

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Tayná Bischoff Grasel

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS OU SIMBIÓTICOS NA  
MICROBIOTA INTESTINAL E NOS INDICADORES IMUNOLÓGICOS, INFLAMATÓRIOS E  
NUTRICIONAIS DE INDIVÍDUOS COM HIV/AIDS**

FLORIANÓPOLIS

2019

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS OU SIMBIÓTICOS NA  
MICROBIOTA INTESTINAL E NOS INDICADORES IMUNOLÓGICOS, INFLAMATÓRIOS E  
NUTRICIONAIS DE INDIVÍDUOS COM HIV/AIDS**

Trabalho de Conclusão de Curso, em formato de artigo científico,  
apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição do Centro de  
Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como  
requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade, Dr.

Colaboradora: Júlia Pessini, Ma.

FLORIANÓPOLIS

2019

## **Agradecimentos**

Agradeço todos os envolvidos na produção do artigo.

Ao meu orientador Professor Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade pela sugestão do tema, pela oportunidade oferecida, assim como toda orientação e correções necessárias para tornar o trabalho mais completo e de qualidade.

À doutoranda Júlia Pessini por me auxiliar durante toda a construção do artigo e por solucionar minhas dúvidas qualquer hora do dia. Por dispor tempo para encontros presenciais e por sempre fazer o possível para que eu entendesse o que era ainda necessário fazer. Também agradeço todas as correções e ajustes que foram necessários para melhorar o trabalho.

Agradeço ainda as companhias dos amigos durante os dias de construção do artigo e durante toda graduação, em especial a Even dos Santos e a Paula Espinola.

**Informações prévias:**

O presente Trabalho de Conclusão de Curso está apresentado no formato de artigo científico, tendo como pretensão de submissão o periódico internacional *Nutrition Review*. O fator de impacto (FI) do referido periódico (para o ano de 2019) é de 5.779, considerado como QUALIS CAPES A1 para área de Nutrição.

No presente momento de apresentação do artigo como Trabalho de Conclusão de Curso, a formatação segue parcialmente as instruções para submissão disponíveis no site da revista:

<https://academic.oup.com/nutritionreviews>.

1 **Título: Efeito da suplementação de prebióticos, probióticos ou simbióticos na microbiota intestinal e nos**  
2 **indicadores imunológicos, inflamatórios e nutricionais de indivíduos com HIV/AIDS**

3  
4  
5 Tayná Bischoff Grasel<sup>1</sup>, Júlia Pessini<sup>2</sup>, Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade<sup>3</sup>

6  
7 <sup>1</sup>Curso de Graduação em Nutrição. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

8 <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

9 <sup>3</sup>Departamento de Nutrição e Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Universidade Federal de Santa  
10 Catarina, Florianópolis, Brasil.

11  
12 **Autor correspondente:** Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade.

13 Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Reitor João David  
14 Ferreira Lima, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, 88040-900, Brasil. Fax: (55) 48 3721 9542. E-mail:  
15 erasmotrindade@gmail.com.

16  
17  
18  
19 Tipo de publicação: Artigo original.

20 Tipo de estudo: Revisão narrativa.  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27

28 **Resumo:** O trato GI é um importante local de replicação do HIV e seus distúrbios estão entre os mais  
29 frequentes. A modificação desse ambiente, a partir da modulação da microbiota intestinal, pode ser uma  
30 abordagem terapêutica com resultados benéficos em desfechos clínicos no indivíduo com HIV/AIDS. Essa  
31 revisão teve como objetivo avaliar o efeito da suplementação com prebióticos, probióticos ou simbióticos sobre  
32 a microbiota intestinal, indicadores imunológicos, inflamatórios e nutricionais em indivíduos adultos infectados  
33 pelo HIV. Foi realizada uma busca sistemática em 5 bases de dados, identificando 27 artigos. A microbiota  
34 intestinal foi o desfecho que mais apresentou mudanças significativas, com aumento das bactérias benéficas e  
35 redução das patogênicas, conseqüentemente diminuindo a ocorrência de diarreia nos pacientes. A contagem  
36 total de CD4+ aumentou em diversos estudos, porém, foi significativo apenas em cinco. Os indicadores  
37 inflamatórios que apresentaram mudanças significativas foram PCR, IL-6, LPS, IL-1 $\beta$  e INF- $\gamma$ . Para os  
38 parâmetros nutricionais não houve mudanças. Efeitos positivos foram identificados em diversos ensaios, no  
39 entanto existe necessidade da compilação de dados por meio de revisão sistemática e metanálise para variação  
40 do tamanho do efeito desses resultados, bem como para o detalhamento da avaliação metodológica dos estudos  
41 incluídos.

42  
43 **Palavras chaves:** Microbiota, probióticos, prebióticos, simbióticos, HIV/AIDS.

## 1 Introdução

2 O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus com capacidade de degenerar o sistema  
3 imune do hospedeiro<sup>(1)</sup>. O alvo primário do vírus é o subgrupo de linfócitos auxiliares-indutores, definido pela  
4 expressão superficial da molécula CD4+, orquestradora de muitas funções imunológicas. A infecção, portanto,  
5 pode ser considerada uma doença do sistema imune caracterizada pela perda progressiva de linfócitos CD4+,  
6 levando ao desenvolvimento de infecções oportunista e a Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), uma  
7 situação descompensada e grave<sup>(2)</sup>.

8 O trato GI é um importante local de replicação do HIV<sup>(3,4)</sup>. No intestino, os antígenos obtêm acesso ao  
9 corpo através de uma superfície mucosa. Os tecidos linfoides associados às superfícies mucosas compreendem  
10 o maior compartimento do sistema imunológico. As células T, encontradas no epitélio do intestino delgado,  
11 podem corresponder a quase 60% de todas as células T do corpo. O epitélio e a camada de muco que revestem  
12 o intestino representam a primeira linha de defesa do hospedeiro e a barreira mecânica essencial evita o contato  
13 entre os ambientes internos e externos, bloqueando a passagem de antígenos, toxinas e produtos microbianos,  
14 agindo assim como um componente da imunidade inata<sup>(5)</sup>. Uma porção significativa desses antígenos constitui  
15 um risco potencial, exigindo respostas rápidas e eficazes. Para isso, as mucosas desenvolvem um mecanismo  
16 imune complexo<sup>(6)</sup>.

17 A microbiota intestinal é o conjunto dos microrganismos que existem no intestino humano<sup>(12)</sup>. As  
18 mudanças causadas pela infecção resultam em aumento das populações bacterianas pró-inflamatórias ou  
19 potencialmente patogênicas<sup>(8)</sup>. O aumento da translocação de micróbios e produtos bacterianos do trato  
20 intestinal, ocasionados pela quebra da barreira, pode induzir ainda a uma ativação imune, causando mais danos  
21 à função da barreira intestinal e subsequente aumento da inflamação sistêmica e conseqüentemente progressão  
22 do HIV<sup>(10,13)</sup>.

23 A superfície epitelial do intestino é colonizada por um grande número de comunidades bacterianas  
24 consideradas o primeiro componente da barreira intestinal defensiva<sup>(7)</sup>. Em pessoas com infecção pelo  
25 HIV/AIDS, a parede do intestino delgado está comprometida, as criptas aumentadas e a atrofia das  
26 microvilosidades diminui sua área de superfície. Essas modificações são responsáveis por má absorção e  
27 desconforto intestinal e como consequência piora do estado nutricional<sup>(8)</sup>.

1 A quebra da barreira GI também pode ser ocasionada pelo HIV podendo estar relacionada a diferentes  
2 vias, entre elas a redução do número de células CD4+ no trato gastrointestinal, afetando a capacidade do tecido  
3 linfóide em manter homeostase dos linfócitos e a apresentação de antígenos<sup>(9,10)</sup>. A infecção causa um efeito  
4 desfavorável na interação entre a microbiota e o sistema imunológico, com declínio imune progressivo  
5 associado ao reparo epitelial ineficiente e aumento da permeabilidade, responsável por distúrbios  
6 gastrointestinais<sup>(3)</sup> alterando o equilíbrio entre bactérias e imunidade, induzindo uma mudança na composição  
7 da microbiota intestinal<sup>(11)</sup>.

8 Adicionalmente observa-se uma diferença na composição da microbiota intestinal entre indivíduos HIV  
9 positivos e indivíduos soronegativos<sup>(14)</sup>. A relação da microbiota com os nutrientes é amplamente reconhecida,  
10 sendo a dieta um fator importante que pode estar relacionada a efeitos benéficos ou maléficos<sup>(15)</sup>. Além da  
11 ingestão alimentar, outra possibilidade de modulação da microbiota intestinal é a partir da suplementação com  
12 prebióticos, probióticos ou simbióticos<sup>(7,29,20)</sup>.

13 Os probióticos são definidos como microorganismo vivos que conferem um benefício a saúde do  
14 hospedeiro, podem ser formulados em muitos tipos diferentes de produtos, incluindo alimentos, medicamentos  
15 e suplementos alimentares. As espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são mais comumente utilizadas<sup>(16)</sup>.  
16 Os prebióticos são substratos que são utilizados como nutrientes por microrganismos benéficos, sendo os mais  
17 amplamente documentados os oligossacarídeos frutanos e galactanos não digeríveis<sup>(17)</sup>. Os simbióticos se  
18 enquadram como uma combinação dos prebióticos com probióticos administrados em quantidades  
19 adequadas<sup>(16)</sup>.

20 Algumas hipóteses têm sido investigadas a respeito do mecanismo de modulação e seus efeitos no  
21 HIV/AIDS. O aumento do crescimento de bifidobactérias após a ingestão do alimento com potencial prebiótico  
22 leva a uma diminuição no pH e na modulação do padrão de ácidos graxos de cadeia curta que podem contribuir  
23 para a proteção contra patógenos<sup>(7)</sup>. Ensaio clínico que avaliaram a suplementação com prebióticos,  
24 probióticos ou simbióticos sugerem possíveis efeitos positivos, especialmente na modulação da microbiota com  
25 o aumento das bactérias benéficas no trato gastrointestinal<sup>(7,14,18-28)</sup>. Nesse sentido, essa revisão teve como  
26 objetivo avaliar o efeito da suplementação com prebióticos, probióticos ou simbióticos sobre a microbiota  
27 intestinal, indicadores imunológicos, inflamatórios e nutricionais em indivíduos infectados pelo HIV.



## Método

### Estratégia de busca

A busca sistemática considerou estudos publicados até 16 de maio de 2019. Foi conduzida nas bases de dados Pubmed, Web of Science, Scopus, Lilacs, Cinahl e Central (Cochrane), utilizando a combinação de termos de busca apresentados na (quadro 1). A estratégia de busca foi realizada considerando apenas termos referentes a população e intervenção de interesse. Os termos referentes ao comparador e desfecho não foram incluídos a fim de não excluir estudos potencialmente elegíveis. A estratégia de pesquisa foi realizada de acordo com as orientações da base de dados (OR e AND), parênteses, aspas e asterisco (\*). As aspas foram utilizadas para procurar termos exatos ou expressões; parênteses foram utilizados para indicar termos de um grupo de pesquisa ou combinar dois grupos de termos de pesquisa; asteriscos (\*) foram usados para pesquisar todos palavras derivadas de um prefixo.

Quadro 1. Grupo de termos de acordo com a estratégia PICO utilizados na estratégia de busca.

