

Efeito da suplementação de probióticos por quatro semanas na resposta imune de pacientes infectados pelo HIV.

Effect of probiotic supplementation for 4 weeks in immune response of HIV infected patients.

Paula Miranda Pedigoni¹, Evelyn Gonçalves Garcia Olegário¹, Camila Manfredi Santos-Rossi¹, Helena Siqueira Vassimon¹.

¹Universidade de Franca, Franca (SP), Brasil.

Resumo

Introdução: Estudos observam que a suplementação com probióticos poderia retardar o dano ou ajudar a preservar, o sistema imunológico em portadores do HIV. **Objetivo:** Avaliar o impacto da intervenção por quatro semanas com probióticos na melhora da função imunológica em portadores do HIV assintomáticos. **Metodologia:** Foi realizado estudo duplo cego randomizado com participação de 26 portadores do HIV assintomáticos em uso de terapia antirretroviral de alta potência (HAART). Onze indivíduos receberam os sachês com probióticos que compõem as cinco principais cepas de microrganismos: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* em quantidades 10^9 UFC/dia enquanto 15 indivíduos receberam placebo por 4 semanas. Contagem de células T CD4 e hábito intestinal foram avaliados. **Resultados:** Foi evidenciada diferença entre os grupos intervenção e placebo, ao demonstrar que houve aumento médio de 33 células/mm³ T CD4 no grupo intervenção e redução média no grupo placebo de 77 células/mm³ ($p < 0,05$). Em relação ao hábito intestinal, manteve-se regular em todos os participantes do início até final da pesquisa. **Conclusão:** A suplementação de probióticos por 28 dias pode auxiliar na melhora do sistema imune, retardando a diminuição de células T CD4, quando comparado ao grupo controle.

Palavras-Chave: HIV; Probiótico; Imunidade.

Autora correspondente:

Helena Siqueira Vassimon

Endereço: Av. Doutor Armando Sales Oliveira, 201 – Parque Universitário
CEP 14.404-600 Franca (SP), Brasil.

Telefone: (16) 3711 8888

E-mail: helenavassimon@yahoo.com.br

Recebido em: 21/02/2018

Revisado em: 29/11/2018

Aceito em: 06/09/2019

Publicado em: 30/09/2019

Abstract

Introduction: Studies has shown probiotic supplementation could delay damage ou help to preserve imunological system of HIV infected patients. **Objective:** To assess the impact of the intervention for four weeks with probiotics in improving immune function in asymptomatic carriers of HIV. **Methodology:** It was done a randomized double-blind study with participation of 26 asymptomatic HIV individuals on highly antiretroviral therapy. Eleven of the subjects received the probiotic sachets comprising the five major strains of microorganisms: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcuslactis*, *Bifidobacteriumbifidum*, *Bifidobacteriumlactis* amounts to 10^9 UFC/day while only 15 received placebo. All ingested a sachet per day for four weeks. Before and after the intervention, we analyzed the T CD4 cells and evaluated bowel habit. **Results:** There were differences between the intervention and placebo groups showing that there was an average increase of 33 T CD4 cells/mm³ in the intervention group and averagereduction of 77 cells/mm³ in the placebo group ($p < 0,05$). Regarding maintained regular bowel habit in all participants at the beginning and end of the study. **Conclusion:** Probiotics supplementation can help improve the immune system, reducing the decline of CD4 T cells compared to the control group.

Keywords: HIV; Immunity; Probiotics.

Introdução

Atualmente, indivíduos infectados pelo HIV estão vivendo mais. Em 2017, uma meta-análise, incluindo oito estudos de cortes, comprovou que, em países em desenvolvimento, indivíduos adultos infectados pelo HIV tiveram adicional de 22,9 anos de vida para sexo masculino e 33 anos para sexo feminino¹.

O tratamento antirretroviral tem sido considerado extremamente efetivo para esse aumento na expectativa de vida.² Mundialmente, segundo dados UNAIDS, em 2017, 21,7 milhões de pessoas vivendo com HIV (59%) tiveram acesso à terapia antirretroviral, e, em 2015. Esse número era de 17,2 milhões³. Os dados epidemiológicos brasileiros retratam que, desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 2012, o Brasil teve 982.129 casos registrados de aids. A infecção pelo HIV, em 2017, afetou 42.420 novos casos⁴.

