UNIRIO

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

DEFESA DE MESTRADO PROFISSIONAL

Análise do uso de probióticos em marcadores inflamatórios na população de pacientes adultos vivendo com o vírus HIV/AIDS em uso de TARV

Simone Xavier de Andrade

Rio de Janeiro

2025

UNIRIO

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

Análise do uso de probióticos em marcadores inflamatórios na população de pacientes adultos vivendo com o vírus HIV/AIDS em uso de TARV

Simone Xavier de Andrade

Sob a orientação da

Profª. Drª. Glória Regina Mesquita da Silveira

Defesa apresentada para obtenção do título de Mestre pelo Programa HIV/Aids e Hepatites Virais, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, UNIRIO

Rio de Janeiro

2025

Catalogação informatizada pelo(a) autor(a)

X Xavier de Andrade, Simone
Análise do uso de probióticos em marcadores inflamatórios na população de pacientes adultos vivendo com o vírus HIV/AIDS em uso de TARV / Simone Xavier de Andrade, Glória Regina Mesquita da Silveira. -- Rio de Janeiro : UNIRIO, 2025.
52

Orientadora: Glória Regina Mesquita da Silveira.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, 2025.

1. Probióticos. 2. HIV. 3. AIDS. I. Mesquita da Silveira, Glória Regina II. Mesquita da Silveira, Glória Regina, orient. III. Título.

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

SIMONE XAVIER DE ANDRADE

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em **Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área de DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS.**

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 17/09/2025.

_____
Profª. Drª. Glória Regina Mesquita da Silveira – UNIRIO/RJ
(orientador)

_____
Prof. Dr. Antônio Macedo D'Acri – UNIRIO/RJ
(membro interno)

_____
Profª. Drª. Maria Fernanda Larcher de Almeida – UFRJ/RJ (membro externo)

_____
Profª. Drª. Vera Lúcia Freitas – UNIRIO//RJ
(suplente interno)

_____
Prof.ª Drª. Célia Cohen - UFF/RJ
(suplente externo)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos

Meus Assessores de Assuntos Aleatórios,

que me incentivaram a galgar mais um

passo na minha carreira profissional e

me ensinaram a importância de agregar valores.

Sou muito grata por tudo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, meus sinceros agradecimentos a DEUS, fonte de vida e razão da minha existência, pela sabedoria, força e capacitação para o alcance de mais este sonho. Minha eterna gratidão a Nossa Senhora de Fátima, a quem sou devota, por sua intercessão. Ao meu pai, Antônio, e à minha mãe, Maria Marta (in memoriam), pela transmissão de valores como amor, humildade, honestidade, respeito, perseverança, força de vontade e espírito batalhador.

Ao meu marido, Francisco, aos meus filhos Thiago, Thamires, Thayane, Thaís e a minha nora Juliana, que me apoiaram nas minhas iniciativas. Cabe aqui um agradecimento especial ao meu genro Mateus, por sempre me salvar nas horas de sufocos.

Às minhas queridas netas, Ana Lua e Madê, por serem fontes de minha inspiração, buscando sempre fazer o meu melhor, com o objetivo de servir como exemplo na luta diária de suas vidas.

Às minhas queridas mães de coração, Bernadeth e Zenir (in memoriam), por terem feito parte da minha vida. Vou sempre tê-las em meu coração.

Aos meus queridos amigos, pelo acolhimento, traduções de textos e incentivo à escrita, contribuindo com as minhas pesquisas na elaboração de um trabalho de qualidade.

Com especial carinho e dedicação à minha querida orientadora/coordenadora, Profª. Dr.ª Glória Regina Mesquita da Silveira, pela parceria, paciência e profissionalismo por confiar no meu sonho, expresso enorme gratidão e reconhecimento pelo apoio recebido.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Infecção pelo HIV/AIDS e Hepatites Virais – Mestrado Profissional – PPGHIV/AIDS, pelos ensinamentos, dicas e orientações em minha pesquisa e pela oportunidade de apresentar “novos saberes”.

Incluindo também a equipe técnica, que por trás dos bastidores, que exerce função importante no desenvolvimento e conclusão dos trabalhos.

Aos demais professores do Programa de Pós-graduação em Infecção pelo HIV/AIDS e Hepatites Virais – Mestrado Profissional – PPGHIV/AIDS, que compartilharam seus conhecimentos com propriedade e dedicação.

Aos meus queridos amigos do grupo de WhatsApp, pelo apoio, dedicação, companheirismo, profissionalismo, união, carinho e pela troca de experiências que tanto me auxiliaram, ouvindo-me, incentivando-me, auxiliando-me e orientando-me nas direções para a escrita acadêmica.

Aos demais amigos, amigas e colegas, tanto os pré-existentes como os que encontrei neste caminho, pois, de algum modo, direta ou indiretamente, fizeram parte desta construção.

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que elas acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis”.

Fernando Sabino[1]

---

1 SABINO, Fernando Tavares: escritor, cronista e jornalista. Belo Horizonte, 10 de outubro 1923. Rio de Janeiro, 11 de outubro de 2004.

“O melhor de mim?

É aquilo que ainda não sei”.

Clarice Lispector[2]

---

2 LISPECTOR, Haya Pinkhasovna (Clarice): Pódolia, 10.12.1920- Rio de Janeiro, 09.12.1977 (56 anos).

Romancista, escritora, contista, cronista e jornalista. Quanto à sua brasilidade, Clarice declarava-se pernambucana.

RESUMO

Introdução: O vírus do HIV, agente causador da AIDS, compromete o sistema imunológico ao infectar e destruir progressivamente células T CD4+. Nesse contexto, reconhece-se que a microbiota intestinal exerce papel indireto na manutenção da tolerância imunológica. Alimentos contendo probióticos, têm sido destacados como potenciais moduladores da resposta imune, contribuindo para o equilíbrio da microbiota e representando uma estratégia promissora no suporte imunológico de pessoas vivendo com HIV. **Objetivo:** O presente estudo objetivou investigar o efeito do uso de probióticos em marcadores inflamatórios na população de pacientes com o vírus HIV/AIDS em uso regular de TARV a partir de uma revisão sistemática da literatura. **Material e Métodos:** A busca de referências foi feita nas bases de dados: BVS Medline, PubMed, Cochrane, Science Direct, Periódico Capes e Google Scholar. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados duplo-cego controlados utilizando probiótico no tratamento de indivíduos com HIV/AIDS, de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, nos idiomas português e inglês, tendo como desfechos qualquer marcador inflamatório. A busca seguiu o período Pós-HAART (a partir de 1996), utilizando estratégias de combinação controlada de descritores e operadores booleanos. Os termos de busca incluíram com as seguintes combinações: (“probiotics” AND “HIV” OR “AIDS”), (“probiotics” AND “HIV”), (“probiotics” AND “AIDS”), utilizando ainda os equivalentes em português (“probióticos” AND “HIV” OR “AIDS”), (“probióticos” AND “HIV”) e (“probióticos” AND “AIDS”), com o objetivo de localizar estudos que abordassem simultaneamente o uso de probióticos em indivíduos vivendo com HIV/AIDS. **Resultados:** Inicialmente, foram identificados 1174 artigos nas bases de dados consultadas. Após a triagem por títulos e resumos, 26 estudos foram selecionados para leitura completa. Desses, apenas três atenderam a todos os critérios de elegibilidade. No entanto, apenas dois apresentaram dados compatíveis para inclusão na metanálise do marcador inflamatório IL-6. Outros marcadores inflamatórios, como D-dímero, TNF-α e PCR, também foram abordados nos estudos analisados, mas não forneceram dados suficientes ou compatíveis para inclusão na metanálise. A PCR, especificamente, já havia sido objeto de metanálise anterior realizada pelo grupo de pesquisa, não sendo identificados novos ensaios clínicos relevantes sobre esse marcador. Os dois estudos incluídos na metanálise da IL-6 apresentaram populações com características distintas: um avaliou indivíduos HIV positivos com contagem de CD4 <350 céls/μL ou AIDS, enquanto o outro comparou indivíduos HIV positivos em uso de TARV com indivíduos saudáveis. A metanálise mostrou uma diferença média de -0,14 (IC 95%: -2,60 a 2,32) nos níveis de IL-6 após o uso de probióticos, sem significância estatística e com heterogeneidade elevada (I^2 = 82,5%). **Conclusões:** Devido à heterogeneidade dos estudos e limitações na análise da IL-6, são necessárias novas investigações clínicas. Embora alguns estudos tenham indicado tendências positivas na modulação dos marcadores inflamatórios D-dímero e TNF-α com o uso de probióticos, os resultados não foram estatisticamente significativos nas comparações diretas pré e pós-intervenção, e a evidência atual permanece insuficiente para comprovar sua eficácia. Recomenda-se a realização de novos estudos que possibilitem a estratificação por subgrupos quanto ao uso de probióticos, visando esclarecer seus efeitos sobre a inflamação em indivíduos vivendo com HIV/AIDS.

Palavras chaves: Probióticos, HIV e AIDS.

ABSTRACT

Introduction: The HIV virus, the causative agent of AIDS, compromises the immune system by infecting and progressively destroying CD4+ T cells. In this context, it is recognized that the intestinal microbiota plays an indirect role in maintaining immune tolerance. Foods containing probiotics have been highlighted as potential modulators of the immune response, contributing to the balance of the microbiota and representing a promising strategy in the immunological support of people living with HIV. **Objective:** The present study aimed to investigate the effect of the use of probiotics on inflammatory markers in the population of patients with HIV/AIDS in regular use of ART based on a systematic review of the literature. **Material and Methods:** The search for references was performed in the following databases: BVS Medline, PubMed, Cochrane, Science Direct, Periódico Capes and Google Scholar. Randomized, double-blind, controlled clinical trials using probiotics in the treatment of individuals with HIV/AIDS, of both sexes, aged over 18 years, in Portuguese and English, with any inflammatory marker as outcomes, were included. The search followed the Post-HAART period (from 1996 onwards), using strategies of controlled combination of descriptors and Boolean operators. The search terms included the following combinations: ("probiotics" AND "HIV" OR "AIDS"), ("probiotics" AND "HIV"), ("probiotics" AND "AIDS"), also using the equivalents in Portuguese ("probiotics" AND "HIV" OR "AIDS"), ("probiotics" AND "HIV") and ("probiotics" AND "AIDS"), with the objective of locating studies that simultaneously addressed the use of probiotics in individuals living with HIV/AIDS. **Results:** Initially, 1,174 articles were identified in the consulted databases. After screening by titles and abstracts, 26 studies were selected for full reading. Of these, only three met all the eligibility criteria. However, only two presented data compatible for inclusion in the meta-analysis of the inflammatory marker IL-6. Other inflammatory markers, such as D-dimer, TNF-α, and CRP, were also addressed in the analyzed studies, but did not provide sufficient or compatible data for inclusion in the meta-analysis. CRP, specifically, had already been the subject of a previous meta-analysis conducted by the research group, and no new relevant clinical trials on this marker were identified. The two studies included in the IL-6 meta-analysis presented populations with distinct characteristics: one evaluated HIV-positive individuals with CD4 counts <350 cells/μL or AIDS, while the other compared HIV-positive individuals on ART with healthy individuals. The meta-analysis showed a mean difference of -0.14 (95% CI: -2.60 to 2.32) in IL-6 levels after the use of probiotics, without statistical significance and with high heterogeneity (I^2 = 82.5%). **Conclusions:** Due to the heterogeneity of studies and limitations in the analysis of IL-6, further clinical investigations are needed. Although some studies have indicated positive trends in the modulation of inflammatory markers D-dimer and TNF-α with the use of probiotics, the results were not statistically significant in direct pre- and post-intervention comparisons, and current evidence remains insufficient to prove their efficacy. It is recommended that new studies be carried out to enable stratification by subgroups regarding the use of probiotics, aiming to clarify their effects on inflammation in individuals living with HIV/AIDS.

Key words: Probiotics, HIV and AIDS.

