



ARTIGO ORIGINAL

Efeitos da suplementação com probióticos em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana: revisão sistemática

Effects of supplementation with probiotics on patients with the human immunodeficiency virus: a systematic review

Valéria Silva de Lima^{1,*}, Alícia Freitas de Sousa¹, Alane Nogueira Bezerra¹

¹Centro Universitário Fametro. Fortaleza, Ceará, Brasil.

INFORMAÇÕES GERAIS

Recebido em 21 de novembro de 2019
Aceito em 14 de maio de 2020

Palavras-Chave

HIV
Microbioma gastrointestinal
Probióticos
Imunidade

Keywords

HIV
Gastrointestinal Microbiome
Probiotics
Immunity

RESUMO

Objetivo: É de conhecimento que certos micro-organismos melhoram a função da barreira intestinal, que por sua vez é atingida pela infecção pelo (HIV). Esta revisão teve como objetivo identificar os possíveis efeitos da suplementação com probióticos em pacientes acometidos pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). **Métodos:** Foram utilizadas as bases de dados do MEDLINE/PubMed e Lilacs publicados na língua inglesa, no período 2008 a 2018, com os descritores “probiotics” AND “HIV”. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados realizados em indivíduos adultos acometidos pelo HIV, que tenham feito uso de probióticos. Foram excluídos artigos não-originais e trabalhos em outro idioma que não a língua inglesa, além de estudos com animais ou in vitro e ainda estudos em gestantes, lactentes e pessoas com idade inferior a 18 anos. **Resultados:** Do total de 149 artigos encontrados, 10 obedeceram aos critérios de inclusão. As principais cepas utilizadas foram do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Os principais achados dos estudos estão relacionados à redução da translocação bacteriana e inflamação, aumento do número de células T CD4+ e redução do D-dímero, bem como melhora dos sintomas gastrointestinais. **Conclusões:** Existem evidências de que a suplementação com probióticos possa ser recomendada na prática clínica como adjuvante da terapia antiretroviral. Entretanto, em decorrência da complexidade do assunto e de os estudos nessa temática serem escassos e heterogêneos, faz-se necessários mais estudos a fim de determinar cepas, tempo de intervenção, dosagens, bem como a efetividade do uso de probióticos por pacientes com HIV.

ABSTRACT

Objective: It is known that certain microorganisms improve the function of the intestinal barrier, which in turn is affected by infection by the Human Immunodeficiency Virus (HIV). This review aimed to identify the possible effects of supplementation with probiotics on patients affected by HIV. **Methods:** MEDLINE/PubMed and Lilacs databases published in English, from 2008 to 2018, with the descriptors “probiotics” AND “HIV” were used. Randomized clinical trials carried out on adult individuals with HIV who used probiotics were included. Non-original articles and works in a language other than English, animal and in vitro studies, studies on pregnant women, infants and people under the age of 18 years were excluded. **Results:** Of the 149 articles found, 10 met the inclusion criteria. The main strains used were of the genus *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. The main findings of the studies were related to the reduction of bacterial translocation and inflammation, increase in the number of CD4 + T cells and reduction of D-dimer, as well as improvement of gastrointestinal symptoms. **Conclusions:** There is evidence that supplementation with probiotics can be recommended in clinical practice as an adjunct to antiretroviral therapy. Due to the complexity of the subject, the scarcity and heterogeneity of the studies, further works are needed in order to determine strains, intervention time, dosages, and the effectiveness of probiotics in HIV-infected patients.

* Correspondência:

Rua O, nº 88b, Bairro Novo Oriente.
CEP: 61919-460 | Maracanaú, Ceará, Brasil.
e-mail: valerialimma.nutri@gmail.com

Introdução

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) foi reportada pela primeira vez no ano de 1980 e, desde então, vem causando milhões de mortes. Desde o início da epidemia, em nível mundial, 74,9 milhões de pessoas contraíram o HIV e 32 milhões morreram por doenças relacionadas à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). No final de 2018, havia aproximadamente 37,9 milhões de pessoas vivendo com o HIV, tendo ainda 1,7 milhões de novas infecções registradas e 770 mil óbitos¹. Porém, em decorrência do avanço da medicina, o número de mortes por essa infecção vem diminuindo consideravelmente nos últimos anos. Segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV e AIDS (UNAIDS), entre ano 2010 e 2018, ocorreu uma diminuição de 16% nos casos de novas infecções em adultos, passando de 2,1 milhões a 1,7 milhões².

Indivíduos com HIV nos estágios iniciais da infecção têm uma representativa deterioração do Tecido Linfóide Associado ao Intestino (GALT), caracterizada pela perda maciça de células T CD4+ e dendríticas, prejudicando, assim, a barreira da mucosa gastrointestinal e aumentando sua permeabilidade. Isso pode resultar em um extravasamento de bactérias intestinais e produtos bacterianos, tais como os lipopolissacarídeos (LPS), que induzirão a uma hiperativação crônica do sistema imune ou inflamação, liberando de forma contínua citocinas pró-inflamatórias, como Interleucina 6 (IL-6), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), Interferon-gama (IFN- γ) e Proteína C-Reativa (PCR). O prejuízo à mucosa gastrointestinal está associado também à reconstrução insatisfatória das células T CD4+, o que contribui para a patogênese de não resposta imunológica no indivíduo^{3,4}.

A Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação, juntamente com a Organização Mundial de Saúde, definem os probióticos como bactérias vivas que, se aplicadas em quantidades adequadas, podem conferir benefícios à saúde do hospedeiro⁵. No início do século XX, Eli Metchnikoff foi o primeiro a observar os benefícios conferidos por determinadas “bactérias benéficas” e descobriu que especialmente as Bactérias de Ácido Lático (BAL) poderiam ter um efeito favorável na digestão e no sistema imune⁶. Além disso, podem corroborar para a melhora da função da barreira intestinal, competindo com bactérias patogênicas por sítios de ligação das células epiteliais, bem como redução de alterações nas junções *tight*, auxiliando no controle da permeabilidade intestinal⁷.