Entre alterações que ocorrem pela infecção do HIV encontram-se o desequilíbrio da microbiota intestinal e a perda das células T CD4.⁵ Por outro lado, o uso de probióticos tem sido associado a homeostase da microbiota intestinal, e estudado como um pilar agindo

tanto em situações da preservação da saúde como tratamento de doenças^{6,7}.

Diversos benefícios dos probióticos têm sido discutidos na literatura e, com isso, houve, em paralelo, o crescimento de um mercado consumidor, inicialmente pela produção e comercialização de iogurtes fermentados e outros produtos. É importante salientar que existem interesses comerciais e, portanto, pesquisas nessa área devem ser minuciosamente elaboradas com transparência, utilizando metodologias adequadas, entre outros aspectos⁸.

A capacidade de aderir à mucosa intestinal é um dos mais importantes critérios de seleção para os probióticos, considerada como pré-requisito para a colonização e otimização do sistema imunológico. A ação do probiótico sobre o hospedeiro é dependente da quantidade da espécie existente no intestino, do tempo de permanência e do tempo que ele se mantém vivo^{9,10}. A ANVISA estabelece quantidade mínima viável para os probióticos em produtos, que deve estar entre de 10^8 a 10^9 UFC/dia para comprovar a ação¹¹.

Na população específica de indivíduos infectados pelo HIV, a suplementação com probióticos tem sido relacionada a preservação do sistema imunológico^{12,13}. Os mecanismos ainda não estão claros, mas estudos sugerem o estímulo às atividades celulares *natural killer*, aumento da produção de anticorpos, ativação de macrófagos, proliferação de células T e produção de interferon, que estão diretamente relacionados com a melhorada função da barreira intestinal e redução da inflamação sistêmica^{10,14}. Clinicamente, alimentos ou suplementos que possam cooperar no tratamento dessa doença de caráter crônico são fundamentais. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da intervenção por 4 semanas com probióticos na melhora da função imunológica em portadores do HIV assintomáticos.

2. Metodologia

Tipo de estudo e população

O ensaio clínico duplo cego placebo foi conduzido em pacientes infectados pelo HIV, realizado no Serviço de Assistência Especializada em DST/Aids (SAE), vinculado à Secretaria de Saúde de Município do interior do estado de São Paulo. Foram selecionados, após consulta médica, 40 indivíduos portadores do HIV em uso de HAART. Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre esclarecido, para a participação na pesquisa. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Franca (CAAE: 22146013.1.0000.5495).

Os critérios de inclusão foram: portador do HIV em fase assintomática, ambos os sexos, idade entre 18 a 60 anos, em uso de HAART regular por mínimo de seis meses e com contagem de células T CD4+ maior que 200 células/mm³. Os critérios de exclusão foram: indivíduos com presença de doenças oportunistas ou em uso de antibióticos, mulheres gestantes, indivíduos com consumo frequente de probiótico (mais de 1 vez na semana) ou indivíduos com mudanças da HAART nos últimos 6 meses.

Intervenção

Após revisão da literatura realizada na base de dados Pubmed, foi escolhida a cepa de probióticos para utilizar no estudo. Decidiu-se usar o produto comercial (Simfort®), em sachês, que é um mix de probióticos contendo cinco principais cepas de microrganismos: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus Lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* em quantidades 10⁹ UFC/dia e agentes de massa: amido de milho e maltodextrina.

As bactérias foram selecionadas devido a suas propriedades de tolerâncias aos ácidos, capacidade de adesão à mucosa intestinal, propriedades imunoestimulatórias e, também, em função do produto não necessitar de refrigeração (fórmula em pó). Além disso, são importantes componentes da microflora intestinal e não são nocivos.