<b>Critério PICO</b>	<b>Descrição e termos de pesquisa utilizados para cada critério</b>
Pacientes/população	Pacientes com HIV+/AIDS com ou sem tratamento antirretroviral (HIV OR VIH OR HIV-1 OR HIV-2 OR AIDS OR SIDA OR Immunodeficiency OR Immuno-deficiency OR "imune deficiency" OR antirretroviral)
Intervenção	Probióticos, prebióticos ou simbióticos (prebiotic* OR fructan* OR inulin* OR fructooligosaccharide* OR fructo-oligosaccharide* OR "fructose oligosaccharide" OR FOS OR oligofruct* OR lactulos* OR galactooligosaccharide* OR galacto-oligosaccharide* OR "galactose oligosaccharide" OR oligogalactos* OR GOS OR lactobacill* OR bifidobacter* OR saccharomyces OR probiotic* OR symbiotic* OR synbiotic*)
Comparador	Todos os desenhos de estudo, exceto revisões
Desfecho	Composição da microbiota intestinal, parâmetros imunológicos (carga viral, CD4 isolado, CD8 isolado, relação CD4/CD8), inflamatórios (Proteína C reativa- PCR, Proteína C reativa ultrasensível- PCR-hs, Interleucinas/ IL: 1, 6, 6hs, 10, 16, 17, Fator de necrose tumoral alfa- TNF $\alpha$ , Interferon gama- IFN $\gamma$ ,

Lipopolissacarídeos- LPS), nutricionais (índice de massa corporal- IMC, peso corporal, albumina) e sintomas gastrointestinais.
--

1 Fonte: autoria própria

2 Os termos relacionados ao comparador "C" e aos desfechos/outcomes "O" não foram incluídos na estratégia de busca

#### 3 4 *Elegibilidade*

5 Foi realizada uma seleção inicial por título e resumo dos estudos e, quando estes eram potencialmente  
6 elegíveis, o texto completo foi revisado para confirmação de elegibilidade. Artigos duplicados foram excluídos.

7 Os critérios de elegibilidade foram: indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana;  
8 maiores de 18 anos; realizando ou não o tratamento antirretroviral; desenvolvimento ou não da Síndrome da  
9 imunodeficiência adquirida (AIDS) e doenças oportunistas; todos os desenhos de estudos, exceto revisões; uso  
10 de probióticos, prébióticos e/ou simbióticos; que avaliassem os desfechos de interesse, sendo eles: composição  
11 da microbiota intestinal, indicadores bioquímicos de imunidade e inflamação (CD4+, CD8+, relação CD4/CD8,  
12 carga viral, IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , LPS), parâmetros nutricionais (IMC e peso corporal) e  
13 sintomas gastrointestinais.

#### 14 15 *Extração e síntese dos dados*

16 A extração dos dados dos estudos potencialmente elegíveis foi realizada a partir de uma ficha  
17 padronizada, por um único revisor. Os seguintes dados foram extraídos: país, revista, ano, autor, desenho de  
18 estudo, período de estudo, registro do ensaio, características dos pacientes (sexo, idade, uso de terapia  
19 antirretroviral - TARV), tamanho da amostra, características da intervenção (prebiótico, probiótico, simbiótico,  
20 dose, tempo de intervenção), estatística utilizada para análise do desfecho, métodos e resultados dos desfechos  
21 de interesse medidos em soro, plasma ou fezes.

22 Para apresentação dos dados extraídos foi realizada uma síntese descritiva em quadro (quadro  
23 suplementar 1) com as principais características dos estudos elegíveis. No quadro são apresentadas informações

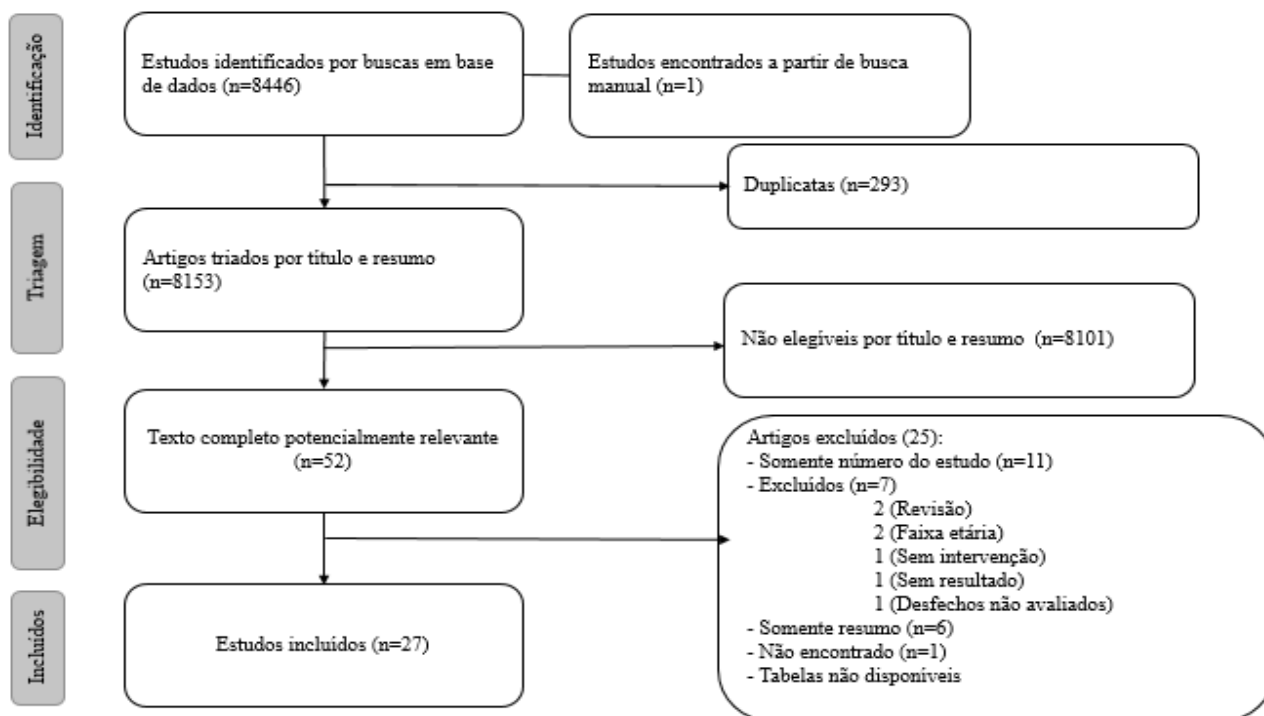
de identificação do estudo, local de realização, desenho de estudo, população, uso ou não de TARV, contagem de CD4+ e carga viral, sexo, idade, tamanho da amostra, suplemento, produto utilizado na intervenção e no grupo controle e dose diária, duração do estudo e resultados.

## Resultados e discussão

Através da busca nas bases de dados foram identificados 8446 estudos e 1 artigo foi encontrado por busca manual, por meio dos estudos incluídos e revisões encontradas sobre o tema. Destes 8447 estudos, 293 artigos duplicados foram excluídos. Após a leitura dos títulos e resumos, 8101 foram excluídos e 52 artigos em texto completo foram avaliados quanto à elegibilidade. Por fim, 27 artigos que atenderam aos critérios propostos e foram incluídos na revisão (Figura 1).

Destes 27 estudos; 18 foram controlados; 16 randomizados; 15 duplo-cegos; 1 único-cego e 2 *cross-over*. Considerando as características da população, 15 recebiam TARV; 6 poderiam estar em TARV ou não e 6 estavam sem TARV. Ainda, destes 27 artigos, 7 incluíram indivíduos com AIDS. Para intervenção, em 20 estudos foram utilizados probióticos; 3 prebióticos; 3 simbióticos e 1 ensaio incluiu as três intervenções no mesmo estudo.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: autoria própria

## Modulação da microbiota intestinal

### Resultado

A partir do levantamento nas bases de dados, oito ensaios clínicos avaliaram a microbiota intestinal, sendo quatro após intervenção com probióticos<sup>(18,19,21-28)</sup>, dois após intervenção com prebióticos<sup>(7,14,20)</sup>, um após simbióticos<sup>(29)</sup> e um incluiu as três possibilidades<sup>(30)</sup>. Dentre os estudos, três avaliaram indivíduos em TARV<sup>(21-25,29,30)</sup>, um avaliou apenas indivíduos sem TARV<sup>(7)</sup> e quatro incluíram indivíduos com e sem TARV em análises não estratificadas<sup>(14,18-20,26-28)</sup>. Em dois estudos a amostra selecionada incluiu indivíduos com AIDS<sup>(18,19,27,28)</sup>.

As bactérias que tiveram um aumento significativo em intervenções com probióticos foram: *Bifidobacteria sp*; *Lachnospiraceae family*; *Ruminiclostridium*; *Megamonas*; *Desulfovibrionales (Proteobacteria)*; *L. plantarum*; *P. pentosaceus*; *Actinobacteria*; *Firmicutes*; *Clostridia*; *Ruminococcaceae*<sup>(18,19,21-23,25-30)</sup>. O uso de prebióticos (FOS, GOS, GLT e AOS) também aumentou a população de bifidobactérias para dois estudos em indivíduos sem TARV<sup>(7,20,31)</sup>, porém, o uso de simbióticos (*Lactobacillus rhamnosus (LGG)*, bifidobactéria e *agavins*) em indivíduos com TARV não resultou em alterações significativas para bifidobactérias<sup>(30)</sup>. As bactérias que apresentaram redução significativa em estudos com probióticos foram: *Enterobacterias*; *Erysipelotrichales*; *Clostridiales*; *Catenibacterium communities*; *Bacteroidetes*<sup>(26-28)</sup> e com o uso de prebióticos: *C.lituseburense*; *C. histolyticum*; *Eubacterium rectale*; *Clostridium coccoides*<sup>(7,18,19)</sup>. Os microorganismos que não apresentaram mudanças significativas foram: *Lactobacillus genus*; *Prevotella*; *Lactobacilli*; *P. aeruginosa*; *C. albicans*; *Escherichia coli*; *Atopobium*; *L. mesenteroides*; *L. paracasei*; *Veillonellaceae*<sup>(7,18,19,29)</sup>.

Foram encontradas correlações positivas no aumento de Butirato e *Roseburia faecis*, Butirato e *Lachnospira*, Butirato e *Ruminococcus torques*, Butirato e *Faecalibacterium prausnitzii* em um estudo realizado com prebióticos. Para correlação entre Bifidobacteria e glutamina (GLT) houve aumento apenas para o grupo sem TARV<sup>(14,20)</sup>. Foi encontrada também correlação positiva na diminuição de bacteroides e LPS em um estudo realizado com probióticos incluindo também pacientes com AIDS<sup>(18,19)</sup> e correlação positiva no aumento de *L. plantarum* e *P. pentosaceus* no grupo simbiótico do estudo de Schunter et al. (2012). Identificou

1 correlação negativa entre *Firmicutes/Bifidobacteria*, e LPS em uma intervenção com probióticos<sup>(18,19)</sup>. Também  
2 foi observada correlação negativa de butirato com PCR e IL-6 em indivíduos não respondentes ao TARV  
3 recebendo prebióticos<sup>(14,20)</sup>.

## 4 *Discussão*

5 A modulação da microbiota intestinal com um efeito benéfico é demonstrada por um ensaio clínico  
6 recente de D'Ettorre et al. (2017), onde foi encontrada uma redução nas infiltrações inflamatórias intersticiais  
7 difusas após intervenção probiótica (*L. plantarum*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii subsp.*  
8 *bulgaricus*, *L. acidophilus*, *B. longum*, and *B. infantis*) por 48 semanas em pacientes com TARV. Uma revisão  
9 também resumiu as alterações da microbiota intestinal em 21 estudos com indivíduos infectados pelo HIV, e  
10 constatou que a maioria dos estudos relataram um aumento da abundância relativa de *Enterobacteriaceae* e  
11 *Erysipelotrichaceae*. A família Enterobacteriaceae contém vários patógenos conhecidos, incluindo *Escherichia*  
12 e *Klebsiella*, com propriedades pró-inflamatórias e capacidade de invadir a mucosa intestinal<sup>(32)</sup>. No estudo de  
13 Arnbjerg et al. (2018), randomizado, controlado por placebo e duplo cego, houve redução nessas famílias  
14 bacterianas após a suplementação probiótica com *LGG* em indivíduos com e sem TARV por 3 meses,  
15 sugerindo um possível efeito benéfico causado pela intervenção. O efeito é atribuído à alteração da microbiota  
16 intestinal e número crescente de células intestinais<sup>(33)</sup>.

