



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO PELO HIV/AIDS E HEPATITES
VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Efeitos da utilização de probióticos sobre os níveis de proteína
C reativa em indivíduos HIV/Aids em terapia antirretroviral
regular**

Ana Carolina Alvim Hudson Cadinha

Rio de Janeiro

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO PELO HIV/AIDS E HEPATITES
VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

**Efeitos da utilização de probióticos sobre os níveis de proteína
C reativa em indivíduos HIV/Aids em terapia antirretroviral
regular**

Ana Carolina Alvim Hudson Cadinha

Sob a orientação da Prof^a Dr^a Gloria Regina Mesquita da Silveira

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Rio de Janeiro

2020

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

C124	<p>Cadinha, Ana Carolina Alvim Hudson Efeitos da utilização de probióticos sobre os níveis de proteína C reativa em indivíduos HIV/Aids em terapia antirretroviral regular / Ana Carolina Alvim Hudson Cadinha. -- Rio de Janeiro, 2020. 39 f.</p> <p>Orientadora: Gloria Regina Mesquita da Silveira. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2020.</p> <p>1. HIV. 2. Probiótico. 3. Proteína C reativa. I. Silveira, Gloria Regina Mesquita da , orient. II. Título.</p>
------	--

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO PELO HIV/AIDS E HEPATITES
VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

Ana Carolina Alvim Hudson Cadinha

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 26/03/2020

Prof^a Dr^a Gloria Regina Mesquita da Silveira
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO

Prof^a Dr^a Maria Lúcia Teixeira Polônio
Fundação Oswaldo Cruz/FIOCRUZ

Prof. Msc. Arthur Fernandes Cortez
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO

Prof^a Dr^a Celia Cohen
Universidade Federal Fluminense/UFF

Prof^a Dr^a Fernanda Jurema Medeiros
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO

Dr^a Vivian Pinto de Almeida
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO

LISTA DE SIGLAS

AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

DCV – Doenças cardiovasculares

DECs – Descritores em Saúde

FAO – Organização de Alimentos e Agricultura

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

IC – Intervalo de confiança

IFABP – Proteína de ligação a ácidos graxos do tipo intestinal

IgA – Imunoglobulina A

IL - Interleucina

LPS – Lipopolissacarídeo

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Proteína C reativa

rDNA – DNA ribossômico

TARV – Terapia antirretroviral

TGI – Trato gastrointestinal

TLR – Tool-like receptor

UNAIDS – Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Representação sistemática do método de busca e resultados obtidos (pág. 21)

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Síntese de dados extraídos dos artigos que fizeram parte do estudo (pág. 23)

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Análise de PCR em indivíduos HIV soropositivos tratados com probióticos (pág. 25)

RESUMO

A infecção por HIV/AIDS vem sendo considerada uma pandemia global e novos avanços no tratamento antirretroviral (TARV) vem emergindo. Sabe-se que a infecção pelo HIV pode levar à translocação microbiana e inflamação, logo alternativas terapêuticas que envolvam a modulação do microbioma intestinal surgem como potenciais estratégias na patogênese do vírus. O presente trabalho objetivou investigar os efeitos da utilização de probióticos na condição inflamatória em indivíduos HIV/Aids em tratamento regular de antirretrovirais a partir de uma revisão da literatura sistemática com metanálise. Cinco bases de dados foram avaliadas e após uma busca bibliográfica minuciosa cinco estudos foram selecionados para extração de dados. Dois ensaios com dados de média e desvio padrão disponíveis avaliaram PCR, porém pela metanálise não houve redução significativa estatisticamente da variável no grupo tratado por probióticos e os dados foram inconclusivos. Três dos estudos que avaliaram PCR constataram diferença não estatisticamente significativa e um encontrou relevância quanto à IL-6. Portanto, pela heterogeneidade dos trabalhos e limitações, ainda são necessárias mais pesquisas clínicas a fim de elucidar fatores que contribuem para a melhora desses desfechos.

Palavras chaves: inflamação, probiótico, antígenos HIV.

ABSTRACT

HIV / AIDS infection has been considered a global pandemic and new advances in antiretroviral treatment (ART) are emerging. It is known that HIV infection can lead to microbial translocation and inflammation, so therapeutic alternatives that involve modulation of the intestinal microbiome appear as potential strategies in the pathogenesis of the virus. The present study aimed to investigate the effects of the use of probiotics on the inflammatory condition in HIV / AIDS individuals undergoing regular treatment of antiretrovirals from a systematic literature review with meta-analysis. Five databases were evaluated and after a thorough bibliographic search, five studies were selected for data extraction. Two trials with available mean and standard deviation data evaluated CRP, however by meta-analysis there was no statistically significant reduction in the variable in the group treated by probiotics and the data were inconclusive. Three of the studies that evaluated CRP found a non-statistically significant difference and one found relevance for IL-6. Therefore, due to the heterogeneity of the studies and limitations, more clinical research is still needed in order to elucidate factors that contribute to the improvement of these outcomes.

Key words: inflammation, probiotic, HIV antigens.

ÍNDICE

1. Introdução	9
2. Objetivo	15
3. Metodologia	16
4. Resultados	17
5. Discussão	22
6. Conclusão	28
7. Referências bibliográficas	29

INTRODUÇÃO

A infecção por HIV/aids é segundo Longo e colaboradores (2013) uma pandemia global, sobretudo, nos países em desenvolvimento. De acordo com dados epidemiológicos do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids (UNAIDS) (BRASIL, 2020), 37,9 milhões de pessoas vivem com HIV no mundo; 1,7 milhão de novas infecções por HIV ocorreram até o final de 2018; 24,5 milhões de pessoas têm acesso à TARV; 770.000 pessoas morreram de doenças relacionadas à aids; 74,9 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV desde o início da epidemia; 32 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas à aids desde o início da epidemia.

No Brasil, de acordo com Ministério da Saúde (2018), de 2007 até junho de 2018, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação 247.795 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 47,4% no Sudeste, 20,5% na região Sul, 17% no Nordeste, 8% na região Norte e 7,1% no Centro-Oeste. Quanto ao sexo, 68,6% casos em homens e 31,4% casos em mulheres. De 1980 a junho de 2018, foram identificados 926.742 casos de aids no Brasil. O país tem registrado, anualmente, uma média de 40 mil novos casos de aids nos últimos cinco anos. O número anual de casos de aids vem diminuindo desde 2013, quando atingiu 43.269 casos; em 2017 foram registrados 37.791 casos.

Muitos avanços na medicina já foram conquistados no tratamento da doença sobretudo, quanto à terapia antirretroviral (TARV). Atualmente ela vem transformando o cuidado clínico segundo Kim et al. (2016). No entanto, o aumento das taxas de eventos não relacionados à aids, como doenças cardiovasculares (DCV), doença óssea, renal e neurodegenerativa ocorrem em indivíduos tratados com TARV e podem ser causados em parte por ativação / inflamação imune persistente (CAPORASO et al., 2010; CAPEAU, 2011). Um fator que contribui de forma importante para essa inflamação é a translocação bacteriana (DEEKS, 2009; RAJASURIAR et al., 2013).

A translocação bacteriana é a disseminação de produtos microbianos do lúmen intestinal para a circulação sanguínea sem a ocorrência de septicemia. Esses produtos microbianos incluem lipopolissacarídeo (LPS),

peptidoglicano, ácido lipoteicóico, DNA ribossômico (rDNA) e CpG DNA não metilado (BRENCHLEY et al., 2006). Esse fenômeno tem sido relatado em várias doenças, incluindo infecções virais, doença celíaca, alcoolismo e doenças inflamatórias intestinais (CICCOCIOPO et al., 2001; DI SABATINO et al., 2001; SANDLER et al., 2011). Em indivíduos infectados pelo HIV, a translocação bacteriana ocorre devido à ruptura da integridade da barreira epitelial e disfunção imunológica no trato intestinal (BRENCHLEY E DOUEK, 2012). Alguns dos principais fatores de translocação que têm sido descritos na infecção pelo HIV são decorrentes de defeitos nas junções estreitas intactas (“*tight junctions*”) devido à perda de enterócitos, perda de células T CD4+ do tipo Th17 no trato gastrointestinal (GI), insuficiência hepática e depleção de células mielomonocíticas no intestino.