Para não haver interferências, todos os pesquisadores desconheciam se o suplemento era placebo ou probiótico, e os participantes foram divididos em dois grupos por randomização, foi feito por sorteio, no qual metade dos indivíduos (n=20) recebeu sachês com probióticos (grupo intervenção) enquanto a outra metade (n=20) recebeu apenas agentes de massa: com amido de milho e maltodextrina (grupo placebo).

Cada indivíduo recebeu uma única caixa contendo 28 sachês com porção de dois gramas cada. Foi orientado sobre a administração do produto em, no mínimo, 100 ml de água ou qualquer bebida de sua escolha (com exceção de bebidas quentes ou alcoólicas), uma vez ao dia, por 28 dias consecutivos. As pesquisadoras telefonaram diariamente para avaliar efeitos colaterais, sintomas do trato-gastrointestinal e monitorar a ingestão correta dos sachês.

Solicitou-se aos participantes o retorno após 28 dias para a coleta sanguínea. A adesão ao estudo era voluntária e nenhum incentivo foi oferecido. Se algum indivíduo não fosse capaz de consumir o produto, por quaisquer razões, seria excluído do estudo.

Avaliação Laboratorial

No dia anterior ao início do consumo de probióticos foi realizado coleta de sangue dos portadores

do HIV, e, após o final (28 dias). Em alguns casos, a coleta de sangue final ocorreu com atraso de cinco dias, devido à impossibilidade dos indivíduos voltarem ao local para coleta de sangue. Foram dosadas as quantidades de células T CD4 e CD8, concentração absoluta (células por milímetro cúbico) pelo método Citometria de Fluxo no laboratório do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, credenciado pelo Estado de São Paulo. A contagem de células T CD4 e T CD8 foi considerada como marcadores da função imunológica.

Análise estatística

A análise dos dados foi realizada na versão 15 do programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). No que tange às variáveis contínuas foram apresentadas em médias e desvio-padrão. Para as variáveis categóricas os resultados foram obtidos em frequências (porcentagem).

No caso de variáveis contínuas, obtidas nos dois momentos como contagem de células T CD4, após garantir homogeneidade de amostra e distribuição normal, foi aplicado o teste t student para amostras pareadas. Para comparação da diferença entre os grupos, foi aplicado

teste ANOVA para medidas repetidas (Split plot ANOVA). Foi considerado nível de significância de 5%.

3. Resultados

Foram convidados 70 portadores de HIV. Destes, 40 aceitaram participar da pesquisa. Porém, 10 dos 40, não voltaram para segunda coleta de sangue, 4 indivíduos pararam de consumir os probióticos/placebo no meio da pesquisa, portanto, a pesquisa constituiu de 26 indivíduos. A coleta de dados ocorreu desde o mês de janeiro até abril de 2014.

Treze pessoas eram do sexo masculino e treze do sexo feminino. A média de idade foi de 41 ± 7 anos. Do total, 14 (53.9%) completaram até o ensino médio e 12(46.1%) não o finalizaram. Em relação ao estado civil, 14 indivíduos eram casados (53.9%), 7 eram solteiros (26.9%), 4 eram divorciados (15.3%), e 1 era viúvo (3.8%).

O estado clínico dos participantes consta na **TABELA 1**. É importante salientar que todos os participantes faziam uso de antirretrovirais, não apresentavam doenças oportunistas, eram assintomáticos e clinicamente estáveis, no início da pesquisa.

TABELA 1: Características clínicas dos participantes (n=26) no início da pesquisa.

	Grupo Intervenção	Grupo Placebo
CD4 inicial (cells/mm ³)	639 ± 205	793 ± 283
CD8 inicial (cells/mm ³)	1109 ± 400	1156 ± 637
Tempo de HIV (anos)	12 ± 3	10 ± 6
Tempo de HAART (anos)	10 ± 3	8 ± 5

Nota: Valores apresentados em média (\pm desvio padrão). Siglas: HAART (terapia antirretroviral de alta potência).

Ao avaliar os resultados referentes à imunidade dos portadores do HIV, foi observado que no grupo intervenção não houve variação da contagem de células T

CD4 e nem T CD8, enquanto que, no grupo placebo, foi observado queda da contagem de células T CD4 (**TABELA 2**).