LISTA DE SIGLAS

AIDS - Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência

Adquirida)

AM3 – Glicopeptídeo imunomodulador derivado da mamona (Ricinus communis)

BC30 - Bacillus coagulans GBI-30, 6086

CD4 – Cluster of Differentiation 4: molécula de superfície presente em células T auxiliares, monócitos, macrófagos e células dendríticas; usada como marcador para linfócitos T CD4+

CD4+ – Linfócitos T auxiliares (T helper), células que expressam CD4 e representam o principal alvo da infecção pelo HIV

CD38+ – Cluster of Differentiation 38: marcador de ativação de células T

CD8 – Células T citotóxicas (Cluster of Differentiation 8)

COVID 19 - Doença por Coronavírus 2019 (Coronavírus Disease 2019)

DII - Doenças Inflamatórias Intestinais

DP - Desvio Padrão

GSRS - Escala de avaliação de sintomas gastrointestinais

HLA-DR+ - Human Leukocyte Antigen – DR isotype: marcador de ativação de células T, envolvido na apresentação de antígenos

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

hs-CPR - Proteína C-reativa de alta sensibilidade

IC - Intervalo de confiança

I-FABP - Proteína de ligação a ácidos graxos do tipo intestinal

IL-1β - Interleucina-1 beta

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

IQR - Intervalo interquartil

LA1 - Lactobacillus acidophilus

LPS - Lipopolissacarídeo

LRG - Glicoproteína rica em leucina

MCP-1 - Proteína Quimiotática de Monócitos-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1)

PCR - Proteína C reativa

PCRus - Proteína C reativa Ultrassensível

PICOS - Population, Intervention, Comparsion, Outcome, Study Design

PMT25341 – Suplemento com formulação de probióticos e compostos imunomoduladores

Pós-HAART - Highly Active Antiretroviral Therapy (Terapia Antirretroviral Altamente Ativa)

PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews

SARS-CoV-2 - Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave

sCD14 – Receptor CD14 solúvel do tipo Toll-like envolvido na resposta inflamatória

sCD163 – Receptor CD163 solúvel de macrófagos associado à ativação imune

SD - Desvio padrão

TARc - Terapia antirretroviral combinada

TARV - Terapia antirretroviral

TGI - Trato gastrointestinal

TNF-α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

TNF-β - Fator de Necrose Tumoral Beta

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A. Formulário para a extração de dados (pág. 50)

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Fluxograma com estágios da obtenção dos estudos (pág. 30)

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Forest plot do efeito dos probióticos sobre a IL-6 (pág. 31)

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. PCR - Síntese de dados extraídos dos artigos que fizeram parte do estudo (pág. 33)

QUADRO 2. IL-6 - Síntese de dados extraídos dos artigos que fizeram parte do estudo (pág. 35)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 15
1.1 PROBIÓTICOS 16
1.1.2 Probióticos Em Estudos Clínicos 16
1.2 MARCADORES INFLAMATÓRIOS 18
1.2.1 IL-6 (INTERLEUCINA 6) 20
1.2.1.1 PROBIÓTICOS & IL-6 20
1.2.2 PCR (PROTEÍNA C REATIVA) 21
1.2.2.1 PROBIÓTICOS & PCR 21
1.2.3 D-dÍMERO 22
1.2.3.1 PROBIÓTICOS & D-dÍMERO 22
1.2.4 TNF-α (FATOR DE NECROSE TUMORAL) 23
1.2.4.1 PROBIÓTICOS & TNF-α 23
2. JUSTIFICATIVA 24
3. OBJETIVOS 26
3.1 OBJETIVO GERAL 26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 26
4. METODOLOGIA 27
4.1 DESENHO DO ESTUDO 27
4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS 27
4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS 28
4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS 28
4.5 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS 28
5. RESULTADOS 29
5.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO 32
5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA DO ESTUDO 32
6. DISCUSSÃO 40
7. CONCLUSÃO 43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 46
APÊNDICE A. Formulário para a extração de dados 51

ANÁLISE DO USO DE PROBIÓTICOS EM MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA POPULAÇÃO DE PACIENTES ADULTOS VIVENDO COM O VÍRUS HIV/AIDS EM USO DE TARV

Simone Xavier de Andrade (Mestranda, PPGHIV/HV, CCBS, UNIRIO)
Profª. Drª. Glória Regina M. da Silveira (Orientadora, PPGHIV/HV, CCBS, UNIRIO)

Rio de Janeiro, 2025

1. INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma doença que resulta do processo de deficiência imunológica causada pela infecção através do vírus da imunodeficiência humana (HIV), onde os ataques aos linfócitos T CD4+ se tornam mais frequentes e provocam a imunossupressão, deixando o corpo vulnerável a doenças oportunistas e levando ao surgimento de diversas manifestações clínicas, como emagrecimento, febre e diarreia (Nascimento et al., 2018). A infecção pelo HIV é considerada uma pandemia, porque, apesar de todos os avanços no tratamento antirretroviral, o vírus continua disseminado por todo o mundo, sem que haja uma vacina contra ele (Pinheiro, 2022).

O vírus do HIV, responsável pela AIDS, infecta células do sistema de defesa do organismo e causa uma progressiva depressão imunológica devido ao comprometimento dos linfócitos T CD4+, o que deixa o indivíduo suscetível ao desenvolvimento de infecções oportunistas (Maartens; Celum; Lewin, 2014). Entre as várias alterações que ocorrem no organismo como resultado da infecção pelo HIV, encontra-se o desequilíbrio da microbiota intestinal (Pedigoni et al., 2019). A infecção pelo HIV pode levar à translocação microbiana e à inflamação, o que faz com que alternativas terapêuticas que envolvem a modulação do microbioma intestinal surjam como estratégias potenciais na patogênese do vírus (Cadinha, 2020).

O trato gastrointestinal abriga uma vasta comunidade de microrganismos que pode ultrapassar centenas de trilhões de células, constituindo a microbiota intestinal, cuja massa pode chegar a aproximadamente 200 gramas. A interação entre essa microbiota e o sistema imunológico desempenha papel fundamental na modulação da resposta imune, podendo tanto contribuir para a homeostase quanto para o desencadeamento de processos inflamatórios (Abreu; Borges, 2020; Cadinha, 2020; Klatt et al., 2013; Abbas et al., 2019). Presume-se que entre 40% e 65% de todas as células do sistema imunológico se localizem no trato gastrointestinal, que é o primeiro alvo da infecção pelo HIV e onde ocorre a maior perda de linfócitos T CD4+, desde o início da infecção e ao longo de todos os estágios da doença. Assim, entende-se que as bactérias intestinais podem, de forma indireta, contribuir para a manutenção de um estado de tolerância imunológica, o que favorece a replicação e transmissão do vírus (Machiavelli, 2018).

Alimentos contendo probióticos, além de cumprirem seu papel nutricional básico, têm sido associados a benefícios adicionais à saúde, destacando-se principalmente na prevenção de diversas doenças. Eles também ajudam a restabelecer a relação natural entre o hospedeiro e os microrganismos no trato gastrointestinal, inibindo bactérias potencialmente prejudiciais. Esses efeitos positivos têm sido observados em outras condições, como após episódios de sepsis e bacteremia pós-operatória. Dessa forma, os probióticos se destacam como uma abordagem segura para modular a resposta imunológica em pacientes com HIV (Tenore, 2019).

1.1 PROBIÓTICOS

Os probióticos são constituídos por microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. O uso de probióticos pode ajudar a modular a composição do microbioma intestinal (Tenore, 2019).

Os probióticos promovem diversos benefícios para o organismo, como ajudar na digestão de alimentos, destruir células causadoras de doenças, produzir vitaminas, fortalecer a barreira intestinal, regular o sistema imunológico, diminuir a produção de substâncias pró-inflamatórias, reduzir a percepção de dor e a afinidade de bactérias patogênicas pelas células intestinais, dificultando sua capacidade de invadir o organismo e causar doenças, entre outros. Embora muitos desses benefícios ainda estejam sendo investigados, os resultados apontam para efeitos muito positivos (Freitas, 2022).

A capacidade de aderir à mucosa intestinal é um dos mais importantes critérios para a seleção de probióticos, sendo considerada um pré-requisito para a colonização e otimização do sistema imunológico. Sua ação sobre o hospedeiro depende da quantidade da espécie presente no intestino, do tempo de permanência e do tempo que ela se mantém viva (Pedigoni, 2019).

1.1.2 Probióticos Em Estudos Clínicos

Segundo o estudo de Abreu et al. (2020), a intervenção probiótica é capaz de melhorar a função da mucosa intestinal, diminuir a morbimortalidade dos indivíduos, amenizar as intercorrências ocasionadas por microrganismos oportunistas e atenuar os efeitos adversos do tratamento com antirretrovirais em pacientes HIV. O uso dos

probióticos produzem efeitos benéficos no equilíbrio microbiano do indivíduo infectado, contribuindo assim para a modulação do sistema imune e limitando a colonização patogênica, além de controlar as alterações inflamatórias intestinais, metabólicas e translocação microbiana. A estratégia de introduzir o uso dos probióticos na rotina alimentar pode contribuir para a melhora das funções imunes nos pacientes soropositivos, inclusive durante o tratamento com antirretroviral.

Foi demonstrado no achado de Shehata (2019), que os probióticos beneficiam a saúde humana por meio de vários mecanismos, incluindo seu papel na melhoria da saúde do trato gastrointestinal.

Evidências recentes apontam que os probióticos vêm sendo estudados em contextos além da infecção pelo HIV, apresentando efeitos benéficos em diferentes patologias inflamatórias, metabólicas e infecciosas. Horváth et al. (2024) analisaram a utilização de probióticos em indivíduos com infecção por COVID-19 (Doença por Coronavírus 2019) leve, observando uma melhora significativa nos sintomas gastrointestinais, especialmente na redução da diarreia e na modulação da microbiota intestinal. Os resultados sugerem que a administração de probióticos pode contribuir para o alívio de sintomas relacionados à inflamação intestinal durante quadros virais, atuando como um recurso complementar à recuperação clínica.

No campo da saúde mental, Gawlik-Kotelnicka et al. (2024) destacaram a influência do estado metabólico sobre a eficácia da suplementação com probióticos em pacientes com depressão maior. Os autores identificaram redução significativa nos escores de sintomas depressivos, acompanhada por uma diminuição nos níveis de proteína C reativa (PCR), especialmente entre os participantes com síndrome metabólica. Esses achados indicam que os efeitos antiinflamatórios dos probióticos podem ter impacto relevante na resposta terapêutica em quadros depressivos, contribuindo para a modulação do eixo intestino-cérebro.

Zikou et al. (2023) também demonstraram efeitos positivos da suplementação probiótica em pacientes com diabetes tipo 2. A intervenção promoveu melhora no controle glicêmico, perfil lipídico e índice de massa corporal, indicando que os probióticos podem atuar como aliados na gestão de comorbidades metabólicas. Além dos efeitos clínicos, os autores relataram segurança na utilização dos suplementos, sem efeitos adversos relevantes.

1.2 MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Os marcadores inflamatórios desempenham um papel crucial na identificação, monitoramento e avaliação de condições inflamatórias no organismo. Entre os principais estão a interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR), D-dímero e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), todos envolvidos em respostas inflamatórias e em diversas doenças, como doenças inflamatórias intestinais (DII) e HIV. Estes biomarcadores são utilizados para avaliar a intensidade da inflamação e a eficácia de tratamentos (Pedigoni, 2019).

A utilização de probióticos tem se mostrado promissora na modulação de marcadores inflamatórios e de coagulação, como IL-6, PCR e D-dímero, especialmente em pessoas vivendo com HIV sob terapia antirretroviral. Esses marcadores desempenham um papel importante no prognóstico e na resposta ao tratamento, sendo relevantes em diversos contextos clínicos, incluindo infecções virais (como HIV e COVID-19) e doenças crônicas não transmissíveis (como diabetes tipo 2 e aterosclerose). Evidências científicas atualizadas sustentam a importância desses marcadores tanto no prognóstico quanto na resposta terapêutica, reforçando sua aplicabilidade na prática clínica (Giancola, 2024; Gutiérrez-Catrellón, 2022; Horvath, 2024; Ménégaut, 2023; Polese, 2024).

Além dos principais biomarcadores inflamatórios previamente discutidos, outros parâmetros têm sido investigados em estudos envolvendo probióticos e HIV, incluindo lipopolissacarídeo (LPS), interleucina-8 (IL-8), sCD14 (CD14 solúvel) e sCD163 (CD163 solúvel) (Abreu; Borges, 2020; Funderburg, 2014; González-Hernández et al., 2012; Villar-García et al., 2015; Reikvam et al., 2020). Esses biomarcadores têm sido utilizados para monitorar a ativação imunológica, a translocação microbiana e o estado inflamatório de pacientes vivendo com HIV, permitindo avaliar o impacto da suplementação com probióticos sobre a modulação do sistema imunológico.

