

Arissa Felipe Borges¹
Vanessa Roriz Ferreira de Abreu¹

¹Escola de Ciências Sociais e da Saúde,
Faculdade de Nutrição, Pontifícia
Universidade Católica de Goiás, Brasil.

✉ **Arissa Borges**

Avenida Universitária, 1440, Setor
Universitário, Goiânia, Goiás
CEP: 74675-810
✉ arissafb@gmail.com

Submetido: 19/09/2019

Aceito: 18/02/2020

RESUMO

Introdução: O vírus da imunodeficiência humana (HIV) reduz progressivamente a eficácia do sistema imunológico e aumenta a suscetibilidade para infecções oportunistas. Além disso, aumenta a permeabilidade intestinal e translocação microbiana que contribuem para a ativação imune sistêmica, caracterizando a evolução para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). A modulação imunológica da barreira gastrointestinal no HIV com o uso de probióticos apresenta efeitos benéficos no equilíbrio microbiano do hospedeiro. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo levantar dados da literatura de estudos clínicos, referente ao uso de probióticos em pacientes infectados pelo HIV em uso ou não de terapia antirretroviral. **Material e Métodos:** Foi realizada revisão da literatura científica, por meio da PUBMED utilizando os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS), de forma isolada ou em combinação: "human immunodeficiency virus", "HIV", "probiotics". Foram selecionados estudos de ensaios clínicos randomizados controlados que envolveram a abordagem do uso de probióticos em pacientes infectados com HIV. Foram selecionados 11 artigos que apresentavam conteúdos que contribuíam para o cumprimento dos objetivos deste trabalho, no idioma inglês, publicados no período de 2014 a 2018. **Resultados:** Além das diversas características dos pacientes selecionados nos estudos, diferentes probióticos foram testados. As interações com os receptores imunes e com a microbiota intestinal ainda não foram totalmente definidos, podendo apresentar diferentes efeitos na regulação intestinal e imunidade sistêmica. **Conclusões:** Entender a interação entre o microbioma intestinal e seus produtos no ajuste da imunidade no indivíduo HIV+ permitirá definir novas intervenções que possam diminuir a inflamação e comorbidades associadas a doença.

Palavras-chave: HIV; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; Probióticos.

ABSTRACT

Introduction: The human immunodeficiency virus (HIV), which progressively reduces the effectiveness of the immune system, increases the susceptibility to opportunistic infections. In addition, it increases intestinal permeability and microbial translocation, which contribute to systemic immune activation, characterizing the evolution to Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Immunological modulation of the gastrointestinal barrier in HIV with the use of probiotics has beneficial effects on host microbial balance. **Objective:** The present study aimed to gather data from the clinical studies literature regarding the use of probiotics in HIV-infected patients using or not antiretroviral therapy. **Material and Methods:** A review of the scientific literature was performed through PUBMED using the following descriptors in Health Sciences (DeCS), either alone or in combination: "human immunodeficiency virus", "HIV", "probiotics". We selected studies from randomized controlled trials that involved addressing the use of probiotics in HIV-infected patients. Eleven articles with content that contributed to the fulfillment of the objectives of this study were selected. The articles were included in the English language, published in 2014 and 2018. **Results:** In addition to the different characteristics of the patients selected in the studies, different probiotics were tested. Interactions with immune receptors and intestinal microbiota have not yet been fully defined and may have different effects on intestinal regulation and systemic immunity. **Conclusions:** Understanding the interaction between the intestinal microbiome and its products in adjusting immunity in the HIV+ individual will allow us to define new interventions that may decrease inflammation and disease-associated comorbidities.

Key-words: HIV; Acquired Immune Deficiency Syndrome; Probiotic.

INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*), que reduz progressivamente a eficácia do sistema imunológico e eleva a susceptibilidade para infecções oportunistas, está associado à permeabilidade intestinal e translocação microbiana. Todas essas alterações contribuem para a ativação imune sistêmica, um indicador de progressão da infecção para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês *Acquired Immune Deficiency Syndrome*).¹

Estudos demonstram a capacidade de modulação imunológica dos probióticos em indivíduos infectados pelo HIV, visto que o comprometimento da barreira gastrointestinal está relacionada a piora do quadro clínico. Os probióticos são microrganismos vivos que apresentam efeitos benéficos no equilíbrio microbiano do hospedeiro, contribuindo para modulação do sistema imune, limitando a colonização patogênica e controlando as alterações inflamatórias intestinais e alterações metabólicas.²

O uso de probióticos para modulação da microbiota intestinal dos pacientes com HIV tem sido relacionado com a restauração da integridade da barreira intestinal, remodelação da microbiota, diminuição dos níveis sistêmicos de inflamação e translocação microbiana. Essa estratégia pode contribuir para a melhora das funções imunes nos indivíduos infectados pelo HIV, inclusive durante a terapia antirretroviral.^{3,4}

Neste trabalho, apresentamos uma revisão narrativa da literatura, a partir de estudos clínicos, para descrever a produção científica referente ao uso

de probióticos em pacientes infectados pelo HIV em uso ou não de terapia antirretroviral, no período de 2014 a 2018.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura científica, por meio da *Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED), escolhida por ser uma base de dados de literatura internacional, responsável pela indexação de referências bibliográficas e resumos de mais de 5.000 títulos de revistas publicadas nos Estados Unidos e em outros 70 países. Além de ter mais de 100 jornais específicos HIV/AIDS, publicados a partir de 1966. Foram selecionados estudos de ensaios clínicos randomizados controlados que envolveram a abordagem do uso de probióticos em pacientes infectados com HIV. Na busca, foram utilizados os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS), de forma isolada ou em combinação: “*human immunodeficiency vírus*”, “HIV”, “*probiotics*”. Foram selecionados 11 artigos que apresentavam conteúdos que contribuíam para o cumprimento dos objetivos deste trabalho, escritos em inglês e publicados no período de 2014 a 2018. Foram excluídos estudos com animais, *in vitro* e aqueles em que os conteúdos não estavam relacionados aos objetivos propostos neste trabalho (figura 1).

RESULTADO E DISCUSSÃO

Epidemiologia e fisiopatologia do HIV/AIDS

A AIDS é uma doença causada pelo HIV,

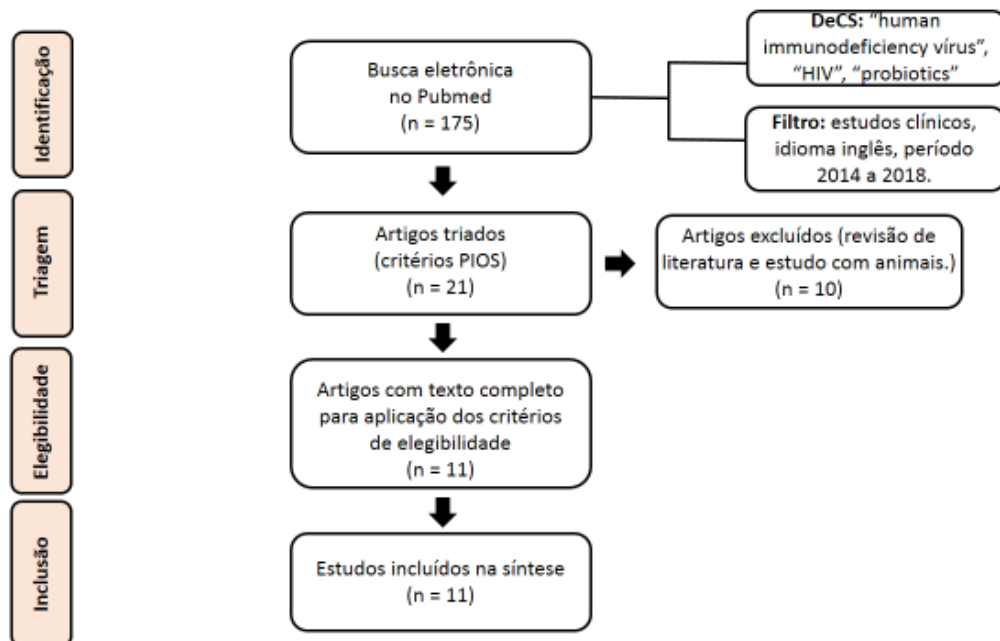


Figura 1: Fluxograma de seleção do estudo.