O sequestro de bactérias comensais que auxiliam nas funções do metabolismo e digestão no lúmen intestinal depende da resposta de componentes estruturais e imunológicos funcionais da mucosa. Em indivíduos saudáveis, o trato GI é revestido de enterócitos com as *tight junctions*. Contudo, durante a infecção pelo HIV, a composição da microbiota do comensal é alterada e a integridade epitelial intestinal é danificada, resultando em translocação bacteriana (ELLIS et al., 2011). Produtos virais ativam o sistema imunológico ligando-se a receptores *tool-like receptors* (TLRs). Heterodímeros de TLR2 e TLR1 ou TLR6 reconhecem lipoproteínas e ácido lipoteicóico de bactérias gram-positivas; TLR2 também reconhece peptidoglicano. TLR4 reconhece LPS. Os ácidos nucleicos bacterianos e virais são detectados por TLRs endossômicos, TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9. As proteínas do HIV, como Tat e gp120, podem contribuir diretamente para apoptose de enterócitos, prejudicando a captação de glicose e a capacidade de manter o equilíbrio iônico, respectivamente (MARESCA et al., 2003).

Além de seu impacto no trato GI, a translocação também prejudica a arquitetura e as funções hepáticas (BALAGOPAL et al., 2009). Os produtos microbianos normalmente atravessam o intestino a partir da veia porta hepática onde são reconhecidos pelos TLRs nas células de Kupffer e hepatócitos, o que facilita a sua depuração. Como resultado da infecção pelo HIV, o suprimento de

sangue para as células de Kupffer está comprometido, bem como a expressão de proteínas a qual é importante para o reconhecimento e depuração de produtos microbianos. Portanto, o HIV prejudica diretamente a função hepática e isto é ainda exacerbado pela translocação bacteriana (BALAGOPAL et al., 2009).

Em parte, são necessárias respostas imunes da mucosa funcional para manter a integridade estrutural do epitélio do intestino. As células T CD4 + do tipo Th17 contribuem com um importante papel no controle de bactérias e fungos extracelulares. As células Th17 suportam a homeostase de enterócitos através da secreção de interleucina IL-17 e IL-22 e recrutando células *natural killer* (LIU, PEZESHKI E RAFFATELLU, 2009). Durante a infecção pelo HIV, as células CCR5 + CCR6 + Th17 estão esgotadas no intestino devido a infecção direta pelos virions do HIV através do receptor CCR5. Além disso, o LPS também pode causar a depleção de células T CD4 +, uma vez que a estimulação com LPS é conhecida por regular positivamente a expressão de CCR5 nas células T CD4 +.

A translocação microbiana também pode ser aumentada pela perda de células Th17, porque estas células limitariam o crescimento excessivo de bactérias secretando defensina e recrutando neutrófilos. Dentro de quatro a seis semanas após a infecção pelo HIV, alterações da expressão gênica no tecido gastrointestinal são evidentes. Enquanto os genes envolvidos na apoptose e no sistema imunológico (STAT-1, CCR5, IFN9-27 e MIG) mostram aumento de expressão, outras transcrições são desreguladas, incluindo os genes para fatores metabólicos, mediadores de crescimento e marcadores de diferenciação celular. A sinalização de IL-7, que mantém populações ingênuas e de células T de memória, também é dramaticamente reduzida (SANKARAN et al., 2008).

Nesse contexto, ressalta-se que os produtos bacterianos circulantes denominados lipopolissacarídeos (LPS) são gatilhos do sistema imunológico inato. Mais especificamente, LPS são componentes de parede celular presente na membrana externa de bactérias gram-negativas. Quanto maior a permeabilidade intestinal ao LPS, maior será a translocação bacteriana

associando-se à depleção de células T CD4+ nativas (BHASWATI E MUNI, 2014). Rajasuriar e colaboradores (2013) também reiteram que a translocação durante a TARV pode ser um dos principais contribuintes à inflamação crônica.

Estes e colaboradores (2010) e Klatt e colaboradores (2013), complementam em seus estudos que a infecção pelo HIV pode levar à translocação microbiana e inflamação através de alguns mecanismos. Primeiro, o HIV danifica diretamente a integridade do revestimento epitelial do intestino (KIM et al., 2012; KLATT et al., 2013) permitindo que microrganismos que normalmente residem no lúmen intestinal consigam atravessar mais facilmente a lâmina própria (NAZLI et al., 2010). Segundo, o HIV se replica preferencialmente dentro dos tecidos da mucosa intestinal (GALT), que são ricos em células T CD4+ resultando em rápida depleção da CD4 na mucosa e desregulação das células T (BRENCHLEY et al., 2004; BRENCHLEY et al., 2006). Em particular, células Th22 reparadoras de tecidos e células Th17 são preferencialmente depletadas (VEAZEY et al., 1998; ESTES et al., 2010; KIM et al., 2013) comprometendo a integridade da barreira epitelial e a eficácia da remoção de microrganismos invasores (KISAND et al., 2010; CHEGE et al., 2011). Terceiro, há um desequilíbrio bacteriano da microbiota intestinal denominado disbiose e translocação das bactérias patogênicas através da parede intestinal durante a infecção pelo HIV e em vigência de TARV podendo induzir inflamação sistêmica e local (CAVANI, PENNINO, EYERICH, 2012; DILLON et al., 2014).

Esses eventos levam a um aumento dos níveis de produtos microbianos, como lipopolissacarídeo (LPS) na corrente sanguínea (NAZLI et al., 2010; KLASE et al., 2015). Apesar da rápida supressão viral, a reconstituição de células T CD4 ocorre de modo gradual no sangue após o início efetivo da TARV podendo exigir vários anos. Essa lenta reconstituição de células protetoras de mucosa e a disbiose associada ao HIV acarretam uma translocação microbiana persistente, aumento da ativação imune e inflamação crônica. Intervenções terapêuticas para melhorar as defesas imunológicas do intestino podem, portanto, reduzir a inflamação crônica, restaurar células T CD4 e diminuir taxas

de eventos não relacionados à aids em indivíduos infectados pelo HIV (KIM et al., 2016).

No caso dos indivíduos submetidos ao tratamento com antirretrovirais (TARV), uma forma eficaz de intervir contra a translocação bacteriana é combater as ações envolvidas nela. Logo, esses mecanismos incluem a microbiota intestinal saudável através da ingestão ou suplementação de probióticos, prebióticos; aumento da depuração de produtos microbianos de circulação por anticorpos direcionados (monoclonais ou policlonais); restabelecimento da integridade intestinal e redução da inflamação do trato gastrointestinal (BHASWATI E MUNI, 2014).

Sendo assim, os probióticos surgem como agentes promissores da defesa imune da mucosa aumentando a atividade de macrófagos e células T os quais terão ação contra a colonização e translocação microbiana patogênica. Nos últimos 20 anos, o crescente interesse nos efeitos do consumo de probióticos na saúde tem aumentado. Contudo, os benefícios dos probióticos não são uma descoberta recente. Eles já estavam presentes há muito tempo em alimentos tradicionais, como queijo, iogurte, leite e peixes salgados, e usados para fins nutricionais (D'ANGELO, REALE, COSTANTINI, 2017).

Ao longo dos anos, os probióticos foram descritos como “organismos e substâncias que contribuem para a equilíbrio microbiano intestinal” (PARKER, 1974; SALMINEN et al., 1998). Pela Organização de Alimentos e Agricultura / Organização Mundial da Saúde (FAO / OMS), o termo probiótico é definido como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde ao hospedeiro”.

Os probióticos são capazes de enriquecer nosso sistema digestivo a partir de bactérias benéficas capazes de neutralizar os efeitos nocivos, agentes invasores e restaurar o equilíbrio entre bactérias como lactobacilos, estreptococos, clostrídios, coliformes, e bacteróides. Assim, os probióticos podem conferir um benefício à saúde do hospedeiro pela modulação do sistema imunológico (YAN & POLK, 2011; KANG & IM, 2015), limitando a colonização de patógenos (O'TOOLE & COONEY, 2008; SANDERS, 2011) e controlando a

inflamação, distúrbios intestinais (GANJI-ARJENAKI & RAFIEIAN-KOPAEI, 2017) e distúrbios metabólicos (YOO & KIM, 2016).

Os probióticos podem também afetar patógenos através da síntese de bacteriocinas (VILLANI et al., 1995; RODRIGUEZ, 1996; NAIDU et al., 1999), ácidos orgânicos voláteis (AUDISIO et al., 2000; JIN et al. 2000; OGAWA et al., 2001) e de peróxido de hidrogênio (HAVENAAR et al., 1992; NAIDU et al., 1999), ou atuar sobre o metabolismo celular, reduzindo a concentração de amônia no organismo (KOZASA, 1986), e liberando enzimas como a lactase (DE VRESE et al., 2001).