O LPS, componente da parede celular de bactérias gram-negativas, está relacionado à translocação microbiana intestinal, condição frequentemente aumentada em indivíduos vivendo com HIV, contribuindo para a ativação imune crônica e inflamação sistêmica (Funderburg, 2014; Villar-García et al., 2015). No

ensaio clínico de Yang et al. (2014), a suplementação com *Bacillus coagulans* não promoveu reduções significativas nos níveis de LPS, embora este marcador tenha permanecido associado à persistência da inflamação em pacientes sob TARV.

A IL-8 é uma citocina pró-inflamatória envolvida no recrutamento e ativação de neutrófilos, atuando na migração dessas células para locais de inflamação (Abreu; Borges, 2020; Villar-García et al., 2015). Estudos como o de Villar-García et al. (2015) incluíram a análise desse biomarcador em pacientes HIV positivos em uso de probióticos, mas não observaram reduções relevantes após a intervenção, sugerindo que a modulação da microbiota intestinal pode não impactar diretamente a produção de IL-8.

Já os marcadores solúveis sCD14 e sCD163 refletem a ativação de monócitos e macrófagos, sendo amplamente utilizados como indicadores de inflamação persistente em indivíduos vivendo com HIV (Funderburg, 2014; Reikvam et al., 2020).

O sCD14 é um marcador solúvel associado à ativação de monócitos/macrófagos mediada por LPS. No estudo de Yang et al. (2014), foi observada correlação significativa entre TNF-α e sCD14 ($p = 0,042$), sugerindo interação entre translocação microbiana e inflamação sistêmica. Apesar disso, a suplementação probiótica não demonstrou redução consistente nos níveis absolutos de sCD14, evidenciando a necessidade de novas investigações.

O sCD163, outro marcador relacionado à ativação de macrófagos, é frequentemente avaliado em contextos inflamatórios crônicos. No mesmo estudo de Yang et al. (2014), não foram identificadas associações significativas entre a intervenção com probióticos e os níveis de sCD163 ($p = 0,27$). Esses resultados reforçam que, embora alguns biomarcadores apresentem respostas parciais à suplementação, outros permanecem inalterados, refletindo os efeitos heterogêneos da intervenção probiótica em indivíduos HIV positivos (Reikvam et al., 2020; Villar-García et al., 2015).

Esses achados reforçam que os efeitos dos probióticos sobre esses biomarcadores ainda se apresentam heterogêneos e inconclusivos, indicando a

necessidade de novos estudos com maior rigor metodológico para esclarecer seu real impacto imunomodulador (Abreu; Borges, 2020; Funderburg, 2014).

1.2.1 IL-6 (INTERLEUCINA 6)

A IL-6 é uma das citocinas mais importantes do corpo com papel na regulação de diferentes processos fisiológicos e patológicos, como em doenças inflamatórias crônicas, autoimunes, infecciosas e neoplásicas, sendo multifuncional com efeitos pró e anti-inflamatórios. As citocinas são proteínas que reproduzem sinais em células após ligação em receptores específicos, induzindo uma cascata de sinalização intracelular e transcrição gênica. A Interleucina-6 está intimamente relacionada com a imunidade inata e adaptativa. No sistema imune, a IL-6 é a principal indutora dos reagentes de fase aguda e modula respostas de linfócitos T e B (Martins et al., 2021).

1.2.1.1 PROBIÓTICOS & IL-6

Embora o impacto dos probióticos na produção de IL-6 pelos enterócitos ainda seja pouco explorado, evidências sugerem que eles podem induzir respostas protetoras contra o estresse térmico e diminuir a inflamação intestinal. Sendo indicativo no estudo de Reilly (2007), que o tratamento com IL-6 pode proteger os enterócitos da morte celular induzida por superaquecimento, além de desempenhar um papel importante na saúde intestinal durante episódios inflamatórios. Alguns probióticos, como Lactobacillus paracasei e Lactobacillus plantarum, demonstraram aumentar a produção de IL-6 em condições inflamatórias, sugerindo seu papel na modulação da resposta imune e no restabelecimento da homeostase intestinal.

Ainda que a suplementação com probióticos tenha mostrado efeitos positivos em algumas condições, Noshadi et al. (2022), não encontraram evidências de que os probióticos possam reduzir seus níveis e mediante este cenário, novas investigações serão necessárias para entender melhor como os probióticos podem melhorar os marcadores inflamatórios, para contribuir com estratégias terapêuticas mais eficazes em cenários de trauma grave.

1.2.2 PCR (PROTEÍNA C REATIVA)

A proteína C reativa, também conhecida pela sigla PCR, é uma substância produzida pelo fígado. A PCR é uma proteína plasmática da família das pentraxinas, amplamente utilizada como marcador inflamatório geral, pois é uma proteína de fase aguda sintetizada pelos hepatócitos em resposta a citocinas pró-inflamatórias. Atualmente, entre os marcadores sistêmicos de inflamação, a PCR tem sido o preditor de risco mais estudado na prática clínica (Milano et al., 2019).

Sua função é ajudar a defender o organismo de infecções e outros agravos inflamatórios. Ela tem sido associada à resposta imune sistêmica e a várias doenças, como doenças cardiovasculares e distúrbios autoimunes. Quando o nosso corpo enfrenta processos inflamatórios e/ou infecciosos, ocorre um aumento da concentração de proteína C reativa no sangue. Diversos fenômenos inflamatórios podem elevar essa substância no sangue, como traumas, fraturas e infecções por vírus, bactérias e fungos (Noshadi et al., 2022).

A elevação da proteína C reativa (PCR) está frequentemente relacionada a processos inflamatórios decorrentes de doenças específicas, e sua redução ocorre com o tratamento eficaz da condição de base.

1.2.2.1 PROBIÓTICOS & PCR

Segundo dados publicados no nosso grupo de estudo anteriormente (Cadinha, 2020), a heterogeneidade observada, juntamente com as potenciais limitações das cepas de probióticos utilizadas, os variados períodos de intervenção e os diferentes tipos de probióticos, abre espaço para novas abordagens em futuros estudos com pacientes infectados pelo vírus HIV/AIDS.

Porém, no estudo de Noshadi et al. (2022), os autores ressaltam que o número de ensaios clínicos randomizados e o tamanho total da amostra foram limitados, o que impede conclusões definitivas. Ainda assim, destacam a necessidade de novos estudos para esclarecer o potencial dos probióticos na modulação inflamatória, especialmente em contextos clínicos distintos.

1.2.3 D-dÍMERO

O D-dímero é um marcador de coagulação comumente utilizado na identificação de trombose, sendo frequentemente elevado em pacientes com HIV devido à inflamação crônica associada à infecção. A redução dos níveis de D-dímero pode indicar uma diminuição na ativação do sistema de coagulação e na inflamação, sendo um sinal positivo para a saúde do paciente (Funderburg, 2014).

Sendo assim, a regressão dos níveis de D-dímero indica uma diminuição da hiperatividade do sistema de coagulação, o que pode melhorar o prognóstico desses pacientes.

1.2.3.1 PROBIÓTICOS & D-dÍMERO

Nesse sentido, a regulação dos níveis de D-dímero tem sido considerada uma meta terapêutica relevante, especialmente em contextos clínicos como o HIV, em que a ativação imune persistente contribui para distúrbios na coagulação. Pesquisas como de Kuller et al. (2008) e Tenorio et al. (2014) demonstraram que marcadores como o D-dímero, IL-6 e PCR estão interligados na fisiopatologia da inflamação crônica e do risco cardiovascular aumentado observado nessa população. Nesse contexto, intervenções capazes de modular a inflamação sistêmica têm ganhado destaque. O ensaio clínico conduzido por Stiksrud et al. (2015) demonstrou que a suplementação com probióticos, além de sua ação sobre a microbiota intestinal, pode reduzir significativamente os níveis de D-dímero, sugerindo uma possível contribuição no controle das complicações relacionadas à coagulação em indivíduos vivendo com HIV.

Esses achados sugerem que os probióticos podem ter um efeito benéfico tanto na modulação da coagulação quanto na diminuição da inflamação sistêmica, aspectos cruciais no tratamento de pacientes com HIV, visto que a inflamação crônica pode aumentar o risco de distúrbios de coagulação, como a trombose (Funderburg, 2014).

1.2.4 TNF-α (FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA)

O TNF é um mediador da resposta inflamatória aguda a bactérias e outros microrganismos infecciosos. O nome dessa citocina deriva de sua identificação original como uma substância sérica (fator) causadora de necrose em tumores, hoje sabidamente resultante da inflamação e trombose de vasos sanguíneos tumorais. O TNF também é chamado TNF-α como forma de diferenciá-lo de uma molécula intimamente relacionada, o TNF-β (Fator de Necrose Tumoral Beta), que também é chamado linfotoxina. O TNF é produzido principalmente por macrófagos e células dendríticas, entre outros tipos celulares. O choque séptico, uma condição que ameaça a vida e resulta de infecções graves, é mediada em grande parte pelo TNF. O TNF-α também é um dos principais contribuidores para a inflamação associada a muitas doenças inflamatórias humanas, como por exemplo a Doença de Crohn e a colite ulcerativa (Abbas et al, 2019).

Em modelos experimentais de doenças inflamatórias intestinais (DII), a inibição da permeabilidade intestinal induzida pelo TNF-α tem mostrado benefícios significativos, prevenindo a inflamação e promovendo a cicatrização (Haque et al., 2024).

1.2.4.1 PROBIÓTICOS & TNF-α

A modulação do TNF-α é um mecanismo-chave na ação anti-inflamatória dos probióticos, sendo que diferentes cepas de Lactobacillus podem agir em várias vias de sinalização para reduzir a expressão de TNF-α. Isso pode ser particularmente útil no tratamento de DII e outras condições inflamatórias crônicas, uma vez que os probióticos podem diminuir a liberação de TNF-α e outras citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a manutenção da integridade da barreira intestinal (Vincenzi et al., 2021).

Outro aspecto importante abordado por Vincenzi et al. (2021) é a produção de metabólitos por cepas probióticas. Compostos como ácido láctico e histamina, produzidos por algumas cepas de Lactobacillus, têm demonstrado propriedades anti-inflamatórias ao interferir com a expressão de TNF-α. Essas substâncias podem atuar diretamente na modulação da resposta imune, proporcionando um efeito benéfico no controle da inflamação intestinal.

Nesse cenário, os probióticos, como o Lactobacillus acidophilus (LA1), têm mostrado efeitos promissores na proteção do organismo. Segundo o estudo de Haque et al. (2024), esses probióticos ajudam a modular a resposta inflamatória e a diminuir a permeabilidade intestinal. Essas descobertas abrem novas possibilidades para o uso de probióticos como terapias complementares em doenças inflamatórias intestinais, oferecendo uma alternativa aos tratamentos tradicionais (Haque et al., 2024).

Já o estudo de Otto O. Yang et al. (2014) e no estudo de Serrano-Villar et al. (2019), ambos mostram que, até agora, o uso de probióticos não resultou em uma redução significativa do TNF-α em comparação com o grupo de controle. No entanto, esses resultados abrem espaço para novas pesquisas que possam esclarecer melhor o papel dos probióticos nesse contexto.

2. JUSTIFICATIVA

A AIDS representa o estágio avançado da infecção pelo HIV e, apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, ainda não há cura definitiva. A introdução da terapia antirretroviral (TARV) transformou o HIV em uma condição crônica controlável, com foco na supressão da carga viral, na restauração imunológica e na melhoria da qualidade de vida. No entanto, muitos indivíduos vivendo com HIV continuam apresentando ativação imune persistente e inflamação crônica residual, mesmo sob tratamento eficaz, o que pode contribuir para comorbidades e maior risco de mortalidade. A ativação imune persistentemente elevada tem sido um dos principais obstáculos ao desenvolvimento de uma abordagem eficaz para a cura do HIV (Rubens; Sinha; 2014).

