



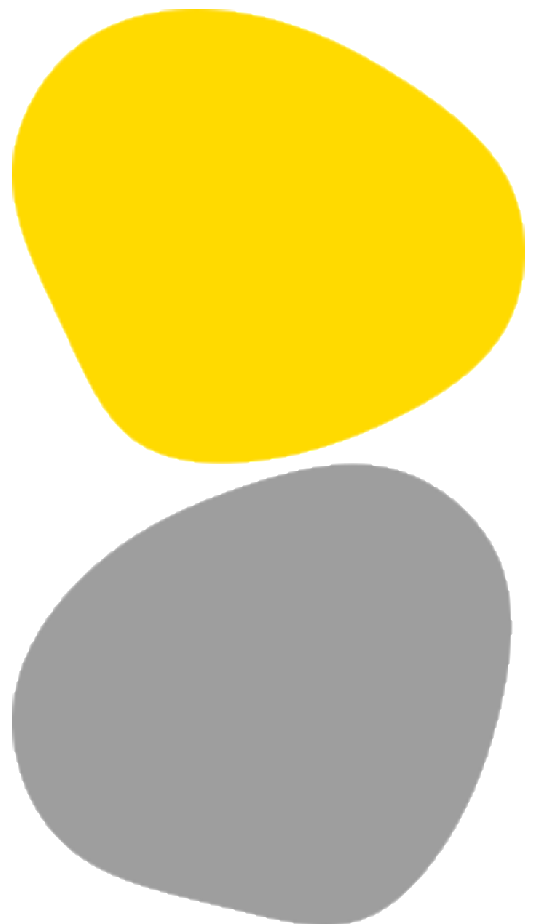
MESTRADO

ANÁLISES CLÍNICAS E SAÚDE PÚBLICA - MICROBIOLOGIA

Composição do Microbioma Intestinal em Pessoas com VIH: Impacto da Terapêutica Antirretroviral e da Imunossupressão

Patrícia Margarida Melo Ribeiro

06/2025



ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE

Composição do Microbioma Intestinal em Pessoas com VIH: Impacto da Terapêutica Antirretroviral e da Imunossupressão

Autor

Patrícia Margarida Melo Ribeiro

Orientadores

Especialista ACSP/Maria Manuela Amorim/Professora Coordenadora LAQV REQUIMTE/ESS|P.Porto

Especialista ACSP/Stéphanie Lopes Ferreira/Professora Adjunta ESS|P.Porto

*Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em **Análises Clínicas e Saúde Pública** – **Ramo de Microbiologia e Saúde Pública** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.*

Agradecimentos

A realização desta dissertação representa o culminar de uma etapa importante, que não teria sido possível sem o contributo de várias pessoas, às quais expresso a minha mais sincera gratidão.

À Professora Coordenadora Especialista Maria Manuela Amorim e à Professora Adjunta Especialista Stéphanie Lopes Ferreira, minhas orientadoras, agradeço profundamente pela orientação científica rigorosa, pela disponibilidade constante e pelos valiosos ensinamentos ao longo deste percurso.

Aos meus pais e ao meu irmão, agradeço do fundo do coração pelo amor, apoio incondicional e incentivo permanente. Foram o meu alicerce nos momentos mais desafiantes e partilham comigo esta conquista.

Ao João, por ter acreditado sempre em mim, pelo apoio e por me ter acompanhado nos bons e nos maus momentos.

Ao meu avô, estejas onde estiveres sei que estás orgulhoso. Ensinaste-me que com esforço e dedicação tudo se consegue. “A estrela mais brilhante, brilha na noite mais escura”.

A todos, o meu sincero obrigado.

Resumo

A infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) compromete profundamente o sistema imunitário e permanece um importante desafio de saúde pública global. Apesar dos avanços terapêuticos com a introdução da terapêutica antirretroviral (TAR), persistem complicações como a inflamação crónica e a recuperação imunológica incompleta. Neste contexto, o microbioma intestinal tem emergido como um elemento central na compreensão da patogénese da infeção por VIH e das suas complicações. A presente dissertação teve como objetivo avaliar a relação entre a imunossupressão, a TAR e alterações na composição do microbioma intestinal em pessoas com VIH.

Foi realizada revisão sistemática da literatura seguindo o protocolo PRISMA, com pesquisa nas bases de dados *PubMed*, *Web of Science* e *Scopus*, incluindo artigos publicados entre 2020 e 2024.

Foram incluídos 39 artigos elegíveis. Os resultados evidenciaram que a imunossupressão, especialmente com contagens de CD4+ inferior a 200 células/ μ L, está associada a disbiose intestinal, com menor diversidade microbiana, depleção de géneros benéficos como *Faecalibacterium* e aumento de géneros pró-inflamatórios como *Escherichia/Shigella*. A TAR demonstrou efeitos variáveis sobre o microbioma, com recuperação parcial da composição e função, mais eficaz em esquemas com inibidores da protease do que com inibidores da integrase. A disbiose associou-se ainda a biomarcadores inflamatórios (ex.: sCD14, LBP) e alterações metabólicas, com impacto no metabolismo do triptofano e produção de ácidos gordos de cadeia curta.

Estes resultados reforçam a importância do microbioma intestinal como alvo potencial de intervenções terapêuticas para melhorar o prognóstico e a reconstituição imune em indivíduos com VIH.

Palavras-chave: Microbioma intestinal, VIH, Terapêutica antirretroviral, Imunossupressão, Saúde gastrointestinal



Abstract

The infection with the human immunodeficiency virus (HIV) profoundly compromises the immune system and remains a major challenge for public health worldwide. Despite therapeutic advances with the introduction of antiretroviral therapy (ART), complications such as chronic inflammation and incomplete immune recovery persist. In this context, the gut microbiome has emerged as a central element in understanding the pathogenesis of HIV infection and its complications.

This dissertation aimed to evaluate the relationship between immunosuppression, ART, and changes in the composition of the gut microbiome in people living with HIV. A systematic literature review was carried out following the PRISMA protocol, with searches performed in the PubMed, Web of Science, and Scopus databases, including articles published between 2020 and 2024.

A total of 39 eligible articles were included. The results showed that immunosuppression, particularly with CD4+ counts below 200 cells/ μ L, is associated with intestinal dysbiosis, marked by lower microbial diversity, depletion of beneficial genera such as *Faecalibacterium*, and an increase in pro-inflammatory genera such as *Escherichia/Shigella*. ART showed variable effects on the microbiome, with partial recovery of its composition and function, which seems more effective in regimens including protease inhibitors than in those that included integrase inhibitors. Dysbiosis was also associated with inflammatory biomarkers (e.g., sCD14, LBP) and metabolic alterations, with an impact on tryptophan metabolism and the production of short-chain fatty acids.

