do período de ensaio, mas houve uma redução do ganho nos voluntários com suplementação tardia (-0,84 kg, IC 95%; - 1,53–0,04 kg). Sugeriu-se, então, que a diferença de efeito sobre força muscular tenha sido resultado de uma melhora de status clínico e inflamatório devido à TARV.<sup>24</sup>

### Parâmetros Imunológicos

Apesar de não terem sido observados efeitos significativos sobre massa muscular pelo WP, os dados imunológicos exibiram um padrão bastante diferente. Olsen et al aferiram aumentos significativos em contagens de linfócitos CD3 (150 células/ $\mu\text{L}$ , IC 95%; 24–275 células/ $\mu\text{L}$ ) no grupo do WP, com 112 células/ $\mu\text{L}$  (IC 95%; 15–209 células/ $\mu\text{L}$ ) para CD8, e 25 células/ $\mu\text{L}$  (-2–53 células/ $\mu\text{L}$ ) para CD4+. Não houve diferença entre suplementação precoce ou tardia. Alterações significativas não foram observadas no grupo da soja. Os autores ainda avaliaram ácido ribonucleico (ARN) HIV, mas não observaram efeitos diretos significativos sobre a carga viral. Estes dados são semelhantes àqueles relatados por Sattler et al, que referiram aumento de CD4+ de  $31 \pm 84$  células/ $\text{mm}^3$  com WP, e decréscimo de 5–124 células/ $\text{mm}^3$  com o controle, após 12 semanas ( $p = 0,03$ ).

O conjunto de resultados dos dois estudos relatados sugere que o WP propiciou uma melhora significativa tanto de status imunológico anti-HIV quanto de redução da carga viral. Este último efeito provavelmente é devido ao aumento de linfócitos T CD4+, e não resultado direto da utilização da proteína. Ainda assim, tal efeito se torna importante para a melhora do quadro geral na síndrome consumptiva, já que a piora é diretamente proporcional às elevações na carga viral.

### Outras Variáveis de Nota

A avaliação da qualidade de vida no trabalho de Agin et al revelou uma diminuição significativa no índice de atividade física no grupo cuja intervenção consistiu unicamente de ingestão de WP ( $p = 0,01$ ). O mesmo não foi observado no grupo WP + exercício, que referiu, em média, um aumento não significativo ( $p = 0,15$ ). Por refletir diretamente a disposição para a manutenção de atividade física em pacientes com suplementação somente de WP, observa-se que os efeitos psicológicos da utilização do suplemento, quando administrado isoladamente, não atingiram o objetivo desejado. Este dado, portanto, também favorece o emprego do WP em associação com exercício físico, visto que a própria

caquexia é responsável por uma piora de qualidade de vida e pela fragilidade percebida pelo portador. Ainda assim, houve um aumento discreto na autopercepção de saúde no grupo do WP ( $p = 0,05$ ), embora o mesmo não tenha ocorrido no grupo WP + exercício. Este aumento foi consideravelmente menor do que o do grupo que realizou apenas exercício físico ( $p = 0,03$ ).

Outro item relevante sobre a qualidade de vida foi a tolerância dos indivíduos ao WP e os efeitos deste sobre a ingestão calórica total durante o período do estudo. Sattler et al registraram uma porcentagem alta de voluntários que relataram intolerância ao WP (51,7%). A maioria das queixas ocorreram devido a sintomas gastrointestinais (diarreia, flatulência ou dor abdominal) relatados pelos voluntários.<sup>25</sup> A proporção relativamente alta de pacientes que sofreram incômodo ao ingerir o WP mostra que a palatabilidade e a tolerância ao suplemento são fatores importantes a serem considerados ao se avaliar seu uso para portadores de síndrome consumptiva. A presença de vômitos ou dor abdominal pode causar uma redução voluntária ainda maior de ingestão calórica, piorando consideravelmente o status nutricional e agravando o estado de desregulação metabólica e catabolismo.

Olsen et al registraram uma taxa de 88% de aderência ao WP em composto hiperlipídico, com índice pior (86%) na suplementação precoce comparado à suplementação tardia (93%) ( $p = 0,01$ ). Já Sattler et al relataram reduções voluntárias de ingestão da alimentação diária nos grupos que receberam suplementos. Estes dados podem ser explicados por uma meta-análise recente que sugeriu que a ingestão de WP pode causar reduções de apetite nos médio e longo prazos.<sup>60</sup>

### Considerações Finais

As pesquisas levantadas possuíram metodologias quantitativas definidas e bem estruturadas, com a utilização de grupos ou intervenções controles e distribuição randomizada de grupos. O número total de voluntários de dois dos estudos foi abaixo de 60;<sup>23,25</sup> assim, a divisão entre grupos de teste resultou em coortes com menos de 20 indivíduos, o que reduziu de forma importante o poder estatístico das análises de cada grupo. Um trabalho obteve 313 participantes.<sup>24</sup> Todos os voluntários nos três estudos tiveram acompanhamento nutricional por meio de entrevistas com nutricionistas, de questionários autopreenchidos, de diários e/ou de contagem de embalagens de suplemento utilizadas.