Nos estudos de Kato et al. (1988; 1994), a administração de *Lactobacillus casei* foi relacionada com a indução de uma resposta antitumoral mediada por células T, ativação de macrófagos, supressão da formação de tumores de cólon em camundongos e a inibição de metástases pulmonares corroborando com dados encontrados também por Matsuzaki e Yokokura (1987; 1990). Já a *Saccharomyces boulardii* é uma levedura não patogênica utilizada na prevenção e tratamento de diversas doenças gastrintestinais (LOURENS-HATTINGH & VILJOEN, 2001), que mantêm suas propriedades probióticas ainda quando administrada junto com antimicrobianos (ROLFE, 2000). A administração de probiótico elaborado com a levedura favoreceu a resposta imune celular tipos 1 e 2 estimulando a produção de IFN- γ e IL-4 em camundongos gnotobióticos segundo o estudo de Rodrigues et al. (2000).

Outros estudos que abordam bactérias ácido-lácticas, demonstram que os probióticos têm efeito imunoestimulante em animais e no ser humano, apesar dos mecanismos pelos quais isto ocorre estarem ainda sendo aprofundados (CROSS, 2002). Supõem-se que esse efeito pode estar relacionado à capacidade dos microrganismos do probiótico interagirem com as placas de Peyer e com as células epiteliais intestinais, estimulando as células B produtoras de IgA e a migração de células T do intestino (PERDIGÓN E HOLGADO, 2000). Também tem sido demonstrado que os probióticos favorecem a atividade fagocítica inespecífica dos macrófagos alveolares, sugerindo uma ação sistêmica por secreção de mediadores que estimulariam o sistema imune (CROSS, 2002).

Maasen et al. (2000) constataram que a síntese de citocinas pela mucosa intestinal dependia da cepa de *Lactobacillus* utilizada, por isso salientam sobre a necessidade de realizar uma cuidadosa seleção das cepas candidatas a probiótico. *L. casei* induziu uma resposta celular tipo 1 em camundongos gnotobióticos, aumentando a produção *in vitro* de IL-12 por células peritoniais e de IFN- γ por células esplênicas (NEUMAN et al., 2000). Sua administração protegeu camundongos contra patógenos intestinais pela indução do aumento da capacidade fagocítica dos macrófagos peritoniais e da atividade das enzimas envolvidas na fagocitose (KATO et al., 1983; PERDIGÓN E ALVAREZ, 1992), da atividade das células assassinas (*natural killer*) (KATO et al., 1994), da produção de fator citotóxico pelas células de Kupfer e macrófagos peritoniais (HASHIMOTO et al., 1985), e da secreção de IgA no lúmen intestinal (PERDIGÓN et al., 1991; PERDIGÓN et al., 1995).

Outro lactobacilo, *L. casei* cepa Shirota, estimulou a resposta imune celular aumentando as concentrações de IFN- γ , TNF- α e IL12, provocando uma redução nos títulos de vírus da Influenza no trato respiratório quando administrada por via nasal (HORI et al., 2001), e oral (HORI et al., 2002). Vitini et al. (2000) testaram a influência da administração oral de diferentes espécies de bactérias ácido lácticas tais como *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. plantarum*, *Lactococcus lactis* e *Streptococcus thermophilus*, e verificaram que o aumento da produção de IgA nem sempre esteve correlacionado com um aumento no número de células T CD4+, indicando que algumas bactérias testadas somente induziram uma ativação das células B produtoras de IgA.

Wildt e colaboradores (2006) relataram que em seu estudo o probiótico gerou uma estimulação inespecífica da proliferação de células imunes, um aumento da IgA secretora, uma síntese de citocinas anti-inflamatórias e um controle de ativação em células dendríticas. O início da estimulação de células T CD41 na vigência de perda delas pelo HIV, foi outro benefício proporcionado pelo probiótico (MAZMANIAN & KASPER, 2006).

Portanto, o presente estudo objetivou investigar o efeito de probióticos na condição inflamatória em indivíduos infectados pelo HIV em

tratamento regular de antirretrovirais a partir de uma revisão da literatura sistemática com metanálise.

MÉTODOS

O presente estudo propõe-se a uma revisão sistemática com metanálise sendo realizada a partir de ensaios clínicos randomizados de acordo com a população mencionada anteriormente, na qual a intervenção utilizada fosse qualquer tipo de probiótico, em qualquer dosagem e duração de utilização comparada a outro grupo sem probiótico e os desfechos fossem também relacionados a quaisquer marcadores inflamatórios.

Foram incluídos estudos com pacientes adultos, de ambos os sexos, portadores do vírus HIV em terapia antirretroviral regular. A busca foi realizada nas Bases eletrônicas – Pubmed, Cinhal, Cochrane, Embase, Lilacs utilizando os termos: interleucinas (Interleukins), inflamação (inflammation), probiótico (probiotic), antígenos HIV (HIV Antigens) ou anticorpos anti-HIV (HIV Antibodies) ou sorodiagnóstico de AIDS (AIDS Serodiagnosis). Foram utilizados filtros metodológicos para ensaios clínicos e revisões sistemáticas e o período estabelecido para busca de referências foi de 1999 a 2019. Considerou-se que o desenho de estudo fosse um ensaio clínico. Também foram incluídos artigos obtidos em referências bibliográficas de artigos, congressos e busca manual.

As citações identificadas pelos pesquisadores foram selecionadas por dois avaliadores independentes. A avaliação da qualidade dos artigos foi feita utilizando a escala de Jadad et al. (1996), que compreende a randomização (1 ponto para randomizado mais 1 para randomização adequada), cegamento (1 ponto para cegamento mais 1 para cegamento adequado) e perdas (apenas 1 ponto). Portanto, a soma total de pontos é cinco e cinco é a melhor classificação. No entanto, tal classificação foi realizada apenas para procurar discutir os diferentes resultados de cada estudo e não para excluí-los.

A extração de parte dos dados foi realizada de forma independente por dois avaliadores (GRMS & ACAHC). Todas as dúvidas foram esclarecidas por ambos posteriormente. Na presença de heterogeneidade, foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios de Dersimonian & Laird (1986).

Para analisar a magnitude do efeito da intervenção nos desfechos contínuos foram utilizadas diferenças de médias ponderadas pelo inverso da variância do estudo (DEEKS, ALTMAN, BRADBURN, 2001), e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. As variáveis de desfecho foram os valores pós-intervenção nos grupos comparados de cada grupo.

A presença de heterogeneidade foi avaliada segundo os métodos sugeridos por Deeks, Altman & Bradburn (2001). Inicialmente foi realizada uma

análise exploratória gráfica, na inspeção visual dos gráficos (forest-plot). Posteriormente, o teste de Qui-quadrado de homogeneidade (χ^2) foi calculado.

Em função das limitações do teste χ^2 , a heterogeneidade também foi investigada através da estatística I^2 proposta por Higgins & Thompson (2002). Valores inferiores a 30% representariam heterogeneidade leve, valores intermediários de 30% a 50%, moderada e, superiores a 50%, um grau elevado de heterogeneidade.

As análises estatísticas foram realizadas através do software Stata 10.0 (STATACORP, 2002).

RESULTADOS

Realizada a busca bibliográfica nas bases de dados listadas anteriormente a partir dos descritores (DECs) “interleucinas”, “inflamação”, “probiótico”, “antígenos HIV” ou “anticorpos anti-HIV” ou “sorodiagnóstico de AIDS” foram encontrados 74 estudos no total. Ao se aplicar os critérios de elegibilidade anteriormente definidos e a leitura dos trabalhos foram totalizados cinco para extração dos dados.

Na base de dados Lilacs encontrou-se 5 estudos e foram escolhidos dois para extração. No PUBMED, 30 foram encontrados e 5 foram selecionados ao final; em Cochrane inicialmente encontrou-se 39 trabalhos e foram considerados para análise 4; em EMBASE e CINAHL não foram encontrados trabalhos relevantes que atendessem aos critérios delimitados. Ressalta-se que alguns mesmos estudos foram encontrados em várias bases de dados, por isso ao

totalizar foram 5 trabalhos distintos escolhidos, conforme indicado na Figura 1 a seguir.