These findings reinforce the importance of the gut microbiome as a potential therapeutic target to improve prognosis and immune reconstitution in individuals with HIV.

Keywords: Intestinal microbiome, HIV, Antiretroviral therapy, Immunosuppression, Gastrointestinal health



Lista de Siglas e Abreviaturas

16S rRNA	Sequenciação do gene ribossomal 16S
AGCC	Ácidos gordos de cadeia curta
AhR	Recetor de Hidrocarbonetos Aromáticos (do inglês <i>Aryl hydrocarbon Receptor</i>)
ANCOM	Comparação estatística de abundância microbiana
ART	Terapia antirretroviral (do inglês <i>Antiretroviral Therapy</i>)
AUC	Área sob a curva
AZT	Zidovudina
CD4+	Linfócitos T auxiliares com expressão do recetor CD4
CD4+/CD8+	Rácio de Subtipos de células T
CD8+	Linfócitos T citotóxicos
CLWH	<i>Children perinatally-infected with HIV</i>
CVD	Doença cardiovascular
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GC-MS	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa
GMB	Microbiota gastrointestinal
HAART	Terapia antirretroviral altamente ativa (do inglês <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>)
HC	<i>Healthy Controls</i>
HUU	<i>HIV-unexposed and uninfected children</i>
IL-6	Interleucina 6
INI	Inibidores da integrase
INSTI	Inibidores da transferência de cadeia da integrase
IP	Inibidores da protease
IP/r	Inibidores da protease potenciados com ritonavir
IPA	Indol-3-propiónico
IR / INR	<i>Immune Responders / Immune Non-Responders</i>
ITRN	Inibidores da transcriptase reversa análogos a nucleósidos
ITRNN	Inibidores da transcriptase reversa não análogos a nucleósidos
KYNA	Ácido quinurénico
LBP	<i>Lipopolysaccharide-binding protein</i>
LC-MS/MS	Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massa em Tandem
LEfSe	<i>Linear discriminant analysis Effect Size</i>
MetS	<i>Metabolic Syndrome</i>
NNRTI	Inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (do inglês <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>)
NOAH	New Orleans Alcohol Use in HIV
NRTI	Inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (do inglês <i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>)
PBMC	Células mononucleares do sangue periférico (do inglês <i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i>)
PCR	Proteína C Reativa
PICRUST	<i>Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States</i>
PI/r	Inibidor da protease potencializado com ritonavir
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PVVIH	Pessoas que vivem com VIH



Lista de Siglas e Abreviaturas (cont.)

QIIME2	<i>Quantitative Insights Into Microbial Ecology</i>
sCD14	CD14 solúvel
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TAR	Terapêutica antirretroviral
TARc	Terapêutica antirretroviral combinada
TDF / TAF	<i>Tenofovir Disoproxil Fumarato / Tenofovir Alafenamida</i>
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
UniFrac	Métrica filogenética de diversidade beta
V3-V4 / V4	Regiões do gene 16S alvo de sequenciação
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Infecção por VIH.....	2
1.2. Terapia antirretroviral.....	6
1.3. Imunodeficiência versus disfunção imunológica	9
1.4. Microbioma Intestinal em Indivíduos VIH positivo	11
1.5. Impacto do Microbioma Intestinal e Translocação em Indivíduos com VIH.....	15
2. Métodos.....	20
2.1. Protocolo.....	20
2.2. Critérios de Elegibilidade.....	20
2.3. Fontes de Informação.....	21
2.4. Pesquisa.....	21
2.5. Seleção dos Estudos	21
2.6. Processo de Recolha de Dados.....	21
3. Resultados.....	23
4. Discussão.....	34
4.1. Imunossupressão e disbiose intestinal.....	37
4.2. A influência dos esquemas de TAR na composição e função do microbioma intestinal	40
4.3. Implicações clínicas das alterações microbianas	43
4.4. Propostas de Melhoria.....	46
5. Conclusão.....	48
Referências Bibliográficas.....	50

1. Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) é um retrovírus pertencente à família *Retroviridae*, da subfamília *Orthoretrovirinae* e do género *Lentivirus*, caracterizado pela sua capacidade de infetar células do sistema imunitário, nomeadamente os linfócitos T CD4+, levando à sua destruição progressiva. Esta ação compromete as defesas imunitárias do organismo, tornando-o suscetível a infeções oportunistas e neoplasias. A infeção pelo VIH é, portanto, a responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), um estado clínico avançado marcado por imunossupressão severa. (1, 2) Esta síndrome foi documentada pela primeira vez em 1981, em grupos de jovens com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e sarcoma de Kaposi, em Nova York, Los Angeles e São Francisco. (3, 4) Apesar do passar dos anos e dos avanços tecnológicos, a infeção por VIH continua a ser uma ameaça à saúde mundial e às sociedades. (5) Sendo uma síndrome que afeta o sistema imunitário, a SIDA aumenta a vulnerabilidade dos indivíduos diagnosticados com esta patologia a infeções por microrganismos oportunistas e aparecimento de cancro. (6) Do ponto de vista molecular, o VIH é um retrovírus com invólucro lipídico, com genoma de RNA de cadeia simples e polaridade positiva, que codifica genes essenciais para a sua replicação e evasão imunitária. Este infecta principalmente células T CD4+, monócitos e macrófagos, promovendo imunodepressão progressiva. (2) Existem dois tipos principais de VIH: i) o VIH-1, responsável pela maioria dos casos no mundo, com uma grande diversidade genética (subtipos A, B, C, etc.) e formas recombinantes; e ii) o VIH-2, mais raro, com menor transmissibilidade e progressão clínica mais lenta, prevalente sobretudo na África Ocidental, mas também presente em Portugal, França, Índia e EUA. (1, 7) O VIH-2 foi identificado pela primeira vez em humanos em 1986 em Portugal, num marco histórico em que a cientista portuguesa Odete Ferreira desempenhou papel determinante na sua caracterização, após o isolamento do vírus em doentes provenientes da Guiné-Bissau. (1)