que reduz progressivamente a eficácia do sistema imunológico e eleva a susceptibilidade para infecções oportunistas. Foi identificada primeiramente em 1981 nos Estados Unidos da América. Atualmente, estima-se que 36,7 milhões de pessoas vivem com HIV-1 em todo mundo e 1 milhão de indivíduos morrem em decorrência da AIDS todos os anos.⁵

Desde o início da epidemia de AIDS no Brasil em 1980, até junho de 2017, 882.810 casos foram notificados ao Ministério da Saúde e 194.217 casos de infecção pelo HIV de 2007 até junho de 2017. As regiões Sudeste e Sul são mais populosas e abrigam mais de 70,4% dos casos notificados. As regiões Norte e Nordeste representam 23% dos casos e a região Centro-Oeste, 6,7%.⁶ No estado de Goiás, foram registrados 5.390 casos de HIV entre 2007 e 2017, dos quais 4.028 casos em homens e 1.360 em mulheres. O cenário epidemiológico reflete a tendência histórica da epidemia da AIDS, sendo caracterizada pela "heterossexualização, feminilização, juvenilização, interiorização e pauperização".⁶

A infecção pelo HIV apresenta uma fase inicial chamada de síndrome da infecção retroviral aguda ou infecção primária, geralmente assintomática e com intensa replicação viral. Em alguns casos, a síndrome aguda do HIV pode ser acompanhada de uma síndrome viral inespecífica, que inclui vários sinais e sintomas autolimitados como febre, astenia, exantema máculo-papular, linfadenopatia, fotofobia e odinofagia.⁷ Durante a fase assintomática da infecção, o sistema imune permanece competente para lidar com a maioria das infecções, e conseqüentemente pouca ou nenhuma manifestação clínica da infecção pelo HIV é observada. Assim, essa fase da doença é chamada de fase de latência clínica do HIV.⁸

Na ausência de tratamento, a replicação viral pode acelerar, a contagem de linfócitos T CD4+ pode cair abaixo de 200 células/mm³ e manifestações clínicas devido às infecções oportunistas também podem aparecer. Nesse momento, a doença evolui para a fase sintomática, a AIDS, e em pacientes imunossuprimidos a taxa de destruição do sistema imune e o grau de imunodeficiência podem provocar a morte na ausência da terapia antirretroviral.⁹

Ao final do período de latência clínica, além do ciclo contínuo de infecção e do declínio constante no número de linfócitos T CD4+ nos tecidos linfoides, surgem danos nas mucosas, principalmente da superfície da mucosa gastrointestinal. A disfunção intestinal é frequente em indivíduos infectados pelo HIV, acarretando má absorção de carboidratos, esteatorréia e aumento da permeabilidade intestinal, podendo ou não ser causada por patógenos entéricos. Conseqüentemente, a microbiota intestinal pode se translocar do lúmen intestinal para outros órgãos, caracterizando a translocação microbiana. Essa translocação estimula a ativação do sistema imune e pode indicar a progressão da doença.¹⁰ Além disso, é um processo complexo que está associado à

diminuição da função de barreira da mucosa e aumento da permeabilidade intestinal decorrente da alteração do microbioma intestinal.¹¹

Disbiose intestinal no HIV/AIDS

O microbioma intestinal exerce um importante papel na manutenção da homeostase intestinal, na regulação das respostas imune inata e adaptativa e proteção contra microrganismos patogênicos, competindo por espaço, nutrientes e interagindo sinergicamente com o sistema imune.¹² A disbiose, caracterizada pelo desequilíbrio na composição da microbiota, está relacionada com inflamação crônica.¹³