Nesse contexto, tem ganhado destaque a relação entre a infecção pelo HIV e as alterações na microbiota intestinal. Evidências crescentes sugerem que a infecção compromete a integridade da barreira intestinal, favorecendo a translocação microbiana e promovendo um estado inflamatório sistêmico crônico. Estudos como os de Dubourg et al. (2016) e Nowak et al. (2015), demonstram que a diversidade bacteriana em indivíduos soropositivos é reduzida, com maior abundância de espécies pró-inflamatórias, e que essas alterações podem persistir mesmo após o início da TARV.

Embora o tratamento antirretroviral seja eficaz na supressão viral, não restaura completamente a composição da microbiota intestinal. Achados como os de Ray et al. (2020) apontam que, mesmo após um ano de terapia, especialmente com esquemas baseados em Efavirenz e Zidovudina, a diversidade bacteriana permanece reduzida. Além disso, diferentes combinações de antirretrovirais podem exercer efeitos distintos sobre a microbiota, o que pode repercutir na ativação imune contínua e na manutenção da inflamação (Villanueva-Millán et al., 2017; Dolo et al., 2024).

Essas alterações microbianas têm sido associadas à ativação imune crônica, translocação bacteriana e à depleção de linfócitos T CD4+, reforçando o papel da microbiota na progressão da infecção (Lozupone et al., 2013; Vujkovic-Cvijin & Somsouk, 2019; Bandera et al., 2018). Ainda que não haja consenso sobre um perfil bacteriano característico da infecção pelo HIV, tais evidências sustentam o interesse por estratégias que visem modular positivamente a microbiota intestinal.

Paralelamente, a inflamação sistêmica tem sido apontada como fator-chave na evolução da infecção pelo HIV e em diversas outras doenças. Biomarcadores inflamatórios como IL-6, IL-1β, MCP 1 e PCR-us são frequentemente elevados e têm sido associados à gravidade clínica e ao risco cardiovascular em diferentes contextos, incluindo COVID-19, diabetes tipo 2, arteriosclerose e doenças inflamatórias intestinais (Polèse et al., 2024; Ménégaut et al., 2023; Tatsumi et al., 2023). Esses marcadores não apenas refletem o estado inflamatório, mas também são considerados potenciais alvos terapêuticos.

Dessa forma, a modulação da microbiota intestinal surge como uma abordagem promissora para reduzir a inflamação e restaurar o equilíbrio imunológico. Nesse cenário, os probióticos têm sido investigados por seu potencial imunomodulador. Estudos como os de Stiksrud et al. (2015) demonstraram reduções significativas de marcadores inflamatórios após intervenção com probióticos em pacientes vivendo com HIV. Outros estudos em modelos animais e ensaios clínicos (Klatt et al., 2013; Gonzalez-Hernandez et al., 2012; Villar-Garcia et al., 2015) também indicam benefícios no uso de prebióticos, probióticos e simbióticos na atenuação da inflamação e na melhora da função gastrointestinal.

No entanto, embora existam evidências promissoras, é importante reconhecer que o crescente interesse comercial pelos probióticos exige cautela na interpretação dos dados disponíveis. A padronização das cepas, dosagens, protocolos de intervenção e metodologias utilizadas nas pesquisas deve ser rigorosamente considerada, como alerta Pedigoni (2019). Assim, mais estudos são fundamentais para validar sua eficácia e segurança em populações específicas, como a de indivíduos vivendo com HIV.

Partindo da premissa de que ainda não existe vacina preventiva nem cura definitiva para a infecção pelo HIV, a realização deste estudo de revisão sistemática com metanálise torna-se pertinente como forma de aprofundar a compreensão sobre possíveis estratégias terapêuticas complementares. Considerando as alterações observadas na microbiota intestinal desses indivíduos, bem como o potencial dos probióticos na modulação da inflamação sistêmica, torna-se relevante investigar a eficácia dessa intervenção no contexto da infecção pelo HIV, visando contribuir para melhores desfechos clínicos e qualidade de vida.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

3.1.1 Identificar a efetividade da utilização de diferentes tipos de probióticos nos marcadores inflamatórios de pacientes com HIV/AIDS.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Revisar a literatura sobre o efeito da utilização de probióticos sobre marcadores inflamatórios.

3.2.2 Avaliar a existência de diferentes eficácias de acordo com a cepa utilizada no estudo nos pacientes com HIV/AIDS.

4. METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo de revisão sistemática com metanálise, desenvolvido para abordar a questão central da pesquisa: “Análise do uso de probióticos em marcadores inflamatórios na população de pacientes adultos vivendo com o vírus HIV/AIDS em uso de TARV”. Foi aplicado a estratégia PICOS: “Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design” (SARMENTO, 2024) (Quadro 1). O protocolo desta revisão sistemática foi previamente registrado na base International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número de registro CRD42024517101.

4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS

A coleta de dados teve início a partir de 18 de janeiro de 2024, nas seguintes bases de dados: BVS Medline, PubMed, Cochrane, Science Direct, Periódico Capes e Google Scholar. Seguindo como critérios de elegibilidades a seleção de ensaios clínicos randomizados controlados duplo-cego, com indivíduos de ambos os sexos e idade a partir de 18 anos, incluindo o uso de qualquer probiótico no tratamento de pacientes HIV/AIDS, para avaliar a possível melhora de marcadores inflamatórios, nos idiomas inglês ou português. E como critério de exclusão (idade <18 anos; estudos com animais/in vitro; fora do escopo probiótico; pacientes com HIV/AIDS sem uso de TARV; em outros idiomas que não o português e o inglês). A busca foi realizada considerando estudos publicados a partir do período pós-HAART (1996 em diante), utilizando estratégias de combinação controlada de descritores e operadores booleanos. Os termos de busca incluíram as seguintes combinações: (“probiotics” AND “HIV” OR “AIDS”), (“probiotics” AND “HIV”), (“probiotics” AND “AIDS”), utilizando ainda os equivalentes em português (“probióticos” AND “HIV” OR “AIDS”), (“probióticos” AND “HIV”) e (“probióticos” AND “AIDS”), com o objetivo de localizar estudos que abordassem simultaneamente o uso de probióticos em indivíduos vivendo com HIV/AIDS. A realização da triagem dos estudos foi analisada de forma independente. As palavras-chaves foram: Probióticos, HIV e Aids.

Os termos referenciados nas palavras-chaves foram associados um com os outros, com intuito de abranger uma gama de artigos relacionados ao tema

pesquisado, bem como também, dissertações e publicações utilizadas para compor a coleta de dados para metanálise, em sites oficiais dos estados, municípios e da União.

Os dois revisores (pesquisador e professor orientador), conduziram de forma conjunta o processo de seleção dos estudos em duas etapas. A fase inicial foi realizada pela triagem dos artigos, através da seleção dos títulos, resumos e posterior eliminação daqueles que não atendiam aos parâmetros de elegibilidade, conforme critérios para metanálise. Compondo a segunda fase, os dois revisores, após leitura minuciosa dos artigos selecionados, selecionaram os elegíveis para revisão final.

4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados foram extraídos utilizando modelo, conforme o Apêndice A. Formulário para extração de dados e armazenados em planilha Excel para possibilitar análise posterior.

4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

A escala de Jadad (JADAD AR, et al.,1996) foi utilizada para avaliar a qualidade dos estudos separadamente, onde os dois revisores de forma independente, identificaram os estudos pela randomização, cegamento, perda e análise por intenção de tratamento, porém tal classificação não foi utilizada como critério de exclusão (idade <18 anos; estudos com animais/in vitro; fora do escopo probiótico; pacientes com HIV/AIDS sem uso de TARV; em outros idiomas que não o português e o inglês) e sim como forma de interpretação dos resultados.

4.5 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Foram utilizadas diferenças de médias ponderadas pelo inverso da variância do estudo para analisar a magnitude do efeito da intervenção nos desfechos contínuos (Deeks JJ, Altmam DG, Bradburn MJ., 2001), e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. As variáveis de desfecho foram os valores pós-intervenção nos grupos comparados ou as diferenças entre os valores do

baseline e Pós-intervenção de cada grupo. A presença de heterogeneidade foi avaliada segundo os métodos sugeridos por Deeks e colaboradores (Deeks J.J; Altmam D.G.; Bradburn M.J., 2001). Inicialmente foi realizada uma análise exploratória gráfica. Na inspeção visual dos gráficos (forest-plot), considerando as limitações do teste Qui quadrado X^2, a heterogeneidade também foi investigada através da estatística I^2 proposta por Higgins & Thompson (Higgins JP, Thompson SG., 2001). Valores inferiores a 30% representaram heterogeneidade leve, valores intermediários de 30% a 50%, moderada e, superiores a 50%, um grau elevado de heterogeneidade.

As análises estatísticas foram realizadas através do software Stata 7.0 SE (Statacorp, 2002).

5. RESULTADOS

Após a busca inicial, foram recuperados um total de 1135 artigos das diferentes bases de dados consultadas. Em seguida, foi realizada uma triagem inicial desses artigos, onde foram excluídos aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão pré-estabelecidos para a pesquisa.

Sendo assim, os estudos foram distribuídos da seguinte forma conforme as bases de dados mencionadas anteriormente: 400 artigos na PubMed, 250 na BVS Medline, 39 na Cochrane, 200 na Science Direct, 185 no Google Scholar e 100 no Periódico Capes. A partir desse volume inicial, foi realizada uma triagem criteriosa com base nos critérios de elegibilidade dos estudos, eliminação de duplicatas e acessibilidade ao texto completo, resultando na seleção de 30 artigos para leitura detalhada.

As exclusões ocorreram por diferentes motivos em cada base de dados (idade <18 anos; estudos com animais/in vitro; fora do escopo probiótico; pacientes com HIV/AIDS sem uso de TARV; em outros idiomas que não o português e o inglês). No PubMed, onde houve o maior número de exclusões (n=392), 252 artigos foram considerados fora do escopo, pois abordavam microbiota intestinal e HIV sem conexão direta com probióticos, 65 artigos eram observacionais sem intervenção, 40 eram estudos in vitro ou em animais, 30 estavam duplicados em outras bases e cinco foram solicitados aos autores dados, por e-mail, porém sem retorno. Na BVS Medline (n=243), foram eliminados 133 artigos por estarem fora do escopo, 57 por

serem observacionais sem intervenção, 40 por duplicação, três foram solicitados aos autores dados, por e-mail, porém sem retorno e 10 por estarem em idiomas não compatíveis com os critérios da pesquisa. Na Cochrane (n=39), foram eliminados 23 artigos por estarem fora do escopo, 12 por apresentarem dados insuficientes e 4 achados por duplicação. Na Science Direct (n=194), 58 artigos estavam fora de escopo, 84 foram descartados por serem observacionais sem intervenção, 30 por duplicação, 20 por estarem fora da faixa etária dos critérios de elegibilidade, e dois foram solicitados aos autores dados, por e-mail, porém sem retorno. No Google Scholar (n=180), 104 estudos estavam fora do escopo, 40 por estarem fora da faixa etária dos critérios de elegibilidade, 25 eram duplicados, um foi solicitado aos autores, dados por e-mail, porém sem retorno e 10 estavam em idiomas não relacionados no objeto de estudo. Já no Periódico Capes (n=96), a base com o menor número de exclusões, 36 artigos por serem observacionais sem intervenção, 43 por estarem em idiomas não compatíveis com os critérios da pesquisa, dois foram solicitados aos autores dados, por e-mail, porém sem retorno e 15 eram duplicados.

Após essa triagem inicial, os 30 artigos selecionados foram submetidos a uma análise mais detalhada. Nessa fase, mais 4 artigos foram excluídos por não atenderem plenamente aos critérios de inclusão (crianças). Assim, o total de estudos incluídos na revisão final foi de 26 artigos.