De acordo com os dados divulgados pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre VIH/SIDA (UNAIDS) em 2023, aproximadamente 39,9 milhões de pessoas viviam com VIH globalmente, das quais cerca de 7,7 milhões se encontram na África do Sul. (8) Apesar deste país ser o que apresenta mais casos documentados, a presença do VIH estende-se por todas as regiões, com aumento das infeções em locais como Europa de Leste, Ásia e América Latina. (2)

A disseminação desta infeção sexualmente transmissível é condicionada pelo diagnóstico tardio (9), uma vez que os indivíduos não diagnosticados não beneficiam de tratamento antirretroviral e, consequentemente, transmitem involuntariamente o vírus. (10) Embora os dados modelados sobre as infeções por VIH e o número de pessoas diagnosticadas mostrem uma tendência de redução de casos

não diagnosticados ao longo do tempo na União Europeia/Espaço Económico Europeu (UE/EEE), ainda cerca de uma em cada nove pessoas vivendo com VIH desconhece o seu diagnóstico. (11) Estima-se que, na UE/EEE, o tempo médio entre a infeção por VIH e o diagnóstico seja de 2,9 anos, com variações regionais que podem ir de 2,2 a 3,6 anos. (12) O diagnóstico precoce, aliado a um tratamento antirretroviral eficaz (TAR), proporciona não só benefícios clínicos e pessoais para o indivíduo diagnosticado, mas também desempenha um papel fundamental na prevenção da transmissão do VIH para parceiros sexuais e usuários de drogas injetáveis. (13)

1.1. Infeção por VIH

O processo de infeção viral (Figura 1) inicia-se com a ligação de uma porção ou domínio da glicoproteína 120 (gp120) da superfície do VIH ao seu recetor primário CD4 na célula hospedeira. Esta ligação permite que os domínios de ligação do recetor de quimiocina da gp120 interajam com o co-recetores quimiocina da célula hospedeira. Esta interação, por sua vez, expõe uma porção da glicoproteína transmembrana 41 (gp41), chamada de peptídeo de fusão, que permite a fusão do envelope viral à membrana da célula hospedeira. Seguidamente, ocorre a descapsidação com a libertação do genoma viral, ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples, no citoplasma da célula hospedeira. Segue-se a transcrição do RNA para ácido desoxirribonucleico (DNA) por transcrição reversa e a translocação do DNA para o núcleo e integração no DNA hospedeiro. Após integração do DNA proviral, este é transcrito em RNA mensageiro, e é subsequentemente traduzido em proteínas virais. Paralelamente, é sintetizado RNA genómico viral, que juntamente com as proteínas estruturais e enzimáticas migra para a membrana plasmática, onde ocorre a montagem de novas partículas virais. Estas são posteriormente libertadas da célula, sofrendo um processo de maturação mediada pela protease viral. O material genético e as enzimas do VIH essenciais à replicação, como a transcriptase reversa e a integrase, localizam-se no interior da cápside, de modo a obterem proteção à degradação de sensores imunitários e fatores de regulação celular. (14-16)

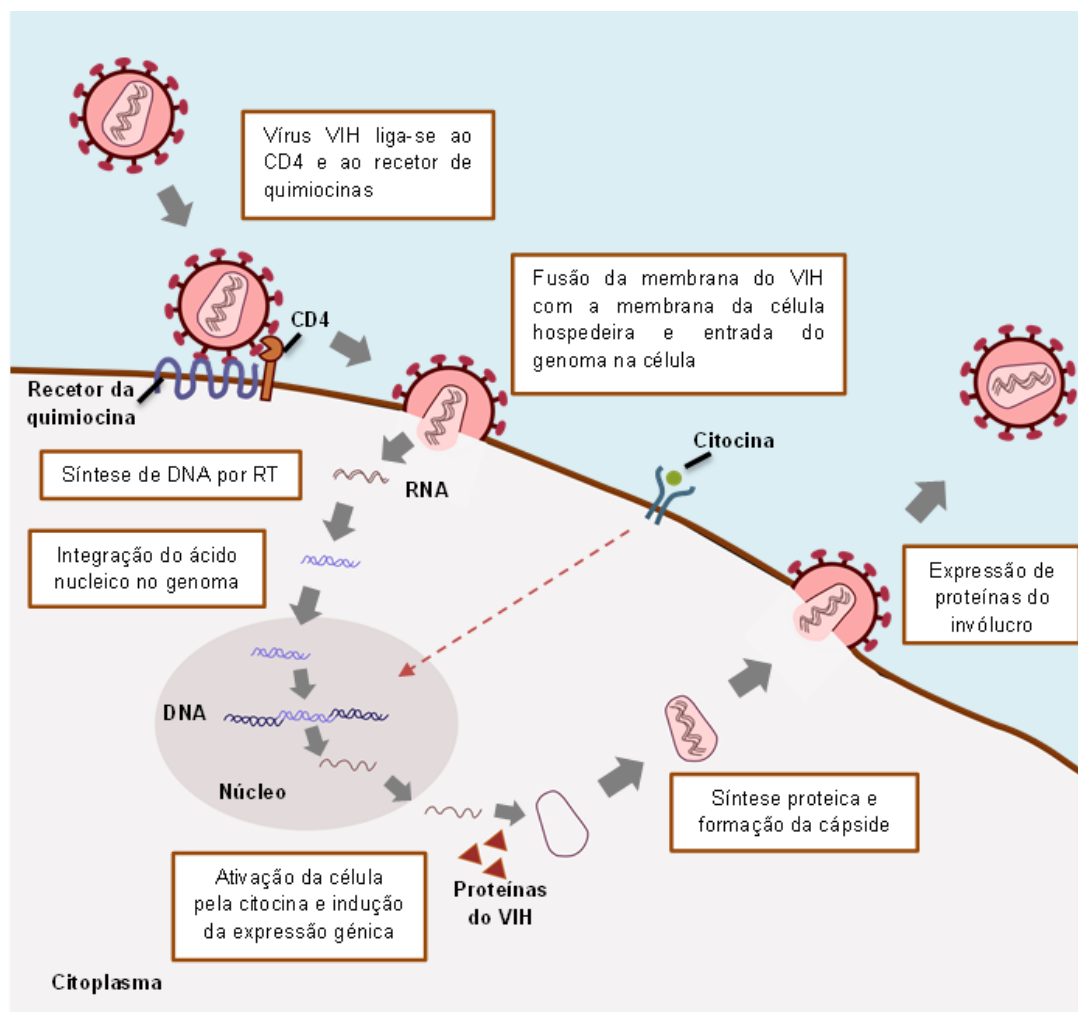


Figura 1 – Ciclo de replicação do VIH-1. Adaptado de Atta, De Seigneux (17)