TABELA 2: Mudança em parâmetros imunológicos após uso de probióticos por 28 dias nos grupos intervenção e placebo.

	Grupo Intervenção (n = 11)		Grupo Placebo (n = 15)	
	Dia 0	Dia 28	Dia 0	Dia 28
CD4 inicial (cells/mm ³)	639 ± 205 ^a	672 ± 225 ^a	793 ± 283 ^a	716 ± 233 ^b
CD8 inicial (cells/mm ³)	1109 ± 400 ^a	1066 ± 354 ^a	1156 ± 637 ^a	1019 ± 547 ^a

Nota: p < 0,05 quando a ≠ b segundo Teste t de student para amostras pareadas.

Ao comparar os grupos quanto à variação entre CD4 e CD8 inicial e final, foi possível observar pelos gráficos de dispersão que houve diferença em relação à

contagem de células T CD4 (**FIGURA 1**), mas não em relação à contagem de células T CD8 (**FIGURA 2**), com p valor respectivamente de < 0, 01 e 0,13.

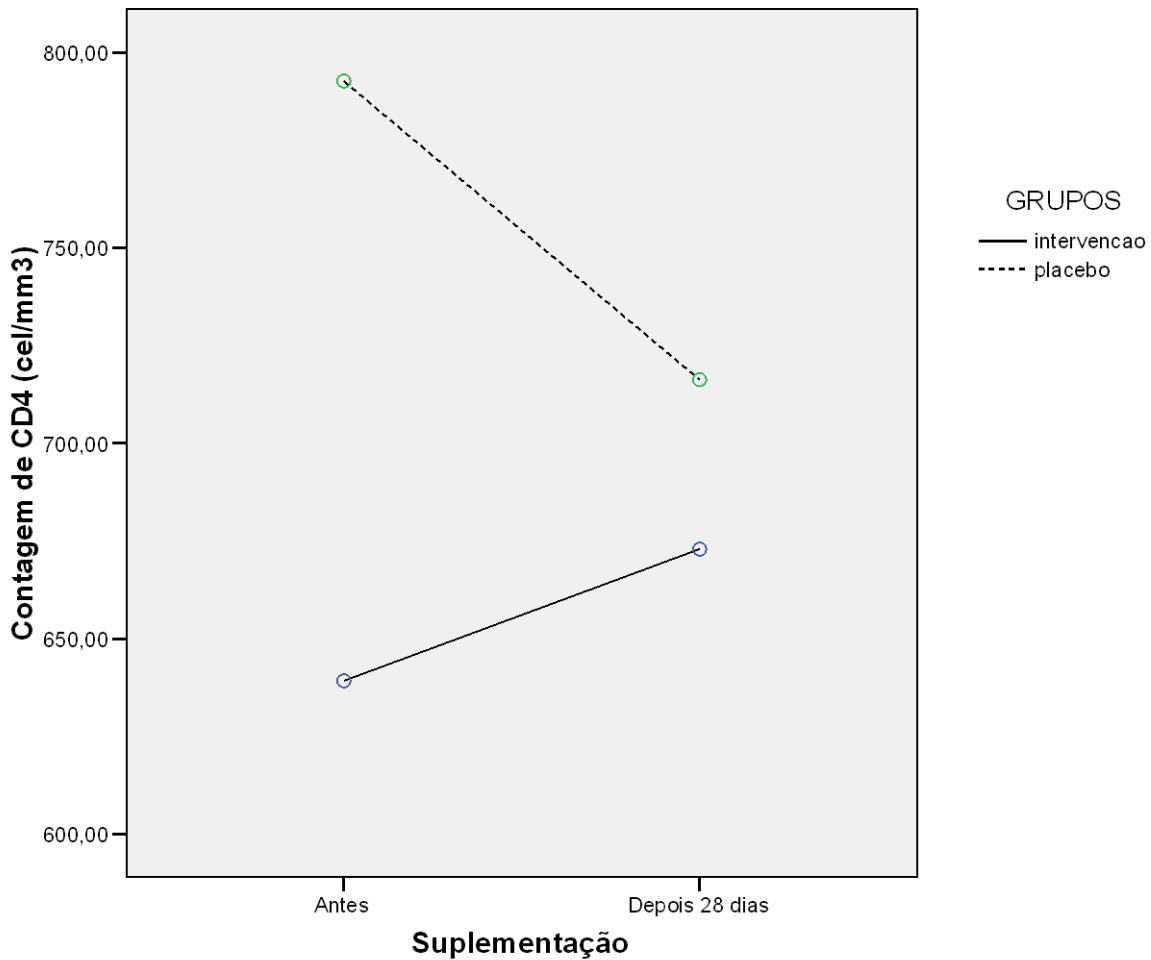


FIGURA 1- Variação da contagem de células T CD4 antes e após 28 dias de suplementação de probióticos (grupo intervenção) ou placebo (grupo placebo).

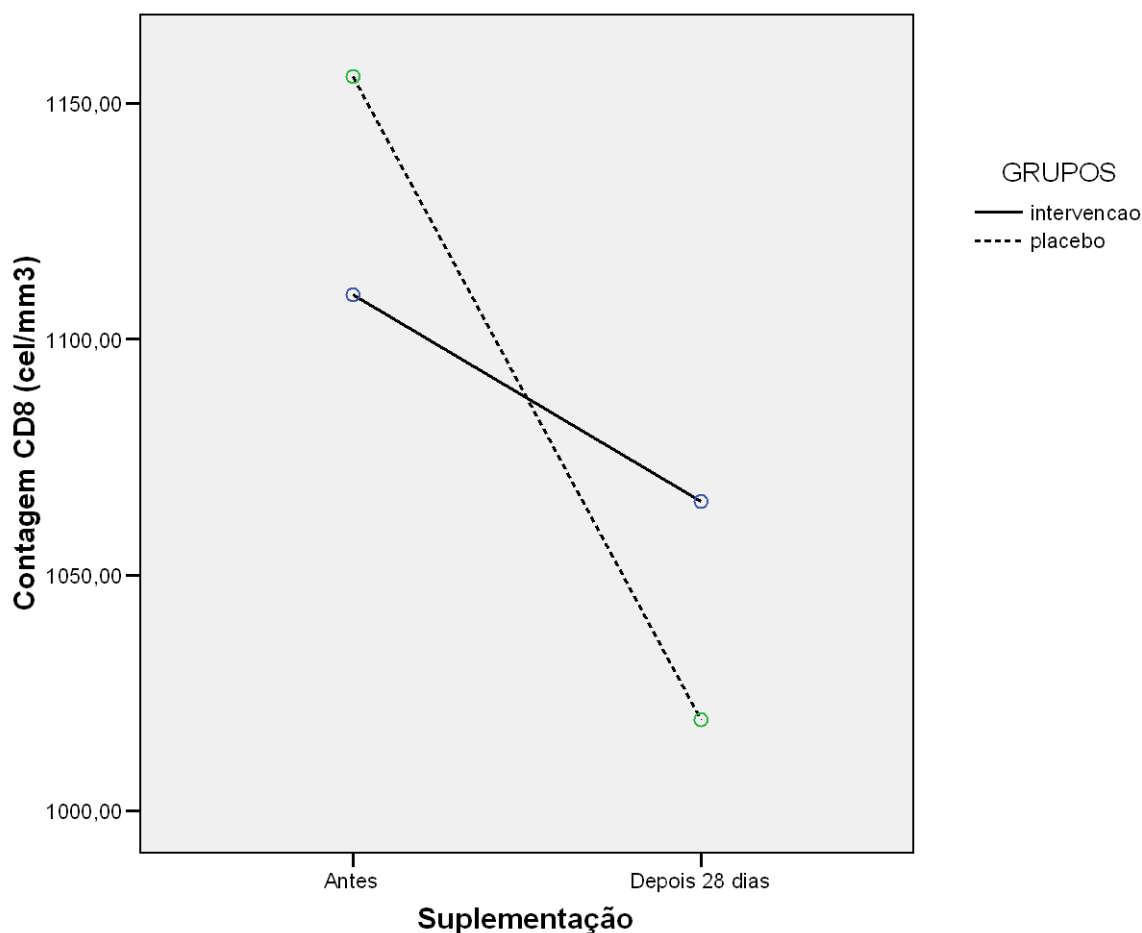


FIGURA 2 - Variação da contagem de células T CD8 antes e após 28 dias de suplementação de probióticos (grupo intervenção) ou placebo (grupo placebo).