Com a diminuição da função de barreira da mucosa e o aumento da permeabilidade intestinal, os microrganismos que residem naturalmente no intestino são capazes de atravessar o tecido linfóide intestinal (GALT) para a circulação sanguínea.¹⁴ Na circulação, os produtos microbianos contribuem para amplificar a ativação imune, resultando na inflamação crônica.⁴

Assim, a progressão da doença durante a infecção pelo HIV tem sido relacionada ao aumento dos níveis circulantes de lipopolissacarídeos (LPS), um indicador de translocação microbiana em doenças crônicas, aumento de CD14 solúvel (sCD14) um marcador de resposta da ativação crônica de monócitos ao LPS e baixos níveis de anticorpos do núcleo da endotoxina (EndoCAb), responsáveis por eliminar o LPS do sistema.¹⁵

As alterações nas funções do sistema gastrointestinal também incluem a diminuição de células Th17, que apresentam alta expressão de CCR5 (receptor utilizado pelo vírus HIV para infectar a célula). Por conseqüência, a rápida depleção dessas células no GALT na fase aguda da infecção e a formação do complexo sCD14-LPS induzem uma resposta pró-inflamatória com produção de interleucina 6 (IL-6), contribuindo para inflamação e disfunção da barreira epitelial.^{16,17}

Sintomas decorrentes das alterações apresentadas, tais como declínio funcional e cognitivo, obesidade, ansiedade e tristeza, têm sido relacionados com a translocação microbiana.¹⁸⁻²⁰ Já sintomas como fadiga, dor muscular, dor nas articulações, falta de sono, febre, calafrios, sudorese, neuropatia periférica, diarreia e emagrecimento são associados com a inflamação crônica, pela elevação de citocinas pró-inflamatórias.²¹

A ativação imune é multifatorial, complexa e está relacionada com aumento da mortalidade, progressão da doença e infecções oportunistas. A ativação imunológica também pode causar o início precoce de complicações relacionadas com a AIDS e o envelhecimento precoce.²²

Os microrganismos associados ao lúmen gastrointestinal e à mucosa são principalmente bactérias importantes na manutenção adequada do sistema imunológico e, conseqüentemente, da saúde geral.

Assim, a disbiose induzida pelo HIV é caracterizada pela diminuição da abundância de bactérias que são comensais, fermentativas ou protetoras, associada ao aumento de bactérias potencialmente inflamatórias ou patogênicas.²³

Probióticos no HIV/AIDS

As alterações da microbiota intestinal provocadas pelo HIV são a diminuição geral da diversidade microbiana, com diminuição do gênero *Bacteroides* e aumento do gênero *Prevotella*.²³ Esses dois gêneros são importantes na manutenção da diversidade microbiana, os *Bacteroides* estão associados à microbiota intestinal de indivíduos que consomem uma dieta rica em gorduras de origem animal e a diminuição dessas bactérias em indivíduos infectados pelo HIV está relacionada com doença metabólica.²⁴

Outros gêneros que estão reduzidos na infecção pelo HIV são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que são benéficos para a imunidade da mucosa e fornecem vitaminas B e K que estão envolvidas em vários processos metabólicos. Os gêneros *Coprococcus*, *Eubacterium*, *Blautia* e *Ruminococcus* também ficam reduzidos. Essas bactérias comensais fermentam polissacarídeos dietéticos para formar ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como acetato e butirato, que são importantes fontes de energia para células epiteliais intestinais.²⁵