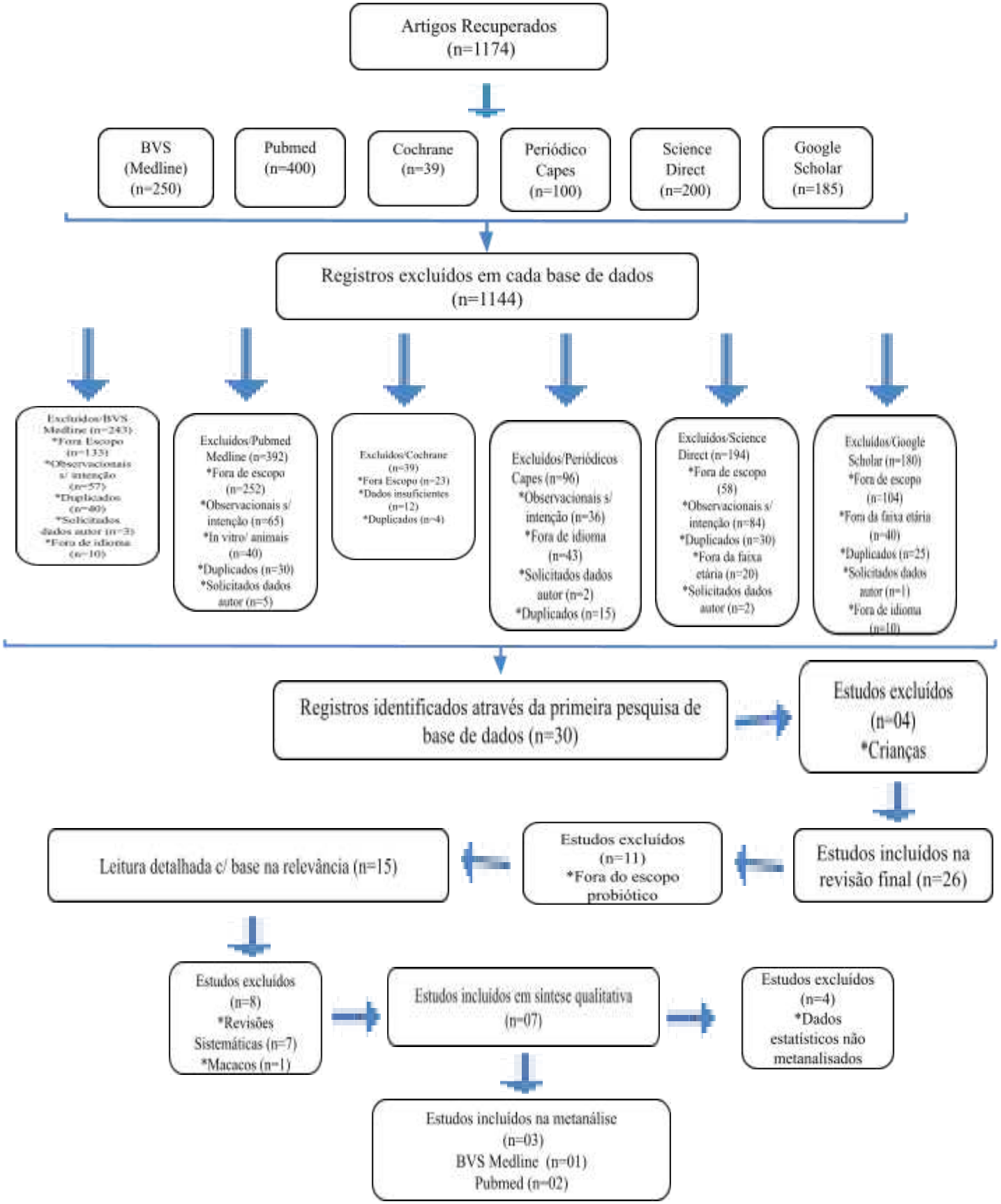
A etapa a seguir permitiu uma análise mais aprofundada do conteúdo, a partir desses 26 artigos, onde foram excluídos 11 deles, pois estavam fora do escopo de probióticos.

Durante a análise detalhada dos quinze artigos restantes, foram excluídos oito: um estava fora do critério de seleção (macacos) e sete tratavam de revisões sistemáticas.

Uma síntese qualitativa foi realizada nos sete estudos restantes e quatro foram excluídos, pois não disponibilizavam dados estatísticos que tornassem viáveis as análises, em relação aos parâmetros dos marcadores inflamatórios: PCR, IL-6, TNF-α e D-dímero. Somente três dos sete estudos foram incluídos na metanálise, devido expressarem seus resultados com parâmetros disponibilizados em média e desvio padrão (DP), pois os demais discorreram em intervalo interquartil (IQR), o que impossibilitou os cálculos dos mesmos.

A Figura 1 mostra o fluxograma do resultado da busca nas fontes de informação, da seleção e inclusão dos artigos originais na Revisão Sistemática.

Figura 1. Fluxograma com estágios da obtenção dos estudos



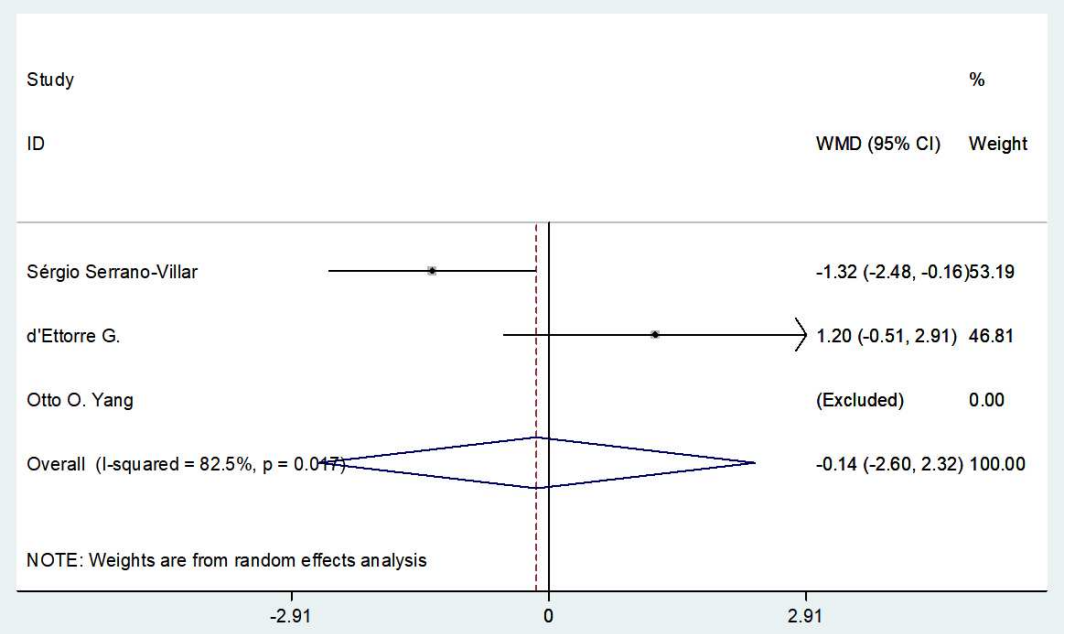
De acordo com os nossos achados em relação aos marcadores inflamatórios estudados: IL-6, PCR, d-Dímero e TNF-α, para fundamento da dissertação, somente foi possível metanalizar o IL-6, pois os outros estudos não disponibilizavam dados estatísticos que tornassem viáveis os seus cálculos. No caso de PCR, nosso grupo Cadinha (2020) publicou esse trabalho recentemente e não foram encontrados novos ensaios clínicos.

5.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

Todos os estudos segregados para compor a metanálise 100% (3 artigos), eram ensaios clínicos randomizados controlados duplo cego e publicados em periódicos estrangeiros. Sendo que cada um de países distintos: Espanha 33,33% (1), Los Angeles/ Califórnia 33,33% (1) e Itália 33,33% (1). Todos tiveram como grupo controle pacientes que estavam em tratamento com TARV, maiores de dezoito anos.

5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA DO ESTUDO

Gráfico 1: Forest plot do efeito dos probióticos sobre a IL-6



Três ensaios avaliaram IL-6, conforme pode ser observado no gráfico 1. Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos randômicos em virtude da elevada heterogeneidade, conforme o cálculo do I^2 de Higgins [xx] (82,5%). Um dos estudos foi excluído dos cálculos porque o desvio padrão do grupo controle foi igual a zero. Os valores da medida sumária mostram um valor não estatisticamente significativo de -0,14 (IC de -2,60 a 2,32) nos valores de IL-6 Pós-intervenção com probióticos.

Três ensaios clínicos randomizados controlados e duplo-cego foram incluídos na metanálise e avaliaram a IL-6 Pós-intervenção com probióticos. Os pontos de corte de avaliação temporal variaram entre 12-48 semanas, utilizaram como critério de inclusão a estabilidade do quadro infeccioso e sem apresentar nenhuma alteração na terapia antirretroviral desde o início do tratamento.

Após a análise, um dos estudos foi excluído porque o desvio padrão do grupo controle foi igual a zero e dessa forma não sendo possível calcular. Portanto, dois ensaios foram metanalizados. Porém, um utilizou pacientes infectados pelo HIV com uma contagem de CD4 <350 céls/ŷL ou AIDS na intervenção e o outro apresentou como objeto de estudo os grupos (HIV c/ HAART versus s/ HIV - Saudáveis), possivelmente, por esse motivo ficando com resultado tão heterogêneo, o que provavelmente justifica a falta de equivalência para comparação dos desfechos.

Os quadros de sínteses de dados a seguir explicitam um resumo das principais características e achados dos trabalhos selecionados com dados disponíveis e relevantes após a extração de dados de todos os estudos apontados anteriormente.

Quadro 1: PCR - Síntese de dados extraídos dos artigos que fizeram parte do estudo

Autor, Ano, Local do Estudo	**Nº amostral**	**Intervenção**	**Duração da suplementação**	**Resultados** (Média - DP)
Serrano-Villar S.,et al., 2019, Espanha	59 participantes	Probiótico (PMT25341) /dia (1)	48 semanas	PCR. Intervenção: T48 0,75 (0,37 ± 1,29) Controle: T48 0,72 (0,25 ± 1,50) p = 0,597
Otto O., Yang et al., 2014, Los Angeles/ Califórnia	17 participantes	Probiótico (Ganedin BC30) /dia (2)	12 semanas	PCR. Sem diferenças estatisticamente significativas entre intervenção e controle (p > 0,05). Correlação observada entre PCR e sCD14 (p = 0,004)

(1) PMT25341 (uma mistura de simbióticos, ômega- 3/6 ácidos graxos e aminoácidos); (2) Ganedin BC30 (Cápsulas de Bacillus coagulans GBI-30, 6086).

Em relação ao marcador inflamatório PCR, não realizamos a metanálise, porque o nosso grupo de trabalho (Cadinha, 2020) já havia publicado e, desde então, não foram conduzidos novos ensaios clínicos.

Sendo assim, em conclusão aos achados da metanálise da Cadinha (2020), foram observadas reduções não significativas estatisticamente em relação ao parâmetro do marcador inflamatório PCR. Nele foram analisados dois estudos, onde o primeiro era um ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego de Serrano-Villar et al. (2019) conduzido na Espanha, que acompanhou 59 participantes HIV soropositivos com uma contagem de CD4 <350 céls/ŷL ou AIDS. Foi testada para o grupo de intervenção, uma mistura denominada PMT25341 composta de probiótico (Saccharomyces boulardii), prebióticos, aminoácidos como glutamina e arginina, ácidos graxos com ação anti-inflamatória, vitamina D e AM3, um glicopeptídeo imunomodulador produzido por Ricinus communis e para o grupo controle foram distribuídos sachês idênticos compondo leite em pó desnatado. Não foram relatados eventos adversos graves atribuídos à intervenção. Tanto a contagem de células T CD4+ quanto a relação CD4/CD8 aumentaram clara e

significativamente com o tratamento com TARV em todos os grupos ao longo das 48 semanas, porém os pesquisadores não atribuíram efeitos aplicados à intervenção nutricional. Assim, embora o PMT25341 tenha exercido apenas efeitos menores na estrutura da microbiota, isto poderia ser benéfico a longo prazo, embora dada a ausência de qualquer impacto importante na microbiota intestinal de indivíduos tratados com TARV. Sendo assim, as diferentes intervenções avaliadas em indivíduos infectados pelo vírus HIV, ou seja, diferentes tipos de cepas de probióticos e populações diversificadas no estudo, ratificam a explicação dos resultados conflitantes.