Em relação ao hábito intestinal, nenhum dos participantes relatou diarreia no momento inicial da pesquisa e ao longo da pesquisa. O hábito intestinal estava regular em todos participantes, assim como a consistência estava adequada. Não foi relatado nenhum sintoma anormal durante os dias de uso de probióticos.

4. Discussão

O presente estudo traz resultados de relevância clínica ao demonstrar que o consumo diário e contínuo de probióticos por 28 dias contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus Lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactisem* quantidades 109 UFC/dia em portadores do HIV em tratamento com antirretroviral pode retardar o declínio da

contagem de células T CD4, que ocorre a partir da infecção do HIV. Os resultados foram diferentes entre os grupos intervenção e placebo, ao demonstrar que houve aumento médio de 33 células/mm³ TCD4 no grupo intervenção e redução média no grupo placebo de 77 células/mm³.

Hummelen *et al.*¹⁴ avaliaram o impacto da suplementação de 25 semanas com cápsulas contendo probiótico (duas cepas de *Lactobacillus*) em portadores do HIV moderadamente com comprometimento imune (> 200 células/mm³) na função imunológica. Foi um estudo duplo cego randomizado com 25 participantes do grupo placebo e 19 do grupo intervenção. Não foi observada diferença significativa na contagem de células T CD4, mas os autores relataram que no subgrupo de indivíduos com imunodeficiência moderada (CD4 entre 200 e

350 céls/μl) houve aumento médio de 158 céls/μl contra 34 céls/μl no grupo placebo, sugerindo possível interferência dos probióticos em certas condições clínicas como indivíduos com pior função imunológica. Os autores tinham por hipótese que maioria das células imunes residiam no intestino, o qual era afetado por indivíduos infectados pelo HIV. Assim probióticos poderiam retardar o prejuízo ou auxiliar na preservação da função imune.

Hernández *et al.*¹² avaliaram o efeito de probióticos adicionados de prebióticos (n=5), probióticos isolados (n=5), prebióticos isolados (n=5) e placebo (n=5) em indivíduos portadores do HIV. O estudo duplo cego randomizado por 16 semanas suplementou com 10⁹ de *Lactobacillus rhamnosus HNI* e *Bifidobacterium lactis Bi-07* em iogurte e/ou 10g de inulina (prebióticos). Foi observado que probióticos associados a prebióticos, definidos como simbióticos, apresentaram efeito positivo no aumento de células T CD4, e foi mais efetivo do que o probiótico isolado, que não teve diferença. O estudo enfatiza que o uso de iogurte contendo probióticos e prebióticos poderia retardar o início do tratamento antirretroviral e diminuir custos envolvidos.

Irvine *et al.*¹³ compararam portadores do HIV em tratamento antirretroviral que consumiam iogurte quatro vezes na semana com *Lactobacillus rhamnosus Fiti* (n=68) com aqueles que não consumiam (n=82) e observaram aumento da contagem de células T CD4 de 0,28 céls/μL/dia, diferente do controle (apenas 0,13 céls/μL/dia). O estudo foi observacional retrospectivo de três anos e mostrou melhora da resposta imunológica. É interessante salientar que o maior aumento ocorreu nos 70 primeiros dias do consumo frequente do probiótico. Os autores relataram que o uso de iogurte como veículo seria ideal, pois também é fonte de vitamina A, complexo B, zinco e proteína de alto valor biológico e estudos demonstram que complexo B, vitamina C e E podem juntos aumentar contagem de células T CD4.