A relação entre a patogênese do HIV e a disbiose intestinal pode ser explicada pelo aumento da ativação de células T periféricas e fatores inflamatórios do plasma. Vários marcadores plasmáticos, que são o alvo da imunomodulação com probióticos, se apresentam alterados na infecção pelo HIV. Entre eles, estão o sCD14, associado com translocação microbiana; a I-FABP (do inglês *intestinal-type fatty acid binding protein*) associada ao dano endotelial da mucosa; e o LPS, associado à ativação de células T. Dentre os marcadores gerais de inflamação e ativação imune, estão sCD163 e D-dímero, além de citocinas pró-inflamatórias que estão aumentadas na infecção pelo HIV-1, tais como interleucina (IL)-6, IL-8, TNF- α e IL-1 β . Villar-García et al³, após suplementar indivíduos HIV+ por 12 semanas com *Saccharomyces boulardii*, diminuíram a translocação microbiana avaliada pelo LPS e alguns fatores inflamatórios como IL-6 (tabela 1).

Produtos bacterianos, como o LPS, são capazes de entrar na circulação e alterar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, levando à inflamação local, o que demonstra uma relação entre intestino e sistema nervoso central. Ao produzir substâncias neuroativas e liberar metabólitos bacterianos, a microbiota intestinal pode regular mecanismos de cognição, humor, ansiedade e dor. Alterações neurocognitivas afetam mais de 50% dos indivíduos HIV+. Assim, estudos com suplementação de alta concentração probiótica demonstraram melhora

das funções neurocognitivas, restabelecimento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e melhora cognitiva.^{26,27}

Arnbjerg et al²⁸ avaliaram a composição da microbiota de 45 indivíduos, após a ingestão de *Lactobacillus rhamnosus* GG, e observaram diminuição na inflamação intestinal e nos *Enterobacteriaceae* e *Erysipelotrichaceae*. Esses dados corroboram com os resultados apresentados por d'Ettoire et al^{29,30}, que demonstraram a recuperação da integridade da barreira intestinal, diminuição da densidade de linfócitos intra-epiteliais e apoptose de enterócitos. Após intervenção probiótica, a partir da análise de biópsias intestinais, constataram, ainda, melhora da morfologia mitocondrial (tabela 1).

A terapia com probióticos também tem sido utilizada visando restabelecer o equilíbrio da microbiota, reparar danos na barreira epitelial do trato gastrointestinal, diminuir morbimortalidade, amenizar os efeitos adversos do tratamento antirretroviral e impedir a colonização de bactérias patogênicas.² A suplementação com probióticos foi associada à recuperação de células Th17, tanto no sangue periférico quanto no GALT, efeito observado por Falasca et al³³ após administração de *Lactobacillus casei* Shirota por 4 semanas em 30 homens infectados pelo HIV em TARV (tabela 1). Assim, bactérias comensais podem desempenhar um papel na regulação do equilíbrio entre perfis de células T pró-inflamatórias versus anti-inflamatórias, como Th17 e Treg.

A administração oral de suplementos probióticos parece reestabelecer a função da mucosa intestinal, aumentando a produção de muco e estabilizando as junções entre as células epiteliais, o que pode diminuir os episódios de diarreia e constipação.³⁴ Yang et al³⁵ utilizaram a suplementação em experimentos *in vitro* com *Bacillus coagulans* e demonstraram atividade imunomoduladora, por meio do aumento da porcentagem de células T CD4+ e alteração em suas funções (quimiotaxia, fagocitose e produção de citocinas) (tabela 1).

A ativação persistente do sistema imunológico pode levar à incapacidade do hospedeiro de regular adequadamente a microbiota. Portanto, um ponto chave dos estudos avaliados é o impacto da TARV na microbiota intestinal. Estudos que compararam indivíduos HIV+ não tratados e HIV+ submetidos à TARV demonstraram que a diversidade da microbiota não é reestabelecida após introdução da TARV, provavelmente devido à inflamação persistente, à latência do HIV no intestino e aos efeitos diretos dos antirretrovirais na microbiota intestinal. Alguns autores indicam que a TARV induz a disbiose, independentes da infecção pelo HIV, por meio do aumento da frequência dos sintomas gastrointestinais (vômitos e diarreia).³⁶

Tabela 1: Intervenções propostas para modular a microbiota intestinal no HIV.