O outro estudo observado de Cadinha (2020) foi um ensaio realizado nos Estados Unidos/Los Angeles, randomizado, duplo cego, controlado por placebo de Otto et al. (2014), que teve duração de 90 dias e que avaliou a utilização oral de um probiótico GanedinBC® (Bacillus coagulans – 2 bilhões UFC em uma cápsula) na ativação imune residual em pacientes com infecção crônica por HIV+. O referido achado abrangeu 17 participantes os quais tiveram uma boa tolerância ao probiótico, ou seja, não foram relatados efeitos adversos graves. Em conclusão, a preparação probiótica Bacillus coagulans BC30 foi segura e bem tolerada em pessoas com infecção crônica por HIV em TARV, embora sejam necessários mais estudos para determinar as vias imunológicas envolvidas. A administração pareceu aumentar a percentagem de células T CD4+, um preditor independente do estado imunitário.

Quadro 2: IL-6 - Síntese de dados extraídos dos artigos que fizeram parte do estudo

Autor, Ano, Local do Estudo	**Nº amostral**	**Intervenção**	**Duração da suplementação**	**Resultados** (Média - DP)
Serrano-Villar S.,et al., 2019, Espanha	59 participantes	Probiótico (PMT25341) /dia (1)	48 semanas	IL-6. Intervenção: T48 1 (0,5 ± 1,10) Controle T48 1 (0,25 ± 1,41) p = 0,716
Otto O., Yang et al., 2014, Los Angeles/ Califórnia	17 participantes	Probiótico (Ganedin BC30) /dia (2)	12 semanas	IL-6. Intervenção: T48 1 (7,5 ± 1) Controle: T48 1 (7,1 ± 0) PCR com sCD14 (p = 0,004)
d'Ettorre G., et al, 2015, Itália	31 participantes	Probiótico (NCT02164344) /dia (3)	48 semanas	IL-6. Intervenção: T48 1 (2,22 ± 3,8) Controle T48 1 (1,02 ± 0,63) p = 0,885

(1) PMT25341 (uma mistura de simbióticos, ômega- 3/6 ácidos graxos e aminoácidos); (2) Ganedin BC30 (Cápsulas de Bacillus coagulans GBI-30, 6086), (3) NCT02164344 (pacote de 1 g contendo Streptococcus salivarius ssp. Termophilus [pelo menos 204 bilhões de unidades formadoras de colônias - UFC], Bifidobactérias - representadas por B. breve, B. infantis e B. longum [pelo menos 93 bilhões de UFC], Lactobacillus acidophilus [pelo menos 2 bilhões de UFC], Lactobacillus plantarum [pelo menos 220 milhões de UFC], Lactobacillus casei [220 milhões de UFC], Lactobacillus delbrueckii ssp. 300 milhões de UFC] e Streptococcus faecium [pelo menos 30 milhões de UFC]).

O primeiro estudo analisado foi o de Serrano-Villar et al. (2019), com descrições e características mencionadas no Quadro 2, em relação a utilização do probiótico PMT25341 nos grupos de intervenção e de controle, sendo bem tolerado e sem apresentar efeitos adversos atribuíveis à intervenção. Os desfechos primários foram alterações nas contagens de células T CD4 e na relação CD4/CD8 desde o início até a semana 48. Já os desfechos secundários foram alterações nos marcadores de ativação de células T, translocação bacteriana, inflamação incluindo a IL-6 e diversidade da microbiota.

Para avaliação da IL-6 no segundo estudo, foi utilizado um ensaio realizado nos Estados Unidos/Los Angeles, randomizado, duplo cego, controlado por placebo

de Otto et al. (2014), que teve duração de 90 dias e que avaliou a utilização oral de um probiótico GanedinBC® (Bacillus coagulans – 2 bilhões UFC em uma cápsula) na ativação imune residual em pacientes com infecção crônica por HIV+, com descrições e características também mencionadas acima. Todavia, esse achado não foi possível de se realizar a metanálise, devido apresentar o desvio padrão, do grupo controle, igual a zero, inviabilizando o cálculo e dessa forma sendo excluído do nosso objeto de estudo.

O terceiro e último achado, foi o estudo de d'Ettore G et al. (2015), que foi um ensaio clínico piloto longitudinal, denominado "Probio-HIV", realizado na Itália, que está registrado no ClinicalTrials.gov com o número identificador probiótico (NCT02164344). Os participantes do estudo incluíram um total de 20 indivíduos infectados pelo HIV. Todos os indivíduos estavam em TARc (terapia antirretroviral combinada) há pelo menos 3 anos com mediana de contagem de CD4 de 542 células/ÿl (variação 285–1402) e RNA do HIV <50 cópias/mL no momento da inscrição. Onze indivíduos soronegativos para HIV foram incluídos como grupo controle. No início do estudo (T0) foi realizada a avaliação da ativação imunológica de todos os indivíduos. Os pacientes infectados pelo HIV foram então solicitados a tomar suplemento dietético diário com probióticos (pacote de 1 g contendo Streptococcus salivarius ssp. Termophilus [pelo menos 204 bilhões de unidades formadoras de colônias - UFC], Bifidobactérias - representadas por B. breve, B. infantis e B. longum [pelo menos 93 bilhões de UFC], Lactobacillus acidophilus [pelo menos 2 bilhões de UFC], Lactobacillus plantarum [pelo menos 220 milhões de UFC], Lactobacillus casei [220 milhões de UFC], Lactobacillus delbrueckii ssp. 300 milhões de UFC] e Streptococcus faecium [pelo menos 30 milhões de UFC]) durante 48 semanas, duas vezes ao dia. Uma segunda avaliação da sua ativação imunológica foi realizada 48 semanas após a análise inicial (T1). Os indivíduos saudáveis não consumiram probióticos e foram usados como controles do grupo de tratamento para comparar os níveis de ativação imunológica. O objetivo do estudo de d'Ettore G et al., 2015, foi analisar que os probióticos podem minimizar a inflamação em indivíduos infectados pelo HIV tratados com antirretrovirais.

No estudo de d'Ettore G et al. (2015), foi observado que mesmo em uso de TARc eficaz, os níveis de ativação imunológica foram mais elevados nos pacientes HIV+ do que em doadores saudáveis. Após 24 semanas de suplementação com probióticos, os pacientes apresentaram um discreto aumento na contagem de

células T CD4+, sem significância estatística (valor-p não divulgado), enquanto a ativação dessas células, medida pelos marcadores CD38+ (p = 0,025), HLA-DR+ (p = 0,002) e na subpopulação de células T CD4+CD38+HLA-DR+ (p = 0,002), apresentou redução significativa —, com níveis que passaram a se aproximar dos encontrados em indivíduos soronegativos.

Esses achados destacam que a suplementação com probióticos pode contribuir para a modulação da ativação imunológica, sem alterar significativamente a contagem absoluta de células CD4+, evidenciando seu potencial como estratégia adjuvante na recuperação imunológica de indivíduos sob TARV. Além disso, os níveis de IL-6 permaneceram semelhantes entre os grupos nos dois momentos de observação. Estes resultados sublinham e destacam que o uso de probióticos pode ser útil para a recuperação de respostas imunológicas em indivíduos tratados com TARV.

A principal limitação deste estudo é que este não foi um ensaio randomizado e controlado com um grupo controle comparável infectado pelo HIV: na verdade, a falta de um grupo de comparação adequado, especificamente indivíduos HIV positivos, deve ser considerada uma limitação importante na análise de dados, sendo algo que poderia explicar o resultado tão heterogêneo, o que provavelmente justifica a falta de equivalência para comparação dos desfechos.

D-dímero - Síntese de dados extraídos dos artigos que fizeram parte do estudo

Para o marcador inflamatório D-dímero, foi identificado apenas um estudo com resultados relevantes. No ensaio clínico conduzido por d'Ettore *et al.* (2015), que avaliou o impacto da suplementação com probiótico (NCT02164344) em indivíduos vivendo com HIV sob uso de TARVc (Terapia antirretroviral combinada), observou-se uma redução significativa nos níveis de D-dímero ao longo do acompanhamento. Os valores médios passaram de 93,8 ± 148,98 ng/mL no T0 para 79,44 ± 125,91 ng/mL no T1, com significância estatística (p = 0,008 e p = 0,024, respectivamente).

Esses achados reforçam a hipótese de que a modulação da microbiota intestinal por meio da suplementação com probióticos pode contribuir para a redução da ativação inflamatória e melhora da hemostasia (processo biológico que impede ou interrompe o sangramento após uma lesão vascular), refletindo em menor risco de complicações tromboembólicas. Além disso, destacam o potencial papel adjuvante dos probióticos na recuperação imunológica de indivíduos em tratamento antirretroviral combinado (TARVc), embora mais estudos sejam necessários para confirmar e ampliar esses resultados.

TNF-α - Síntese de dados extraídos dos artigos que fizeram parte do estudo

Dois estudos incluíram a avaliação do marcador inflamatório TNF-α. O primeiro, realizado por Otto O. Yang. et al. (2014), foi um ensaio clínico randomizado com administração de Bacillus coagulans por 12 semanas em pacientes HIV positivos com carga viral suprimida. Os resultados mostraram ausência de alterações significativas nos níveis de TNF-α após a intervenção. Contudo, observou-se uma correlação positiva significativa entre TNF-α e sCD14 ($p = 0,042$), marcador associado ao reconhecimento de lipopolissacarídeo bacteriano. Em contraste, a correlação entre TNF-α e sCD163, marcador de ativação de macrófagos com perfil anti-inflamatório, não foi significativa ($p = 0,27$). O segundo estudo, conduzido por Serrano-Villar et al. (2019), avaliou o efeito da suplementação com PMT25341 durante 48 semanas em pacientes que iniciaram TARV com doença avançada. Apesar da redução geral dos níveis de TNF-α ao longo do tempo, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos intervenção e placebo ($p = 0,577$). Ambos os estudos, portanto, indicam que o uso de probióticos não promoveu redução significativa de TNF-α em comparação ao controle.

Os estudos de Serrano-Villar et al. (2019) e Otto Yang et al. (2014) não foram incluídos na metanálise devido à ausência de dados estatísticos que permitissem sua integração com os demais trabalhos analisados.

No caso de Serrano-Villar et al. (2019), os autores apresentaram os resultados do TNF-α como razão pós/pré-intervenção, utilizando a mediana e o intervalo interquartil (IQR) para descrever os dados (mediana = 0,97; IQR =

0,75–4,27 no grupo PMT25341; mediana = 1,00; IQR = 0,92–4,18 no grupo placebo). Essa abordagem, embora válida para análise dentro do próprio estudo, não permite a conversão direta em médias e desvios padrão, que são as estatísticas requeridas para inclusão em uma metanálise tradicional baseada em diferenças absolutas. Além disso, a utilização de uma medida de razão (pós/pré) dificulta a comparação com estudos que utilizaram diferenças absolutas nas concentrações de biomarcadores.

Já o estudo de Otto Yang et al. (2014) relatou apenas que não houve alterações significativas em nenhum biomarcador, incluindo o TNF-α, e apresentou os dados de forma gráfica individualizada, sem disponibilizar médias, desvios padrão ou mesmo intervalos interquartis agregados. A ausência de estatísticas resumidas inviabiliza a extração precisa dos dados necessários para análise quantitativa combinada, tornando impossível a estimativa do efeito e de sua variabilidade.

6. DISCUSSÃO

A infecção pelo HIV é caracterizada por uma ativação imune crônica persistente, mesmo em indivíduos sob terapia antirretroviral combinada (TARVc) e com carga viral indetectável. Diversos estudos têm sugerido que essa ativação contínua está fortemente associada à disbiose intestinal, translocação microbiana e elevação de marcadores inflamatórios circulantes, como IL-6, TNF-α, sCD14, PCR e D-dímero. Nesse contexto, os probióticos têm despertado interesse como uma possível intervenção adjuvante, capaz de modular a microbiota intestinal e, por consequência, atenuar a inflamação sistêmica.

O presente estudo concentrou sua análise no marcador inflamatório IL-6, uma citocina chave na cascata inflamatória. Contudo, a inclusão de estudos foi limitada pela disponibilidade dos dados. Por exemplo, o estudo de Otto O. Yang et al. (2014) foi excluído da metanálise devido à impossibilidade de análise da IL-6, uma vez que a maioria das amostras apresentou concentrações abaixo do limite de detecção do ensaio utilizado. De acordo com os autores, esse marcador foi retirado das análises estatísticas por não atingir níveis mensuráveis em um número suficiente de participantes, o que inviabilizou qualquer avaliação quantitativa ou comparação entre os grupos. Outros estudos que abordaram IL-6, como o de Noshadi et al. (2022), foram realizados em populações clínicas distintas, como pacientes politraumatizados

em unidades de terapia intensiva, o que inviabiliza a comparação direta com a população de pessoas vivendo com HIV. Nesse estudo, a suplementação com probióticos não promoveu efeito significativo sobre os níveis de IL-6, reforçando a ideia de que os efeitos dos probióticos são altamente dependentes do contexto clínico e do perfil inflamatório da população em estudo.