O VIH pode apresentar-se sob duas espécies geneticamente distintas, o VIH-1 e o VIH-2. (18) Ambas as espécies são responsáveis pelo desenvolvimento da SIDA, no entanto, as suas taxas de transmissão e o modo de evolução da doença são distintas. No que concerne à distribuição geográfica, o VIH-1 é comum por todo o mundo, já o VIH-2 apresenta maior incidência na África Ocidental. O VIH-1 pode ser subdividido em quatro grupos filogenéticos: M (major), N (non-M/non-O), O (outlier) e, mais recentemente, o grupo filogenético P. (18) Os vírus pertencentes aos grupos O, N e P são mais raros e estão descritos nos Camarões e na África Central (19), por outro lado, o grupo filogenético M é responsável por mais de 90% das infeções a nível mundial. (19, 20) Dentro deste grupo filogenético distinguem-se 9 subtipos, A-D, F-H, J e K (18), mais de 160 formas recombinantes circulantes e milhares de formas recombinantes únicas. (21) Estas formas recombinantes surgem quando um indivíduo é coinfetado por dois subtipos diferentes de VIH-1, permitindo a recombinação genética entre os genomas virais. As formas recombinantes circulantes são linhagens virais recombinantes que conseguiram estabelecer cadeias de transmissão



sustentadas na população, sendo oficialmente classificadas quando detetadas em pelo menos três indivíduos não relacionados. Já as formas recombinantes únicas são variantes detetadas apenas em casos isolados, sem evidência de disseminação epidemiológica ampla. (2)

A infeção por VIH caracteriza-se por uma evolução clínica que pode ser dividida em três fases principais, refletindo a interação dinâmica entre o vírus e o sistema imunitário do hospedeiro:

1) Fase aguda da infeção, que ocorre 3-6 semanas após infeção, frequentemente de forma assintomática, mas, quando presentes, os sintomas são similares a um quadro de *mononucleose-like*, designado por síndrome retroviral agudo. Os sintomas refletem a resposta sistémica à intensa replicação viral e à ativação imunitária e os mais frequentes são febre, linfadenopatia, faringite, mialgias, artralgias, e exantema maculopapular. Importa salientar que este conjunto sintomático é muitas vezes indistinguível de outras infeções virais agudas, o que pode dificultar o diagnóstico sem a realização de testes laboratoriais específicos.

2) Fase de latência, cujo período pode variar em média 8 a 10 anos na ausência de terapia antirretroviral. Na maioria dos infetados, esta fase é assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos e leves, tais como linfadenopatia generalizada persistente, fadiga, perda de peso, diarreia.

3) Fase sintomática e SIDA, caracterizada por baixos níveis de linfócitos CD4+ (< 200 células/mm³), devido a mecanismos como apoptose celular, morte viral das células hospedeiras e destruição das células CD4+ pelos linfócitos T CD8+ que reconhecem as células infetadas. A diminuição dos linfócitos CD4+ conduz à perda de imunidade e ao aparecimento de infeções oportunistas (ex.: pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmose cerebral, tuberculose extrapulmonar, candidíase oral), neoplasias associadas (ex.: sarcoma de Kaposi, linfomas não-Hodgkin) e síndromes neurológicas (ex.: demência associada ao VIH). (22, 23) Consiste na evolução da infeção crónica para um estado de imunodeficiência grave.

Durante muitos anos após a identificação do VIH, a infeção foi considerada uma condição fatal, com poucas opções terapêuticas e elevadas taxas de mortalidade. A primeira grande mudança ocorreu em 1987, com a aprovação do primeiro antirretroviral, a zidovudina (AZT), pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos. (24) Embora tenha demonstrado algum impacto inicial na supressão viral, a monoterapia com zidovudina não foi suficiente para garantir um controlo virológico duradouro. A verdadeira revolução no tratamento surgiu em meados da década de 1990, particularmente a partir de 1996, com o advento da terapia antirretroviral combinada (TARc), também designada como terapia antirretroviral altamente ativa (HAART). Esta abordagem, baseada na combinação de vários fármacos com diferentes mecanismos de ação, permitiu controlar eficazmente a replicação viral, reduzindo

drasticamente a carga viral e melhorando a recuperação imunológica. A partir deste marco, a infecção por VIH deixou de ser uma sentença de morte, passando a ser uma condição crónica passível de controlo a longo prazo, desde que com acesso continuado à terapêutica e acompanhamento clínico adequado. (25) O tratamento das infeções pelo VIH-1 com TAR pode resultar na supressão da replicação do VIH-1. Contudo, a erradicação do VIH-1 é uma problemática, uma vez que as infeções latentes causam um mecanismo de persistência para toda a vida, o que resulta em grande parte devido à existência de reservatórios virais que permanecem inacessíveis à TAR convencional. Para enfrentar este desafio, têm sido propostas estratégias como a *shock and kill*, que visa reverter a latência viral através de agentes reversores da latência, estimulando a expressão do provírus *silente* com o objetivo de eliminar as células infetadas através da citotoxicidade viral direta ou da resposta imune mediada por linfócitos T CD8+ e anticorpos. No entanto, esta abordagem tem-se mostrado limitada, pois nem todos os provírus são reativados, e a eliminação celular nem sempre é eficiente. (26, 27) Em contraste, a estratégia *block and lock* procura induzir e manter um estado de latência profunda e irreversível, impedindo a transcrição viral mesmo após cessação terapêutica. Esta abordagem visa transformar o VIH numa infecção não produtiva, metabolicamente silenciosa, impedindo reativações espontâneas. (26, 27) Estas estratégias podem ser direcionadas ao vírus, focando-se na modulação de elementos virais (como promotores e proteínas reguladoras), ou ao hospedeiro, através da modulação de vias epigenéticas, fatores de transcrição e sinalização imune. No entanto, as intervenções no hospedeiro envolvem riscos mais amplos, como toxicidade não específica e perturbação de vias celulares essenciais, exigindo elevado rigor na seletividade terapêutica. (28) Para além disso, estas abordagens dependem de uma compreensão aprofundada da biologia, composição, distribuição e dinâmica dos reservatórios do VIH-1. Sabe-se que diferentes subpopulações de células T CD4+ de memória – especialmente as células T centrais de memória – estão envolvidas na manutenção da latência viral. (29–32) A infecção pode estabelecer-se muito precocemente, antes mesmo da fase sintomática, o que dificulta o controlo da formação de reservatórios latentes, mesmo com início precoce da terapêutica antirretroviral. (33–35) Por exemplo, em modelos animais, demonstrou-se que o início da TAR no terceiro dia após a infecção não foi suficiente para evitar o reaparecimento viral, revelando que os reservatórios podem ser infetados na fase de eclipse da infecção, um período precoce e assintomático que decorre desde o momento da exposição até à deteção de RNA viral no plasma, geralmente dentro de 7 a 10 dias. (35, 36) Para além das células T, outras células como os macrófagos residentes nos tecidos também têm sido implicadas como possíveis reservatórios, embora o seu papel permaneça controverso devido à heterogeneidade funcional e ontogénica dessas células. (37–39) Esta complexidade reforça a necessidade de estratégias