Ensaio clínico randomizados demonstraram que o uso dos probióticos poderiam ter efeitos benéficos relacionados à preservação da mucosa gastrointestinal, o que consequentemente diminuiria o risco de translocação bacteriana, bem como de hiperativação do sistema imune e liberação de

citocinas pró inflamatórias^{3,4}. Sabendo-se que a maioria das células de defesa do corpo estão situadas no intestino^{8,9} e diante da importância de preservar e/ou recuperar a saúde intestinal, o objetivo do presente estudo foi revisar os efeitos da suplementação de probióticos em pacientes adultos HIV+ e sua possível contribuição na melhora do sistema imune, bem como na redução de inflamação sistêmica e local, composição da microbiota, e permeabilidade intestinal.

Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática, cuja pesquisa foi realizada nas bases de dados MEDLINE/PubMed e Lilacs, no período de publicação de 2008 a 2018, na língua inglesa. Foram utilizadas as seguintes combinações dos descritores: (“probiotics” [MeSH Terms] OR “probiotics” [All Fields]) AND (“hiv” [MeSH Terms] OR “hiv” [All Fields]). Para coleta dos dados, foi utilizado o acrônimo PICOS (*population, intervention, comparison, outcome e study design*), no qual foi definido como população em foco os pacientes com HIV/AIDS, intervenção como o uso de probióticos, grupo de comparação como o não uso de probióticos, e os desfechos como melhora do sistema imune, redução de inflamação sistêmica e local, composição da microbiota, e da permeabilidade intestinal. Assim, elaborou-se o seguinte questionamento: “Quais são os possíveis efeitos da suplementação com probióticos em pacientes com HIV?”.

Foram considerados elegíveis para inclusão na revisão estudos originais do tipo ensaio clínico randomizados e não randomizados, em indivíduos adultos e idosos com HIV, que tenham feito uso de probióticos e publicados em língua inglesa. Foram excluídos artigos não-originais (revisões, editoriais, cartas, comentários e capítulos de livros), artigos em outro idioma que não a língua inglesa, estudos realizados em animais ou *in vitro*, em gestantes, lactentes ou indivíduos com idade inferior a 18 anos.

A seleção dos artigos foi realizada por dois avaliadores independentes e, no caso de discordâncias, um terceiro examinador foi convocado para o consenso final. Os artigos encontrados foram inicialmente avaliados quanto ao título, a fim de se perceber qual o objeto da pesquisa. Posteriormente, os trabalhos remanescentes tiveram seus resumos analisados para se verificar qual o objetivo e metodologia da pesquisa. Por fim, os artigos que restaram foram lidos e analisados na íntegra e suas informações foram dispostas em um quadro, incluindo ano de publicação, autores, tipo de estudo, descrição da amostra/ intervenção, objetivo do estudo, resultados, limitações e conclusão. A busca de artigos ocorreu em junho de 2018. Não houve publicação prévia de protocolo da revisão.

Resultados

Foram encontrados 149 ensaios clínicos publicados na íntegra, sendo que nenhum foi obtido de forma manual. Desses, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 10 foram selecionados para a inclusão na revisão. Não foi possível a realização de metanálise pela variabilidade dos desfechos encontrados. O fluxograma do processo de seleção dos artigos segundo as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)¹⁰ está detalhado na Figura 1. Os estudos analisados verificaram os efeitos da suplementação de probióticos em indivíduos acometidos pelo HIV,

descritos no Quadro 1. As amostras detiveram uma variabilidade de 10 a 112 participantes, sendo composta apenas por indivíduos com HIV. As cepas utilizadas foram dos gêneros *Lactobacillus* (n: 8/10)^{8,11-17}, *Bifidobacterium* (n: 2/10)^{14,16}, *Streptococcus* (n: 2/10)^{15,16}, *Saccharomyces* (n: 2/10)^{3,4}, sendo predominante a primeira cepa. O tempo de intervenção dos estudos analisados variou entre 4 e 48 semanas. Relacionado às variáveis de desfecho em estudo, os artigos selecionados avaliaram redução da translocação bacteriana por meio uma melhora da barreira intestinal, melhora do sistema imune, redução de inflamação sistêmica e local.

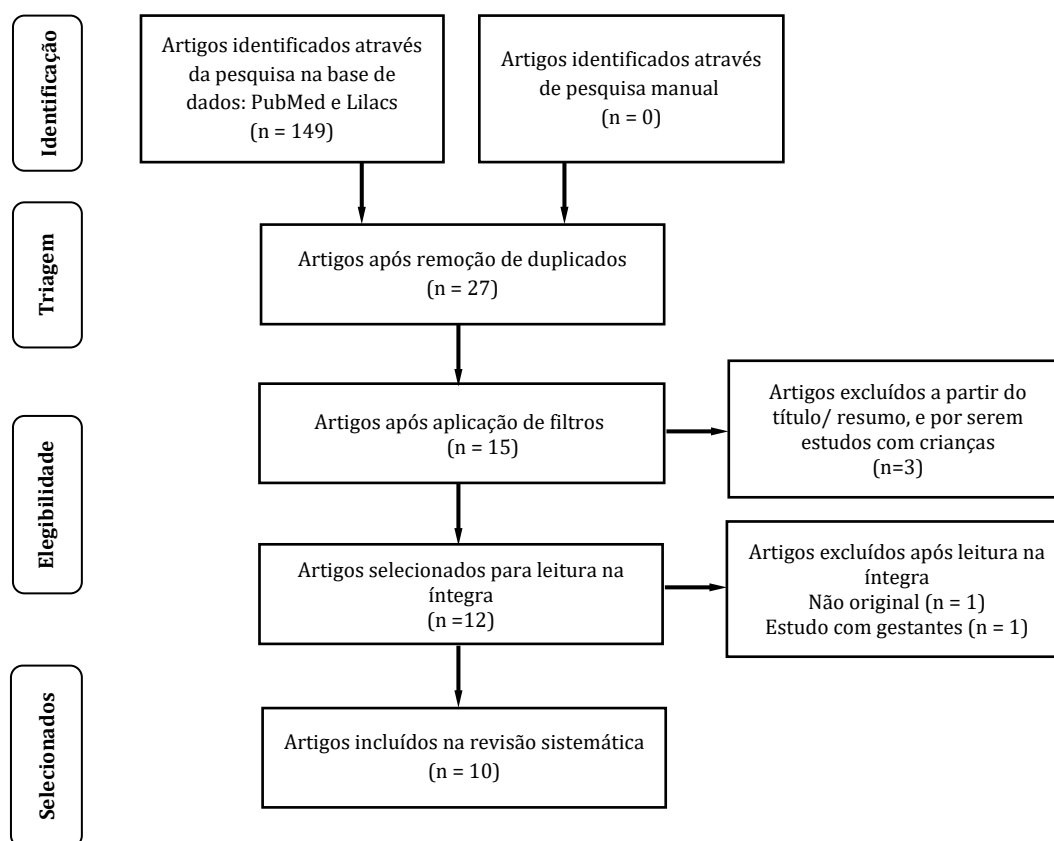


Figura 1 – Fluxograma da seleção de artigos para a revisão.