Autores	População de estudo	Probiótico	Tempo de	Resultados observados
Yang et al ³⁵	24 indivíduos HIV+ e em TARV (< 50 cópias de RNA/mL, CD4+ >250 células/mm ³)	GanedinBC ³⁰ (<i>Bacillus coagulans</i>) (10 ⁹ UFC)	3 meses	↓viremia (<40 cópias/mL) e melhora nos sintomas gastrointestinais crônicos
d’Ettorre et al ³⁰	20 indivíduos HIV+ em TARV e 11 indivíduos controle negativo	Vivomixx® e Visbiome® (2x ao dia 1.8 x 10 ¹² UFC)	48 semanas	Melhora da microbiota intestinal e ↓inflamação local e sistêmica
Stiksrud et al ³²	32 indivíduos HIV+ (15 receberam probióticos, 9 placebo, 8 grupo controle)	Leite desnatado fermentado com <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> B-12 e <i>Lactobacillus acidophilus</i> (10 ⁸ UFC/mL)	8 semanas	↓ níveis de dímero-D e proteína C-reativa (PCR) e interleucina (IL) – 6
Falasca et al ³³	30 indivíduos HIV+ (<40 cópias de RNA/mL, CD4+ >300 células/mm ³)	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota (LcS) - Yakult Light (1 garrafa, 2x ao dia 6.5 x 10 ⁹ UFC)	4 semanas	Modulação imune com ↑linfócitos T CD56+, ↓RNA das citocinas TGFβ, IL-10, IL-12 e IL-1β
	10 indivíduos HIV+ em TARV (<50 cópias de RNA/mL, CD4+ >400 células/mm ³)	Vivomixx® e Visbiome® (2x ao dia 1.8 x 10 ¹² UFC)	6 meses	Melhora de sinais neurocognitivos (memória e raciocínio abstrato)
	35 indivíduos HIV+ (<37 cópias de RNA/mL)	Vivomixx® (6.5 x 10 ⁸ UFC)	6 meses	Efeitos positivos nos sinais neurocognitivos e neuroinflamação
Ishizaki et al ³¹	60 crianças (31 HIV+ sem TARV HIV+, 29 HIV+ com TARV e 20 controle negativo)	Leite fermentado contendo <i>Lactobacillus casei</i> Shirota (6.5 x 10 ⁸ UFC)	8 semanas	↑células T CD4+ principalmente Th17
d’Ettorre et al ²⁹	10 indivíduos HIV+ (<37 cópias/mL e contagem TCD4+ >400 células/mm ³)	Vivomixx® e Visbiome® (2x ao dia 1.8 x 10 ¹² UFC)	6 meses	Recuperação da barreira epitelial intestinal, ↓ densidade de linfócitos intraepiteliais, ↓apoptose de enterócitos, melhora da morfologia mitocondrial e ↑ Th17
Villar-García et al ³	44 indivíduos HIV+ com <270 células TCD4+/μL (22 placebo e 22 com probióticos)	<i>Saccharomyces boulardii</i> (2 cápsulas, 3x ao dia 6 x 10 ⁷ UFC)	12 semanas	↓ translocação bacteriana (LBP) e inflamação sistêmica (IL-6)
Serrano-Villar et al ³⁶	59 indivíduos HIV+ iniciando TARV	PMT25341 (uma mistura de prebióticos e probióticos, oligonutrientes, DHA, EPA, GLA, e aminoácidos)		Não houve alteração na quantidade de células (variações de %HLA DR+CD38+, % TCD28), citocinas (sCD14, IL-6, TNF-α, sCD163, IP-10, IL-7, IL-10, IL-17) ou diversidade da microbiota
Arnbjerg et al ²⁸	45 indivíduos HIV+ (15 sem TARV e 30 com TARV)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (2x ao dia 6 x 10 ⁹ UFC)	8 semanas	↓inflamação intestinal e ↓ <i>Enterobacteriaceae</i>

Vivomixx®: *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium infantis* Visbiome®: *Streptococcus salivarius ssp. Thermophilus*, *Bifidobacteria breve*, *Bifidobacteria infantis* e *Bifidobacteria longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* e *Streptococcus faeciu*.