17 Os estudos demonstraram uma correlação estatisticamente significativa entre espécies de Clostridia  
18 (*Lachnospiraceae*) e aumento dos parâmetros sistêmicos de ativação imune do TNF- $\alpha$ <sup>(11)</sup>. O estudo de Villar-  
19 Garcia et al. (2017) e Gori et al. (2011), mostraram uma redução significativa nessas comunidades bacterianas  
20 após o tratamento com probióticos em pacientes com HIV/AIDS recebendo ou não TARV e o tratamento com  
21 prebióticos em pacientes sem TARV respectivamente, os dois estudos tiveram duração de 12 semanas, foram  
22 randomizados, controlados por placebo e duplo cegos. O aumento de bifidobactérias reduziu os níveis de  
23 espécies patogênicas relacionadas a clostrídios, porém as espécies patogênicas como *P. aeruginosa* ou *C.*  
24 *albicans* permaneceram inalteradas<sup>(7)</sup>.

25 A microbiota bifidogênica é considerada benéfica para o hospedeiro. A suplementação com  
26 bifidobactérias tem sido associada a menor translocação bacteriana, levando a uma diminuição na ativação da  
27

1 cascata inflamatória em vários modelos de translocação bacteriana<sup>(34)</sup>. Um aumento na abundância relativa de  
2 *Firmicutes* e *Actinobacteria* em uma intervenção com probióticos e tendência ao aumento de lactobacilos  
3 também foi induzido pela expansão de Bifidobactérias em um ensaio de quatro semanas, randomizado, placebo  
4 controlado e duplo cego<sup>(18)</sup>.

5 No ensaio clínico randomizado, placebo controlado e duplo cego publicado por Deusch et al. (2018) e  
6 Serrano-Villar et al. (2017), houve uma correlação positiva entre várias bactérias benéficas e butirato em uma  
7 intervenção com prebióticos: frutooligossacarídeos (FOS); galacto-oligossacarídeos (GOS) e GL por 6  
8 semanas. O butirato é um ácido graxo de cadeia curta (AGCC) produzido por bactérias localizadas no cólon  
9 pela fermentação de amido resistente, fibras dietéticas e outros polissacarídeos pouco digeríveis<sup>(35)</sup>. Esse ácido  
10 graxo atua como mediador da ativação das proteínas formadoras de junção de oclusão da barreira epitelial. Este  
11 efeito está relacionado com a ativação da proteína AMPK (*adenosine monophosphate-activated protein*  
12 *kinase*), além de mediar a sinalização de necessidade energética celular e consequentemente regular as vias  
13 metabólicas de glicose, o metabolismo de ácidos graxos e a síntese de proteínas, também promove a  
14 reorganização do citoesqueleto de actina, que é responsável por manter a forma das células e das junções  
15 celulares<sup>(36)</sup>.

16 A expansão observada na família *Ruminococcaceae*, que compreende várias bactérias produtoras de  
17 butirato, também podem contribuir para uma homeostase intestinal<sup>(37)</sup>. A indução de respostas imunes e os  
18 produtos metabólicos de bactérias benéficas tornam o hospedeiro mais resistente a infecções patogênicas<sup>(38,39)</sup>.  
19 A competição direta por nutrientes limita as possibilidades de microorganismos patogênicos colonizar e replicar  
20 dentro do lúmen intestinal e invadir tecidos mais profundos<sup>(40)</sup>.

21 Todos os estudos que avaliaram a microbiota mostraram alguma diferença significativa, em sua maioria  
22 foram ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados e duplo-cegos, exceto por um ensaio que não teve  
23 grupo controle, mas mesmo assim apresentou resultados positivos<sup>(23,25,41-43)</sup> e um que não foi duplo-cego, mas  
24 também apresentou bons resultados principalmente quanto a produção de butirato e consequentemente aumento  
25 de bactérias benéficas<sup>(20,44)</sup>.

26 A microbiota intestinal foi beneficiada em muitos ensaios pelo crescimento das bifidobactérias em  
27 estudos com probióticos, utilizando as seguintes cepas: *LGG*, *Bifidobacterium lactis* e *Lactobacillus*

1 *acidophilus*<sup>(18,19)</sup>, *LGG* e *bifidobacterium lactis*<sup>(30)</sup> e *L. plantarum*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. paracasei*, *L.*  
2 *delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *B. longum*, and *B. infantis*<sup>(21–25)</sup> tanto em indivíduos recebendo  
3 TARV, quanto não. As intervenções tiveram duração de no mínimo 8 e no máximo 24 semanas . O crescimento  
4 de bifidobactérias também foi beneficiado pelo uso de prebióticos como intervenção, sendo utilizado  
5 oligossacarídeos ácidos (AOS), FOS, GLT<sup>(14,20)</sup> e cadeia longa de frutooligossacarídeos (lcFOS), hidrolisado de  
6 pectina de oligossacarídeos ácidos (pAOS), cadeia curta de galacto-oligossacarídeos scGOS<sup>(7)</sup> em grupos com  
7 ou sem TARV, por no mínimo 6 semanas.

## 9 **Imunidade e inflamação**

### 10 *Resultados*

11 Em relação a imunidade, foram identificados cinco ensaios clínicos que avaliaram a carga viral antes e  
12 após intervenção com probióticos<sup>(21–26,45)</sup>, prebióticos<sup>(7)</sup> ou simbióticos<sup>(46)</sup>. Dentre os estudos, três avaliaram  
13 indivíduos em TARV<sup>(21,22,25,45,46)</sup>, um avaliou indivíduos sem tratamento<sup>(7)</sup> e outro mesclou indivíduos com e  
14 sem TARV<sup>(26)</sup>.

15 Dezesesseis estudos avaliaram resposta imunológica, considerando contagem de CD4+/%CD4+ como  
16 marcador. Dos dezesseis, quatorze foram ensaios clínicos paralelos e dois *cross-over*. Em cinco dos dezesseis  
17 artigos houve aumento significativo na contagem de CD4+, sendo três realizados com probióticos<sup>(30,47)</sup> e dois  
18 com simbióticos<sup>(31,46)</sup> tanto em indivíduos em TARV, quanto sem. Em relação a %CD4+, um dentre os quatro  
19 estudos que avaliaram esse indicador apresentou aumento significativo em indivíduos com TARV recebendo  
20 probióticos<sup>(45)</sup>. Nenhum resultado significativo foi observado nos estudos que avaliaram contagem de  
21 CD8+<sup>(7,27,28,48)</sup>. Em contrapartida, para dois estudos que avaliaram a relação CD4/CD8, um verificou aumento  
22 significativo após intervenção com simbiótico em indivíduos em TARV<sup>(31)</sup>.

23 Treze ensaios clínicos avaliaram indicadores inflamatórios, destes, nove foram ensaios clínicos  
24 paralelos e um *cross-over*. Em relação aos indivíduos avaliados, quatro dos estudos incluíram pessoas com  
25 AIDS<sup>(18,19,27,28,31,49)</sup>, oito estavam em TARV<sup>(21–25,29–31,45,48–50)</sup>, dois sem<sup>(7,51,52)</sup> e três poderiam estar com ou sem  
26 TARV<sup>(18,19,26–28)</sup>.

1 Não foi identificada diferença significativa após intervenção com probióticos para IL-10<sup>(30,48,51,52)</sup> e IL-6  
2 ultrasensível<sup>(26)</sup>, e probiótico, prebiótico e simbiótico para TNF- $\alpha$ <sup>(26-30)</sup>. Para PCR, em cinco dos estudos  
3 avaliados, apenas em um houve redução significativa<sup>(18,19)</sup> e para PCR-us avaliada em três estudos, um  
4 verificou redução significativa após intervenção com probióticos (*L. plantarum*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L.*  
5 *paracasei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *B. longum*, and *B. infantis*)<sup>(50)</sup>. Em um dos três  
6 estudos que avaliaram LPS houve redução significativa das concentrações utilizando os prebióticos FOS, GOS e  
7 AOS por 12 semanas<sup>(7)</sup>. Ainda, três estudos avaliaram INF- $\gamma$  e dois IL-1 $\beta$ , sendo que para um deles houve  
8 redução significativas na IL-1 $\beta$  após intervenção com probiótico (*L. casei shirota*) por 4 semanas<sup>(48)</sup> e redução  
9 significativa no INF- $\gamma$  após intervenção com uma combinação de probióticos (*L. plantarum*, *S. thermophilus*, *B.*  
10 *breve*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *B. longum*, and *B. infantis*.) por 24  
11 semanas<sup>(21-23,25)</sup>.

12 A IL-6 avaliada em 6 estudos, apresentou redução significativa em quatro deles<sup>(27,28,30,31,50)</sup>, sendo que  
13 no ensaio clínico de Villar-Garcia et al. (2015;2017) houve redução apenas para o grupo com alta adesão a  
14 intervenção com probiótico (*Saccharomyces boulardii*) sem eventos adversos e no de González-Hernández et  
15 al. (2012) que avaliou intervenções com prebiótico (*agavins de agave tequilana Weber var*), probiótico (*LGG* e  
16 *bifidobacteria*), ou simbiótico (mistura dos dois), houve redução de IL-6 apenas para o grupo que recebeu  
17 simbiótico. Além disso, um estudo verificou uma correlação positiva na redução de PCR e IL-6 e IL-6 e D-  
18 dimer em uma intervenção com probiótico<sup>(18,19)</sup>. Também foi encontrada correlação positiva, em um estudo  
19 com indivíduos maiores de 55 anos, na redução de *hs*-CRP e sCD14 e em indivíduos menores de 55 anos foi  
20 encontrada correlação positiva na redução de IL-6 e sCD14 em uma intervenção com probióticos (*LGG*,  
21 *Bifidobacteria* e *L. acidophilus*)<sup>(50)</sup>.

## 22 *Discussão*

24 Em relação a imunidade e inflamação postula-se que os benefícios clínicos no consumo de prebióticos  
25 sejam obtidos diretamente no sistema imunológico. Apesar de nenhum efeito estatisticamente significativo ter  
26 sido encontrado na carga viral, houve uma ligeira redução em um ensaio clínico randomizado, controlado por



1 placebo e duplo cego, após uso dos prebióticos: lcFOS, scGOS e pAOS por 12 semanas, em indivíduos sem  
2 TARV<sup>(7)</sup>.

3 Os ensaios que avaliaram CD4+ e como intervenção fizeram a utilização de simbióticos (*Acidophilus*,  
4 bifidobactéria e fibra solúvel) obtiveram um acréscimo significativo na contagem da célula, sendo esses,  
5 realizados por mais de 12 semanas em indivíduos recebendo TARV<sup>(31,46)</sup>. Os estudos de Anukan et al. (2008)  
6 González-Hernández et al. (2012) e Yang et al. (2014) que utilizaram probióticos como intervenção  
7 apresentaram como resultado um aumento significativo na contagem de CD4+. As bactérias utilizadas foram  
8 respectivamente: *L. Rhamnosus* e *L. Reuteri*; *L. Rhamnosus* e *bifidobacterium*; *Bacillus Coagulans*, a  
9 intervenção durou por no mínimo, 12 semanas. A maioria dos ensaios clínicos que avaliaram a contagem  
10 células CD4+, apresentaram como resultado um aumento das células, porém, não significativo. Todos estes  
11 ensaios clínicos foram realizados com probióticos por no mínimo 4 semanas, até 48 semanas, com cepas  
12 variadas<sup>(21–23,25,26,48,50–52)</sup>.

13 As células CD4+ da lâmina própria são mais suscetíveis à infecção pelo HIV devido a altos níveis de  
14 ativação e expressão dos receptores C-C de quimiocina (CCR)<sup>(53)</sup>. O mecanismo dessa depleção é causado pela  
15 morte celular de células produtivamente infectadas via apoptose, por células natural killer (NK) ou células T  
16 citotóxicas<sup>(53,54)</sup>. A combinação desses mecanismos podem contribuir para a perda das células T CD4+ e  
17 ocasionar danos à barreira mucosa, levando a inflamação<sup>(55)</sup>.