terapêuticas múltiplas e personalizadas que considerem os diversos mecanismos de latência, incluindo a integração dirigida do genoma viral em genes ativos, a plasticidade funcional das células infetadas e a variabilidade estocástica na expressão de genes virais como o *Tat*. (40–44) Apesar da ausência de cura, o aumento do uso destes fármacos e a introdução de novas moléculas cada vez mais eficazes tem ajudado a reduzir de forma acentuada as taxas de mortalidade e de incidência associada a este vírus, assim como tem melhorado o prognóstico destes doentes. (45)

Durante o processo de infeção, o VIH exibe uma taxa de mutação extremamente elevada, o que contribui para a sua diversidade genética significativa. (46) Esta variabilidade elevada deve-se, em grande parte, à ausência de atividade exonuclease 3' → 5' na sua transcriptase reversa — uma função que, permite a correção de erros através da remoção de nucleótidos mal incorporados durante a síntese do DNA. (47, 48). Sem esta capacidade de revisão (*proofreading*), a transcriptase reversa do VIH incorpora mutações de forma frequente e não corrigida. Como consequência, cada ciclo de replicação do VIH-1 introduz novas variantes genéticas, favorecendo o aparecimento de estirpes resistentes à terapia antirretroviral TAR. (46, 49)

1.2. Terapia antirretroviral

A introdução da TAR revolucionou o controlo da infeção pelo VIH, reduzindo significativamente tanto o número de novas infeções quanto a mortalidade associada. Os fármacos mais utilizados na terapêutica antirretroviral estão divididos em sete classes (Tabela 1): Inibidores da Transcriptase Reversa análogos a Nucleosídeos (ITRN); Inibidores da Transcriptase Reversa Não análogos a Nucleosídeos (ITRNN); Inibidores da protease (IP); Inibidores da integrase (INI); Inibidores de entrada/Fusão (incluem duas subclasses inibidores da fusão e antagonistas do correceptor CCR5) e Inibidores de maturação. (50) A primeira classe, os ITRN, inclui fármacos como zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF/TAF). Estes fármacos atuam incorporando-se no DNA viral em formação, causando a terminação prematura da cadeia. A transcriptase reversa é essencial para a transcrição do RNA viral a DNA pró-viral, capaz de se integrar no DNA da célula hospedeira. Os ITRN são nucleótidos modificados (não possuem o grupo hidroxilo) que se incorporam na cadeia de DNA pró-viral que está a ser sintetizada, impedindo, assim, a ligação entre o carbono 5' de um nucleótido e o carbono 3' do nucleótido adjacente. (51) A segunda classe, os ITRNN, onde se incluem o efavirenz, a nevirapina e a rilpivirina, apresenta um mecanismo de ação distinto: estes fármacos ligam-se diretamente à transcriptase reversa, inibindo a sua atividade por via alostérica. Os estudos mostram que estes fármacos alteram significativamente a estrutura desta enzima, bloqueando ou reduzindo a síntese da cadeia de DNA, mas sem interferir na união



do nucleótido. (51) Os IP, como o lopinavir, atazanavir e darunavir, atuam sobre a enzima viral protease, que cliva os polipeptídeos virais em locais específicos, originando proteínas estruturais ativas e necessárias à formação das partículas virais infecciosas. O mecanismo de ação destes fármacos consiste em inibir essa enzima, impedindo a clivagem das proteínas precursoras e, assim, a formação de partículas virais maduras, o que evita que novas cópias do vírus infetem outras células. (52) Quanto aos INI, representados por fármacos como raltegravir, dolutegravir e bictegravir, estes atuam sobre a enzima integrase — responsável pela integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira, um passo essencial para a continuidade do ciclo replicativo do VIH. A integração constitui uma etapa prévia à transcrição do DNA viral, permitindo que o material genético do vírus se torne parte do cromossoma da célula infetada. O mecanismo de ação destes fármacos consiste em bloquear especificamente essa enzima, impedindo a incorporação do DNA viral no genoma celular. Desta forma, ainda que a integrase não intervenha diretamente na transcrição, a sua inibição impede que esta chegue sequer a ocorrer, comprometendo assim a replicação viral. (53) A classe dos Inibidores de Entrada/Fusão compreende duas abordagens. Os inibidores da fusão, como a enfuvirtida, bloqueiam a fusão do envelope viral com a membrana celular, impedindo a entrada do vírus na célula. Já os antagonistas do correceptor CCR5, como o maraviroc, impedem a ligação do VIH ao correceptor CCR5 nas células T, interferindo diretamente na entrada do vírus. O VIH utiliza o correceptor CCR5 para entrar nas células do hospedeiro e se replicar. Este correceptor é um membro da família dos recetores do tipo beta quimiocina das proteínas das membranas integrais. Apesar de vários recetores quimiocina poderem funcionar como correceptores virais, o CCR5 é indicado como sendo o mais importante durante a infeção. Assim, os antagonistas de CCR5 impedem a entrada do VIH nas células do hospedeiro. (54) Por fim, os Inibidores da Maturação constituem uma classe emergente que interfere na última etapa da montagem do vírus, dificultando a produção de partículas virais completas. (55) Um exemplo é o fostemsavir, que se encontra ainda em desenvolvimento ou sob uso restrito.