CONCLUSÃO

A terapia com probióticos tem sido utilizada visando restabelecer a microbiota e reparar os danos na barreira epitelial do sistema gastrointestinal. A intervenção probiótica pode melhorar a função da mucosa intestinal, diminuir a morbimortalidade dos indivíduos infectados, amenizar as intercorrências ocasionadas por microrganismos oportunistas e atenuar os efeitos adversos do tratamento com antirretrovirais. Desse modo, os probióticos contribuem beneficentemente para o equilíbrio da microbiota intestinal e impedem o crescimento e colonização de bactérias patogênicas.

Além das diversas características dos pacientes selecionados nos estudos, diferentes probióticos foram testados e suas interações com os receptores imunes e com a microbiota intestinal ainda não foram totalmente definidos, podendo apresentar diferentes efeitos na regulação intestinal e imunidade sistêmica.

Entender a interação entre o microbioma intestinal e seus produtos no ajuste da imunidade no indivíduo HIV+ permitirá definir novas intervenções que possam diminuir a inflamação e comorbidades associadas a doença.

REFERÊNCIAS

- Zevin AS, Mckinnon L, Burgener A, Klatt NR. Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017; 11:182-90.
- Thaiss CA, Levy M, Suez J, Elinav E. The interplay between the innate immune system and the microbiota. *Curr Opin Immunol*. 2014; 26:41-8.
- Villar-García J, Hernández JJ, Güerri-Fernández R, González A, Lerma E, Guelar A et al. Effect of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on microbial translocation and inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68:256-63.
- Klatt NR, Chomont N, Douek DC, Deeks SG. Immune activation and HIV persistence: implications for curative approaches to HIV infection. *Immunol Rev*. 2013; 254:326-42.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Resumo informativo: estatísticas globais sobre HIV [internet]. Brasília: 2017. [Acesso em 2018 May 11]. Disponível em: https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2017/12/UNAIDSBR_FactSheet.pdf.
- Ministério da Saúde (BR). Boletim epidemiológico HIV/AIDS. Brasília: 2017.
- Pope M, Haase AT. Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection. *Nat Med*. 2003; 9:847-52.
- Geskus RB, Prins M, Hubert JB, Miedema F, Berkhout B, Rouzioux C et al. The HIV RNA setpoint theory revisited. *Retrovirology*. 2007; 4:1-9.
- Simon V, Ho DD, Karim QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006; 368:489-504.
- Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Douek DC. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006; 12:1365-71.
- Dinh DM, Volpw GE, Duffalo C, Bhalchandra S, Tai AK, Kane AV et al. Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection. *J Infect Dis*. 2015; 211:19-27.
- Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009; 294:1-8.
- Sandler NG, Douek DC. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10:655-66.
- Estes JD, Harris LD, Klatt NR, Tabb B, Pittaluga S, Paiardini et al. Damaged intestinal epithelial integrity linked to microbial translocation in pathogenic simian immunodeficiency virus infections. *PLoS Pathog*. 2010; 6:1-12.
- Nazli A, Chan O, Dobson-Belaire WN, Ouellet M, Tremblay MJ, Gray-Owen et al. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. *PLoS Pathog*. 2010; 6:1-20.
- Yim HC, Li JC, Lau JS, Lau AS. HIV-1 Tat dysregulation of lipopolysaccharide-induced cytokine responses: Microbial interactions in HIV infection. *AIDS*. 2009; 23:1473-84.
- Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30:149-73.
- Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Lee EJ, Rufner KM, Palmer BE et al. Association of functional impairment with inflammation and immune activation in HIV type 1-infected adults receiving effective antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*. 2013; 208:249-59.
- Koethe JR, Dee K, Bian A, Shintani A, Turner M, Bebawy S et al. Circulating interleukin-6, soluble CD14, and other inflammation biomarker levels differ between obese and nonobese HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29:1019-25.
- Stehle JR, Leng X, Kitzman DW, Nicklas BJ, Kritchevsky SB, High KP. Lipopolysaccharide-binding protein, a surrogate marker