18 Os locais efetores da mucosa consistem em linfócitos T CD8+, localizado no epitélio e na lâmina  
19 própria, células CD4+ e células plasmáticas presentes no intestino. Os linfócitos T CD4+ podem se diferenciar  
20 em T auxiliar (helper): Th1, Th2, Th17; e T regulador: Treg. As células CD4+ Th17 compartilham vias de  
21 diferenciação e uma relação recíproca com células induzidas por antígeno e células Treg CD4+, sendo capazes  
22 de manter o equilíbrio entre inflamação e tolerância<sup>(56,57)</sup>.

23 Ressalta-se que pacientes infectados com HIV-1 tratados com TARV a longo prazo raramente  
24 reconstituem as células T CD4+ do trato GI para níveis saudáveis<sup>(58)</sup>. A ativação imune persistente, apesar da  
25 TARV sustentada, está associada a uma difícil recuperação das células T CD4+<sup>(59)</sup>.

26 Segundo Brockman et al. (2009) a inibição da via IL-10 aumenta significativamente a proliferação de  
27 células T CD4+ e CD8+, porém nenhum ensaio que avaliou IL-10 apresentou redução significativa, como

1 consequência nenhum desses estudos apresentou aumento significativo na contagem de CD4+. A TARV induz  
2 uma diminuição significativa e gradual nos níveis de IL-10, mas sem sua normalização completa<sup>(60)</sup>. Com base  
3 nessa descoberta, a suplementação com probióticos, juntamente com a TARV por mais de quatro semanas seria  
4 necessária para ajudar a regular a IL-10, visto que no estudo a intervenção foi realizada com essa duração e não  
5 houve diferenças significativas<sup>(48)</sup>.

6 Um estudo anterior também demonstrou que a TARV suprime a secreção espontânea de citocinas, como  
7 a IL-1 $\beta$ <sup>(61)</sup>, porém, embora no estudo de Falasca et al. (2015) realizado com probióticos (*L. casei shirota*) em  
8 pacientes recebendo TARV, a expressão de mRNA IL-1 $\beta$  tenha sido significativamente reduzida, não foram  
9 encontradas diferenças significativas no soro.

10 Células epiteliais intestinais produzem sinais imunorregulatórios, limitando a inflamação em estado  
11 estacionário<sup>(62)</sup>. Durante distúrbios inflamatórios as junções epiteliais estreitas são prejudicadas e resultam em  
12 translocação bacteriana aumentada na lâmina própria, reforçando a resposta inflamatória<sup>(63)</sup>. O HIV, sendo  
13 responsável pela depleção de células CD4+ e disbiose do trato gastrointestinal, possibilita a colonização por  
14 patógenos por meio da alteração da barreira e disfunção da imunidade da mucosa, levando a translocação  
15 microbiana e consequentemente inflamação sistêmica<sup>(64)</sup>. Os probióticos, alterando a flora intestinal, podem  
16 reparar células epiteliais e prevenir o declínio do CD4+<sup>(45,65)</sup>.

17 O aumento relativo de CD4+ e o decréscimo da PCR mesmo que não significativo pode estar  
18 relacionado à atenuação da inflamação<sup>(49)</sup>. No ensaio clínico randomizado, placebo controlado, duplo cego de  
19 Stiksrud et al. (2015) foi demonstrada uma correlação positiva entre PCR e IL-6 em uma intervenção com  
20 probióticos por 8 semanas. No ensaio de Villar Garcia et al. (2015) foi relatada uma diminuição significativa da  
21 IL-6, um fator diretamente relacionado à morbimortalidade em uma pequena coorte de pacientes em TARV  
22 tratados com de *S. boulardii* por 12 semanas. No estudo de Ettore et al. (2015) houve uma redução significativa  
23 da hs-PCR, a porcentagem de pacientes com níveis altos diminuiu de 45% para 20% depois da administração de  
24 uma combinação de probióticos (*L. plantarum*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii subsp.*  
25 *bulgaricus*, *L. acidophilus*, *B. longum*, and *B. infantis*) por 6 meses em pacientes com TARV. Vale ressaltar  
26 que o grupo controle desse estudo era composto por indivíduos HIV-, sendo uma limitação do estudo. Porém,

1 além de comparar o grupo controle com o grupo intervenção, foi comparado o T0 com o T1 somente do grupo  
2 intervenção, sendo observado o mesmo resultado para *hs*-PCR.

3 As bactérias probióticas podem competir por nutrientes contra patógenos e promover aderência epitelial  
4 e mucosa, prevenir a translocação neutralizando o processo inflamatório<sup>(48,50)</sup>. Uma combinação de bactérias  
5 probióticas regula positivamente a ativação das células Treg e suprime respostas imunes pró-inflamatórias<sup>(64)</sup>.

6 A suplementação com probióticos está associada com decréscimo dos níveis de IFN- $\gamma$  como  
7 demonstrado no ensaio clínico de Pinacchio et al. (2018) em um tratamento com *L. plantarum*, *S. thermophilus*,  
8 *B. breve*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *B. longum*, and *B. infantis* por 24  
9 semanas em indivíduos em TARV. A redução pode servir como um indicador de controle sugestivo de que o  
10 probiótico está se comportando de maneira benéfica<sup>(23)</sup>. Foi relatado que um excesso de expressão de RNA  
11 mensageiro da mucosa do IFN- $\gamma$  está associado a altos níveis de replicação do HIV-1 e profunda depleção de  
12 células T CD4<sup>+</sup><sup>(66)</sup>.

13 O ensaio clínico, randomizado, placebo-controlado e duplo-cego de Gori et al. (2011) sugeriu que a  
14 suplementação alimentar com uma mistura única de oligossacarídeos prebióticos, consistindo em scGOS,  
15 lcFOS, pAOS, pode modular positivamente a composição da microbiota intestinal, resultando em níveis mais  
16 baixos LPS em pacientes sem TARV, que receberam a intervenção por 12 semanas. Foi demonstrado que níveis  
17 aumentados de bifidobactérias fecais reduzem o LPS intestinal em modelos murinos e melhoram a função da  
18 barreira mucosa<sup>(67)</sup>.

19 Considerando os parâmetros imunológicos, a maioria dos estudos que apresentou como resultados  
20 aumento significativo da CD4<sup>+</sup>/%CD4<sup>+</sup> foram ensaios clínicos randomizados, controlados e duplos-cegos em  
21 pacientes com TARV por mais de 12 semanas<sup>(30,31,45,46)</sup>, exceto pelo ensaio de Anukan et al. (2018) que foi  
22 único-cego, em indivíduos sem TARV. Os estudos que apresentaram aumento sem ser significativo em sua  
23 maioria foram ensaios clínicos, sem randomização e grupo controle<sup>(21-26,48,50)</sup>.

24 Para os indicadores inflamatórios as características dos ensaios clínicos que tiveram diferenças  
25 significativas foram bem variadas. Para LPS e IL-1 $\beta$  os estudos não foram controlados, mas ambos realizaram  
26 as intervenções com probióticos em indivíduos em TARV<sup>(23,48)</sup>. Considerando a PCR, os dois estudos que  
27 mostraram redução significativa foram ensaios clínicos controlados com a intervenção de diversas cepas

1 probióticas (*L. plantarum*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L.*  
2 *acidophilus*, *B. longum*, and *B. infantis*, LGG, bifidobactéria e *L. acidophilus*) por no mínimo 8 semanas; já o  
3 ensaio de d’Ettorre et al. (2015) teve como grupo controle indivíduos não infectados pelo HIV. Os estudos que  
4 avaliaram IL-6 e resultaram em alterações significativas em sua maioria foram ensaios clínicos randomizados,  
5 placebo- controlado e duplo-cegos realizados por mais de 4 semanas<sup>(7,27,28,30,31)</sup>, exceto pelo estudo de D’Ettorre  
6 et al. (2015) que foi apenas controlado por indivíduos HIV-. O estudo que mostrou efeito positivo sobre LPS foi  
7 um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego por mais de 12 semanas utilizando  
8 prebióticos (FOS, GOS e AOS)<sup>(7)</sup>.

## 10 **Parâmetros nutricionais**

### 11 *Resultados*

12 Cinco ensaios clínicos avaliaram os parâmetros nutricionais, sendo quatro ensaios paralelos e um *cross-*  
13 *over*. Destes estudos, três incluíram pessoas sem TARV<sup>(7,51,52,68)</sup> e dois indivíduos adeptos à TARV<sup>(46,49)</sup>.  
14 Apenas um estudo avaliou pessoas com AIDS<sup>(49)</sup>. Não foram encontradas diferenças significativas nem para  
15 albumina<sup>(7,49,51,68)</sup> e nem para IMC<sup>(46,49)</sup>.

### 17 *Discussão*

18 Apenas o estudo de Hemsworth et al. (2012) mostrou diferença no peso, um aumento de 0,7kg, porém,  
19 não foi significativo apesar da melhora da diarreia e dos sintomas gastrointestinais nos estudos<sup>(45,46)</sup>. A  
20 desnutrição no HIV tem causa multifatorial, está relacionada a aumento do gasto energético basal e o estado  
21 nutricional do paciente também sofre com os efeitos colaterais da TARV. A perda de peso e a depleção da  
22 massa muscular identificam características precoces da infecção pelo HIV e persistem como um problema  
23 clínico. Dados sugerem que a incidência da perda de peso tem declínio proporcional ao tipo de infecções  
24 oportunistas<sup>(71,72)</sup>.

25 Em relação a albumina, todos os ensaios clínicos foram randomizados, controlados por placebo e duplo-  
26 cegos. Dos quatro ensaios que não mostraram resultados significativo, três utilizaram o probiótico LGG com

1 intervenções entre 4 e 25 semanas, tanto com estudos realizados somente com pessoas em TARV, quanto sem  
2 TARV<sup>(49,51,52,68)</sup> e um utilizou prebióticos em pacientes sem TARV por 4 semanas<sup>(7)</sup>.

#### 4 **Sintomas gastrointestinais**

##### 5 *Resultados*

6 Oito ensaios clínicos avaliaram os sintomas gastrointestinais, sendo sete ensaios paralelos e um *cross*  
7 *over*. Em cinco estudos os indivíduos avaliados recebiam TARV<sup>(30,45,46,69,70)</sup> e em três não<sup>(7,51,52,68)</sup>. A  
8 intervenção foi realizada com probióticos em cinco estudos<sup>(45,51,52,68-70)</sup>, em um com prebióticos<sup>(7)</sup>, um  
9 simbióticos<sup>(46)</sup> e outro incluiu as três possibilidades<sup>(30)</sup>.

10 Seis estudos avaliaram os sintomas gastrointestinais em geral (diarreia, constipação, refluxo entre  
11 outros), sendo que em quatro não foram observadas diferenças significativas. Em um estudo que utilizou  
12 prebióticos (FOS, GOS e AOS) como intervenção houve aumento nos sintomas em indivíduos sem TARV<sup>(7)</sup>.  
13 Outro estudo que utilizou probiótico (*Bacillus coagulans*) como intervenção em indivíduos recebendo TARV,  
14 como resultado apresentou redução nos sintomas gastrointestinais no geral<sup>(45)</sup>. A diarreia foi avaliada em três  
15 ensaios, onde todos os indivíduos recebiam TARV. Em dois ensaios houve redução significativa do sintoma,  
16 sendo uma intervenção realizada com simbióticos (*L. Acidophilus*, bifidobactéria e fibra solúvel)<sup>(46)</sup> e outra com  
17 probiótico (*Bacillus coagulans*)<sup>(45)</sup>, os dois estudos foram realizados por 12 semanas. O número de evacuações  
18 foi avaliado em dois estudos, um estudo realizado com simbióticos (*L. Acidophilus*, bifidobactéria e fibra  
19 solúvel) apresentou como resultado redução significativa na frequência<sup>(46)</sup>. A constipação foi avaliada em  
20 apenas um estudo, o qual apresentou como resultado redução significativa da mesma. Para refluxo, indigestão e  
21 dor abdominal não houve diferença significativa na intervenção utilizando probiótico (*Bacillus coagulans*) em  
22 pacientes com TARV<sup>(45)</sup>.