Discussão

Os principais efeitos benéficos da suplementação de probióticos em pacientes com HIV, observados nos estudos em questão, foram relacionados à redução da translocação microbiana e inflamação^{3,4,16,17}, aumento do número de células T CD4⁺, resultando na melhora da função imune^{12,13,16} e dos sintomas gastrointestinais¹³.

Uma das intervenções que vêm sendo implantadas, a fim de ocasionar uma possível melhora em nível imunológico nos pacientes infectados pelo HIV, é a administração de probióticos em iogurtes suplementados com vitaminas, visto que podem ser

produzidos facilmente e com baixo custo, além de ser de fácil administração. Entretanto, ainda existem divergências quanto a sua eficácia.

Embora Hummelen et al.⁸ não demonstrem relevância sobre o perfil imunológico, Hemsworth et al.¹² observaram que o uso de iogurte adicionado de micronutrientes e probióticos poderia melhorar a função imune de pacientes HIV⁺. Kaiser et al.¹⁸, em sua revisão, apontaram que existe uma correlação entre deficiência de micronutrientes e infecção pelo HIV, o que pode estar associado à presença de mais infecções oportunistas e progressão da doença. Alguns possíveis mecanismos de atenuação da infecção em detrimento à deficiência de alguns micronutrientes são o aumento

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão sistemática.

Autores/Ano/ Tipo de estudo	Descrição da amostra/Intervenção	Objetivos/Desfecho	Resultados	Limitações	Conclusão
Hummelen R et al. (2011)⁸ Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado	112 pacientes, ambos os sexos, com HIV. Local: Tanzânia. GI (n = 55) Usou Iogurte fortificado com vitaminas e probiótico. Cepa e dosagem utilizada: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 (15,38 × 10 ¹⁰ UFC/dia). GC (n = 57) Usou apenas o iogurte fortificado com vitaminas. Tempo de intervenção: 4 semanas.	Avaliar o impacto do iogurte probiótico suplementado com micronutrientes na função imunológica de pacientes com HIV. Desfecho: neutrófilos, CD4, monócitos, eosinófilos e basófilos.	GI experimentou um declínio médio de células CD4 ⁺ de -70 células/μL (95% CI: -154 a -15 células/μL) do início, um declínio de -63 células/μL (95% CI: -157 a -30) no GC (p = 0,9).	Tempo de intervenção reduzido. Ausência de análise da microbiota intestinal.	A adição de uma cepa probiótica a um iogurte já suplementado com micronutrientes foi bem tolerada por pessoas vivendo com HIV, entretanto não houve evidência estatística para a preservação da função imunológica
Hummelen R et al. (2011)¹¹ Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado	44 pacientes, sexo feminino, faixa etária de 31 a 69 anos. GI (n=19) utilizou capsulas orais com probióticos. Cepa e dosagem utilizada: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 e <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14 contendo (2 x 10 ⁹ UFC) 2x/dia. GC (n = 25) o placebo utilizado não foi identificado. Tempo de intervenção: 25 semanas.	Avaliar o impacto da suplementação com probióticos na função imunológica de pacientes com HIV. Desfecho: CD4, IgE, IgG	Desde o início até 10 semanas de seguimento, a contagem de CD4 diminuiu em média 3 células CD4 ⁺ /μl (IC 95%: -97; 91) no GC vs um aumento de 50 células/μl (IC 95%: -61; 162) no GI (p = 0,5). Do início a 25 semanas, a contagem de CD4 ⁺ aumentou com 19 células/μl (IC 95%: -90; 129) no GC vs 46 células/μl (IC 95%: -100; 192) no GI (p = 0,8). Alterações nos parâmetros imunológicos IgG e IgE não diferiram entre os grupos.	Não utilização de marcadores mais específicos para a barreira intestinal. ex: lipopolissacarídeo, DNA bacteriano total de plasma e lactoferrina de urina. Estudo realizado apenas no sexo feminino	O presente estudo não mostrou evidência estatística significativa quanto ao uso de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 e <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14 na melhoria da função imunológica

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão sistemática (cont.).

Autores/Ano/ Tipo de estudo	Descrição da amostra/Intervenção	Objetivos/Desfecho	Resultados	Limitações	Conclusão
Hemsworth et al. (2012)¹² Ensaio Clínico Duplo cego Randomizado	25 participantes, ambos os sexos, com idade mediana de 47 anos, receberam TARV altamente ativa. Locais: Londres, Ontário e Canadá. Etnia: Caucasiano e Hispânico. Cepa e dosagem utilizada: Tratamento A: micronutrientes e <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (10 ⁹ UFC/mL); Tratamento B: apenas micronutrientes; Tratamento C: <i>L. rhamnosus</i> (10 ⁹ UFC/mL). Tempo de intervenção: 17 semanas	Avaliar o uso de probióticos e micronutrientes em um suplemento nutricional acessível e altamente palatável em HIV-positivos recebendo TARV. Desfecho: CD4, PCR	Dos 25 participantes, 21 concluíram o estudo. Foi observado que o aumento médio de CD4+ foi maior com tipo B (41 células/μL). O suplemento A mostrou uma alteração média de +19 células/μL, enquanto o suplemento C uma alteração média de -7 células/μL. PCR diminuiu em média 1,15 mg/L no tratamento A, e aumentou em média 3,36 mg/L no tratamento C. PCR permaneceu inalterada com o tratamento B, não alcançou significância estatística.	Ausência de GC. Amostra reduzida.	Sugerem-se que o iogurte probiótico suplementado com micronutrientes pode apoiar a função imune em pessoas com o HIV. Entretanto não houve evidência estatística quanto ao uso do probiótico e redução dos níveis de PCR.
Yang et al. (2014)¹³ Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado	17 pacientes, ambos os sexos, com HIV. GI (n = 10) recebeu 1 cápsula oral com probiótico. Cepa e dosagem utilizada: <i>Bacillus coagulans</i> (2 x 10 ⁹ UFC) 1x/dia. GC (n = 7) recebeu uma capsula de placebo, porém este não foi identificado. Tempo de intervenção: 13 semanas.	Testar a hipótese de que a suplementação oral de <i>Bacillus coagulans</i> melhora a ativação imune residual. Desfecho: CD4, CD14, CD163, PCR, D-dimer, IL-8, TNF-α.	A administração do probiótico foi associada ao aumento significativo na porcentagem de células T CD4+ no sangue, no GI comparação com o GC (+2,8% vs -1,8%, respectivamente; p = 0,018). As concentrações de T CD4+ foram geralmente inalteradas em ambos os grupos. Nenhum dos biomarcadores analisados (CD14, CD163, PCR, D-dimer, IL-8, TNF-α) mostrou mudanças significativas nos dois grupos. Alguns marcadores mostraram correlação significativa entre si, como: D-dimer x PCR (p = 0,00002), PCR x CD14 (p = 0,004), CD14 x D-dimer (p = 0,008).	Ausência de análise da microbiota intestinal. Ausência da Análise de tecido do TGI. Ausência de Avaliação imunológica. Amostra reduzida	O uso de <i>Bacillus coagulans</i> em pacientes com infecção crônica por HIV é segura e bem tolerada. Apresentou um aumento estatístico na porcentagem de células T CD4+ no sangue destes pacientes. É possível benefício deste probiótico quanto a inflamação residual.