- of microbial translocation, is associated with physical function in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012; 67:1212-8.
21. Stein DS, Lyles RH, Graham NM, Tassoni CJ, Margolick JB, Phair JP et al. Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage human immunodeficiency virus (HIV) infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and beta2-microglobulin. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis.* 1997; 176:1161-7.
 22. Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. *Curr Opin HIV/AIDS.* 2010; 5:498-503.
 23. Mchardy IH, Li X, Tong M, Ruegger P, Jacobs J, Borneman J et al. HIV infection is associated with compositional and functional shifts in the rectal mucosal microbiota. *Microbiome.* 2013; 1:1-12.
 24. Lozupone CA, Rhodes ME, Neff CP, Fontenot AP, Campbell TB, Palmer BE. HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences, and effects of antiretroviral therapy. *Gut Microbes.* 2014; 5:562-70.
 25. Leblanc JG, Milani C, Giori GS, Sesma F, Van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013; 24:160-68.
 26. Ceccarelli G, Fratino M, Selvaggi C. A pilot study on the effects of probiotic supplementation on neuropsychological performance and micro-RNA-29a-c levels in antiretroviral-treated HIV-1-infected patients. *Brain Behavior.* 2016; 7:e00756.
 27. Ceccarelli G, Fratino M, Selvaggi C, Giustini N, Serafino S, Schietroma I et al. A pilot study on the effects of probiotic supplementation on neuropsychological performance and microRNA-29a-c levels in antiretroviral-treated HIV-1-infected patients. *Brain Behavior.* 2017; 7:e00756.
 28. Arnbjerg CJ, Vestad B, Hov JR, Pedersen KK, Jespers S, Johannesen HH et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation on intestinal inflammation assessed by PET/MRI scans and gut microbiota composition in HIV infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018; 78:450-7.
 29. D'ettore G, Rossi G, Scagnolari C. Probiotic supplementation promotes a reduction in T-cell activation, an increase in Th17 frequencies and a recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-treated HIV-1-positive patients. *Immun Inflamm Dis.* 2017; 5:244-60.
 30. D'ettore G, Ceccarelli G, Giustini N. Probiotics reduce inflammation in antiretroviral treated, HIV-infected individuals: results of the 'Probio-HIV' clinical trial. *PLoS One.* 2015; 10:e01372005.
 31. Ishizaki A, Bi X, Nguyen LV, Matsud K, Pham HV, Phan CTT et al. Effects of short-term probiotic ingestion on immune profiles and microbial translocation among HIV-1-infected vietnamese children. *Int J Mol Sci.* 2017; 18:2185.
 32. Stiksrud B, Nowak P, Nwosu FC, Kvale D, Thalme A, Sonnerborg A et al. Reduced levels of D-dimer and changes in gut microbiota composition after probiotic intervention in HIV-infected individuals on stable ART. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 70:329-37.
 33. Falasca K, Vecchiet J, Ucciferri C. Effect of probiotic supplement on cytokine levels in HIV-infected individuals: a preliminary study. *Nutrients.* 2017; 7:8335-47.
 34. Bron PA, Van Baarlen P, Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 10:66-78.
 35. Yang OO, Kelesidis T, Cordova R, Khanlou H. Immunomodulation of antiretroviral drug-suppressed. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2014; 30:988-95.
 36. Serrano-Villar S, Lagarde M, Vázquez-Castellanos J, Bernardino JJ, Madrid N, Matarranz M et al. Effects of immunonutrition in advanced HIV disease: a randomized placebo controlled clinical trial (Promaltia Study). *Clin Infect Dis.* 2019; 68(1):120-30.