##### 24 *Discussão*

25 Em relação aos sintomas gastrointestinais, a etiologia da diarreia complica o manejo de pacientes  
26 infectados pelo HIV, pois a causa é multifatorial, a prevalência de diarreia entre os pacientes com HIV aumenta  
27 de acordo com queda no CD4+<sup>(73)</sup>. Sabe-se que a TARV pode exacerbar os sintomas. No estudo de Salminen et

1 al. (2004) a maioria dos pacientes utilizavam inibidores de proteases (IPs) em seu regime e metade deles  
2 utilizou nelfinavir, esses inibidores têm sido sugeridos como indutores de diarreia por mecanismos  
3 secretores<sup>(74)</sup>.

4 No ensaio clínico randomizado e controlado de Heiser et al. (2004) o tratamento com simbióticos (*L.*  
5 *Acidophilus*, bifidobactéria e fibra solúvel) melhorou a diarreia em 86% indivíduos em TARV. A adição de  
6 GLN reduziu ainda mais a diarreia, os pacientes com maior número de evacuações e diarreia no início do  
7 estudo, responderam significativamente mais rápido e melhor ao tratamento.

8 Um das principais atividades atribuídas aos probióticos é a capacidade de regular o crescimento  
9 seletivo de outras bactérias por meio da exclusão competitiva, esse mecanismo impede a colonização da  
10 mucosa por microrganismos potencialmente patogênicos através da competição por sítios de adesão<sup>(75)</sup>. Os  
11 probióticos também proporcionam o estímulo da resposta imune do hospedeiro (por aumentar a atividade  
12 fagocitária, a síntese de IgA e a ativação de linfócitos T e B) e também possuem resistência à movimentos  
13 peristálticos e aderência a receptores específicos no intestino<sup>(76)</sup>.

14 Em geral, os prebióticos podem levar a sintomas intestinais, incluindo flatulência e distensão abdominal  
15 pela fermentação. No ensaio clínico randomizado, placebo controlado, duplo cego de Gori et al. (2011) houve  
16 um aumento nos sintomas dos indivíduos tratados com 30g de FOS, GOS e AOS por 12 semanas, porém, foi  
17 encontrada uma diminuição na incidência no final da intervenção, o que, pode ser explicado pela adaptação da  
18 composição da microbiota.

19 Todos os ensaios clínicos que avaliaram os sintomas gastrointestinais foram randomizados, placebo  
20 controlado e duplo-cego. Os ensaios que não apresentaram resultados significativos tiveram como intervenção a  
21 suplementação probiótica com *LGG*<sup>(30,51,52,68-70)</sup>. Em relação aos ensaios que apresentaram redução na diarreia,  
22 a intervenção foi realizada com o probiótico *Bacillus coagulans*<sup>(45)</sup> e simbiótico, tendo como probiótico as  
23 cepas de *L. Acidophilus* e *bifidobacteria* e como prebiótico 12g de fibra solúvel<sup>(46)</sup>. Ambos ensaios tiveram  
24 duração de 12 semanas e foram realizados com indivíduos em TARV.

## 26 **Conclusão**

1 Todos os estudos que avaliaram a microbiota e mostraram alguma diferença significativa, em sua  
2 maioria foi ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados e duplo-cegos. Houve aumento significativo  
3 nas bactérias benéficas, principalmente bifidobactérias e redução nas patogênicas em intervenções que  
4 utilizaram probióticos, prebióticos ou simbióticos. A diminuição da diarreia em pacientes com TARV e dos  
5 sintomas gastrointestinais também mostrou relevância entre os estudos com indivíduos recebendo probióticos  
6 ou simbióticos, porém, as intervenções que utilizaram *LGG* não mostraram resultados significativos. O aumento  
7 significativo na contagem de CD4+ foi observado em ensaios clínicos, randomizados, placebo-controlados e  
8 duplo-cegos utilizando simbióticos e probióticos,

9 Por outro lado, os indicadores inflamatórios que apresentaram resultados significativos foram ensaios  
10 clínicos com características bem diversas, após intervenção com probióticos os indicadores que apresentaram  
11 redução foram: PCR; IL-6; IL-1 $\beta$  e INF- $\gamma$ . A intervenção com simbióticos também influenciou a redução IL-6  
12 significativamente. Além disso, a intervenção realizada com prebióticos mostrou redução da LPS.

13 Os ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados e duplo-cegos, amplamente conhecidos como  
14 desenhos metodológicos de maior qualidade, mostraram resultados/efeitos mais significativos. A partir dos  
15 resultados observados nos estudos incluídos na presente revisão, sugere-se a realização de mais ensaios  
16 clínicos, com maior rigor metodológico, para avaliação dos desfechos apresentados – especialmente para os  
17 marcadores imunológicos e inflamatórios.

18 Algumas das considerações em relação ao desenho de estudo mais adequado para próximas  
19 investigações incluem maior homogeneidade da população avaliada quanto a contagem de CD4 e carga viral,  
20 estágio da doença e uso de TARV – promovendo assim evidências mais robustas sobre um mesmo parâmetro e,  
21 portanto, conclusões mais precisas. Para a maior parte dos desfechos avaliados (imunológicos, inflamatórios e  
22 diarreia) os efeitos positivos foram observados em estudos com tempo de intervenção de 12 semanas, sendo  
23 esse um tempo proposto para próximos estudos – independentemente da intervenção utilizada ser prebióticos,  
24 probióticos ou simbióticos.

## 26 **Agradecimentos**

27 Este estudo não foi financiado e não há conflito de interesse.

## 1       **Referências**

- 2   1.   Ministério da saúde. “Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento” Unidade de Assistência.  
3   Ministério da Saúde. 1999. p. 17.
- 4   2.   Ministerio da saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em  
5   adultos. CONITEC. 2017;
- 6   3.   Tincati C, Douek DC, Marchetti G. Gut barrier structure, mucosal immunity and intestinal microbiota in  
7   the pathogenesis and treatment of HIV infection. *AIDS Res Ther* [Internet]. 11 de abril de 2016;13:1–11.  
8   Available at: [http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=114525573&lang=pt-](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=114525573&lang=pt-br&site=ehost-live&authtype=ip,cookie,uid)  
9   br&site=ehost-live&authtype=ip,cookie,uid
- 10  4.   Neild PJ, Nijran KS, Yazaki E, Evans DF, Wingate DL, Jewkes R, et al. Delayed gastric emptying in  
11  human immunodeficiency virus infection: Correlation with symptoms, autonomic function, and intestinal  
12  motility. *Dig Dis Sci*. 2000;45(8):1491–9.
- 13  5.   Nishio J, Honda K. Immunoregulation by the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(21):3635–50.
- 14  6.   Mowat AMI, Viney JL. The anatomical basis of intestinal immunity. *Immunol Rev*. 1997;156:145–66.
- 15  7.   Gori A, Rizzardini G, Van’T Land B, Amor KB, Van Schaik J, Torti C, et al. Specific prebiotics  
16  modulate gut microbiota and immune activation in HAART-naive HIV-infected adults: Results of the  
17  “cOPA” pilot randomized trial. *Mucosal Immunol*. 2011;4(5):554–63.
- 18  8.   Lozupone CA, Li M, Campbell TB, Flores SC, Linderman D, Gebert MJ, et al. Alterations in the gut  
19  microbiota associated with HIV-1 infection. *Cell Host Microbe*. 2013;14(3):329–39.
- 20  9.   Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, et al. CD4+ T cell depletion  
21  during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*.  
22  2004;200(6):749–59.
- 23  10.  Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a  
24  cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12(12):1365–71.
- 25  11.  Mutlu EA, Keshavarzian A, Losurdo J, Swanson G, Siewe B, Forsyth C, et al. A Compositional Look at  
26  the Human Gastrointestinal Microbiome and Immune Activation Parameters in HIV Infected Subjects.  
27  *PLoS Pathog*. 2014;10(2).



12. Gonçalves MAP. Microbiota- Implicações na imunidade e no metabolismo. Univ Fernando Pessoa, Inst Ciências Farm [Internet]. 2014;1:5–16. Available at: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4516/1/PPG\\_21951.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4516/1/PPG_21951.pdf)  
[http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4516/1/PPG\\_21951.pdf](http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4516/1/PPG_21951.pdf)
13. Assimakopoulos SF, Dimitropoulou D, Marangos M, Gogos CA. Intestinal barrier dysfunction in HIV infection: pathophysiology, clinical implications and potential therapies. *Infection*. 2014;42(6):951–9.
14. Serrano-Villar S, Vázquez-Castellanos JF, Vallejo A, Latorre A, Sainz T, Ferrando-Martínez S, et al. The effects of prebiotics on microbial dysbiosis, butyrate production and immunity in HIV-infected subjects. *Mucosal Immunol*. 2017;10(5):1279–93.
15. Leite L, Gullón B, Rocha J, Kückelhaus S. Papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão da literatura. *Bol Inf Geum*. 2014;5(2):54.
16. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):119–29.
17. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491–502.
18. 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*. dezembro de 2015;70(4):329–37.
19. Storm-Larsen C, Stiksrud B, Eriksen C, Nowak P, Holm K, Thalme A, et al. Microbial translocation revisited: targeting the endotoxic potential of gut microbes in HIV-infected individuals. *AIDS*. março de 2019;33(4):645–53.
20. Deusch S, Serrano-Villar S, Rojo D, Martinez-Martinez M, Bargiela R, Vazquez-Castellanos JF, et al. Effects of HIV, antiretroviral therapy and prebiotics on the active fraction of the gut microbiota. *AIDS*. junho de 2018;32(10):1229–37.
21. Ceccarelli G, Fratino M, Selvaggi C, Giustini N, Serafino S, Schietroma I, et al. A pilot study on the effects of probiotic supplementation on neuropsychological performance and microRNA-29a-c levels in

- 1 antiretroviral-treated HIV-1-infected patients. *Brain Behav.* 2017;7(8):1–8.
- 2 22. Ceccarelli G, Brenchley JM, Cavallari EN, Scheri GC, Fratino M, Pinacchio C, et al. Impact of high-  
3 dose multi-strain probiotic supplementation on neurocognitive performance and central nervous system  
4 immune activation of HIV-1 infected individuals. *Nutrients.* 2017;9(11):1–11.
- 5 23. Pinacchio C, Scheri GC, Statzu M, Santinelli L, Ceccarelli G, Innocenti G Pietro, et al. Type I/II  
6 Interferon in HIV-1-Infected Patients: Expression in Gut Mucosa and in Peripheral Blood Mononuclear  
7 Cells and Its Modification upon Probiotic Supplementation. *J Immunol Res.* 2018;2018:1738676.
- 8 24. D’Ettorre G, Rossi G, Scagnolari C, Andreotti M, Giustini N, Serafino S, et al. Probiotic  
9 supplementation promotes a reduction in T-cell activation, an increase in Th17 frequencies, and a  
10 recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-treated HIV-1-positive  
11 patients. *Immun Inflamm Dis.* 2017;5(3):244–60.
- 12 25. Scheri GC, Fard SN, Schietroma I, Mastrangelo A, Pinacchio C, Giustini N, et al. Modulation of  
13 Tryptophan/Serotonin Pathway by Probiotic Supplementation in Human Immunodeficiency Virus-  
14 Positive Patients: Preliminary Results of a New Study Approach. *Int J Tryptophan Res.*  
15 2017;10:1178646917710668.
- 16 26. Arnbjerg CJ, Vestad B, Hov JR, Pedersen KK, Jespersen S, Johannesen HH, et al. Effect of  
17 *Lactobacillus rhamnosus* GG Supplementation on Intestinal Inflammation Assessed by PET/MRI Scans  
18 and Gut Microbiota Composition in HIV-Infected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* agosto de  
19 2018;78(4):450–7.
- 20 27. Villar-García J, Hernández JJ, Güerri-Fernández R, González A, Lerma E, Guelar A, et al. Effect of  
21 Probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on Microbial Translocation and Inflammation in HIV-Treated  
22 Patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68(3):256–63.
- 23 28. Villar-García J, Güerri-Fernández R, Moya A, Gonzalez A, Hernandez JJ, Lerma E, et al. Impact of  
24 probiotic *Saccharomyces boulardii* on the gut microbiome composition in HIV-treated patients: A  
25 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS One.* 2017;12(4):1–15.
- 26 29. Schunter M, Chu H, Hayes TL, McConnell D, Crawford SS, Luciw PA, et al. Randomized pilot trial of a  
27 synbiotic dietary supplement in chronic HIV-1 infection. *BMC Complement Altern Med.* junho de