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão sistemática (cont.).

Autores/Ano/ Tipo de estudo	Descrição da amostra/Intervenção	Objetivos/Desfecho	Resultados	Limitações	Conclusão
d’Ettorre et al. (2015)¹⁵ Ensaio Clínico	31 pacientes, ambos os sexos, idade mediana de 54 anos, sendo panas 20 infectados com HIV. Local: Itália. GI (n = 20) recebeu 1 sachê com probióticos. Cepa e dosagem utilizada: 1g em sachê com <i>Streptococcus salivarius</i> ssp. <i>Termophilus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. delbrueckii</i> ssp. <i>Bulgaricus</i> e <i>Streptococcus faecium</i> . 2x/dia. GC (n = 11) sem HIV. Placebo não identificado. Tempo de intervenção: 48 semanas.	Avaliar o uso de probióticos na função imune, bem como redução da inflamação em indivíduos infectados pelo HIV. Desfecho: CD4, CD8, CD38, HLA-DR+, D-dímer, PCR, IL-6.	Observou baixos níveis de células T CD4 ⁺ em GI comparado com GC (p < 0,001). Também houve aumento, em nível sérico, no GI de CD4 ⁺ /CD38/HLA-DR+ (p < 0,001). Verificou-se baixo aumento de CD4 ⁺ no GI antes e após a intervenção (p = 0,065). Também observou baixa porcentagem de CD8 ⁺ CD38 ⁺ HLA-DR ⁺ células T, após suplementação de probióticos (p = 0,015).	Ausência de GC com HIV. Amostra reduzida.	O uso de TARV com suplementação de probióticos em indivíduos infectados pelo HIV apresenta evidência estatística quanto a melhora da imunidade do TGI e assim, podendo as sequelas inflamatórias, melhorando o prognóstico.
Stiksrud et al. (2015)¹⁴ Ensaio Clínico Randomizado	32 pacientes, ambos os sexos, com mediana de idade de 50 anos, com HIV recebendo TARV. Locais: Noruega e Suécia. Raça: Brancos. GI (n = 15) recebeu leite desnatado adicionado com probióticos. Cepa e dosagem utilizada: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 250 mL/d (10 ⁸ UFC/mL), <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> B-12 (10 ⁸ UFC/mL) e <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 (10 ⁷ UFC/mL) GC (n = 8) e GP (n = 9) receberam leite fermentado sem adição de probióticos. Tempo de intervenção: 8 semanas.	Investigar a segurança e eficácia dos probióticos <i>Lactobacilos</i> e <i>Bifidobactérias</i> na translocação microbiana, e na inflamação sistêmica. Desfecho: PCR, D-dímer, IL-6, LPS, CD14.	De 32 pacientes, 24 concluíram o estudo. Verificou-se no GI redução de células D-dímer (p = 0,03) e tendência para redução dos níveis de PCR (p = 0,05) e IL-6 (p = 0,06). A redução de PCR e IL-6 mostraram correlação positiva (r = 0,95; p < 0,01). Foram observados aumento de <i>Bifidobactérias</i> (p = 0,04) e <i>Lactobacillus</i> (p = 0,06), e redução das <i>Bacterioides</i> (p ≤ 0,01), no GI. Também houve alteração da microbiota intestinal em GI de <i>Bifidobacterium</i> (p = 0,04), <i>Lactobacillus</i> (p = 0,06) e <i>Bacteroides</i> (p < 0,01). Não se observaram alterações significativas nos marcadores de translocação microbiana.	Ausência de análise da microbiota intestinal. Tempo de intervenção reduzido. Amostra reduzida.	A intervenção com probiótico, mostrou evidências estatística quanto à redução da inflamação, porém sem mudanças na translocação microbiana. Não apresentou resultados estatisticamente significantes para determinar se ocorreu melhora da microbiota intestinal.

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão sistemática (cont.).