Tabela 1 – Classes de Fármacos Antirretrovirais. (51–55)

Classe de Fármacos	Fármacos Representativos	Mecanismo de Ação
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleósidos (ITRN)	Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Tenofovir (TDF/TAF)	Incorporam-se no DNA viral e causam terminação da cadeia por ausência do grupo 3'-OH.
Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleósidos (ITRNN)	Efavirenz Nevirapina Rilpivirina	Ligam-se alostericamente à transcriptase reversa, inibindo sua atividade sem competir com os nucleótidos.
Inibidores da Protease (IP)	Lopinavir Atazanavir Darunavir	Inibem a clivagem de polipeptídeos virais pela protease, impedindo a formação de proteínas funcionais e partículas virais maduras.
Inibidores da Integrase (INI)	Raltegravir Dolutegravir Bictegravir	Bloqueiam a enzima integrase, impedindo a inserção do DNA viral no genoma da célula hospedeira.
Inibidores de Entrada – Fusão	Enfuvirtida	Impedem a fusão do invólucro viral com a membrana da célula hospedeira, bloqueando a entrada do vírus.
Inibidores de Entrada – Antagonistas do correceptor CCR5	Maraviroc	Bloqueiam a interação do VIH com o correceptor CCR5, impedindo a penetração do vírus na célula.
Inibidores da Maturação	Fostemsavir	Interferem na fase final da montagem viral, impedindo a formação de partículas virais funcionais e infecciosas.

Tendo presente que as mutações verificadas nas sequências que codificam estas proteínas podem induzir resistência aos fármacos e condicionar o tratamento aplicado, torna-se necessário a deteção das mutações genómicas, de modo a auxiliar na monitorização e no tratamento de infeções pelo VIH. (56)

De acordo com as diretrizes da Organização Mundial de Saúde e da *International Antiviral Society* dos Estados Unidos da América, os testes de resistência são imperativos para o sucesso da terapia antirretroviral e devem ser realizados imediatamente antes do início da terapêutica e durante a monitorização do doente com carga viral persistente. (49, 57) As resistências genotípicas aos antirretrovirais têm sido uma das principais causas para que o tratamento contra o VIH não seja efetivo. (56) As mutações que conferem resistência aos fármacos, embora sejam mais comuns em doentes sujeitos a terapêutica, podem também estar naturalmente presentes em doentes sem tratamento. O tratamento prolongado com antirretrovirais pode conduzir a seleção de estirpes virais resistentes, aumentando a sua proporção face às estirpes selvagens no doente, o que implica a necessidade de ajuste constante no esquema terapêutico. (58, 59) A recombinação viral também pode ser um fator importante na propagação da resistência, ao facilitar a troca de segmentos genéticos entre diferentes estirpes, potencialmente originando variantes virais com múltiplas mutações resistentes, o que dificulta o controlo da infeção.



O teste de resistência aos fármacos antirretrovirais é normalmente realizado aos doentes antes de iniciarem tratamento, principalmente se houver suspeita de transmissão por um indivíduo tratado. Este teste também é usado na monitorização de doentes durante o tratamento, que mantêm cargas virais detetáveis e que parecem não estar a responder à terapia antirretroviral. (60, 61) A deteção de mutações que confirmam resistências a fármacos específicos, são uma ferramenta poderosa na decisão terapêutica do doente, desta forma, permite orientar a terapêutica, manter o vírus em níveis não detetáveis e controlar não só a evolução para um estado de SIDA, mas também a transmissão da infeção. (62, 63)

1.3. Imunodeficiência versus disfunção imunológica

A infeção pelo VIH constitui uma das principais causas de imunodeficiência adquirida, caracterizando-se não só pela depleção progressiva dos linfócitos T CD4+, mas também por um estado persistente de ativação e disfunção imunitária. (64) Desde o momento em que o vírus infeta o organismo, inicia um processo de destruição progressiva e direcionada das células do sistema imunitário, em especial os linfócitos T CD4+, que desempenham um papel central na coordenação das respostas imunes. (65) Mais do que uma imunodeficiência clássica, o VIH promove uma imunopatologia complexa, onde a disfunção imunitária resulta tanto da perda de células T como da ativação persistente de vias imunes inatas e adaptativas. (66) Importa distinguir que, enquanto a imunodeficiência no contexto do VIH se refere primariamente à redução quantitativa e funcional das células imunológicas, nomeadamente os linfócitos T CD4+, a imunossupressão pode ser entendida como um estado mais amplo de inibição ou regulação negativa das respostas imunes, seja pela ação direta do vírus ou como consequência terapêutica e iatrogénica. (67) No VIH, observa-se uma sobreposição destes fenómenos: a imunodeficiência promove vulnerabilidade a infeções oportunistas, enquanto a imunossupressão funcional contribui para respostas vacinais subótimas e maior risco de coinfeções. (68-70) A infeção pelo VIH compromete múltiplos componentes do sistema imunitário, resultando em manifestações infecciosas, reumatológicas e autoimunes agudas ou atípicas, que refletem uma desregulação imunitária paradoxal. (71-73) Mesmo após a supressão viral alcançada através da TAR, subsistem evidências desta disfunção imunitária. Nos estados iniciais da TAR, pode surgir a síndrome inflamatória de reconstituição imune, caracterizada por uma resposta inflamatória desregulada perante coinfeções. A longo prazo, as pessoas que vivem com VIH (PVVIH) apresentam taxas mais elevadas de doenças hepáticas, cardiovasculares, neoplasias não definidoras de SIDA e outros eventos graves não relacionados com a SIDA (SNAEs), frequentemente atribuídos a um estado persistente de inflamação crónica. (74) Adicionalmente, muitas PVVIH sob TAR demonstram respostas vacinais diminuídas e maior suscetibilidade a infeções, mesmo com carga viral



indetectável e aumento da contagem de células CD4+, sugerindo que a recuperação imune permanece incompleta.

Níveis elevados de biomarcadores como D-dímero, interleucina 6 (IL-6), proteína C reativa (PCR) e CD14 solúvel (sCD14) (75, 76) são preditores independentes de mortalidade, ou seja, fornecem informações prognósticas adicionais que não dependem da carga viral plasmática ou da contagem de linfócitos CD4+. Estes biomarcadores têm um valor prognóstico significativo para além dos parâmetros tradicionais. Notavelmente, a ativação imune, frequentemente avaliada através da expressão de CD38, HLA-DR ou Ki-67 nas células T, pode prever a mortalidade com maior precisão do que a própria carga viral (77, 78), sendo a ativação da imunidade inata, especialmente dos monócitos, um marcador particularmente forte de morbimortalidade. (79) Mesmo quando iniciada precocemente, durante a fase aguda da infeção, a TAR não consegue normalizar completamente os níveis de ativação imunitária em comparação com indivíduos seronegativos (80), o que demonstra que a ativação imunitária é desencadeada precocemente e persiste, mesmo após a supressão virológica. Estudos em controladores de elite, indivíduos que conseguem controlar espontaneamente a replicação viral sem TAR, também revelam ativação imunitária crónica, com diminuição de células naïve, ativação monocítica e inflamação persistente. (81-83) Estes estudos realçam que apesar da supressão viral alcançada com a terapêutica antirretroviral, a ausência de viremia plasmática não implica a resolução completa da inflamação sistémica.