- 1 2012;12:84.
- 2 30. González-Hernández LA, Jave-Suarez LF, Fafutis-Morris M, Montes-Salcedo KE, Valle-Gutierrez LG,  
3 Campos-Loza AE, et al. Synbiotic therapy decreases microbial translocation and inflammation and  
4 improves immunological status in HIV-infected patients: a double-blind randomized controlled pilot  
5 trial. *Nutr J* [Internet]. 2012;11 CC-:90. Available at:  
6 <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00864479/full>
- 7 31. Serrano-Villar S, de Lagarde M, Vazquez-Castellanos J, Vallejo A, Bernadino JI, Madrid N, et al.  
8 Effects of Immunonutrition in Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease: A Randomized  
9 Placebo-controlled Clinical Trial (Promaltia Study). *Clin Infect Dis*. janeiro de 2019;68(1):120–30.
- 10 32. Gootenberg DB, Paer JM, Luevano JM, Kwon DS. HIV-associated changes in the enteric microbial  
11 community: Potential role in loss of homeostasis and development of systemic inflammation. *Curr Opin*  
12 *Infect Dis*. 2017;30(1):31–43.
- 13 33. Banasaz M, Norin E, Holma R, Midtvedt T. Increased enterocyte production in gnotobiotic rats mono-  
14 associated with *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Appl Environ Microbiol*. 2002;68(6):3031–4.
- 15 34. Griffiths EA, Duffy LC, Schanbacher FL, Qiao H, Dryja D, Leavens A, et al. In vivo effects of  
16 bifidobacteria and lactoferrin on gut endotoxin concentration and mucosal immunity in Balb/c mice. *Dig*  
17 *Dis Sci*. 2004;49(4):579–89.
- 18 35. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Jeffrey I. Human nutrition, the gut microbiome, and  
19 immune system: envisioning the future. *Nature*. 2012;474(7351):327–36.
- 20 36. Plöger S, Stumpff F, Penner GB, Schulzke JD, Gäbel G, Martens H, et al. Microbial butyrate and its role  
21 for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1258(1):52–9.
- 22 37. Chang P V., Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal  
23 macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(6):2247–  
24 52.
- 25 38. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat*  
26 *Rev Immunol*. 2013;13(11):790–801.
- 27 39. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut.

1 Nature. 2016;

2 40. Ribet D, Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. *Microbes*  
3 *Infect* [Internet]. 2015;17(3):173–83. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2015.01.004>

4 41. Ceccarelli G, Fratino M, Selvaggi C, Giustini N, Serafino S, Schietroma I, et al. A pilot study on the  
5 effects of probiotic supplementation on neuropsychological performance and microRNA-29a-c levels in  
6 antiretroviral-treated HIV-1-infected patients. *Brain Behav.* agosto de 2017;7(8):e00756.

7 42. Ceccarelli G, Vullo V, D'Ettorre G. Single-strain versus multistrain probiotic supplementation treatment  
8 strategy for rheumatoid arthritis: comment on the article by Marietta et al...Marietta EV, Murray JA,  
9 Luckey DH et al. Suppression of inflammatory arthritis by human gut-derived Prevotell [Internet]. Vol.  
10 70, *Arthritis & Rheumatology*. University of Rome Sapienza, Rome, Italy: John Wiley & Sons, Inc.;  
11 2018. p. 320–1. Available at:  
12 [http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=127666468&lang=pt-br&site=ehost-](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=127666468&lang=pt-br&site=ehost-live&authtype=ip,cookie,uid)  
13 [live&authtype=ip,cookie,uid](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=127666468&lang=pt-br&site=ehost-live&authtype=ip,cookie,uid)

14 43. D'Ettorre G, Rossi G, Scagnolari C, Andreotti M, Giustini N, Serafino S, et al. Probiotic  
15 supplementation promotes a reduction in T-cell activation, an increase in Th17 frequencies, and a  
16 recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-treated HIV-1-positive  
17 patients. *Immun Inflamm Dis* [Internet]. setembro de 2017;5(3):244–60. Available at:  
18 <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

19 [85036664973&doi=10.1002%2Fiid3.160&partnerID=40&md5=0cb1590678e8f348b952b1f0c171b9d2](https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85036664973&doi=10.1002%2Fiid3.160&partnerID=40&md5=0cb1590678e8f348b952b1f0c171b9d2)

20 44. Serrano-Villar S, Vásquez-Domínguez E, Pérez-Molina JA, Sainz T, De Benito A, Latorre A, et al. HIV,  
21 HPV, and microbiota: Partners in crime? *AIDS* [Internet]. 2017;31(4):591–4. Available at:  
22 <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

23 [85002412735&doi=10.1097%2FQAD.0000000000001352&partnerID=40&md5=8b7835b40b17e8be7f](https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85002412735&doi=10.1097%2FQAD.0000000000001352&partnerID=40&md5=8b7835b40b17e8be7f81a5b55da79c9d)  
24 [81a5b55da79c9d](https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85002412735&doi=10.1097%2FQAD.0000000000001352&partnerID=40&md5=8b7835b40b17e8be7f81a5b55da79c9d)

25 45. Yang OO, Kelesidis T, Cordova R, Khanlou H. Immunomodulation of antiretroviral drug-suppressed  
26 chronic HIV-1 infection in an oral probiotic double-blind placebo-controlled trial. *AIDS Res Hum*  
27 *Retroviruses*. 2014;30(10):988–95.

- 1 46. Heiser CR, Ernst JA, Barrett JT, French N, Schutz M, Dube MP, et al. Probiotics, soluble fiber, and L-  
2 glutamine (GLN) reduce nelfinavir (NFV)-or lopinavir/ritonavir (LPV/r)-related diarrhea. *JIAPAC J Int*  
3 *Assoc Physicians AIDS Care* [Internet]. outubro de 2004;3(4):121–9. Available at:  
4 [http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=106519373&lang=pt-br&site=ehost-](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=106519373&lang=pt-br&site=ehost-live&authtype=ip,cookie,uid)  
5 [live&authtype=ip,cookie,uid](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=106519373&lang=pt-br&site=ehost-live&authtype=ip,cookie,uid)
- 6 47. Anukam KC, Osazuwa EO, Osadolor HB, Bruce AW, Reid G. Yogurt containing Probiotic *Lactobacillus*  
7 *rhomnosus* GR-1 and *L-reuteri* RC-14 helps resolve moderate diarrhea and increases CD4 count in  
8 HIV/AIDS patients. *J Clin Gastroenterol*. março de 2008;42(3):239–43.
- 9 48. Falasca K, Vecchiet J, Ucciferri C, Di Nicola M, D’Angelo C, Reale M. Effect of Probiotic Supplement  
10 on Cytokine Levels in HIV-Infected Individuals: A Preliminary Study. *Nutrients*. setembro de  
11 2015;7(10):8335–47.
- 12 49. Hemsworth JC, Hekmat S, Reid G. Micronutrient supplemented probiotic yogurt for HIV-infected adults  
13 taking HAART in London, Canada. *Gut Microbes*. 2012;3(5).
- 14 50. D’Ettorre G, Ceccarelli G, Giustini N, Serafino S, Calantone N, De Girolamo G, et al. Probiotics reduce  
15 inflammation in antiretroviral treated, HIV-infected individuals: Results of the “Probio-HIV” clinical  
16 trial. *PLoS One*. 2015;10(9):1–15.
- 17 51. Hummelen R, Changalucha J, Butamanya NL, Cook A, Habbema JDF, Reid G. *Lactobacillus rhamnosus*  
18 GR-1 and *L. reuteri* RC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV. *Int J Gynecol*  
19 *Obstet*. 2010;111(3):245–8.
- 20 52. Hummelen R, Changalucha J, Butamanya NL, Koyama TE, Habbema JDF, Reid G. Effect of 25 weeks  
21 probiotic supplementation on immune function of HIV patients. *Gut Microbes*. 2011;2(2).
- 22 53. Lapenta C, Boirivant M, Marini M, Santini SM, Logozzi M, Viora M, et al. Human intestinal lamina  
23 propria lymphocytes are naturally permissive to HIV-1 infection. *Eur J Immunol*. 1999;29(4):1202–8.
- 24 54. Doitsh G, Galloway NLK, Geng X, Yang Z, Monroe KM, Zepeda O, et al. Pyroptosis drives CD4 T-cell  
25 depletion. *Nature*. 2014;505(7484):509–14.
- 26 55. French MA, Keane NM, Mckinnon EJ, Phung S, Price P. Susceptibility to opportunistic infections in  
27 HIV-infected patients with increased CD4 T-cell counts on antiretroviral therapy may be predicted by

- 1 markers of dysfunctional effector memory CD4 T cells and B cells. *HIV Med.* 2007;8(3):148–55.
- 2 56. van de Veerdonk FL, Gresnigt MS, Kullberg BJ, van der Meer JWM, Joosten LAB, Netea MG. Th17  
3 responses and host defense against microorganisms: An overview. *BMB Rep.* 2009;42(12):776–87.
- 4 57. Donkor ON, Ravikumar M, Proudfoot O, Day SL, Apostolopoulos V, Paukovics G, et al. Cytokine  
5 profile and induction of T helper type 17 and regulatory T cells by human peripheral mononuclear cells  
6 after microbial exposure. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(2):282–95.
- 7 58. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Jean-Pierre P, Manuelli V, Lopez P, et al. Lack of mucosal  
8 immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS Med.*  
9 2006;3(12):2335–48.
- 10 59. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, et al. T Cell Activation Is Associated  
11 with Lower CD4 + T Cell Gains in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients with Sustained  
12 Viral Suppression during Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2003;187(10):1534–43.
- 13 60. Brockman MA, Kwon DS, Tighe DP, Pavlik DF, Rosato PC, Sela J, et al. IL-10 is up-regulated in  
14 multiple cell types during viremic HIV infection and reversibly inhibits virus-specific T cells. *Blood.*  
15 2009;114(2):346–56.
- 16 61. Amirayan-Chevillard N, Tissot-Dupont H, Capo C, Brunet C, Dignat-George F, Obadia Y, et al. Impact  
17 of highly active anti-retroviral therapy (HAART) on cytokine production and monocyte subsets in HIV-  
18 infected patients. *Clin Exp Immunol.* 2000;120(1):107–12.
- 19 62. Ahrne S, Hagslatt MLJ. Effect of lactobacilli on paracellular permeability in the gut. *Nutrients.*  
20 2011;3(1):104–17.
- 21 63. Ashida H, Ogawa M, Kim M, Mimuro H, Sasakawa C. Bacteria and host interactions in the gut epithelial  
22 barrier. *Nat Chem Biol* [Internet]. 2012;8(1):36–45. Available at:  
23 <http://dx.doi.org/10.1038/nchembio.741>
- 24 64. D'Angelo C, Reale M, Costantini E. Microbiota and probiotics in health and HIV infection. *Nutrients.*  
25 2017;9(6).
- 26 65. Cunningham-Rundles S, Ahrne S, Johann-Liang R, Abuav R, Dunn-Navarra A-M, Grasseley C, et al.  
27 Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human