Autores/Ano/ Tipo de estudo	Descrição da amostra/Intervenção	Objetivos/Desfecho	Resultados	Limitações	Conclusão
Villar-Garcia et al. (2015)³ Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado	44 pacientes, ambos os sexos, com idade entre 45 e 49 anos, com HIV. Locais: Barcelona e Espanha. Raça: brancos. GI (n = 22) recebeu 2 capsulas com probiótico. Cepa e dosagem utilizada: <i>Saccharomyces boulardii</i> (6x10 ⁷ UFC/mL) 3x/dia. GC (n = 22) recebeu placebo, sendo este não identificado. Tempo de intervenção: 12 semanas.	Avaliar alterações na translocação microbiana e inflamação após tratamento com probiótico, <i>S. boulardii</i> , em pacientes infectados pelo HIV com supressão virológica. Desfecho: LBP, CD14, IL-6, TNF- α , IFN- γ , PCR-as.	Observaram no GI redução do LBP (p = 0,02) e IL-6 (p = 0,00). Também observaram a diminuição de 57,9% de LBP no GI vs 6,2% no GC (p = 0,002).	Ausência de análise da microbiota intestinal. Tempo de intervenção reduzido.	O Tratamento com <i>S.boulardii</i> apresentou evidências estatísticas referente a redução da LBP, translocação microbiana e inflamação (IL-6), em pacientes infectados pelo HIV com supressão virológica.
Villar-Garcia et al. (2017)⁴ Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado	44 pacientes, ambos os sexos, com HIV. GI (n = 22) receberam suplementação oral com probiótico. Cepa e dosagem utilizada: <i>Saccharomyces boulardii</i> (2 cápsulas com 56,5 mg de leveduras vivas, 3x/dia). GC (n = 22) Utilizou placebo, porem este não foi identificado. Tempo de intervenção: 12 semanas.	Investigar o efeito do probiótico <i>S. boulardii</i> na modificação do microbioma intestinal, bem como redução na translocação microbiana e inflamação. Desfecho: LBP, CD14, IL-6, PCR	Nos 44 participantes, houve uma correlação significativa entre os níveis de LPS e os plasmáticos de CD14 (r = 0,48; p = 0,001) bem como PCR (r = 0,64; p = 0,0001), indicando relação entre translocação microbiana e inflamação sistêmica. Durante o tempo de intervenção com o probiótico, houve alterações na microbiota em comparação ao GC. Diminuiu <i>Catenibacterium</i> (2,65 a 0,04, p = 0,00003) e aumentou de Proteobactérias como; megamonas (p = 0,02) e desulfovibrionales (p = 0,05).	Uso de levedura, o que inviabilizou amplificação do gene 16S rDNA e sequenciamento paralelo a fim de demonstrar colonização ou alterações na microbiota intestinal. Tempo de intervenção reduzido. Não identificação do local de realização do estudo. Sem faixa etária.	O tratamento com <i>S. boulardii</i> demonstrou estatisticamente que houve alteração na composição do microbioma intestinal, com diminuição de espécies relacionadas com os níveis de translocação microbiana e a inflamação.

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão sistemática (cont.).

Autores/Ano/ Tipo de estudo	Descrição da amostra/Intervenção	Objetivos/Desfecho	Resultados	Limitações	Conclusão
D'Ettorre et al. (2017)¹⁶ Ensaio Clínico	10 pacientes, sexo masculino, com idade entre 22-53 anos, com HIV tratados com TARV. Local: Itália. Etnia: Caucasiano. GI (n=10) receberam capsulas com probióticos. Cepa e dosagem utilizada: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> e <i>B. infantis</i> ($1,8 \times 10^{12}$) 2x/dia. Tempo de intervenção: 26 semanas.	Avaliar a eficácia da suplementação probiótica na redução das células T, aumento das frequências Th17 e recuperação da integridade intestinal em pacientes HIV positivos tratados com TARV. Desfecho: CD4, CD8, CD38, HLA-DR+, Th17.	Houve redução de células T CD4+ e CD8+ após suplementação de probióticos, sangue periférico (p = 0,005) e no GALT, expressando alternadamente CD38+ HLA-DR+, (p=0,005). Ocorreu uma melhora das células Th17 após suplementação de probióticos, no sangue periférico (p = 0,037) e no GALT (p = 0,011). A suplementação também foi associada a recuperação da integridade intestinal.	Amostra reduzida. Estudo realizado apenas no sexo masculino. Sem a presença de GC.	O estudo confirma de forma estatística, potenciais efeitos benéficos da suplementação de probióticos na reconstituição da integridade física e imunológica da mucosa intestinal em pacientes HIV positivos tratados com TARV.
Arnbjerg et al. (2018)¹⁷ Ensaio Clínico Prospectivo	45 pacientes, ambos os sexos, com mediana de idade de 47 anos. GI com TARV (n = 30) recebeu suplementação probiótica via oral. Cepa e dosagem utilizada: <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> (6×10^9 UFC), em cápsula 2 x ao dia. GC sem TARV (n = 15) recebeu a mesma composição e dosagem da suplementação probiótica. Tempo de intervenção: 8 semanas.	Investigar os efeitos da cepa probiótica <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> em inflamação intestinal (avaliada por ressonância magnética e tomografia por emissão de prótons), composição da microbiota intestinal e translocação microbiana em indivíduos infectados pelo HIV. Desfecho: LPS, CD14, IL-6, TNF- α , CD163, PCR-as.	Inicialmente evidências de inflamação intestinal foram encontradas em 75% dos participantes, sem diferenças significativas entre o GI e GC. Após a suplementação de LGG, uma diminuição na inflamação intestinal foi detectada em GI (p = 0,006), juntamente com uma redução de <i>Enterobacteriaceae</i> (p = 0,018) e <i>Erysipelotrichaceae</i> (p = 0,037) no microbioma intestinal.	Tempo de intervenção reduzido. Não identificação do local de realização do estudo.	Apresentou evidencia estatística quanto a diminuição da inflamação intestinal após ingestão de LGG juntamente com a redução da abundância de <i>Enterobacteriaceae</i> que podem explicar o efeito anti-inflamatório local no intestino.

*ALT: Alanina transaminase; GALT: Tecido Linfóide associado ao intestino; GI: Grupo de intervenção. GC: Grupo controle; GP: Grupo placebo; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; HLA-DR+: Receptor de superfície celular MHC classe II; HSP60: Proteína de choque térmico 60; IL-6: Interleucina- 6; IL-8: Interleucina-8; IFN- γ : Interferon Gama; LGG: *Lactobacillus rhamnosus GG*; LBP: Proteína de ligação a Lipopolissacarídeos; LPS: Lipopolissacarídeos; PCR: Proteína-C Reativa; PCR-as: Proteína-C Reativa de alta sensibilidade; TARV: Terapia Antirretroviral; TGI: Trato Gastrointestinal; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa; UFC: Unidade Formadora de Colônia.

do estresse oxidativo, a maior replicação viral, bem como a redução do quantitativo de linfócitos T CD4⁺, que são fatores que pioram o prognóstico desses pacientes. A suplementação de micronutrientes, principalmente de vitaminas C, E, B1, B6 e B12 e dos minerais Fe, Zn, Se, além de ômega-3, podem reduzir a progressão da doença, mesmo não revelando impacto relevante na barreira intestinal¹⁹.