Estima-se que cerca de 60% dos infetados sob TAR não recuperem níveis normais de linfócitos CD4+ (>500 células/ μ L) ao fim de 4 anos de tratamento, mesmo com carga viral indetectável e boa adesão terapêutica (84, 85). Mais preocupante ainda, aproximadamente 6% mantêm níveis persistentemente baixos de CD4+ (<200 células/ μ L), com um risco acrescido de infeções oportunistas e outras complicações. Esta falência na recuperação imunitária — frequentemente designada como resposta imune incompleta ou “*non-responder*” imunológico — associa-se a uma maior mortalidade e a um aumento da incidência de eventos clínicos graves não relacionados com a SIDA, como doenças cardiovasculares, neoplasias não definidoras de SIDA, doenças hepáticas e renais crónicas, e distúrbios neurocognitivos. (86-91) A inflamação crónica de baixo grau, mediada por citocinas como a IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e PCR, tem sido identificada como um dos principais mecanismos subjacentes a estas complicações.

Para além dos fatores virais, diversos determinantes têm sido implicados na recuperação imunitária incompleta, incluindo a idade avançada, o nível baixo de CD4+ antes do início da TAR, a duração prolongada da infeção não tratada, alterações no microambiente da medula óssea e timo, disbiose

intestinal, e a presença de comorbilidades metabólicas. Estes elementos contribuem para a depleção e disfunção das células T, a redução da renovação dos linfócitos, e o desequilíbrio entre os diferentes compartimentos imunitários. (92)

Para além da quantidade, a qualidade da recuperação das células T CD4+ é frequentemente deficiente, com prejuízo da diversidade do repertório do recetor de células T, da resposta antigénica e do equilíbrio entre subpopulações naïve e de memória. (93–96) No que concerne às células CD8+, observa-se uma expansão de subpopulações diferenciadas, e a manutenção de níveis persistentemente elevados (>2000 células/ μ L), o que se associa a um risco acrescido de morte e eventos cardiovasculares. (97–103) Estas células, por vezes, apresentam ainda disfunções funcionais, como atividade citotóxica reduzida. (104, 105)

A imunidade inata também se encontra significativamente alterada. Monócitos ativados expressam continuamente níveis elevados de fatores pró-inflamatórios como o fator tecidual, mesmo com TAR. (106–108) As células *natural killer*, os neutrófilos, as células dendríticas e as células linfoides inatas exibem ativação crónica e funções alteradas. (109–117) As células T Invariantes Associadas às Mucosas e os linfócitos T com recetor de cadeia $\gamma\delta$ também não recuperam completamente, contribuindo para a disfunção da mucosa intestinal e para maior suscetibilidade a infeções (118–120). A imunidade humoral é igualmente afetada, com ativação policlonal de células B, hipergamaglobulinemia, diminuição das células de memória e proliferação de fenótipos exaustos. (121–123) Mesmo com TAR eficaz, a memória sorológica contra antígenos vacinais pode não ser restabelecida, aumentando o risco de infeções, como a infeção pneumocócica. (124, 125)

1.4. Microbioma Intestinal em Indivíduos VIH positivo

A infeção pelo VIH tem um impacto profundo e multifacetado na saúde humana, não só pelo seu efeito direto sobre o sistema imunitário, mas também pelas perturbações que induz a nível do microbioma intestinal. (126) A mucosa intestinal tem um elevado número de células T CD4+ suscetíveis à infeção, constituindo um importante reservatório do VIH. O trato gastrointestinal é uma das principais zonas afectadas nas fases iniciais da infeção por VIH, com consequências duradouras na integridade da mucosa, na homeostase imunitária e na composição microbiana residente. A interação entre o vírus, o sistema imunitário e os microrganismos intestinais revela-se central na compreensão da progressão da doença e das suas complicações associadas, mesmo em indivíduos sob TAR eficaz. (127)

O microbioma intestinal humano é constituído por um vasto e complexo ecossistema de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e arqueias, sendo a população bacteriana a mais estudada até à data.



Esta comunidade microbiana é composta predominantemente por cinco filos bacterianos principais: *Firmicutes* (60%–80%), *Bacteroidetes* (20%–40%) e, em menor proporção, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* e *Proteobacteria*. (128) A diversidade microbiana, especialmente em ecossistemas complexos como o microbioma humano, é geralmente avaliada pela aplicação de métricas que refletem diferentes aspetos da variação biológica, nomeadamente a alfa-diversidade e a beta-diversidade. A alfa-diversidade refere-se à variedade de espécies microbianas dentro de uma única amostra, sendo habitualmente medida pela riqueza (número total de espécies presentes) e pela uniformidade (distribuição relativa das espécies). Uma maior alfa-diversidade está geralmente associada a um microbioma mais resiliente e funcional, capaz de desempenhar eficazmente as suas funções metabólicas e imunomoduladoras. Por outro lado, a beta-diversidade mede a variação na composição microbiana entre diferentes amostras, permitindo avaliar até que ponto duas comunidades microbianas diferem entre si — por exemplo, entre indivíduos com VIH e indivíduos saudáveis. No contexto da infeção por VIH, vários estudos recorreram à sequenciação de nova geração, particularmente à análise do gene 16S rRNA (regiões V3–V4), utilizando amostras fecais ou esfregaços retais para caracterizar a composição bacteriana intestinal. Estes métodos permitem identificar e quantificar as diferentes população bacterianas presentes, constituindo uma ferramenta fundamental para o estudo da ecologia microbiana. No entanto, os resultados obtidos até à data têm sido heterogéneos. Enquanto várias investigações apontam para uma diminuição da alfa-diversidade em pessoas com VIH — especialmente na ausência de TAR ou em fases mais avançadas da infeção —, outros estudos não observaram alterações significativas, entre indivíduos sob TAR e indivíduos seronegativos. (129–137) Apesar da variabilidade observada, há tendências consistentes que emergem quando se analisa a composição taxonómica em níveis mais baixos. Por exemplo, muitos estudos identificaram um aumento relativo das *Proteobacteria* em pessoas com VIH, frequentemente associado a um estado inflamatório crónico (136–138). Para além disso, alterações na razão *Prevotella/Bacteroides*, dois géneros pertencentes aos *Bacteroidetes*, têm sido reportadas em indivíduos com VIH (139, 140), embora as implicações funcionais destas alterações ainda não estejam completamente esclarecidas. A análise em níveis taxonómicos inferiores — como o género e a espécie — tem revelado padrões mais esclarecedores, mostrando a depleção ou enriquecimento de certos grupos microbianos associados a parâmetros clínicos e imunológicos.