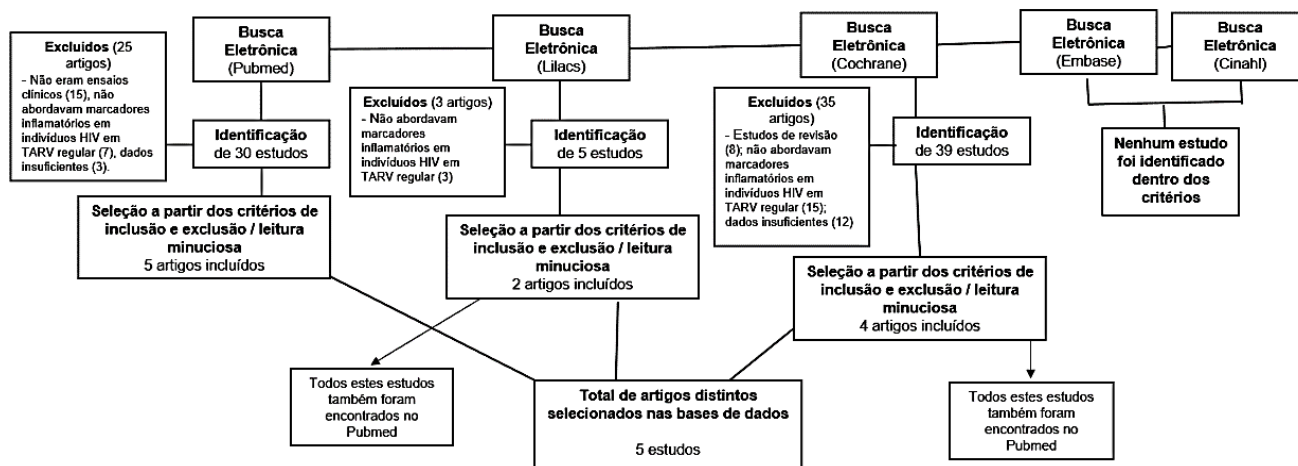


Figura 1 - Representação sistemática do método de busca e resultados obtidos

No total de artigos selecionados 100% (5 artigos) foram publicados em periódicos estrangeiros. Os países de origem estavam distribuídos assim: Espanha 60% (3); Estados Unidos 20% (1); Suécia e Noruega 20% (1). Estes contabilizaram um estudo que foi realizado em ambos os centros de pesquisas destes países.

O quadro de síntese de dados (quadro 1) a seguir explicita um resumo das principais características e achados dos trabalhos selecionados com dados disponíveis e relevantes após a extração de dados de todos os estudos apontados anteriormente.

Quadro 1. Síntese de dados extraídos dos artigos que fizeram parte do estudo

Autor Ano	Escala de Jadad	N de cada grupo (interven- ção/ controle)	Tipo de probiótico / Duração de tratamento	Desfechos analisados	Principais resultados com p valor	Diferença estatisticamente significativa entre marcadores inflamatórios
VILLAR- GARCÍA, J et al. 2015	5	22 / 22	<i>S. boulardii</i> (6 bilhões UFC) 12 semanas	IL-6, PCR- us, fibrinogênio TNF-alfa, microglobu- lina	<ul style="list-style-type: none"> • IL-6. Intervenção: T0 2,7 (1,5 a 3,3) p = 0,12 / T12 -0,15 (-0,8 a 0,5) p = 0,32. Controle: T0 1,4 (0,7 a 3,4) p = 0,12 / T12 0,15 (-0,8 a 1,0). • PCR-us. Intervenção: T0 0,24 (0,07 a 0,48) p = 0,59 / T12 0,02 (-0,17 a 0,17) p = 0,30. Controle: T0 0,14 (0,07 a 0,34) p = 0,59 / T12 0,03 (0 a 0,17) p = 0,30. • Fibrinogênio. Intervenção: T0 265 (225,5 a 346,5) p = 0,91 / T12 7 (-45,5 a 31,5) p = 0,24 / Controle: T0 273,5 (236 a 317) p = 0,91 / T12 -7 (-43 a 9) p = 0,24. • TNF-alfa. Intervenção: T0 11,9 (8,7 a 13,2) p = 0,68 / T12 1,5 (-1 a 2,5) p = 0,79. Controle: T0 10,6 (8 a 16) p = 0,68 / T12 -0,95 (-0,2 a 2,4) p = 0,79. • Microglobulina beta2. Intervenção T0 2,11 (1,87 a 2,45) p = 0,02 / T12 0,02 (-0,1 a 0,17) p = 0,1 / Controle T0 1,77 (1,51 a 2,13) p = 0,02 / T12 0,19 (-0,04 a 0,25). 	SIM (Microglobulina Beta2 em T24 p = 0,01; IL-6 T12 p = 0,00)

SERRANO-VILLAR, S et al. 2019	5	32 / 27	PMT25341 (mistura de prebioticos, probioticos* , oligoelementos, DHA, EPA, GLA e aminoácidos) *S. <i>boulardii</i> 48 semanas	IL-6, PCR-us, TNF-alfa, IL-7, IL-10, IL-17	<ul style="list-style-type: none"> • IL-6. Intervenção: T48 1 (0,5 a 1,1) Controle T48 1 (0,25 a 1,41) p = 0,716 • PCR-us. Intervenção: T48 0,75 (0,37 a 1,29) Controle: T48 0,72 (0,25 a 1,50) p = 0,597 • TNF-alfa. Intervenção: T48 0,97 (0,75 a 4,27) Controle: T48 1 (0,92 a 4,18) p = 0,577 • IL-7. Intervenção: T48 0,45 (0,20 a 1,11) Controle T48 0,98 (0,30 a 2,03) p = 0,172 • IL-10. Intervenção: T48 0,59 (0,31 a 1,11) Controle T48 0,44 (0,26 a 0,65) p = 0,338 • IL-17. Intervenção: T48 0,83 (0,06 a 1,09) Controle T48 1,12 (0,83 a 1,79) p = 0,112 	NÃO
OTTO, O. Y. et al. 2014	5	10 / 7	<i>Bacillus coagulans</i> (GanedinB C30) 90 dias	PCR, IL-1beta, IL-6, IL-8, TNF-alfa	<ul style="list-style-type: none"> • PCR: Intervenção T0 0,49 (+- 0,60) / T90 0,22 (+- 0,18). Controle T0 0,36 (+- 0,36) T90 0,67 (+- 1,04). • IL-1 beta. Intervenção T0 0,6 (+- 0,00) T90 0,6 (+- 0,00) / Controle T0 0,61 (+- 0,04) T90 0,6 (+- 0,00) • IL-6. Intervenção T0 10,2 (+- 9,5) T90 7,5 (+- 1,0) / Controle: T0 7,37 (+- 0,72) T90 7,10 (+- 0,00). • IL-8. Intervenção T0 60 (+- 26) T90 89 (+- 99) / Controle: T0 82 (+- 51) T90 84 (+- 58) • TNF-alfa. Intervenção T0 19,5 (+- 4,9) T90 18,9 (+- 	SIM Dímero D com PCR (p = 0,00002), PCR com sCD14 (p = 0,004) e sCD14 com dímero D (p = 0,008).

					5,2) / Controle T0 20,6 (+- 5,1) T90 20 (+- 3,1).	
VILLAR-GARCIA, J et al. 2017	5	22 / 22	<i>S. boulardii</i> (6 bilhões UFC) 12 semanas	IL-6, PCR-us, fibrinogênio TNF-alfa, microglobulina	<ul style="list-style-type: none"> • PCR-us. Intervenção T12 0,22 (0,07 a 0,35) Controle T12 0,16 (0,07 a 0,4) p = 0,874 • IL-6. Intervenção T12 1,85 (0,7 a 2,85) Controle T12 2,7 (1,02 a 40,15) p = 0,466 • Fibrinogênio. Intervenção T12 257,5 (219 a 279) Controle T12 293,5 (259,5 a 324) p = 0,062 • TNF-alfa. Intervenção T12 10,9 (8,7 a 12,3) Controle T12 12,7 (7,8 a 16,9) p = 0,19. • Microglobulina-beta2. Intervenção T12 1,7 (1,54 a 2,06) / Controle T12 2,12 (1,93 a 2,86) p = 0,002. 	NÃO
STIKSRUD B et al. 2015	5	11 / 6 / 7	Leite fermentado (250mL) com <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. animalis</i> , <i>L. acidophilus</i> 8 semanas	PCR e IL-6	<ul style="list-style-type: none"> • PCR. Intervenção T0 1,90 (0,9 a 4,15) T8 0,75 (0,6 a 4,15) p = 0,05. • IL-6. Intervenção T0 1,29 (0,89 a 2,63) T8 1,06 (0,93 a 1,39) p = 0,06. • Dimero-D. Intervenção T0 320 (240 a 475) T8 214 (142 a 393) p = 0,03. 	SIM (Dímero-d p=0,03)

Dois ensaios avaliaram PCR, conforme pode ser observado no gráfico 1. Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos aleatórios, em virtude da elevada heterogeneidade observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (73,1%). Os valores da medida sumária mostram uma redução não estatisticamente significativa de 10,12 (IC -17,16 a 37,41) na PCR do grupo tratado com probióticos.