No caso do estudo Hemsworth *et al.*¹⁵ não foi observada ação específica de probióticos, apenas em associação com micronutrientes. O objetivo foi avaliar o estado imunológico de portadores do HIV em uso de antirretroviral após ingestão de probióticos e/ou

micronutrientes. Vinte e cinco indivíduos submeteram a três períodos de intervenção por 30 dias com *wash out* de 14 dias entre eles. Os tratamentos foram: A) Iogurte com suplementação de micronutrientes (25% das recomendações diárias de ingestão - DRI) e 10⁹UFC/dia de *Lactobacillus rhamnosus* CAN; B) Iogurte contendo somente micronutrientes e C) Iogurte contendo apenas 10⁹UFC/dia de *Lactobacillus rhamnosus* CAN. O aumento da contagem de células T CD4 foi maior no grupo B, suplementado de micronutrientes e probióticos, e não houve alteração significativa no grupo apenas com probióticos.

Já o estudo randomizado duplo cego controlado de Troiset *et al.*¹⁶ foi realizado com crianças (entre dois e doze anos) portadoras do HIV em uso de antirretrovirais no Brasil, suplementadas por 2 meses. O veículo utilizado foi fórmula láctea em pó (NAN2[®]) enriquecida com probióticos (grupo intervenção= 38) ou não (grupo placebo=39). O grupo probiótico recebeu as seguintes cepas de microrganismos *Bifidobacterium bifidum* com *Streptococcus termophilus* na quantidade de 2,5 x 10¹⁰UFC/dia. O grupo probiótico apresentou maiores valores iniciais em comparação ao grupo controle. Os resultados do estudo foram aumento na média de CD4 do grupo probiótico de 118 céls/mm³ e redução no grupo controle 42 céls/mm³.

No contexto, estudos com o objetivo de investigar o uso de probióticos nessa população específica têm sido publicados, há anos, e, atualmente, continua alvo de interesse para esclarecimentos mais precisos dos mecanismos e também determinações clínicas de como suplementar, em quem, entre outras variáveis. O mecanismo de ação mais elencado é do probiótico que, ao competir com patógenos intestinais repercutiria em equilíbrio da microbiota intestinal, assim como reduziria as chances de deslocamento bacteriano na mucosa e, portanto, a inflamação sistêmica. Os probióticos também agiriam na restauração da função imune da mucosa e assim reduziu-se a inflamação local⁹.

Os estudos sobre suplementação com probióticos em indivíduos portadores do HIV não tiveram os mesmos resultados, em parte poderia ser devido às variáveis

utilizadas, como tempo de suplementação, tipo de cepa utilizada, veículo para administração do probiótico (cápsula, iogurte entre outros), uso de outros componentes concomitantes como prebióticos ou micronutrientes, idade da população estudada, estado clínico e imunológico dos portadores do HIV, uso ou não de antirretrovirais, influência da dieta entre outros fatores que dificulta a comparação e estabelecimento de recomendações. No presente estudo, é também possível detectar limitações devido ao n pequeno, causado pela dificuldade de adesão à pesquisa de intervenção, entretanto os dados apresentaram distribuição normal e foram obtidos resultados significativos.

5. Conclusão

O uso probióticos das cepas *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus Lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* em quantidades 10^9 UFC/dia por 28 dias contínuos foi capaz de retardar a diminuição da imunidade causada pela infecção do HIV. Por outro lado, neste estudo não foi possível avaliar o impacto sobre microbiota intestinal mesmo com vários outros estudos científicos provando a melhora no hábito intestinal e outros aspectos.

Do ponto de vista prático, deve-se enfatizar a suplementação com probióticos como importante ação, ao fazer parte de uma alimentação adequada e saudável e poder contribuir para imunidade desse grupo em específico.

6. Declaração de conflitos de interesse

Os autores do artigo afirmam que não houve nenhuma situação de conflito de interesse, tais como propostas de financiamento, emissão de pareceres, promoções ou participação em comitês consultivos ou diretivos, entre outras, que pudessem influenciar no desenvolvimento do trabalho.

7. Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade de Franca pelo apoio à pesquisa, à Secretaria de Saúde de Franca por permitir o local para realização da pesquisa assim como a colaboração de toda equipe do Serviço de Assistência Especializada em DST/aids (SAE). Assim como o Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC- Institucional) pela bolsa concedida à aluna de iniciação científica.

8. Referências

1. ALTICE, F.; EVUARHERHE, O.; SHINA, S.; CARTER, G.; BEAUBRUN, A.C. Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. **Patient Prefer Adherence.** v.13, p.475-490, 2019.
2. TEERAANANCHAI, S.; KERR, S.J.; AMIN, J.; RUXRUNGTHAM, K.; LAW, M.G. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. **HIV Med.** v.18, n.4, p.256-266, 2017.
3. UNAIDS. Disponível em: <>. Acesso em Acesso 04 jun 2019.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: HIV Aids 2018. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2018>> Acesso em Acesso 04 jun 2019.
5. ASMA KAZEMI, A.; DJAFARIAN, K.; SPEAKMAN, J.R.; SABOUR, P.; SOLTANI, S.; SHAB-BIDAR, S. Effect of Probiotic Supplementation on CD4 Cell Count in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. **J Diet Suppl.** v.15, n.5, p.:776-788, 2018.
6. WILSON, N. L; MONEYHAM, L.D.; ALEXANDROV, A.W. A systematic review of probiotics as a potential intervention to restore gut health in HIV-infection. **Journal of the Association of nurses in clinical care.** v.24, n.2, p.98-111, 2013.
7. DAY, R. L; HARPER, A.J; WOODS, R.M.; DAVIES, O.G; HEANEY, L.M. Probiotics: current landscape and future horizons. **Future Sci OA.** v.5, n.4, 2019. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6511921/>> Acesso 04 jun 2019.
8. LERNER, A.; SHOENFELD, Y.; MATTHIAS, T. Probiotics: If It Does Not Help It Does Not Do Any Harm. Really? **Microorganisms.** v.7, n.4, p.1-20, 2019.

9. D'ANGELO, C.; REALE, M.; COSTANTINI, E. Microbiota and Probiotics in Health and HIV Infection. *Nutrients*. v.9, n.6, p1-15,2017.
10. VARALLO AM, THOMÉ JN, TESHIMA E. Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. **Semina: Ciências Biológicas e da saúde**. v.29, n.1, p. 83, 2008.
11. BRASIL. ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Alimentos com alegações de propriedades funcionais e ou de saúde, novos alimentos/ingredientes, substâncias bioativas e probióticos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecnologia/ta/ta_alega.htm>. Acesso 19 fev 2018.
12. HERNÁNDEZ, L.A.G.; SUAREZ, L.F.; MORRIS, M.F.; SALCEDO, K.E.M.; GUTIERREZ L.G.V., LOZA, A.E.C. *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, n.90, p.1-8, 2012.
13. IRVINE, S.L.; HUMMELEN, R.; HEKMAT, S.; LOOMAN, C.W.N.; HABBEMA, D.F.; REID, G. Probiotic Yogurt Consumption is Associated With an Increase of CD4 Count Among People Living With HIV/AIDS. **J Clin Gastroenterol**. v.44, n.9, p.E201-5, 2010.
14. HUMMELEN, R.; CHANGALUCHA, J.; BUTAMANYA, N.L.; KOYAMA, T.E.; COOK, A.; HABBEMA, J.D.; REID, G. Effect of 25 weeks probiotic supplementation on immune function of HIV patients. **Gut Microbes**. v.2, n.2, p.80-85, 2011.
15. HEMSWORTH, J.C.; HEKMAT, S.; REID, G. Micronutrient supplemented probiotic yogurt for HIV-infected adults taking HAART in London, Canada. **Gut Microbes**. v.3, n.5, p.414-419, 2012.
16. TROIS, L.; CARDOSO, E.M.; MIURA, E. Use of probiotics in HIV-infected children: a randomized double-blind controlled study. **J Trop Pediatr**. v.54, n.1, p.19-24, 2008