Além de IL-6, a revisão também explorou dados relacionados à proteína C reativa (PCR), marcador clássico de inflamação sistêmica. Análise anterior conduzida por nosso grupo (Cadinha, 2020) investigou os efeitos dos probióticos PMT25341 e GanedenBC® (Bacillus coagulans) sobre a PCR em pacientes HIV positivos. Embora os resultados tenham indicado uma tendência à redução dos níveis da PCR, não houve significância estatística, o que foi atribuído à alta heterogeneidade entre os estudos e ao número limitado de ensaios clínicos disponíveis. Isso demonstra que, embora os dados iniciais pareçam promissores, ainda não é possível afirmar com segurança que os probióticos produzem um impacto clinicamente relevante sobre esse marcador.

Além da IL-6, a revisão também abordou dados relacionados à proteína C reativa (PCR), um marcador clássico de inflamação sistêmica. Não foram identificados novos artigos que avaliassem especificamente a PCR em pacientes vivendo com HIV e que se enquadrassem na metodologia proposta para esta revisão. Entretanto, análise prévia conduzida por nosso grupo (Cadinha, 2020) investigou os efeitos dos probióticos PMT25341 e GanedenBC® (Bacillus coagulans) sobre a PCR em indivíduos HIV positivos. Os resultados indicaram uma tendência à redução dos níveis de PCR, porém sem significância estatística ($p > 0,05$), possivelmente devido à alta heterogeneidade entre os estudos e ao número limitado de ensaios clínicos disponíveis. Esses achados sugerem que, embora haja um potencial efeito benéfico, ainda não é possível afirmar com segurança que a suplementação com probióticos exerça impacto clinicamente relevante sobre esse marcador.

No caso do D-dímero, apenas um estudo com critérios adequados foi identificado: o ensaio clínico piloto de d'Ettorre et al. (2015). Os autores observaram uma redução média dos níveis de D-dímero após 48 semanas de intervenção com probióticos em pacientes HIV positivos em TARVc. No entanto, a comparação entre os momentos T0 e T1 dentro do mesmo grupo não atingiu significância estatística ($p = 0,182$). Curiosamente, ao comparar o grupo HIV positivo tratado com probióticos

ao grupo controle HIV negativo, observou-se uma diferença significativa (p = 0,024), indicando que os níveis de D-dímero ainda permanecem elevados mesmo após a intervenção. Esses achados sugerem que o uso de probióticos pode ter potencial para influenciar mecanismos de coagulação associados à inflamação, mas os resultados são ainda preliminares e limitados pela ausência de um grupo HIV+ sem intervenção para comparação direta.

Quanto ao TNF-α, foram identificados dois estudos relevantes. No estudo de Otto O. Yang. et al. (2014), não houve redução significativa nos níveis de TNF-α com o uso do probiótico GanedenBC®. No entanto, os autores relataram uma correlação significativa entre TNF-α e sCD14 (p = 0,042), além de uma correlação não significativa com sCD163 (p = 0,27). Esses resultados sugerem uma possível associação entre TNF-α e a ativação imune monocítica - eixo conhecido por sua relação com translocação bacteriana intestinal. Já o estudo de Serrano-Villar et al. (2019), embora tenha observado redução geral nos níveis de TNF-α ao longo do tempo, não identificou diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que recebeu o probiótico PMT25341 e o grupo placebo (p = 0,577). Em ambos os casos, os achados apontam que, embora os probióticos possam modular indiretamente a inflamação, seu efeito direto sobre TNF-α ainda não está comprovado.

Uma possível explicação para a grande variabilidade dos resultados entre os estudos analisados está relacionada à diversidade das formulações probióticas utilizadas. O GanedenBC® contém *Bacillus coagulans*, uma bactéria formadora de esporos com propriedades imunomoduladoras distintas das cepas tradicionais de lactobacilos e bifidobactérias, como as presentes no PMT25341. Além disso, a duração da intervenção variou amplamente entre os estudos (12 a 48 semanas), o que influencia diretamente o impacto clínico. Outros fatores contribuintes incluem a heterogeneidade das populações estudadas, com diferenças marcantes na contagem de linfócitos CD4+, tempo de diagnóstico, adesão ao TARV e presença de comorbidades. Essas diferenças dificultam a generalização dos resultados e explicam, em parte, a inconsistência dos achados sobre a eficácia dos probióticos.

Adicionalmente, a falta de ensaios clínicos randomizados com grupos HIV positivos de controle, como no caso do estudo de d'Ettorre et al. (2015), limita a interpretação dos dados. A ausência de comparações adequadas torna difícil isolar os efeitos atribuíveis à intervenção nutricional, reduzindo a força das conclusões possíveis.

7. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise teve como objetivo avaliar o impacto da suplementação com probióticos sobre marcadores inflamatórios em indivíduos vivendo com HIV/AIDS. Com base nos artigos estudados, foi possível identificar uma tendência geral de segurança no uso dos probióticos avaliados, bem como potenciais efeitos moduladores sobre biomarcadores inflamatórios, com destaque para IL-6, TNF-α, PCR e D-dímero. Esses marcadores, por estarem diretamente relacionados aos processos inflamatórios e à ativação imune crônica, são fundamentais para monitorar o estado imunológico de pacientes com HIV, sobretudo em contextos em que a supressão viral por terapia antirretroviral já foi alcançada, mas a inflamação residual persiste.

No entanto, os resultados encontrados nos estudos incluídos na metanálise não foram suficientemente sólidos ou significativos para comprovar a eficácia das intervenções probióticas em reduzir de forma estatisticamente relevante os níveis dos marcadores inflamatórios analisados. A heterogeneidade entre os estudos tanto em relação às cepas probióticas utilizadas — incluindo *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei Shirota* e *Saccharomyces boulardii* — quanto às características clínicas e imunológicas das populações avaliadas, tempo de intervenção, critérios de inclusão e metodologia de análise dificultou a consolidação de evidências mais robustas. Além disso, a limitação do número de ensaios clínicos com dados estatísticos necessários impediu a inclusão de alguns marcadores importantes, como PCR, D-dímero e TNF-α, na metanálise, restringindo a análise quantitativa ao marcador IL-6.

Complementando os dados quantitativos, a revisão realizada ao longo deste trabalho permitiu explorar um conjunto ampliado de evidências sobre a atuação dos probióticos na modulação inflamatória em outras condições clínicas. Foram analisados estudos recentes envolvendo doenças como COVID-19, diabetes tipo 2, colite ulcerativa e depressão, que apesar de distintos entre si, compartilham mecanismos fisiopatológicos relacionados à inflamação sistêmica e à disbiose intestinal. Nestes contextos, os probióticos demonstraram resultados promissores, com reduções observadas nos níveis de IL-6, PCR e D-dímero, além de melhora clínica nos quadros de inflamação e desregulação imune. Tais achados reforçam o

potencial terapêutico dos probióticos como agentes moduladores da imunidade, inclusive em populações que não vivem com HIV, ampliando o escopo de aplicação clínica dessas intervenções.

Ainda assim, mesmo nos estudos realizados fora do contexto do HIV, observou-se uma lacuna metodológica comum: a ausência de padronização no tipo de cepa utilizada, nos critérios de avaliação dos marcadores inflamatórios e nos parâmetros clínicos analisados. Essa falta de uniformidade entre os estudos dificulta a comparação direta entre os resultados e limita a capacidade de generalização dos achados para recomendações clínicas. Contudo, as diretrizes mais recentes reforçam a indicação norteadora do uso de probióticos como adjuvantes no manejo clínico de pessoas vivendo com HIV, especialmente em contexto de TARV estável, visando mitigar inflamação residual e promover melhor qualidade de vida. No caso específico do marcador TNF-α, por exemplo, apesar de ter sido avaliado em dois estudos incluídos nesta revisão, as diferenças na forma de apresentação dos resultados e na abordagem metodológica inviabilizaram a realização de uma metanálise, mesmo com o potencial clínico reconhecido deste marcador no monitoramento da inflamação crônica.

Os avanços recentes no estudo das intervenções nutricionais baseadas em probióticos, prebióticos e simbióticos têm ampliado as perspectivas terapêuticas para indivíduos vivendo com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral (TARV). Evidências consistentes demonstram que essas suplementações também modulam a microbiota intestinal, atenuam processos inflamatórios crônicos, reduzem a translocação microbiana e favorecem a recuperação imunológica. A utilização de simbióticos, em especial, mostrou-se promissora ao potencializar os efeitos sinérgicos de probióticos e prebióticos, promovendo benefícios adicionais sobre a integridade da barreira intestinal, a resposta imunológica e o equilíbrio metabólico. Esses ensaios clínicos recentes reforçam que tais intervenções não apenas contribuem para a redução de marcadores inflamatórios clássicos, como a PCR e TNF-α, mas também podem impactar positivamente nos parâmetros clínicos e prognósticos em pacientes imunocomprometidos.

Diante desse panorama, conclui-se que a suplementação com probióticos, prebióticos e simbióticos representa uma estratégia adjuvante promissora no manejo clínico de indivíduos vivendo com HIV em TARV, especialmente no enfrentamento da

inflamação residual crônica. Embora os efeitos positivos sejam observados em diferentes contextos, a consolidação de protocolos clínicos aplicáveis à prática assistencial ainda depende da realização de estudos longitudinais, multicêntricos e metodologicamente padronizados, capazes de confirmar os achados atuais e de fundamentar recomendações clínicas mais seguras e eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, Abul K. *et al. Imunologia celular e molecular*. Ilustração de David L. Baker; [tradução Anderson de Sá Nunes; Soraya Imon de Oliveira]. **9. ed.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

ABREU, Vanessa Roriz Ferreira de; **BORGES**, Arissa Felipe. Uso de probióticos em indivíduos HIV positivos. *HU Revista*, **v. 46**, p. **1-7**, 2020. Disponível em: https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/28233. Acesso em: 19 ago. 2022.

BANDERA, Alessandra *et al.* Altered gut microbiome composition in HIV infection: causes, effects and potential intervention. *Current Opinion in HIV and AIDS*, **v. 13**, **n. 1**, p. **73-80**, 2018.

CADINHA, Ana Carolina Alvim Hudson. Efeitos da utilização de probióticos sobre os níveis de proteína C reativa em indivíduos HIV/AIDS em terapia antirretroviral regular. 2020. Dissertação (Mestrado em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

DEEKS, J. J.; **ALTMAN**, D. G.; **BRADBURN**, M. J. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Books, B. (ed.). *Systematic reviews in health care*. London, p. **285-312,** 2001.

D'ETTORE, G. *et al.* Probiotics reduce inflammation in antiretroviral treated, HIV-infected individuals: Results of the "Probio-HIV" clinical trial. *PLoS One*, **v. 10**, **n. 9**, 2015. DOI 10.1371/journal.pone.0137200.

DOLO, Oumar *et al.* The impact of HIV antiretroviral therapy on gut microbiota: the need for well-designed longitudinal studies. *The Journal of Infection in Developing Countries*, **v. 18**, **n. 10**, p. **1461-1473**, 2024.

DUBOURG, Grégory *et al.* Gut microbiota associated with HIV infection is significantly enriched in bacteria tolerant to oxygen. *BMJ Open Gastroenterology*, **v. 3**, **n. 1**, p. **1–9**, 2016.

DUBOURG, Gregory *et al.* Microbiome of HIV-infected people. *Microbial Pathogenesis*, **v. 106**, p. **85-93**, 2017.

FUNDERBURG, N. T. Markers of coagulation and inflammation often remain elevated in ART-treated HIV-infected patients. *Current Opinion in HIV and AIDS*, **v. 9**, **n. 1**, p. **80–86**, jan. 2014.