Somente dois dos cinco estudos foram incluídos nos cálculos em virtude da apresentação dos resultados dos demais como intervalo interquartil, o que inviabiliza os cálculos de metanálise para os mesmos.

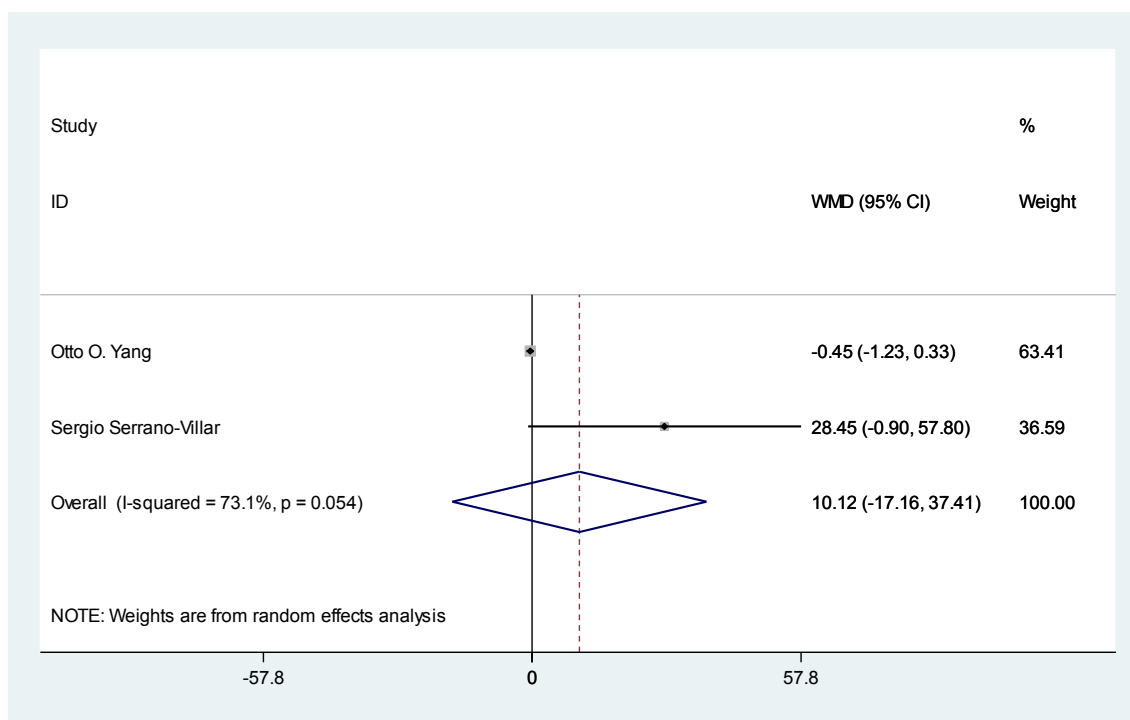


Gráfico 1. Análise de PCR em indivíduos HIV soropositivos tratados com probióticos

DISCUSSÃO

O estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo realizado com 44 pacientes adultos soropositivos em TARV regular de Villar-

Garcia et al. (2015) conduzido na Espanha constatou durante 12 semanas de intervenção com probiótico *Saccharomyces boulardii* (2 capsulas 3 vezes por dia de 6×10^7 UFC) uma diferença significativa quanto aos valores de IL-6 (20,60 vs +0,78 pg / mL) entre os grupos e uma redução em parâmetros de translocação microbiana LBP (20,30 vs +0,70 pg / mL). A IL-10 não mostrou impacto significativo com a suplementação de probiótico. Houve uma tendência decrescente do PCR-us no grupo que recebeu probiótico, todavia sem relevância estatística ($p = 0,07$). Além disso, após três meses da retirada do tratamento também foi observada tal diferença. Os níveis de b2-microglobulina também mostraram uma diminuição significativa na semana 24 ($p = 0,01$) na análise qualitativa entre grupos. Logo, os autores concluíram que o tratamento com *S. boulardii* pode diminuir o risco microbiano de translocação (LBP) e inflamação (IL-6) em pacientes infectados pelo vírus HIV-1 com supressão virológica a longo prazo. Relatou-se que houve boa tolerância da suplementação pelos participantes.

Tal pesquisa anterior destaca que o estudo do microbioma abrirá novas portas para conceitos relacionados à patogênese do HIV. É evidenciado na literatura atualmente que o perfil específico da microbiota intestinal pode ser benéfica para o controle microbiano evitando uma translocação, e portanto, contribuindo para uma melhora da imunidade nos pacientes infectados pelo HIV (BLASER et al., 2013).

Estudos utilizando vários modelos de doenças diarreicas com predominância de componente inflamatório mostrou que os mecanismos subjacentes ao efeito anti-inflamatório de *S. boulardii* envolveram a modificação das vias de sinalização de células no hospedeiro intestinal que participam da patogênese da inflamação (POTHOULAKIS, 2009). Assim, sugere-se que o *S. boulardii* desempenha um potencial papel anti-inflamatório no hospedeiro devido à sua capacidade de modular o fenótipo, função e migração das células dendríticas, inibindo as respostas destas células a antígenos bacterianos, como LPS (THOMAS et al., 2009).

O ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego de Serrano-Villar et al. (2019) conduzido na Espanha

acompanhou 59 participantes HIV soropositivos em TARV. Foi testada uma mistura denominada PMT25341 composta de prebióticos, probiótico (*Saccharomyces boulardii*), aminoácidos como glutamina e arginina, ácidos graxos com ação anti-inflamatória, vitamina D e AM3, um glicopeptídeo imunomodulador produzido por *Ricinus communis*. Os participantes foram seguidos durante 48 semanas e relatou-se uma boa tolerância ao PMT25341. Foram observadas reduções significativas nas análises agrupadas em marcadores plasmáticos como IL-6, sCD163, sCD14 e IP-10 (todos os valores de $p < 0,0001$) na população geral, todavia os pesquisadores não atribuem efeitos consistentes relacionados à intervenção nutricional. Portanto, no referido estudo arrematou-se que a suplementação com PMT25341, um produto nutricional projetado especificamente para atingir os diferentes defeitos gastrointestinais associados à imunopatogênese do HIV, não contribuiu para a reconstituição imunológica.

Serrano-Villar et al. (2019) discutem que as consequências imunológicas a longo prazo de um CD4 + baixo podem minimizar o sucesso de intervenções que modulem a inflamação ou que os efeitos da TARV na restauração imune são tão grandes que ofuscam quaisquer efeitos menores que possam ser observados com a imunonutrição. No entanto, a natureza diferente das intervenções avaliadas em indivíduos infectados pelo HIV (por exemplo, diferentes prebióticos, diferentes cepas probióticas) e as diferenças nas populações do estudo também podem explicar os resultados divergentes.

Otto et al. (2014) avaliou a utilização oral de um probiótico GanedinBC® (*Bacillus coagulans* – 2 bilhões UFC em uma capsula) na ativação imune residual em pacientes HIV+ tratados cronicamente. O estudo foi realizado nos Estados Unidos, randomizado, duplo cego, placebo controlado, teve duração de três meses e abarcou 17 participantes os quais tiveram uma boa tolerância ao probiótico. Apesar de ter havido pouca alteração na contagem de células T CD4 + no grupo placebo e no que sofreu a intervenção, esta singela diferença demonstrou um aumento significativo na porcentagem de células T CD4 + no sangue do intervenção em comparação com o placebo (+ 2,8% versus - 1,8%, $p = 0,018$). Alguns biomarcadores mostraram correlações significativas entre si,

particularmente o dímero D com PCR e sCD14 com fator de necrose tumoral (TNF) - α . Com esses dados, os autores salientam uma segurança e possíveis benefícios desse probiótico para inflamação residual na infecção pelo HIV-1 em indivíduos tratados, embora sejam necessários mais estudos para determinar as vias imunológicas envolvidas.

Neste estudo de Otto et al. (2014) não foram verificadas alterações estatisticamente significativas no dímero D, proteína C reativa (PCR) ou proteína de ligação a ácidos graxos do tipo intestinal (IFABP) para o grupo placebo ou probiótico. As comparações entre os grupos de alterações nesses marcadores atingiram significância estatística apenas para sCD163 ($p = 0,094$). Além disso, comparações de alterações nesses marcadores com alterações na porcentagem de células T CD4 + não mostraram correlações significativas. Na avaliação entre biomarcadores inflamatórios, constatou-se significância, especialmente o dímero D foi fortemente correlacionado com PCR ($r = 0,51$, $p = 0,002$) e TNF- α foi fortemente correlacionada com sCD163 ($r = 0,51$, $p = 0,002$). No entanto, a comparação de alterações nos biomarcadores entre o início e o final do estudo mostrou forte similitude para o dímero D com PCR ($p = 0,00002$), PCR com sCD14 ($p = 0,004$) e sCD14 com dímero D ($p = 0,008$). Esses achados indicam que alguns desses marcadores refletem os mesmos processos inflamatórios (OTTO et al., 2014).