A ingestão proteica nos grupos de teste foi aumentada significativamente pela incorporação do WP à alimentação diária, resultando em taxas proteicas acima das RDs tradicionalmente sugeridas para pessoas saudáveis e ingestões calóricas totais mais elevadas. A quantidade de WP utilizada nos suplementos não resultou em redução na proporção de carboidratos em dois estudos.<sup>23,25</sup> Já um estudo utilizou suplementação hiperlipídica (60%, com apenas 24% de carboidratos).<sup>24</sup> Neste estudo, foi observado uma perda de peso e possível perda de massa de gordura durante o período de testes, persistindo durante pelo menos 6 meses após a intervenção.

Em 12 anos, foram realizados somente 3 estudos sobre essa temática. Considerando o número elevado de

portadores de HIV no mundo, assim como os elevados índices de surgimento de novos casos anualmente, mais estudos se fazem necessários. O levantamento sistemático revelou existir um número extremamente pequeno de trabalhos sobre o uso de WP para a síndrome consumptiva do HIV. Entretanto, os resultados obtidos demonstraram de forma unânime que, embora este suplemento tenha levado a ganhos de peso ponderal, isoladamente o WP não foi capaz de produzir aumentos significativos de massa ou força musculares, importantes preditores para a sobrevivência de portadores de AIDS.<sup>61</sup> Um dos estudos ainda demonstrou não haver um efeito significativo sobre massa muscular na associação de WP com exercício físico.<sup>23</sup> Portanto, a utilização isolada do WP possivelmente não geraria benefícios para a massa muscular no manejo da síndrome consumptiva.

Já Olsen et al observaram que WP em um suplemento hiperlipídico teve um efeito discreto de aumento de massa magra e força muscular. Estes resultados sugerem que, mesmo sem um efeito aparente do WP para ganhos de massa magra, sua associação com um substrato lipídico (com carboidratos reduzidos) pode resultar em ganhos de massa e força musculares no curto e médio prazo. Houve, ainda, uma melhora significativa do status nutricional dos voluntários que consumiram essa combinação de macronutrientes.

Considerando a alta prevalência de portadores de AIDS em países em desenvolvimento e o custo relativamente alto dos suplementos, a revisão sistemática leva a concluir que o WP, por si só, é de custo-benefício desfavorável à prevenção da perda de massa magra e principalmente ao ganho de massa proteica e de força muscular. Os resultados de Agin et al ainda sugerem que o exercício físico resistido seria um tratamento conservador mais eficaz e economicamente mais viável, mesmo sem o WP.

Entretanto, os dados complementares de dois dos estudos mostram um importante benefício imunológico no uso do WP, com melhora de taxas de CD3, CD4+ e CD8, e melhor controle de citocinas inflamatórias. Estes resultados corroboram aqueles de outros estudos, nos quais foram observados efeitos imunológicos benéficos para essa proteína.<sup>35,37,52-59</sup> A presente revisão sugere que o WP pode ser uma opção terapêutica importante naqueles pacientes com síndrome consumptiva do HIV e com mau estado imunológico, possivelmente exercendo um efeito importante em reduzir o risco imediato de morte, ao melhorar o status imune. No entanto, são necessários mais estudos sobre os efeitos imunológicos do WP em portadores da caquexia da AIDS, assim como investigações da associação exercício-proteína para avaliar um possível ganho simultâneo de massa muscular com potencialização da melhora da imunidade.

#### Conflitos de Interesse

A autora declara não haver conflitos de interesse.