Ao tratar-se do uso dos probióticos nota-se que, além de atuar na mucosa intestinal, podem auxiliar na preservação da função imune de pessoas vivendo com HIV, desempenhando o incentivo da imunidade, proporcionando aumento da atividade macrofágica das células T e permitindo proteção a patógenos²⁰. Um estudo, com intervenções distintas (tratamento A: micronutrientes e *Lactobacillus rhamnosus*; tratamento B: apenas micronutrientes; tratamento C: *L. rhamnosus*), apresentou resultados mais promissores com o uso de probióticos e micronutrientes¹². Sabe-se que, mesmo durante a infecção precoce pelo vírus, as células T presentes no GALT são depletadas²¹, o que induz a desintegração da barreira da mucosa intestinal, favorecendo a translocação microbiana²².

Diversos estudos ressaltam que a suplementação com probióticos promove uma melhora na contagem de células T CD4⁺ e uma redução da sintomatologia que, muitas vezes, acompanha a imunossupressão e terapia antirretroviral, incluindo diarreia e náusea^{6,13,23}. No estudo de Trois²⁴ com crianças HIV⁺, que são privadas do aleitamento materno, apresentando a mucosa intestinal em desvantagem quando comparadas com as que são amamentadas, mostrou que o uso de probióticos melhorou o quadro de diarreia e elevou a média de números das células T CD4⁺.

Estudo realizado por Petersen et al.²⁵ em camundongos demonstrou que os probióticos apoiaram a regulação imunológica, controlando citocinas pró e anti-inflamatórias. Em seus resultados, demonstraram uma diminuição de citocinas pró-inflamatórias no soro e um efeito positivo indireto sobre as células T reguladoras.

A infecção pelo HIV é caracterizada por uma ativação persistente do sistema imunológico¹⁶, e o tratamento realizado com a TARV tende a reduzir os níveis dessa ativação. Entretanto, ainda que o indivíduo esteja em uso da terapia antirretroviral, essa ativação permanece contínua mesmo que em proporções menores, e isso influencia negativamente na recuperação das células T CD4⁺. O uso de probióticos teria o papel de aumentar a funcionalidade e proteção da barreira intestinal, reduzindo a translocação microbiana e consequentemente a inflamação, o que levaria a uma não ativação do sistema imune e melhores chances de recuperação dos linfócitos T CD4⁺¹⁵.

A baixa integridade da barreira intestinal está relacionada com a infecção do HIV e reduz a liberação de células Th17, uma das células responsáveis pela produção de interleucinas anti-inflamatórias, IL-17, IL-

21, IL-22 e IL-26, resultando no aumento sobre as células CD8⁺²⁶. Contudo, de acordo com os resultados do estudo de d'Ettore et al.¹⁶, a suplementação de probióticos durante seis meses mostrou aumento significativo de células Th17 no sangue e no GALT em pacientes com HIV, devido à restauração das junções epiteliais da mucosa, reduzindo, assim, as translocações microbianas e recuperando a integridade intestinal desses indivíduos.

Alguns estudos observaram que o uso de probióticos levou à alteração positiva da composição da microbiota intestinal nesses pacientes^{4,17}. A alteração da microbiota intestinal após a infecção pelo HIV tem sido relatada, sendo caracterizada pela substituição do predomínio de *Bacteroides* para *Prevotella*²⁷⁻³¹. Isso leva, possivelmente, a um pior prognóstico desse indivíduo. No entanto, D'Ettore et al.¹⁶ observaram que, após a suplementação de probióticos durante seis meses, houve modificação da integridade epitelial, de forma a reduzir também o nível inflamatório da mucosa intestinal.

O marcador de inflamação e hipercoagulação, d-dímero, foi utilizado para avaliar os riscos de inflamação em pacientes HIV⁺. Concluiu-se que, mesmo após a TARV, os níveis de d-dímero permaneceram alterados e que os altos níveis antes do HIV estavam associados a doenças não relacionadas à AIDS³². Entretanto, em um estudo utilizando probióticos, os níveis de d-dímero apresentaram-se reduzidos em pacientes HIV⁺¹⁴.

O uso de probióticos não está relacionado diretamente com a redução da viremia plasmática nesses pacientes³³. Entretanto, existem diversos mecanismos pelos quais os mesmos podem intervir na infecção pelo HIV. Dentre eles, observa-se competição por nutrientes, neutralização do processo inflamatório, estabilização e fortalecimento da microbiota intestinal, o que mantém a barreira intestinal íntegra, reduzindo o risco de translocação microbiana e os níveis de inflamação, e aumentando substâncias antimicrobianas^{15,34}. Além disso, promovem a ação da IgA, a fim de melhorar a função imunológica^{35,36}. A administração probiótica pode ter ação de proteção da superfície intestinal, auxiliando o retardo da progressão da infecção pelo HIV para a AIDS³⁷.

O uso da TARV tem como efeito colateral a síndrome da lipodistrofia, caracterizada pelo aumento nos níveis séricos de triglicérides, de colesterol e de glicemia, associado à resistência à insulina, além de alterações na distribuição de gordura corporal³⁸.

Uma revisão realizada por Modanêsi et al.³⁹, em que a maioria dos estudos analisados eram com ratos, mostrou que o tratamento com probióticos tinha uma possível influência benéfica sobre a redução dos lipídios sanguíneos, em especial triglicérides e LDL-c, sendo as cepas mais usadas as do gênero *Lactobacillus*. São propostos inúmeros mecanismos de ação que poderiam explicar o possível efeito hipocolesterolemico dos probióticos, dentre eles a absorção de colesterol por bactérias intestinais, o que reduziria a

quantidade de colesterol livre a ser absorvido; a incorporação do colesterol à membrana celular das bactérias; o bloqueio da formação de micelas por algumas cepas probióticas; a atuação de ácidos graxos de cadeia curta sobre o metabolismo lipídico e a desconjugação dos sais biliares, levando a uma maior excreção de colesterol e ácidos biliares, a nível fecal⁴⁰.

Alguns dos estudos analisados apresentaram como limitações, amostra e tempo de intervenção reduzido, ausência de investigação sobre a composição da microbiota intestinal, além da não identificação do local de realização do estudo, já que a etnia poderia influenciar no resultado final. Outro ponto que pode ser considerado como limitação importante foi a ausência de padronização no que concerne às características dos indivíduos de cada artigo, por grande diferença de idade, sexo e tempo de intervenção. Embora isso possa dificultar a extrapolação dos resultados para a prática clínica, ainda assim acredita-se nos efeitos potencialmente benéficos do uso de probióticos durante o tratamento de indivíduos HIV+.