- 1 immunodeficiency virus type-1 infection. *Nutrients*. dezembro de 2011;3(12):1042–70.
- 2 66. Schulbin H, Bode H, Stocker H, Schmidt W, Zippel T, Loddenkemper C, et al. Cytokine expression in  
3 the colonic mucosa of human immunodeficiency virus-infected individuals before and during 9 months  
4 of antiretroviral therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(9):3377–84.
- 5 67. Commane DM, Colette T, Shortt, Silvi S, Cresci A, Hughes RM, Rowland IR. Effects of Fermentation  
6 Products of Pro- and Prebiotics on Trans-Epithelial Electrical Resistance in an In Vitro Model of the  
7 Colon. 2010;(March 2014):37–41.
- 8 68. Hummelen R, Hemsworth J, Chagalucha J, Butamanya NL, Hekmat S, Habbema JDF, et al. Effect of  
9 micronutrient and probiotic fortified yogurt on immune-function of anti-retroviral therapy naive HIV  
10 patients. *Nutrients*. outubro de 2011;3(10):897–909.
- 11 69. Dols JAM, Boon ME, Monachese M, Chagalucha J, Butamanya N, Varriano S, et al. The impact of  
12 probiotic yogurt on HIV positive women in Tanzania. *Int DAIRY J*. 2011;21(8):575–7.
- 13 70. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Poussa T, Saxelin M, Ristola M, et al. The Efficacy and Safety  
14 of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG on Prolonged, Noninfectious Diarrhea in HIV Patients on  
15 Antiretroviral Therapy: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study. *HIV Clin Trials*.  
16 2004;5(4):183–91.
- 17 71. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, Nutrologia AB de. Projeto Diretrizes Terapia  
18 Nutricional na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/AIDS). Proj Diretrizes- Assoc Médica  
19 Bras e Cons Fed Med [Internet]. 2011;1–12. Available at:  
20 [https://diretrizes.amb.org.br/\\_BibliotecaAntiga/terapia\\_nutricional\\_na\\_sindrome\\_da\\_imunodeficiencia\\_a  
21 dquirida\\_hiv\\_aids.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/terapia_nutricional_na_sindrome_da_imunodeficiencia_adquirida_hiv_aids.pdf)
- 22 72. centers for disease control and prevention. HIV/AIDS Surveillance Report. HIV/AIDS Surveill Rep  
23 [Internet]. 1997;9(2):1–43. Available at: [https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-  
24 hiv-surveillance-report-1997-vol-9-2.pdf](https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-1997-vol-9-2.pdf)
- 25 73. Morpeth SC, Thielman NM. Diarrhea in patients with AIDS. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet].  
26 2006;88(4):280–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9004799>
- 27 74. Rufo PA, Lin PW, Andrade A, Jiang L, Rameh L, Flexner C, et al. Diarrhea-associated HIV-1 APIs

1        potentiate muscarinic activation of Cl<sup>-</sup> secretion by T84 cells via prolongation of cytosolic Ca<sup>2+</sup>  
2        signaling. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2004;286(5):998–1008.

3    75.    Puupponen-pimi R, Aura A, Kirsi-marja O, P. Myllärinen MS, Mattila-Sandholm T, Poutanen K.  
4        Development of functional ingredients for gut health. *Trends Food Sci Technol*. 2002;2244(February  
5        2016):2–11.

6    76.    Kang HJ, Im SH. Probiotics as an immune modulator. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015;61:S103–5.



1 **Quadro suplementar 1** – Características dos estudos incluídos

Estudo - ano	País	Desenho do estudo	População – Tratamento antirretroviral	CD4+	Carga viral (cópias/ML)	Idade (anos)	N	Suplemento	Intervenção - dose diária	Controle – dose diária	Duração (semanas)	Resultados
Heiser et al. (2004)	Estado Unidos	ECR controlado	HIV + Com TARV	<b>Média ± DP</b> I: 468 ± 306 cel/mm <sup>3</sup> C: 320 ± 237 cel/mm <sup>3</sup>	<b>Média ± DP</b> I: 5,394 ± 12,474 C: 5,394 ± 12,474	<b>Média ± DP</b> I: 42.6 ± 7.4 C: 41.5 ± 6.5	34	Simbiótico	Fase 1: ( <b>diarreia</b> ) - 1,2g de L. <i>Acidophilus e bifidobacteria</i>  - Suplemento de 12g de fibra solúvel  Fase 2: ( <b>diarreia continua após 4 semanas</b> ) - 10g L-glutamina, titulada até 30g por dia em uma semana + Suplementação da fase 1	Tratamento padrão	12	<b>Antes e após suplementação</b>  ↔ IMC ↔ Carga viral ↑ CD4 ↓ Diarreia ↓ Evacuações
Falasca et al. (2015)	Itália	EC	HIV+ Com TARV	>300 cel/μL	<40	<b>Média ±DP</b> 42,3 ±11,3	30	Probiótico	Yakult Light, com no mínimo 6.5 x10 <sup>9</sup> Colônias de <i>L. casei shirota</i> , duas vezes por dia	-	4	<b>Antes e após suplementação</b>  ↔ CD4 ↔ CD8 ↔ IL-10 ↓ IL-1β ↔ PCR
Ceccarelli et al. (2017)	Itália	EC	HIV+ Com TARV	<b>Mediana (IQR)</b> I: 526 cel/μL (340–663)	<37 cópias/mL	<b>Mediana (IQR)</b> Intervenção: 45 (35–52,5)	35	Probiótico	2 saches contendo 450 × 10 <sup>9</sup> bilhões de bactérias ( <i>L. plantarum</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , and <i>B.</i>	-	24	<b>Antes e após suplementação</b> ↔ Carga viral ↔ CD4 ↑ Bifidobactérias ↓ IFNγ
Pinacchio et al. (2018); d’Ettorre et al. (2017); Ceccarelli et al. (2017b)				I: 674 cel/mm <sup>3</sup> (564–824)	Intervenção: [median/IQR]: 5.0/4.81–5.61 Log/mL	42/22-53	10					
Schery et al.				255cels/mm <sup>3</sup>	5.0 log/mL	42 (31 - 50)	8					

(2017)				(47.5 a- 360)	(IQR: 4.8-5.55)				<i>infantis.</i> ) - 2x/dia			
--------	--	--	--	---------------	-----------------	--	--	--	-----------------------------	--	--	--

1 **Quadro suplementar 1** – Características dos estudos incluídos. (Continuação)

d' Ettore et al. (2015)	Itália	EC, controlado	HIV+ Com TARV	<b>Mediana (IQR)</b> 542 cel/μl (285–1402)	<50	<b>Mediana (IQR)</b> I: 54 (27–72)  P: 43 (28–73)	31	Probiótico	2 saches contendo 450 × 10 <sup>9</sup> bilhões de bactérias ( <i>L. plantarum</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , and <i>B. infantis</i> ) - 2 vezes por dia	HIV- Sem intervenção	48	<b>Intervenção vs controle – Pós suplementação</b> ↓ hsPCR ↔ IL-6 ↔ PCR <b>T0 – T1 (mesmo grupo)</b> ↓ hsPCR ↓ IL-6 ↔ CD4 % ↔ CD4 ↔ PCR <b>Correlação positiva (&gt;55 anos) T0-T1</b> ↓/↓ hsCRP/sCD14 <b>Correlação positiva (&lt;55 anos) T0-T1</b> ↓/↓ IL-6/sCD14
Arnbjerg et al. (2018)	Dinamarca	EC	HIV + Com/Sem TARV	<b>Média ± DP</b> 648 ± 209 cel/μL	<b>Mediana (IQR)</b> Com TARV: <19 (19–19)  Sem TARV: 6360 (1284–10,500)	<b>Média ± DP</b> 47 (39–53)	45	Probiótico	Uma capsula duas vezes ao dia contendo <i>L. rhamnosus</i> . 6 x 10 <sup>9</sup>	-	8	<b>Antes e após suplementação</b> ↔ CD4 ↔ Carga viral ↓ <i>Enterobacterias</i> ↓ <i>Erysipelotrichales</i> ↑ <i>Lachnospiraceae family</i> ↑ <i>Ruminiclostridium</i> ↔ <i>Lactobacillus genus</i> ↔ LPS ↔ hsIL-6 ↔ hsPCR ↔ TNF- α
Villar-Garcian et al. (2017); Villar-Garcian et al. (2015)	Espanha	ECR placebo-controlado  Duplo-cego	HIV+/AIDS Com/Sem TARV	<b>Mediana (IQR)</b> I: 328 (220–457) cel/μL  P: 328 (207–503) cel/μL	<50	<b>Média ± DP</b> I: 49.45 (7.75)  P: 45.5 (7.75)	44	Probiótico	2 capsulas de <i>Saccharomyces boulardii</i> com 6 x 10 <sup>7</sup> de leveduras vivas, 3 vezes ao dia	2 capsulas de placebo**, 3 vezes ao dia	12	<b>Intervenção vs controle – Pós suplementação</b> ↔ IL-6 ↔ hsPCR ↔ CD4 ↔ CD4 % ↔ CD8 ↔ CD8 % ↔ TNF- α ↓ <i>Clostridiales</i> ↓ <i>Catenibacterium communities</i> ↑ <i>Megamonas</i> ↑ <i>Desulfovibrionales (Proteobacteria)</i>

1

2 **Quadro suplementar 1** – Características dos estudos incluídos. Continuação

Hummelen et al. (2010)	Tanzânia	EC, placebo-controlado  Duplo-cego	HIV+ sem TARV	<b>Categoria (N)</b> I: <350 Cel/μl = 20  ≥350 cel/ μl = 8  P: : <350 Cel/μl = 19  ≥350 cel/ μl = 12	-	<b>Categoria (N)</b> I: <30 = 11 ≥30 = 18  P: <30 = 13 ≥30 = 19	51	Probiótico	Cápsulas de <i>L. rhamnosus</i> e <i>L. reuteri</i> (2 x 10 <sup>9</sup> ), duas vezes ao dia	Cápsulas de placebo**, duas vezes ao dia	25	<b>Intervenção vs controle – Pós suplementação</b>  ↔ IFN $\gamma$ ↔ IL-10 ↔ CD4 ↔ Sintomas gastrointestinais ↔ Albumina
Hummelen et al. (2011)				<b>Categoria (N)</b> I: <350 Cel/μl (16)  ≥350 Cel/ μl = 8  P: : <350 Cel/μl = 17  ≥350 Cel/ μl = 12		<b>Categoria (N)</b> I: <30 = 9 ≥30 = 15  P: <30 = 9 ≥30 = 20	44					
Humellen et al. (2011b)	Tanzânia	EC, placebo-controlado duplo cego	HIV + sem TARV	<b>Categoria (N)</b> I: <350cel/mm <sup>3</sup> (26) 351–500 cel/mm <sup>3</sup> (12) ≥501cel/mm <sup>3</sup> (17)  P: <350cel/mm <sup>3</sup> (30) 351–500 cel/mm <sup>3</sup> (14) ≥501	-	<b>Categoria (N)</b> I: <30 = 10 ≥30 = 44  P: <30 = 8 ≥30 = 46	108	Probiótico	Iogurte suplementado com <i>L. rhamnosus</i> e micronutrientes	Iogurte suplementado somente com micronutrientes	4	<b>Intervenção vs controle – Pós suplementação</b>  ↔ CD4 ↔ Albumina ↔ Sintomas gastrointestinais

				cel/mm <sup>3</sup> (12)								
--	--	--	--	--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