Otto et al. (2014) discorrem que o trato gastrointestinal (TGI) é o principal reservatório de células T CD4+ e está envolvido centralmente na patogênese do HIV-1. Independentemente da via de infecção, este compartimento é o primeiro local importante de replicação viral em infecções agudas, sustentando a perda maciça de células T CD4 +. Acredita-se que o TGI seja um dos principais contribuintes para a ativação imune crônica inadequada que leva à imunodeficiência progressiva. Essa ativação não normaliza completamente com o TARV e contribui para o aumento da morbidade, por isso a importância de alternativas terapêuticas como os probióticos que modificam a microbiota intestinal caracterizando seu importante papel imunomodulador no TGI.

Villar-Garcia et al. (2017) em seu outro estudo destacam que o desequilíbrio na microbiota intestinal tem sido associado ao aumento da translocação microbiana, levando a uma inflamação crônica em pacientes com HIV, mesmo sob TARV eficaz. De acordo com isso, vários grupos microbianos residentes no intestino estão correlacionados com marcadores de translocação bacteriana no plasma (CD14 e LBP solúvel) e citocina pró-inflamatória IL-6 (ELLIS et al., 2011; MUTLU et al., 2014). Além disso, a translocação microbiana está associada à reconstituição insuficiente de células T CD4+ contribuindo de forma negativa quanto à patogênese da resposta imunológica.

Neste trabalho mais recente, os pesquisadores utilizaram o sequenciamento de 16S rDNA para analisar as alterações na composição do microbioma intestinal após o tratamento com *Saccharomyces boulardii* e como essas alterações são correlacionadas com translocação microbiana e inflamação em pacientes com HIV (VILLAR-GARCIA et al., 2017).

Foi verificado que comparado ao grupo placebo, os indivíduos tratados com probiótico, demonstraram concentrações mais baixas de algumas espécies intestinais, como as da família *Clostridiaceae*, que foram correlacionadas com níveis sistêmicos de translocação bacteriana e marcadores de inflamação. Em um sub-estudo desses pacientes, observaram-se parâmetros significativamente mais altos de translocação microbiana (LBP, CD14 solúvel) e inflamação sistêmica em não respondedores imunológicos do que em respondedores imunológicos, que foram correlacionados com uma abundância relativa de grupos bacterianos (gênero *Lachnospiraceae* e *Proteobacteria*) na microbiota intestinal. Portanto, os autores propuseram uma nova estratégia terapêutica utilizando a levedura probiótica *S. boulardii* para modificar a composição do microbioma intestinal. A identificação de espécies pró-inflamatórias no microbioma intestinal poderá também ser um novo marcador útil de fraca resposta imune e um novo alvo terapêutico (VILLAR-GARCIA et al., 2017).

Estudos têm relatado uma maior proporção de *Catenibacterium* em pacientes com HIV do que em indivíduos saudáveis (LOZUPONE et al., 2014; MUTLU et al., 2014). *Catenibacterium* é um gênero gram-positivo, sem formação

de esporos e anaeróbico, da família de *Erysipelotrichidae*. No estudo de Villar-Garcia et al. (2017), a concentração de *Catenibacterium*, que também tem sido associado a outras doenças crônicas, diminuiu após o tratamento com probióticos. Logo, observa-se uma relação entre a translocação bacteriana e parâmetros de inflamação. Esses dados são consistentes com estudos anteriores que demonstram, em ambos pacientes com HIV tratados e não tratados, uma correlação direta entre parâmetros sistêmicos da translocação bacteriana, ativação imune crônica e progressão da doença (ANCUTA et al., 2008; TROSEID et al., 2010; MARCHETTI et al., 2011; SANDLER et al., 2011; BLODGET et al., 2012; KELESIDIS et al., 2012; MARKSA et al., 2013; DILLON et al., 2014; VAZQUEZ-CASTELLANOS et al., 2015).

A pesquisa de Stiksrud et al. (2015), avaliou o impacto da intervenção probiótica na translocação microbiana e inflamação em pacientes em terapia antirretroviral com supressão viral e contagem subnormal de CD4. Foi um estudo multicêntrico randomizado duplo cego realizado na Noruega e Suécia totalizando 24 pacientes que completaram o estudo. Foram 3 grupos desmembrados na pesquisa, um intervenção o qual recebeu probiótico, controle e placebo. Os probióticos foram auto administrados e consistiam em 250 mL/dia de leite desnatado fermentado suplementado com *Lactobacillus rhamnosus* GG (10^8 ufc / mL), *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis B-12 (10^8 UFC / mL) e *Lactobacillus acidophilus* La-5 (10^7 UFC / mL). O leite desnatado fermentado tratado termicamente sem probióticos adicionados serviu como placebo. O motivo da inclusão de um grupo controle além do grupo placebo foi o potencial de produtos microbianos terem efeitos biológicos, apesar do tratamento térmico. Os participantes foram acompanhados por oito semanas e tiveram boa tolerância quanto o objeto de estudo.

Os pacientes que receberam os probióticos tiveram uma redução significativa nos níveis de dímero D (variação mediana de 33%, $p = 0,03$) e houve uma tendência a níveis reduzidos de proteína C reativa (PCR) ($p = 0,05$) e interleucina IL-6 ($p = 0,06$). As alterações na PCR e IL-6 foram altamente correlacionadas ($r = 0,95$, $p = 0,01$), enquanto as alterações no dímero D não se correlacionaram com alterações na PCR ou IL-6. Aumento nas bifidobactérias (p

= 0,04) e Lactobacilos ($p = 0,06$) foram observados no grupo probiótico, enquanto a abundância relativa de Bacteroides diminuiu ($p < 0,01$). Não foram observadas mudanças significativas nos marcadores de translocação microbiana ou ativação de células T. Contudo, a expansão de Bifidobacterias correlacionou-se negativamente com diferenças no LPS ($r = 20,77$, $p = 0,01$), enquanto a redução em Bacteroides correlacionou-se positivamente com as mudanças no LPS durante o período do estudo ($r = 0,72$, $p = 0,02$). Sendo assim, os autores concluíram que a intervenção probiótica pareceu reduzir marcadores de inflamação sem alterações evidentes nas condições de translocação microbiana. Salientam ainda que se fazem necessários estudos adicionais com coortes maiores com acompanhamento a longo prazo (STIKSRUD et al., 2015).

Em vista dos resultados encontrados pelos estudos analisados são promissores os benefícios do uso de probióticos no tratamento de indivíduos HIV soropositivos em uso regular do TARV, como complementar a ele. Todavia, alguns estudos ainda apresentaram conclusões controversas e dados escassos sobre tempo de uso de TARV e especificações sobre esta terapêutica; carga viram dos participantes; tempo de uso e tipo de cepas distintas. Por isso, salienta-se que sejam necessários novos estudos minuciosos, sobretudo, ensaios clínicos que abordem marcadores inflamatórios com destaque para IL-6, TNF-alfa e PCR; utilizem *S. boulardii* que sobressaiu na maioria dos estudos; um maior número de participantes e um tempo de intervenção mínima de 8 semanas.

CONCLUSÃO

A partir dos cinco ensaios incluídos nesta revisão foi possível evidenciar que a investigação de outros estudos avaliando variáveis inflamatórias com destaque para IL-6 e PCR devam ser conduzidos. Algumas diferenças ainda não estatisticamente significativas foram verificadas em três estudos quanto ao PCR e um demonstrou diferença relevante em relação à IL-6 considerando associações entre as próprias variáveis também. Ao realizar a

metanálise, os dados foram inconclusivos diante da variabilidade dos valores encontrados.

Portanto, pelos escassos estudos e pela heterogeneidade dos mesmos quanto às limitações quanto às cepas utilizadas, tempo de acompanhamento e utilização dos probióticos, novos estudos são essenciais para elucidar os fatores que contribuem para o tratamento e desfechos de indivíduos HIV soropositivos/Aids.

REFERÊNCIAS

ANCUTA, P. et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. **PLoS One**. v. 3, p. 2516, 2008.