GAWLIK-KOTELNICKA, Oliwia *et al.* Metabolic status influences probiotic efficacy for depression—PRO-DEMET randomized clinical trial results. *Nutrients*, **v. 16**, **n. 9**, p. **1389**, 2024.

GIANCOLA, Maria Letizia *et al.* Efficacy of a multistrain synbiotic treatment in acute and post-acute COVID-19 patients: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Microorganisms*, **v. 12**, **n. 7**, p. **1443**, 2024.

GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ, Luz A. *et al.* Synbiotic therapy decreases microbial translocation and inflammation and improves immunological status in HIV-infected patients: a double-blind randomized controlled pilot trial. *Nutrition Journal*, **v. 11**, p. **1-8**, 2012.

GUTIÉRREZ-CASTRELLÓN, Pedro *et al.* Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid-19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes*, **v. 14**, **n. 1**, **art. 2018899**, 2022.

HAQUE, M. *et al.* Lactobacillus acidophilus inhibits the TNF-α-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability via a TLR-2 and PI3K-dependent inhibition of NF-κB activation. *Frontiers in Immunology*, **v. 15**, 16 jul. 2024, article 1348010. DOI 10.3389/fimmu.2024.1348010.

HIGGINS, J. P.; **THOMPSON**, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, **v. 21**, p. **1539-1558**, 2002. DOI: 10.1002/sim.1186.

HORVATH, Angela *et al.* Probiotic therapy of gastrointestinal symptoms during COVID-19 infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled, remote study. *Nutrients*, **v. 16**, **n. 22**, p. **3970**, 2024.

JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, **v. 17**, **n. 1**, p. **1-12**, fev. 1996. DOI 10.1016/0197-2456(95)00134-4.

KHALIL, Omar Arafat Kdudsi *et al.* Uso de probióticos em pacientes com HIV. In: **I SIMPÓSIO BRASILEIRO DE BEBIDAS FERMENTADAS E DESTILADAS**, 2021. Anais [...]. 1. ed. 16 abr. 2021.

KLATT, Nichole R. *et al.* Probiotic/prebiotic supplementation of antiretrovirals improves gastrointestinal immunity in SIV-infected macaques. *The Journal of Clinical Investigation*, **v. 123**, **n. 2**, p. **903-907**, 2013.

KULLER, Lewis H. *et al.* Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Medicine*, **v. 5**, **n. 10**, p. **e203**, 2008.

LOZUPONE, Catherine A. *et al.* Alterations in the gut microbiota associated with HIV-1 infection. *Cell Host & Microbe*, **v. 14**, **n. 3**, p. **329-339**, 2013.

MAARTENS, G.; **CELUM**, C.; **LEWIN**, S. R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*, London, **v. 384**, **n. 9939**, p. **258–271**, 19 jul. 2014.

MACHIAVELLI, Aline. Caracterização da microbiota intestinal e avaliação da presença de marcadores de inflamação em crianças filhas de mulheres infectadas pelo HIV. 2018. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia e Biociências) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2018.

MARTINS, L. V. O. *et al.* Interleucina-6. *Revista Paulista de Reumatologia e Imunológicos*, São Paulo, v. 20, n. 3, p. 12–21, jul./set. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2021.20.3.12-21.

MÉNÉGAUT, Louise *et al.* Inflammation and oxidative stress markers in type 2 diabetes patients with advanced carotid atherosclerosis. *Cardiovascular Diabetology*, **v. 22**, **n. 1**, p. **248**, 2023.

MILANO, Sibele *et al.* C-reactive protein is a predictor of mortality in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, **v. 32**, **n. 2**, p. **118-124**, 2019. DOI: https://doi.org/10.5935/2359-4802.20180086.

MIRZA, Mehdi Ali *et al.* Efficacy of *Bacillus clausii* UBBC-07 and *Bacillus coagulans* Unique IS-2 in mitigating pulmonary parameters in patients with moderate COVID-19 symptoms. *Cureus*, **v. 16**, **n. 12**, 2024.

MORTEZAZADEH, M. *et al.* The effect of oral probiotics on CD4 count in patients with HIV infection undergoing treatment with ART who have had an immunological failure. *Immunity, Inflammation and Disease*, **v. 11**, **n. 6**, p. **e913**, jun. 2023.

NOSHADI, N. *et al.* Effects of probiotics supplementation on CRP, IL-6, and length of ICU stay in traumatic brain injuries and multiple trauma patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **v. 2022**, p. **1–14**, 5 dez. 2022.

NOWAK, P. *et al.* Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection. *AIDS*, **v. 29**, **n. 18**, p. **2409–2418**, 2015. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000821.

OTTO, O. Yang *et al.* Immunomodulation of antiretroviral drug-suppressed chronic HIV-1 infection in an oral probiotic double-blind placebo-controlled trial. *AIDS Research and Human Retroviruses*, **v. 30**, **n. 10**, p. **988-995**, 2014.

PEDIGONI, P. M. *et al.* Efeito da suplementação de probióticos por quatro semanas na resposta imune de pacientes infectados pelo HIV. *Revista Conexão Ciência*, São Paulo, **v. 14**, **n. 3**, p. **66-74**, 30 set. 2019.

PINHEIRO, C. Qual é a diferença entre epidemia, pandemia e endemia? *Veja Saúde*, 2022. Disponível em: https://saude.abril.com.br/medicina/qual-e-a-diferenca-entre-epidemia-pandemia-e-endemia. Acesso em: 18 ago. 2022.

POLESE, Barbara *et al.* Circulating inflammatory cytokines predict severity disease in hospitalized COVID-19 patients: a prospective multicenter study of the European DRAGON consortium. *Journal of Infection and Public Health*, **v. 17**, **n. 12**, p. **102589**, 2024.

RAY, Shilpa *et al.* Altered gut microbiome under antiretroviral therapy: impact of efavirenz and zidovudine. *ACS Infectious Diseases*, **v. 7**, **n. 5**, p. **1104-1115**, 2020.

REIKVAM, D. H. *et al.* Probiotics to manage inflammation in HIV infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2020. DOI 10.1097/QCO.0000000000000612. Disponível em: https://sci-hub.hkvisa.net/10.1097/qco.0000000000000612. Acesso em: 18 jan. 2024.

REILLY, N. *et al.* Probiotics potentiate IL-6 production in IL-1β-treated Caco-2 cells through a heat shock-dependent mechanism. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **v. 293**, **n. 3**, p. **R1169–R1179**, set. 2007.

RUBENS, Muni; **SINHA**, Bhaswati. Ativação imunológica sistêmica no HIV e possíveis opções terapêuticas. 2014. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08923973.2014.890217. Acesso em: 14 ago. 2022.

SARMENTO, Hugo; **ORDONEZ SAAVEDRA**, Néstor; **ROSADO**, António. *Revisão sistemática da literatura* [recurso eletrônico]. Mossoró, RN: Edições UERN, 2024. 92 p. ISBN: 978-85-7621-478-6.

SERRANO-VILLAR, S. *et al.* Effects of immunonutrition in advanced human immunodeficiency virus disease: a randomized placebo-controlled clinical trial (Promaltia study). *Clinical Infectious Diseases*, **v. 68**, **n. 1**, p. **120-130**, jan. 2019.

SHEHATA, H. R. *et al.* Guidelines for validation of qualitative real-time PCR methods for molecular diagnostic identification of probiotics. *Journal of AOAC International*, **v. 102**, **n. 6**, p. **1774–1778**, 1 nov. 2019.

STATACORP. *Stata statistical software/SE*. Release 7.0. College Station (TX), 2002.

STIKSRUD, B. *et al.* Reduced levels of d-Dimer and changes in gut microbiota composition after probiotic intervention in HIV-infected individuals on stable ART. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **v. 70**, **n. 4**, p. **329–337**, 1 dez. 2015.

TATSUMI, Yoshihiro *et al.* Biomarkers for monitoring of changes in disease activity in ulcerative colitis. *Journal of Clinical Medicine*, **v. 12**, **n. 22**, p. **7165**, 2023.

TENORE, S. de B. Efeitos imunológicos do uso de *Lactobacillus casei Shirota* em indivíduos que vivem com o HIV em tratamento antirretroviral supressivo e com baixa recuperação de células T CD4+. 2019. Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

TENORIO, Allan R. *et al.* Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non–AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *The Journal of Infectious Diseases*, **v. 210**, **n. 8**, p. **1248-1259**, 2014.

VILLANUEVA-MILLÁN, María J. *et al.* Differential effects of antiretrovirals on microbial translocation and gut microbiota composition of HIV-infected patients. *Journal of the International AIDS Society*, **v. 20**, **n. 1**, p. **21526**, 2017.

VILLAR-GARCÍA, Judit *et al.* Effect of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on microbial translocation and inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **v. 68**, **n. 3**, p. **256-263**, 2015.

VINCENZI, A.; **GOETTERT**, M. I.; **VOLKEN DE SOUZA**, C. F. An evaluation of the effects of probiotics on tumoral necrosis factor (TNF-α) signaling and gene expression. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **v. 57**, p. **27–38**, fev. 2021.

VUJKOVIC-CVIJIN, Ivan; **SOMSOUK**, Ma. HIV and the gut microbiota: composition, consequences, and avenues for amelioration. *Current HIV/AIDS Reports*, **v. 16**, p. **204-213**, 2019.

ZIKOU, Eva *et al.* The effect of probiotic supplements on metabolic parameters of people with type 2 diabetes in Greece—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients*, **v. 15**, **n. 21**, p. **4663**, 2023.

APÊNDICE A. Formulário para a extração de dados

Formulário para a extração de dados

<table>
<tr><td colspan="3">ID Estudo:</td><td colspan="3">Revisor: GRMS ( ) SXA ( )</td></tr>
<tr><td colspan="6">Identificação do Estudo</td></tr>
<tr><td colspan="6">Título:</td></tr>
<tr><td colspan="6">Autores:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Revista:</td><td>Ano:</td><td>Vol.</td><td>Pág.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Estudo publicado: S ( ) N ( )</td><td colspan="2"></td><td colspan="2">e-mail:</td></tr>
<tr><td>País:</td><td colspan="2">Idioma:</td><td colspan="3">Local do estudo:</td></tr>
<tr><td colspan="6">Objetivo do Estudo:</td></tr>
<tr><td colspan="6">Critérios de Inclusão/ Exclusão</td></tr>
<tr><td colspan="6">Critérios de inclusão:</td></tr>
<tr><td colspan="6">Critérios de exclusão:</td></tr>
<tr><td colspan="6">População de Estudo</td></tr>
<tr><td colspan="3">População:</td><td colspan="3">Tamanho da amostra:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Idade:</td><td colspan="3">Tipo de paciente:
( ) Crítico com predomínio de de vírus HIV-1
( ) Outros</td></tr>
<tr><td colspan="6">Randomização</td></tr>
<tr><td colspan="6">Estudo foi descrito como randomizado? S ( ) N ( )</td></tr>
<tr><td colspan="6">Descrição do método:

Método descrito e apropriado? S ( ) N ( )*

*sim = +1 ponto na avaliação de Jadad
Não = -1 ponto na avaliação de Jadad</td></tr>
<tr><td colspan="6">Mascaramento</td></tr>
<tr><td colspan="6">Estudo foi descrito como duplo cego: S ( ) N ( )

Descrição do método:

Método descrito e apropriado? S ( ) N ( )*</td></tr>
</table>

*sim = +1 ponto na avaliação de Jadad
Não = -1 ponto na avaliação de Jadad

Perdas

Há descrição das perdas e retiradas? S ( ) N ( )	Análise por intenção de tratamento? S ( ) N ( ) Ambos( )

A taxa de seguimento foi igual em todos os grupos? S ( ) N ( ) Não informado ( )

N de perdas em cada grupo:

Intervenção: Controle:

Razões para as perdas:

Perdas em todos os grupos:

_____%

CONTAGEM DA AVALIAÇÃO DE JADAD: _____PONTOS.

Intervenção

Grupos de comparação:

Duração da intervenção em semanas:

Desfechos

Resultados

Desfechos	**Intervenção/Duração**		**Controle/Duração**	
	n ( )/Valor Est.	**n ( )/Valor Est.**	**n ( )/Valor Est.**	**n ( )/Valor Est.**
Proteína C Reativa (PCR)				
IL-6				
D-dímero				
TNF-α				

OBS:

Fonte: CADINHA (2020)