#### Referências

- 1 World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva, 2007 <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>. Acessado 20 de outubro de 2017
- 2 Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>. Acessado 20 de outubro de 2017
- 3 Coodley GO, Loveless MO, Merrill TM. The HIV wasting syndrome: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7(07):681-694
- 4 Dudgeon WD, Phillips KD, Carson JA, Brewer RB, Durstine JL, Hand GA. Counteracting muscle wasting in HIV-infected individuals. *HIV Med* 2006;7(05):299-310
- 5 Grinspoon S, Mulligan K; Department of Health and Human Services Working Group on the Prevention and Treatment of Wasting and Weight Loss. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;36(02, Suppl 2):S69-S78
- 6 O'Brien K, Tynan AM, Nixon S, Glazier RH. Effects of progressive resistive exercise in adults living with HIV/AIDS: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *AIDS Care* 2008; 20(06):631-653
- 7 Yarasheski KE, Roubenoff R. Exercise treatment for HIV-associated metabolic and anthropomorphic complications. *Exerc Sport Sci Rev* 2001;29(04):170-174
- 8 Zinna EM, Yarasheski KE. Exercise treatment to counteract protein wasting of chronic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6(01):87-93
- 9 Malita FM, Karelis AD, Toma E, Rabasa-Lhoret R. Effects of different types of exercise on body composition and fat distribution in HIV-infected patients: a brief review. *Can J Appl Physiol* 2005;30(02):233-245
- 10 Tang AM, Quick T, Chung M, Wanke CA. Nutrition assessment, counseling, and support interventions to improve health-related outcomes in people living with HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;68(03, Suppl 3): S340-S349
- 11 Alo C, Ogbonnaya LU, Azuogu BN. Effects of nutrition counseling and monitoring on the weight and hemoglobin of patients receiving antiretroviral therapy in Ebonyi State, Southeast Nigeria. *HIV AIDS (Auckl)* 2014;6:91-97
- 12 Michaelsen KF. Cow's milk in the prevention and treatment of stunting and wasting. *Food Nutr Bull* 2013;34(02):249-251
- 13 Moreno YF, Sgarbieri VC, da Silva MN, Toro AA, Vilela MM. Features of whey protein concentrate supplementation in children with rapidly progressive HIV infection. *J Trop Pediatr* 2006; 52(01):34-38
- 14 Evans D, McNamara L, Maskew M, et al. Impact of nutritional supplementation on immune response, body mass index and bioelectrical impedance in HIV-positive patients starting antiretroviral therapy. *Nutr J* 2013;12(01):111
- 15 Koethe JR, Chi BH, Megazzini KM, Heimbürger DC, Stringer JS. Macronutrient supplementation for malnourished HIV-infected adults: a review of the evidence in resource-adequate and resource-constrained settings. *Clin Infect Dis* 2009;49(05): 787-798
- 16 Op den Kamp CM, Langen RC, Haegens A, Schols AM. Muscle atrophy in cachexia: can dietary protein tip the balance? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(06):611-616
- 17 Sztam KA, Fawzi WW, Duggan C. Macronutrient supplementation and food prices in HIV treatment. *J Nutr* 2010;140(01): 213S-223S
- 18 Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Yoojin L, et al. Nutritional supplementation in HIV-infected individuals in South India: a prospective interventional study. *Clin Infect Dis* 2010;51(01):51-57
- 19 Hoppe C, Andersen GS, Jacobsen S, et al. The use of whey or skimmed milk powder in fortified blended foods for vulnerable groups. *J Nutr* 2008;138(01):145S-161S