AUDISIO, M.C.; OLIVER, G.; APELLA, M.C. Protective effect of *Enterococcus faecium* J96, a potential probiotic strain, on chicks infected with *Salmonella pullorum*. **Journal of Food Protection**, Des Moines, v.63, n.10, p.1333-1337, 2000.

BALAGOPAL, A. et al. Kupffer cells are depleted with HIV immunodeficiency and partially recovered with antiretroviral immune reconstitution. **AIDS**. v. 23, p. 2397–2404, 2009.

BHASWATI, S.; MUNI, R. Systemic immune activation in HIV and potential therapeutic options. **Immunopharmacol Immunotoxicol**. v. 36, n. 2, p. 89–95, 2014.

BLASER, M. et al. The microbiome explored: recent insights and future challenges. **Nat Rev Microbiol**. v. 11, p. 1–5, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. UNAIDS [online] Disponível: <https://unaid.org.br/estatisticas.html> [capturado em 24 de fevereiro de 2020].

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/aids 2018 (UNAIDS). Brasília, 2018.

BRENCHLEY, J. M.; DOUEK, D. C. Microbial translocation across the GI tract. **Ann Rev Immunol**. v. 30, p. 149–173, 2012.

BRENCHLEY, J. M. et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. **J Exp Med**. v. 200, p. 749–759, 2004.

BRENCHLEY, J. M. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. **Nat Med**. v. 12, p. 1365–1371, 2006.

BLODGET, E. et al. Relationship between Microbial Translocation and Endothelial Function in HIV Infected Patients. **PLoS One**. v. 7, n. 8, p. 42624, 2012.

CAPEAU J. Premature aging and premature age-related comorbidities in HIV-infected patients: Facts and hypotheses. **Clin Infect Dis**. v. 53, p. 1127–1129, 2011.

CAPORASO, J. G. et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. **Nat. Methods**. v. 7, p. 335–336, 2010.

CAVANI, A.; PENNINO, D.; EYERICH, K. Th17 and Th22 in skin allergy. **Chem Immunol Allergy**. v. 96, p.39–44, 2012.

CHEGE, D. et al. Sigmoid Th17 populations, the HIV latent reservoir, and microbial translocation in men on long-term antiretroviral therapy. **AIDS**. v. 25, p.741–749, 2011.

CICCOCIOPPO, R. et al. Increased enterocyte apoptosis and Fas-Fas ligand system in celiac disease. **Am J Clin Pathol**. v. 115, p. 494–503, 2001.

CROSS, M. L. Microbes versus microbes: immune signals generated by probiotic lactobacilli and their role in protection against microbial pathogens. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**. Amsterdam, v.34, n.4, p. 245-253, 2002.

D'ANGELO, C.; REALE, M.; COSTANTINI, E. Microbiota and Probiotics in Health and HIV Infection. **Nutrients**. v. 9, p. 615, 2017.

DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G.; BRADBURN, M. J. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. London: **Books B**, Editora Systematics Reviews in Health Care, p. 285-312, 2001.

DEEKS, S. G. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. **Top HIV Med**. v. 17, p. 118–123, 2009.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Controlled Clinical Trials**. v. 7, p. 177-188, 1986.

DE VRESE, M. et al. Probiotics-compensation for lactase insufficiency. **American Journal of Clinical Nutrition**. Bethesda, v. 73, n. 2, p. 421S-429S, 2001.

DILLON S. M. et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. **Mucosal Immunol**. v. 7, n. 4, p. 983±94, 2014.

DI SABATINO, A. et al. Intraepithelial and lamina propria lymphocytes show distinct patterns of apoptosis whereas both populations are active in Fas based cytotoxicity in coeliac disease. **Gut**. v. 49, p. 380–386, 2001.

ELLIS, C. L. et al. Molecular Characterization of Stool Microbiota in HIV-Infected Subjects by Panbacterial and Order-Level 16S Ribosomal DNA (rDNA)

Quantification and Correlations with Immune Activation. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 57, n. 5, p. 363±370, 2011.

ESTES, J. D. et al. Damaged intestinal epithelial integrity linked to microbial translocation in pathogenic simian immunodeficiency virus infections. **PLoS Pathog.** v. 6, p. 1001052, 2010.

GANJI-ARJENAKI, M.; RAFIEIAN-KOPAEI, M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta-analysis and systematic review. **J Cell Physiol.** 2017.

HASHIMOTO S. et al. Cytotoxic factor production by Kupfer cells elicited with *Lactobacillus casei* and *Corynebacterium parvum*. **Cancer Immunology Immunotherapy.** New York, v. 20, n.2, p.117-121, 1985.

HAVENAAR, R.; HUIS IN'T VELD, M. J. H. Probiotics: a general view. In: WOOD, B.J.B. **Lactic acid bacteria in health and disease 1.** Amsterdam: Elsevier Applied Science, p.151- 170, 1992.

HIGGINS, J. P.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Stat Med.** v. 21, p. 1539-58, 2002.

HORI, T. et al. Effect of intranasal administration of *Lactobacillus casei Shirota* on Influenza virus infection of upper respiratory tract in mice. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.** New York, v.8, n.3, p.593-597, 2001.

HORI, T. et al. Augmentation of cellular immunity and reduction of Influenza virus titer in aged mice fed *Lactobacillus casei strain Shirota*. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.** New York, v.9, n.1, p.105-108, 2002.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**. v. 17, p. 1-12, 1996.

JIN, L. Z.; MARQUARDT, R. R.; BAIDOO, S. K. Inhibition of enterotoxigenic *Escherichia coli* K88, K99 and 987P by the *Lactobacillus* isolates from porcine intestine. **Journal of the Science of Food and Agriculture**. Sussex, v.80, n.5, p.619-624, 2000.

KANG, H.J.; IM, S.H. Probiotics as an immune modulator. **J. Nutr. Sci. Vitaminol**. v.61, p.103–105, 2015.

KATO, I.; YOKOKURA, T.; MUTAI, M. Macrophage activation by *Lactobacillus casei* in mice. **Microbiology and Immunology**. Tokyo, v.27, n.7, p.611-618, 1983.

KATO, I.; YOKOKURA, T.; MUTAI, M. Correlation between increase in Ia-bearing macrophages and induction of T cell dependent antitumor activity by *Lactobacillus casei* in mice. **Cancer Immunology Immunotherapy**. New York, v.26, n.3, p.215-221, 1988.

KATO, I.; ENDO, K.; YOKOKURA, T. Effects of oral administration of *Lactobacillus casei* on antitumor responses induced by tumor resection in mice. **International Journal of Immunopharmacology**. Oxford, v.16, n.1, p.29-36, 1994.

KLASE, Z. et al. Dysbiotic bacteria translocate in progressive SIV infection. **Mucosal Immunol**. v.8, p.1009–1020, 2015.

KLATT, N. R. et al. Probiotic/prebiotic supplementation of antiretrovirals improves gastrointestinal immunity in SIV-infected macaques. **J Clin Invest**. v. 123, p. 903–907, 2013.

KELESIDIS, T. et al. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. **J Infect Dis.** v.206, n.10, p. 1558±1567, 2012.

KIM, C. J. et al. Mucosal Th17 cell function is altered during HIV infection and is an independent predictor of systemic immune activation. **J Immunol.** v.191, p. 2164–2173, 2013.

KIM, C. J. et al. A role for mucosal IL-22 production and Th22 cells in HIV-associated mucosal immunopathogenesis. **Mucosal Immunol.** v. 5, p. 670–680, 2012.

KIM, C. J. Can Probiotics Reduce Inflammation and Enhance Gut Immune Health in People Living with HIV: Study Designs for the Probiotic Visbiome for Inflammation and Translocation (PROOV IT) Pilot Trials. **HIV Clinical Trials.** p. 10:49, 2016.

KISAND, K. et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. **J Exp Med.** v. 207, p. 299–308, 2010.

KOZASA, M. Toyocerin (*Bacillus toyoi*) as growth promotor for animal feeding. **Microbiology Aliments Nutrition.** n.4, p.121-135, 1986.

LIU, J. Z.; PEZESHKI, M.; RAFFATELLU, M. Th17 cytokines and hostpathogen interactions at the mucosa: dichotomies of help and harm. **Cytokine.** v. 48, p. 156–160, 2009.

LONGO, D. L. et al. **Manual de Medicina Harrison.** 18 ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.

LOURENS-HATTINGH, A.; VILJOEN, B. C. Growth and survival of a probiotic yeast in dairy products. **Food Research International**. Amsterdam, v.34, n.9, p.791-796, 2001.

LOZUPONE, C. A. et al. HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences, and effects of antiretroviral therapy. **Gut Microbes**. v. 5, n. 4, p. 562±570, 2014.