Portanto, espera-se que mais estudos demonstrem a capacidade dos probióticos de alterar a patogênese do HIV e de retardar a progressão para a AIDS, além de determinar, de forma mais evidente, as cepas probióticas, dosagem e duração da suplementação. Futuros estudos devem incorporar métodos que minimizem os vieses apresentados pelos artigos analisados.

Conclusão

Os estudos mostraram resultados promissores quanto a suplementação de probióticos em pacientes infectados por HIV. Sobre uma possível melhora do sistema imune, os estudos relataram um aumento na contagem de células T CD4+, juntamente com redução do d-dímero, que garante melhora da função imune e conseqüentemente redução do risco de infecções oportunistas, sendo um aspecto positivo para melhor resposta do paciente ao tratamento.

O uso de probióticos altera a composição da microbiota intestinal, na qual demonstra efeitos positivos sobre a translocação microbiana, além de influenciar na integridade da mucosa intestinal, reduzindo a permeabilidade e evitando infecções oportunistas. Isso pode justificar uma diminuição da inflamação sistêmica, observada pela redução dos níveis séricos de PCR e LPS e pelo aumento de Th17. Além disso, pode auxiliar na melhora dos sintomas gastrointestinais. Portanto, acredita-se que os probióticos devem ser recomendados na prática clínica como adjuvantes da terapia antiretroviral, visto que, em nenhum dos estudos analisados apresentou efeitos adversos, sendo uma estratégia alternativa para apoiar a restauração da saúde intestinal.

Referências

- World Health Organization [Internet]. HIV/AIDS; Data and statistics 2019 [cited 2020 Apr 28]. Available from: www.who.int/hiv/data/en/
- Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV e AIDS (UNAIDS) [Internet]. 2018 Global HIV Statistics [cited 2020 Mar 13]. Available from: www.unaids.org/en/resources/fact-sheet
- Villar-García J, Hernández JJ, Fernández RG, González A, Lerma E, Guelar A, 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*. 2015;68(3):256-63. doi: [10.1097/QAI.0000000000000468](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000468)
- Villar-García J, Fernández RG, Moya A, González A, Hernández JJ, Lerma E, et al. Impact of probiotic *Saccharomyces boulardii* on the gut microbiome composition in HIV treated patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2017;12(4):1-15. doi: [10.1371/journal.pone.0173802](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173802)
- FAO/WHO [Internet]. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Córdoba: 2001 [cited 2020 Apr 28]. Available from: www.fao.org/3/a-a0512e.pdf
- Anukam KC, Osazuwa EO, Osadolor HB, Bruce AW, Reid G. Yoghurt containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 helps resolve moderate diarrhoea and increases CD4 count in HIV/AIDS patients. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3):239-43. doi: [10.1097/MCG.0b013e31802c7465](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31802c7465)
- Souza, MLR. Probióticos e a permeabilidade intestinal. *Pós em Revista*. 2012;(6):299-306.
- Hummelen R, Hemsworth J, Changalucha J, Butamanya NL, Hekmat S, Habbema JD, et al. Effect of micronutrient and probiotic fortified yogurt on immune-function of antiretroviral therapy naive HIV patients. *Nutrients*. 2011;3(10):897-909. doi: [10.3390/nu3100897](https://doi.org/10.3390/nu3100897)
- Feria MG, Tabora NA, Hernandez JC, Rugeles MT. Efecto de la terapia con probióticos/prebióticos sobre la reconstitución del tejido linfóide asociado a la mucosa gastrointestinal durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1. *Rev Med Chile*. 2017;145(2):219-29. doi: [10.4067/s0034-9887201700020001](https://doi.org/10.4067/s0034-9887201700020001)
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Prisma Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7): e1000097. doi: [10.1371/journal.pmed.1000097](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097)
- Hummelen R, Changalucha J, Butamanya NL, Koyama TE, Cook A, Habbema DF, et al. Effect of 25 weeks probiotic supplementation on immune function of HIV patients. *Gut Microbes*. 2011;2(2):80-5. doi: [10.4161/gmic.2.2.15787](https://doi.org/10.4161/gmic.2.2.15787)
- Hemsworth JC, Hekmat S, Reid G. Micronutrient supplemented probiotic yogurt for HIV-infected adults taking HAART in London, Canada. *Gut Microbes*. 2012;3(5):414-9. doi: [10.4161/gmic.21248](https://doi.org/10.4161/gmic.21248)
- Yang OO, Kelesidis T, Cordova R, Khanlou H. Immunomodulation of antiretroviral drug-suppressed chronic HIV-1 infection in an oral probiotic double-blind placebo-controlled trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(10):988-95. doi: [10.1089/AID.2014.0181](https://doi.org/10.1089/AID.2014.0181)
- Stiksrud B, Nowak P, Nwosu FC, Kvale D, Thalme A, Sonnerborg A, 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*. 2015;70(4):329-37. doi: [10.1097/QAI.0000000000000784](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000784)
- d'Ettorre G, Ceccarelli G, Giustini N, Serafino S, Calantone N, De Girolamo G, et al. Probiotics reduce inflammation in antiretroviral treated, HIV-infected individuals: Results of the "Probio-HIV" Clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137200. doi: [10.1371/journal.pone.0137200](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137200)
- d'Ettorre G, Rossi G, Scagnolari C, Andreotti M, Giustini N, Serafino S, et al. Probiotic supplementation promotes a reduction in T-cell activation, an increase in Th17 frequencies, and a recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-