1  
2  
3

**Quadro suplementar 1 – Características dos estudos incluídos. (Continuação)**

Anukan et al. (2008)	Canadá	ECR placebo-controlado cego	HIV+/AI DS sem TARV	<b>Média ±DP</b> I: 347.25 ± 76.81 P: 359.9 ± 70.1	-	<b>IQR</b> 18-44	22	Probiótico	Iogurte convencional suplementado com <i>L. rhamnosus</i> , GR-1 and <i>L. reuteri</i>	Iogurte não fortificado	2	<b>Intervenção vs controle – Pós suplementação</b> ↑ CD4
Gori et al. (2011)	Itália	ECR placebo-controlado duplo-cego	HIV+ sem TARV	<b>Média ±DP</b> I1: 1: 536 ± 173 cel/μl I2: 2: 519 ± 166 cel/μl C: 502 ± 149 cel/μl	<b>Média ±DP</b> I1: 1: 22.21 ± 46.3 × 10 <sup>3</sup> I2: 2: 34.8 ± 41.2 × 10 <sup>3</sup> C: 28.9 ± 33.6 × 10 <sup>3</sup>	<b>Média ±DP</b> I1: 1: 37.4 ± 7.9 I2: 2: 38.2 ± 8.2 C: 39.3 ± 12.1	47	Prebiótico	3 saches de prebióticos (FOS, GOS e AOS) 15g  3 saches de prebióticos (FOS, GOS e AOS) 30g	Maltodextrina	12	<b>Baseline vs T1</b> ↑ Sintomas gastrointestinais (30g)  <b>Intervenção vs controle – Pós suplementação.</b> <b>Ambos grupos</b> ↔ albumina ↑ Bifidobacterias ↓ <i>C. lituseburens</i> ↓ <i>C. histolyticum</i> ( ↓ <i>Eubacterium rectale</i> ↓ <i>Clostridium coccooides</i> ↔ <i>P. aeruginosa</i> ↔ <i>C. albicans</i> ↔ <i>Prevotella</i> ↔ <i>lactobacilli</i> , ↔ <i>Escherichia coli</i> ↔ <i>Atopobium</i> . ↓ LPS ↔ Carga viral ↔ CD4 ↔ CD4 % ↔ CD8 %
González-Hernández et al. (2012)	México	ECR placebo-controlado duplo-cego	HIV+ com TARV	<b>Média</b> Pro: 754 cel/mm <sup>3</sup> S: 620 cel/mm <sup>3</sup> Pre: 533 cel/mm <sup>3</sup> C:	<b>Mediana</b> Pro: 68100 S: 56881 Pre: 40800 C: 54460	Pro: 28 ± 6 S: 26 ± 7 Pre: 27 ± 6 C: 30 ± 8	20	Probiótico (A)  Prebiótico (B)  Simbiótico (C)	Probiótico: Lactobacillus rhamnosus e bifidobacterium lactis a 10 <sup>9</sup>  Prebiótico: 10g de <i>agavins de agave tequilana Weber var</i>  Simbiótico: Mistura	Placebo**	16	<b>Intervenção vs controle – Pós suplementação</b> ↔ Sintomas gastrointestinais (A; B; C) ↔ TNF-α (A; B; C) ↔ IL-1β (A; B; C) ↔ IL-10 (A; B; C) ↓ Carga bacteriana nas fezes (A; C) ↑ Bifidobacterias (A) ↑ CD4 (A)

				542 cel/mm <sup>3</sup>					do probiótico com o prebiótico			↔ <i>Clostridium</i> (A; B) ↔ IL-6 (A; B) ↔ Carga bacteriana nas fezes (B) ↔ Bifidobactérias (B) ↓ IL-6 (C)
--	--	--	--	-------------------------	--	--	--	--	--------------------------------	--	--	---

1 **Quadro suplementar 1** – Características dos estudos incluídos. (Continuação)

Serrano-Villar et al. (2019)	Espanha	ECR placebo-controlado duplo-cego,	HIV+/AI DS com TARV	<b>Mediana (P25-P75)</b> I: 226 cel/iL (117–283) C: 221 cel/iL (111–311)	<b>Mediana (P25-P75)</b> I: 4.9 (4.5–5.4) C: 4.4 (4–5.2)	<b>Média ±DP</b> I: 36 (8) C: 38 (14)	59	Simbiótico	Simbiótico: Mistura de prebiótico, probiótico, oligonutrientes, aminoácidos essenciais, ômega-3 e ácidos graxos	Leite em pó desnatado	48	<b>Intervenção vs controle – Pós suplementação</b> ↑ CD4 ↑ CD4/CD8 ↔ CD8 ↓ IL-6
Dols et al. (2011)	Canadá	ECR placebo-controlado duplocego	HIV+ com TARV	-	-	<b>Média</b> I: 40 C: 41	122	Probiótico	125ml de iogurte suplementado com <i>LGG</i> .	125ml de iogurte comum	4	<b>Intervenção vs controle – Pós suplementação</b> ↔ Sintomas gastrointestinais
Hemsworth et al. (2012)	Canadá	ECR crossover, duplo-cego	HIV+/AI DS com TARV	<b>Média ±DP</b> 579.9±381.4 ×10 <sup>8</sup> cel/L	-	<b>Média ±DP</b> 47.6 (+9.3)	21	Probiótico	Grupo A: Iogurte suplementado somente com <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 10 <sup>9</sup> unidades formadoras de colônia por ml	-	4	<b>Antes e após suplementação</b> ↔ Peso ↔ CD4 ↔ PCR ↔ albumina
Schunter et al. (2012)	Estados Unidos	ECR placebo-controlado, duplo cego,	HIV+ com TARV	<b>Média ±DP</b> S: 685 ±249 cel/μl Pre: 588±309 cel/μl	<b>Média geométrica ±DP</b> S: 2 (83, 1.4) Pre: 4 (581, 6257)	<b>Média ±DP</b> S: 46.4 (8.0) Pre: 48.8 (6.1)	25	Simbiótico	Simbiótico: <i>Synbiotic 2000W Prebiótico</i> (betaglucana, inulina, pectina e amido resistente) + ( <i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Leuc. mesenteroides</i> , <i>L. paracasei</i> <i>L. plantarum</i> ).	Prebiótico (betaglucano, inulina, pectina e amido resistente)	4	<b>(Comparando as duas intervenções)</b> ↑ <i>L. plantarum</i> (S) ↑ <i>P. pentosaceus</i> (S) ↔ <i>L. mesenteroides</i> ↔ <i>L. paracasei</i> ↑/↑ <i>L. plantarum</i> / <i>P. pentosaceus</i> (S) ↔ TNF-α; ↔ IFN-γ
Stiksrud et al. (2015); Storm-Larsen et al. (2019)	Noruega	ECR controlado, duplo cego	HIV+/AI DS com/sem TARV	<b>Mediana (IQR)</b> I: 347 cel/μl (244–420) Pl: 319 cel/μl (252–412) C: 291 cel/μl (257–433)	-	<b>Mediana (IQR)</b> I: 50.3 (45.3–54.9) Pl: 50.1 (41.2–62.5) C: 52.5 (40.3–66.6)	25	Probiótico	Probiótico: 250 mL/d de leite fermentado com <i>L. rhamnosus</i> (10 <sup>8</sup> colonias/mL), <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (10 <sup>8</sup> colonias/mL) e <i>L. acidophilus</i> (10 <sup>7</sup> colonias/mL).	Grupo não suplementado:  - Placebo: Leite fermentado; e - Controle: Sem intervenção	8	<b>Intervenção vs controle</b> ↔ IL-6; ↔ LPS; ↔ CD4 ↓ PCR; ↓/↓ PCR/IL-6 ↓/↓ IL-6/D-dimer ↑ <i>Actinobacteria</i> ↑ <i>Firmicutes</i> ↑ Bifidobactérias ↑ <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i> ↔ <i>Prevotella</i> ↑/↓ Bifidobacteria/LPS ↓/↓ <i>Bacteroides</i> /LPS

													↑/↓ <i>Firmicutes</i> /LPS ↑ <i>Clostridium</i> ↑ <i>Ruminococcaceae</i> ↔ <i>Lachnospiraceae</i> ↔ <i>Veillonellaceae</i> ↔ <i>Clostridiaceae</i> ↔ CD4-CD8
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

1 **Quadro suplementar 1** – Características dos estudos incluídos. (Continuação)

Yang et al. (2014)	Estados Unidos	ECR placebo-controlado duplo-cego	HIV+ com TARV	<b>Média ±DP</b> I: 485 ± 152 nadir/mm <sup>3</sup>  P: 432 ± 155 nadir/mm <sup>3</sup>	<40	<b>IQR</b> I: 37-72  P: 37-52	17	Probiótico	Probiótico: Capsulas contendo 2 bilhões de colônias formadoras de <i>Bacillus coagulans</i> .	Capsulas de placebo**	12	<b>Intervenção vs placebo/controlado – Pós suplementação</b> ↓ Diarreia ↓ Constipação ↔ Refluxo ↔ Indigestão ↔ Dor abdominal ↓ Sintomas gastrointestinais em geral ↑ CD4% ↔ CD4 ↔ PCR ↔ Carga viral	
Deusch et al. (2018)	Espanha	ECR placebo-controlado	HIV+/HI V- com/sem TARV	<b>P50 (P25-P75)</b> (D) VU: 558 cel/mm <sup>3</sup> (432–646)  (E) IR: 561 cel/mm <sup>3</sup> (426–794)  (F) INR: 291 cel/mm <sup>3</sup> (230–324)  HIV-: 762 cel/mm <sup>3</sup> (653–878)	<b>P50 (P25-P75)</b> (D) VU: 22198 (9955–40621)  (E) IR: <20  (F) INR: <20  HIV-: -	<b>P50 (P25-P75)</b> (D) VU: 34 (33–35)  (E) IR: 40 (33–48)  (F) INR: 48 (41–53)  HIV-: 47 (31–60)	22	Prebiótico	20g (5g de AOS, 10g de FOS e 5g de GLT)	Placebo: 20g de maltodextrina	6	<b>Intervenção vs placebo/controlado – Pós suplementação (avaliado cada grupo)</b> ↑ Bifidobactérias (D; E) ↔ Bifidobactérias (F) ↑ Bifidobactérias/biosíntese de aminoácidos (D; E) ↑/↑ Bifidobactérias /glutamina (D) ↑/↑ Butirato/ <i>Roseburia faecis</i> ↑/↑ Butirato/ <i>Lachnospira</i> ↑/↑ Butirato/ <i>Ruminococcus torques</i> ↑/↑ Butirato/ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ↑/↓ Butirato/PCR (F) ↑/↓ Butirato/IL-6 (F)	
Serrano-Villar et al. (2017)							44						
Salminen et al. (2004)	Finlândia	ECR placebo-controlado, duplo	HIV+ com TARV	<b>Média ±DP</b> 362 ± 249 x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	<b>Média ±DP</b> 4.5 ± 4.9	<b>Média ±DP</b> 44.5 ± 10.4	17	Probiótico	65 mL de suco com leite contendo LGG	65 mL de de suco com leite	2	<b>Comparando com o grupo controle</b> ↔ Sintomas gastrointestinais (diarreia,	

		cego cross-over							1-5 x 10 <sup>10</sup> colonias/dose.			frequência e incontinência fecal) ↔ CD4
--	--	--------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

- 1 Fonte: autoria própria
- 2 EC: ensaio clínico; ECR: ensaio clínico randomizado; I: intervenção; C: controle; Pre: prebiótico; Pro: probiótico; S: simbiótico; TARV: tratamento antirretroviral; DP: desvio padrão; ; lcfOS: cadeia longa de
- 3 frutooligossacarídeos; pAOS: hidrolisado de pectina de oligossacarídeos ácidos; scGOS: cadeia curta de galacto-oligossacarídeos; GLN: glutamina; FOS: frutooligossacarídeos; AOS: hidrolisado de oligossacarídeos
- 4 ácidos VU: Viremia não tratada com pelo menos 2 anos de diagnóstico; IR: Respondentes a terapia antirretroviral, HIV-1 RNA menor que 40 cópias/ml e mais de 350 CD4+ T-cel/uL; INR: Não respondentes a terapia
- 5 antirretroviral, HIV-1 RNA menor que 40 cópias/ml e menos de 350 CD4+ T-cel/uL. LGG: *Lactobacillus rhamnosus*. ↔: Sem diferenças significativas. ↑: Aumento significativo. ↓ Diminuição significativa. ↑/↑:
- 6 Aumento- Correlação positiva. ↓/↓: Diminuição- Correlação positiva. ↑/↓: Correlação negativa.
- 7 \*\* Não informa a substância utilizada para o placebo
- 8 \*\*\* Pacientes sem evento adverso com alta adesão a intervenção
- 9

10