MAASSEN, C. B. M. et al. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered *Lactobacillus* strains. **Vaccine**. Oxford, v.18, n.23, p.2613-2623, 2000.

MARCHETTI, G. et al. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naive patients with high CD4+ cell count. **AIDS**, v. 25, n.11, p. 1385±94, 2011.

MARESCA, M. et al. The virotoxin model of HIV-1 enteropathy: involvement of GPR15/Bob and galactosylceramide in the cytopathic effects induced by HIV-1 gp120 in the HT-29-D4 intestinal cell line. **J Biomed Sci**. v. 10, p. 156–166, 2003.

MARKSA, M. A. et al. Markers of microbial translocation and risk of AIDS-related lymphoma. **AIDS**. v. 27, n. 3, p. 469±474, 2013.

MATSUZAKI, T.; YOKOKURA, T. Inhibition of tumor metastasis of Lewis lung carcinoma in C57BL/6 mice by intrapleural administration of *Lactobacillus casei*. **Cancer Immunology Immunotherapy**. New York, v.25, n.2, p.100-104, 1987.

MATSUZAKI, T.; SHIMIZU, Y.; YOKOKURA, T. Augmentation of antimetastatic effect on Lewis lung carcinoma (3LL) in C57BL/6 mice by priming with *Lactobacillus casei*. **Medical Microbiology and Immunology**. New York, v.179, n.3, p.161-168, 1990.

MAZMANIAN, S. K.; KASPER, D. L. The love-hate relationship between bacterial polysaccharides and the host immune system. **Nature Reviews Immunology**. v. 6, n. 11, p. 849- 858, 2006.

MUTLU, E. A. et al. A compositional look at the human gastrointestinal microbiome and immune activation parameters in HIV infected subjects, **PLoS Pathogens**. v. 10, n. 2, p. 1003829, 2014.

NAIDU, A. S.; BIDLACK, W. R.; CLEMENS, R. A. Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. Boca Raton, v.38, n.1, p.13-126, 1999.

NAZLI, A. et al. Exposure to HIV- 1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. **PLoS Pathog**. v. 6, p. 1000852, 2010.

NEUMAN, E. et al. *Lactobacillus acidophilus* UFV-H2B20 induces type 1 responses by cells of gnotobiotic mice. In The prospects of probiotics and therapy of diseases of young. Department of Gnotobiology and Diseases of Young Research Institute of Veterinary Medicine. Slovak Republic: Kosice, 2000.

OGAWA, M. et al. Inhibition of in vitro growth of Shiga toxinproducing *Escherichia coli* O157:H7 by probiotic Lactobacillus strains due to production of lactic acid. **International Journal of Food Microbiology**. Amsterdam, v.68, n.1-2, p.135-140, 2001.

O'TOOLE, P.W.; COONEY, J.C. Probiotic bacteria influence the composition and function of the intestinal microbiota. **Interdiscip. Perspect. Infect. Dis**. 2008.

OTTO O. Y. et al. Immunomodulation of Antiretroviral Drug-Suppressed Chronic HIV-1 Infection in an Oral Probiotic Double-Blind Placebo-Controlled Trial. **Aids Research And Human Retroviruses**. v. 30, p. 10, 2014.

PARKER, R. B. Probiotics, the other half of the antibiotics story. **Anim. Nutr. Health**. v. 29, p. 4–8, 1974.

PERDIGÓN, G.; ALVAREZ, S.; HOLGADO, A. P. R. Immunoadjuvant activity of oral *Lactobacillus casei*-influence of dose on the secretory immune-response and protective capacity in intestinal infections. **Journal of Dairy Research**. New York, v.58, n.4, p.485-496, 1991.

PERDIGÓN, G; ALVAREZ, S. Probiotics and the immune state. In: FULLER, R. **Probiotics: the scientific basis**. London: Chapman e Hall, p.145-180, 1992.

PERDIGÓN, G et al. Immune system stimulation by probiotics. **Journal of Dairy Science**, Savoy, v.78, n.7, p.1597-1606, 1995.

PERDIGÓN, G.; HOLGADO, A. P. R. Mechanisms involved in the immunostimulation by lactic acid bacteria. In: FULLER, R.; PERDIGÓN, G. **Probiotics 3: Immunodulation by the Gut Microflora and Probiotics**. Dordrecht: Kluwer Academic, p.213-233, 2000.

POTHOULAKIS, C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. **Aliment Pharmacol Ther**. v. 30, p. 826–833, 2009.

RAJASURIAR, R. Persistent immune activation in chronic HIV infection. **AIDS**. v. 27, p. 1199–1208, 2013.

RODRIGUES, A. C. P. et al. *Saccharomyces boulardii* induces the production of type 1 and type 2 cytokines in gnotobiotic mice. In *The prospects of probiotics and therapy of diseases of young*. Department of Gnotobiology and Diseases of Young-Research Institute of Veterinary Medicine. Slovak Republic: Kosice, 2000.

RODRIGUEZ, J. M. Antimicrobial spectrum, structure, properties and mode of action of nisin, a bacteriocin produced by *Lactococcus lactis*. **Food Science and Technology International**. New York, v.2, n.2, p.61-68, 1996.

ROLFE, R. D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. **Journal of Nutrition**. Bethesda, v.130, n.2, p. 396S-402S, 2000.

SALMINEN, S. et al. Demonstration of safety of probiotics—A review. **Int. J. Food Microbiol.** v. 44, p. 93–106, 1998.

SANDERS, M.E. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut. **J. Clin. Gastroenterol.** v. 45, p. 115–119, 2011.

SANDLER, N. G. et al. Host response to translocated microbial products predicts outcomes of patients with HBV or HCV infection. **Gastroenterology**. v. 141, p. 1220–1230, 2011.

SANDLER, N. G. et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV Infection. **J Infect Dis.** v. 203, n. 6, p. 780±790, 2011.

SANKARAN, S. et al. Rapid onset of intestinal epithelial barrier dysfunction in primary human immunodeficiency virus infection is driven by an imbalance between immune response and mucosal repair and regeneration. **J Virol.** v. 82, p. 538–545, 2008.

SERRANO-VILLAR S. Effects of Immunonutrition in Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial (Promaltia Study). **Clin Infect Dis.** v. 68, n. 1, p. 120-130, jan, 2019.

STATA CORP. **Stata Statistical Software/SE**. Release 10.0 College Station (TX) ed. 2002.

STIKSRUD, B. et al. Reduced Levels of D-dimer and Changes in Gut Microbiota Composition After Probiotic Intervention in HIV-Infected Individuals on Stable ART. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 70, n. 4, p. 329, 2015.

THOMAS, S. et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits lipopolysaccharide-induced activation of human dendritic cells and T cell proliferation. **Clin Exp Immunol.** v. 156, p. 78–87, 2009.

TROSEID M. et al. Elevated plasma levels of lipopolysaccharide and high mobility group box-1 protein are associated with high viral load in HIV-1 infection: reduction by 2-year antiretroviral therapy. **AIDS.** v. 24, n.11, p. 1733±1737, 2010.

VAZQUEZ-CASTELLANOS, J. F. et al. Altered metabolism of gut microbiota contributes to chronic immune activation in HIV-infected individuals. **Mucosal Immunol.** v. 8, n. 4, p. 760±72, 2015.

VEAZEY, R. S. et al. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. **Science.** v. 280, p. 427–431, 1998.

VILLANI, F. et al. Antilisterial activity of thermophilin 347, a bacteriocin produced by *Streptococcus thermophilus*. **International Journal of Food Microbiology.** Amsterdam, v.25, n.2, p.179-190, 1995.

VILLAR-GARCIA, J. et al. Effect of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on microbial translocation and inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 68, n. 3, p. 256±63, 2015.

VILLAR-GARCIA, J. et al. Impact of probiotic *Saccharomyces boulardii* on the gut microbiome composition in HIV-treated patients: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **PLoS ONE.** v. 12, n. 4, p. 173802, 2017.

VITINI, E. et al. Gut mucosal immunostimulation by lactic acid bacteria. **Biocell.** Mendoza, v.24, n.3, p.223-232, 2000.

YAN, F.; POLK, D.B. Probiotics and immune health. **Curr. Opin. Gastroenterol.** v. 27, p. 496–501, 2011.

YOO, J. Y.; KIM, S. S. Probiotics and prebiotics: Present status and future perspectives on metabolic disorders. **Nutrients.** v. 8, n. 173, 2016.

WILDT, S. Probiotic treatment of collagenous colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*. **Inflammatory Bowel Disease.** v. 12, n. 5, p. 395-401, 2006.