- treated HIV-1-positive patients. *Immun Inflamm Dis*. 2017;5(3):244-60. doi: [10.1002/iid3.160](https://doi.org/10.1002/iid3.160)
17. Arnbjerg CJ, Vestad B, Hov JR, Pedersen KK, Jespersen S, Johannesen HH, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG Supplementation on intestinal inflammation assessed by PET/MRI scans and gut microbiota composition in HIV-infected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;78(4):450-7. doi: [10.1097/QAI.0000000000001693](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001693)
18. Kaiser JD, Campa AM, Ondercin JP, Leoung GS, Pless RF, Baum MK. Micronutrient supplementation increases CD4 count in HIV-infected individuals on highly active antiretroviral therapy: A prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(5):523-8. doi: [10.1097/01.qai.0000230529.25083.42](https://doi.org/10.1097/01.qai.0000230529.25083.42)
19. Kelly P, Shawa T, Mwanamakondo S, Soko R, Smith G, Barclay GR, et al. Gastric and intestinal barrier impairment in tropical enteropathy and HIV: limited impact of micronutrient supplementation during a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:72. doi: [10.1186/1471-230X-10-72](https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-72)
20. Fuller R, Gibson GR. Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1997;222:28-31. doi: [10.1080/00365521.1997.11720714](https://doi.org/10.1080/00365521.1997.11720714)
21. Sandler NG, Douek DC. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(9):655-66. doi: [10.1038/nrmicro2848](https://doi.org/10.1038/nrmicro2848)
22. Zevin AS, McKinnon L, Burgener A, Klatt NR. Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(2):182-90. doi: [10.1097/COH.0000000000000234](https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000234)
23. González-Hernández LA, Jave-Suarez LF, Fafutis-Morris M, Montes-Salcedo KE, Valle-Gutierrez LG, Campos-Loza AE, et al. Synbiotic therapy decreases microbial translocation and inflammation and improves immunological status in HIV-infected patients: a double blind randomized controlled pilot trial. *Nutr J*. 2012;11:90. doi: [10.1186/1475-2891-11-90](https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-90)
24. Trois, L. Uso de Probióticos em Crianças HIV Positivas: Um ensaio clínico randomizado duplo cego [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal Rio Grande do Sul; 2005. Available from: hdl.handle.net/10183/5984
25. Petersen ER, Claesson MH, Schmidt EG, Jensen SS, Ravn P, Olsen J, et al. Consumption of probiotics increases the effect of regulatory T cells in transfer colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(1):131-42. doi: [10.1002/ibd.21709](https://doi.org/10.1002/ibd.21709)
26. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485-517. doi: [10.1146/annurev.immunol.021908.132710](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132710)
27. Lozupone CA, Li M, Campbell TB, Flores SC, Linderman D, Gebert MJ, et al. Alterations in the gut microbiota associated with HIV-1 infection. *Cell Host Microbe*. 2013;14(3):329-39. doi: [10.1016/j.chom.2013.08.006](https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.08.006)
28. Mutlu EA, Keshavarzian A, Losurdo J, Swanson G, Siewe B, Forsyth C, et al. A compositional look at the human gastrointestinal microbiome and immune activation parameters in HIV infected subjects. *PLoS Pathog*. 2014;10(2): e1003829. doi: [10.1371/journal.ppat.1003829](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003829)
29. Vázquez-Castellanos JF, Serrano-Villar S, Latorre A, Artacho A, Ferrús ML, Madrid N, et al. Altered metabolism of gut microbiota contributes to chronic immune activation in HIV-infected individuals. *Mucosal Immunol*. 2015;8(4):760-72. doi: [10.1038/mi.2014.107](https://doi.org/10.1038/mi.2014.107)
30. Ling Z, Jin C, Xie T, Cheng Y, Li L, Wu N. Alterations in the fecal microbiota of patients with HIV-1 infection: An observational study in a Chinese population. *Sci Rep*. 2016;6:30673. doi: [10.1038/srep30673](https://doi.org/10.1038/srep30673)
31. Dillon SM, Kibbie J, Lee EJ, Guo K, Santiago ML, Austin GL, et al. Low abundance of colonic butyrate-producing bacteria in HIV infection is associated with microbial translocation and immune activation. *AIDS*. 2017;31(4):511-21. doi: [10.1097/QAD.0000000000001366](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001366)
32. Freiberg M, Bebu I, Tracy R, So-Armah K, Okulicz J, Ganesan A, et al. D-Dimer levels before HIV seroconversion remain elevated even after viral suppression and are associated with an increased risk of non-AIDS events. *PLoS One*. 2016;11(4): e0152588. doi: [10.1371/journal.pone.0152588](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152588)
33. D'Angelo C, Reale M, Costantini E. Microbiota and probiotics in health and HIV infection. *Nutrients*. 2017;9(6). pii: E615. doi: [10.3390/nu9060615](https://doi.org/10.3390/nu9060615)
34. Falasca K, Vecchiet J, Ucciferri C, Di Nicola M, D'Angelo C, Reali M. Effect of probiotic supplement on cytokine levels in HIV-infected individuals: a preliminary study. *Nutrients*. 2015;7(10):8335-47. doi: [10.3390/nu7105396](https://doi.org/10.3390/nu7105396)
35. López P, González-Rodríguez I, Gueimonde M, Margolles A, Suárez A. Immune response to *Bifidobacterium bifidum* strains support Treg/Th17 plasticity. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e24776. doi: [10.1371/journal.pone.0024776](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024776)
36. Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foeys AD. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: Homeostasis and immunopathology. *Nutrients*. 2013;5(6):1869-912. doi: [10.3390/nu5061869](https://doi.org/10.3390/nu5061869)
37. Hummelen R, Vos AP, van't Land B, van Norren K, Reid G. Altered host-microbe interaction in HIV: A target for intervention with pro- and prebiotics. *Int Rev Immunol*. 2010;29(5):485-513. doi: [10.3109/08830185.2010.505310](https://doi.org/10.3109/08830185.2010.505310)
38. Fernandes A, Sanches R, Mill J, Lucy D, Palha PF, Dalri MCB. Síndrome da lipodistrofia associada com a terapia anti-retroviral em portadores do HIV: considerações para os aspectos psicossociais. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2007;15(5):1041-5. doi: [10.1590/S0104-11692007000500024](https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000500024)
39. Modanêsi PVG, Mercer NS, Bernardi JFB. Efeitos do uso de probióticos na hipercolesterolemia. *Rev Pesq Saúde* [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 28];17(1):47-50. Available from: www.periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/revistahuufma/article/view/5507
40. Ramasamy K, Abdullah N, Wong MC, Karuthan C, Ho YW. Bile salt deconjugation and cholesterol removal from media by *Lactobacillus* strains used as probiotics in chickens. *J Sci Food Agric*. 2010;90(1):65-9. doi: [10.1002/jsfa.3780](https://doi.org/10.1002/jsfa.3780)
41. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2020 Apr 28]. Available from: handbook-5-1.cochrane.org/

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Contribuições dos autores:

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

Informações sobre financiamento: financiamento próprio.