- 20 Bounous G, Baruchel S, Falutz J, Gold P. Whey proteins as a food supplement in HIV-seropositive individuals. *Clin Invest Med* 1993;16(03):204–209
- 21 Madureira AR, Pereira CI, Gomes AM, Pintado ME, Malcata FX. Bovine whey proteins—Overview on their main biological properties. *Food Res Int* 2007;40(10):1197–1211
- 22 Hoffman JR, Falvo MJ. Protein—which is best? *J Sports Sci Med* 2004;3(03):118–130
- 23 Agin D, Gallagher D, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN Jr, Kotler DP. Effects of whey protein and resistance exercise on body cell mass, muscle strength, and quality of life in women with HIV. *AIDS* 2001;15(18):2431–2440
- 24 Olsen MF, Abdissa A, Kæstel P, et al. Effects of nutritional supplementation for HIV patients starting antiretroviral treatment: randomised controlled trial in Ethiopia. *BMJ* 2014;348:g3187
- 25 Sattler FR, Rajicic N, Mulligan K, et al; ACTG 392 Study Team. Evaluation of high-protein supplementation in weight-stable HIV-positive subjects with a history of weight loss: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88(05):1313–1321
- 26 About BMJ. The BMJ. <http://www.bmj.com/about-bmj>. Acessado 19 de outubro de 2017
- 27 Scijournal.org. Medicine journal impact factor list. <http://www.scijournal.org/medicine-journal-impact-factor-list.shtml>. Acessado 07 de dezembro de 2017
- 28 Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global AIDS update 2016. Geneva: UNAIDS; 2016
- 29 Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clin Infect Dis* 2006;42(06):836–842
- 30 Coodley GO, Loveless MO, Nelson HD, Coodley MK. Endocrine function in the HIV wasting syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7(01):46–51
- 31 Erlandson KM, Li X, Abraham AG, et al. Long-term impact of HIV wasting on physical function. *AIDS* 2016;30(03):445–454
- 32 Li N, Spiegelman D, Drain P, et al. Predictors of weight loss after HAART initiation among HIV-infected adults in Tanzania. *AIDS* 2012;26(05):577–585
- 33 Kosmiski L. Energy expenditure in HIV infection. *Am J Clin Nutr* 2011;94(06):1677S–1682S
- 34 Klassen K, Goff LM. Dietary intakes of HIV-infected adults in urban UK. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(08):890–893
- 35 Duggal S, Chugh TD, Duggal AK. HIV and malnutrition: effects on immune system. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:784740
- 36 Dibari F, Bahwere P, Le Gall I, Guerrero S, Mwaniki D, Seal A. A qualitative investigation of adherence to nutritional therapy in malnourished adult AIDS patients in Kenya. *Public Health Nutr* 2012;15(02):316–323
- 37 Chandrasekhar A, Gupta A. Nutrition and disease progression pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and post-HAART: can good nutrition delay time to HAART and affect response to HAART? *Am J Clin Nutr* 2011;94(06):1703S–1715S
- 38 Anand D, Puri S. Nutritional knowledge, attitude, and practices among HIV-positive individuals in India. *J Health Popul Nutr* 2013;31(02):195–201
- 39 Argemi X, Dara S, You S, et al. Impact of malnutrition and social determinants on survival of HIV-infected adults starting antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS* 2012;26(09):1161–1166
- 40 Tiyou A, Belachew T, Alemseged F, Biadgilign S. Food insecurity and associated factors among HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy in Jimma zone Southwest Ethiopia. *Nutr J* 2012;11(01):51
- 41 Coppini LZ, Jesus R. Terapia Nutricional na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/AIDS). Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2011
- 42 World Health Organization. Nutrient requirements for people living with HIV: Report of a technical consultation. 2003
- 43 Filteau S, PrayGod G, Woodd SL, et al. Nutritional status is the major factor affecting grip strength of African HIV patients before and during antiretroviral treatment. *Trop Med Int Health* 2017;22(10):1302–1313
- 44 Tipton KD, Elliott TA, Cree MG, Wolf SE, Sanford AP, Wolfe RR. Ingestion of casein and whey proteins result in muscle anabolism after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(12):2073–2081
- 45 Tipton KD, Wolfe RR. Exercise, protein metabolism, and muscle growth. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2001;11(01):109–132
- 46 Cribb PJ, Williams AD, Stathis CG, Carey MF, Hayes A. Effects of whey isolate, creatine, and resistance training on muscle hypertrophy. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(02):298–307
- 47 Cribb PJ, Hayes A. Effects of supplement timing and resistance exercise on skeletal muscle hypertrophy. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(11):1918–1925
- 48 Hayes A, Cribb PJ. Effect of whey protein isolate on strength, body composition and muscle hypertrophy during resistance training. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(01):40–44
- 49 Reidy PT, Walker DK, Dickinson JM, et al. Protein blend ingestion following resistance exercise promotes human muscle protein synthesis. *J Nutr* 2013;143(04):410–416
- 50 Hulmi JJ, Tannerstedt J, Selänne H, Kainulainen H, Kovanen V, Mero AA. Resistance exercise with whey protein ingestion affects mTOR signaling pathway and myostatin in men. *J Appl Physiol* (1985) 2009;106(05):1720–1729
- 51 Little JP, Phillips SM. Resistance exercise and nutrition to counteract muscle wasting. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009;34(05):817–828
- 52 Marshall K. Therapeutic applications of whey protein. *Altern Med Rev* 2004;9(02):136–156
- 53 Patel S. Functional food relevance of whey protein: A review of recent findings and scopes ahead. *J Funct Foods* 2015;19:308–319
- 54 Yalçın AS. Emerging therapeutic potential of whey proteins and peptides. *Curr Pharm Des* 2006;12(13):1637–1643
- 55 Kerasioti E, Stagos D, Jamurtas A, et al. Anti-inflammatory effects of a special carbohydrate-whey protein cake after exhaustive cycling in humans. *Food Chem Toxicol* 2013;61:42–46
- 56 Ha E, Zemel MB. Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: mechanisms underlying health benefits for active people (review). *J Nutr Biochem* 2003;14(05):251–258
- 57 Wong CW, Watson DL. Immunomodulatory effects of dietary whey proteins in mice. *J Dairy Res* 1995;62(02):359–368
- 58 Coodley GO, Coodley MK, Nelson HD, Loveless MO; GO. Micronutrient concentrations in the HIV wasting syndrome. *AIDS* 1993;7(12):1595–1600
- 59 Micke P, Beeh KM, Schlaak JF, Buhl R. Oral supplementation with whey proteins increases plasma glutathione levels of HIV-infected patients. *Eur J Clin Invest* 2001;31(02):171–178
- 60 Mollahosseini M, Shab-Bidar S, Rahimi MH, Djafarian K. Effect of whey protein supplementation on long and short term appetite: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN* 2017;20:34–40
- 61 Ott M, Fischer H, Polat H, et al. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;9(01):20–25