Um dos géneros mais frequentemente depletados em indivíduos com VIH sob TAR é o *Faecalibacterium*, pertencente à família *Ruminococcaceae* (Filo *Firmicutes*), conhecido pela sua capacidade de produzir butirato, um ácido gordo de cadeia curta (AGCC) com propriedades anti-inflamatórias. A redução deste



género correlaciona-se inversamente com marcadores inflamatórios como o sCD14 e a proteína ligadora de ácidos gordos intestinal (IFABP) (138, 139, 141, 142), sugerindo um papel protetor na manutenção da integridade da mucosa intestinal. Por outro lado, a família *Enterobacteriaceae* (Filo *Proteobacteria*), frequentemente enriquecida em doentes VIH sob TAR, associa-se positivamente a níveis elevados de sCD14 (136), reforçando a ideia de um desequilíbrio funcional entre géneros pro-inflamatórios e anti-inflamatórios. A depleção de outras famílias benéficas, como *Lachnospiraceae* (Filo *Firmicutes*), também foi observada. Esta família é rica em espécies produtoras de AGCC, incluindo o *Clostridium butyricum*, com capacidade para induzir vias anti-inflamatórias via sinalização TGF- β em células dendríticas (143), e para degradar lisoglicerofosfolípidos que inibem a atividade de células T CD8, promovendo assim a sua função efetora na mucosa colónica. (144) A sua ausência poderá comprometer a resposta imunitária local e favorecer a proliferação de microrganismos patogénicos. De forma semelhante, a família *Eggerthellaceae*, considerada candidata a probióticos de nova geração devido às suas propriedades antioxidantes e capacidade de reforço da barreira epitelial, encontra-se também frequentemente diminuída em infeção por VIH. (145) A perda cumulativa destas bactérias benéficas poderá explicar, em parte, a dificuldade na recuperação completa da mucosa intestinal e a perpetuação da inflamação sistémica, mesmo em doentes sob TAR eficaz. Em contraste com os géneros bacterianos benéficos frequentemente depletados em pessoas com VIH, alguns géneros que se encontram enriquecidos neste contexto são amplamente reconhecidos pelo seu potencial pro-inflamatório. Entre estes, destacam-se os géneros *Peptoniphilus*, *Anaerococcus* e *Finnegoldia*, pertencentes ao filo *Firmicutes*. Estas bactérias, apesar de pertencerem a um grupo filogeneticamente distinto dos *Proteobacteria*, apresentam características estruturais que as tornam funcionalmente semelhantes a estes últimos no que diz respeito à sua interação com o sistema imunitário. Estes géneros encontram-se aumentados em condições inflamatórias, como por exemplo na pneumonia adquirida na comunidade, estando associados a níveis elevados de marcadores inflamatórios como a PCR e a IL-6. (146) Esta correlação sugere uma contribuição ativa destas bactérias para o estado inflamatório sistémico, não apresentando apenas um papel passivo como marcadores de disbiose. Uma das particularidades mais relevantes destas bactérias é a presença de lipopolissacarídeo (LPS) na sua membrana externa — uma característica atípica no filo *Firmicutes*, que tradicionalmente inclui bactérias Gram-positivo desprovidas de membrana externa e de LPS. A classe *Negativicutes*, no entanto, constitui uma exceção, e pensa-se que a presença de LPS possa ser resultado de transferência horizontal de genes a partir de *Proteobacteria*, nomeadamente de *Gammaproteobacteria*. (147, 148) Este LPS tem implicações importantes na resposta imunitária, uma vez que a sua estrutura pode ativar potentemente o recetor Toll tipo 4 (TLR-4), um dos principais



sensores do sistema imunitário inato para detetar endotoxinas bacterianas. Curiosamente, os *Gammaproteobacteria*, como os membros da família *Enterobacteriaceae*, são os únicos a expressar a forma hexa-acetilada de LPS — a mais potente agonista do TLR-4, com uma capacidade de indução de respostas inflamatórias cerca de 100 vezes superior à de outras variantes de LPS. (149) Assim, a presença de *Negativicutes* com propriedades LPS semelhantes levanta a possibilidade de que estas bactérias possam contribuir de forma significativa para a ativação inflamatória crónica observada nas pessoas com VIH, sobretudo em casos com disbiose intestinal pronunciada. No que diz respeito especificamente às *Gammaproteobacteria*, a sua expansão no intestino de indivíduos com VIH tem sido amplamente documentada, destacando-se os géneros da família *Enterobacteriaceae*. Estas bactérias facultativamente anaeróbias prosperam em ambientes com maior disponibilidade de oxigénio — uma situação que pode surgir como consequência da disfunção da barreira epitelial intestinal. De facto, a infeção pelo VIH está associada à destruição de células epiteliais e da estrutura dos enterócitos, o que compromete a integridade das junções *tight junctions* e facilita a penetração de oxigénio da mucosa para o lúmen intestinal. Este microambiente oxidado cria condições favoráveis à proliferação de *Enterobacteriaceae*, que passam a dominar uma microbiota anteriormente controlada por bactérias estritamente anaeróbias. (150) Paralelamente, observa-se uma depleção significativa de géneros produtores de AGCC, como o butirato, que têm funções anti-inflamatórias e reforçam a integridade epitelial ao promover a expressão de proteínas de junção celular. A perda destas bactérias benéficas — como os *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* e os membros da família *Lachnospiraceae* — agrava ainda mais a permeabilidade intestinal, facilitando a translocação de produtos microbianos como LPS e fragmentos de DNA bacteriano para a circulação sistémica. Esta translocação é um dos principais motores da ativação imunitária crónica no VIH, estando correlacionada com níveis elevados de marcadores como o sCD14, IFABP e a proteína ligadora de lipopolissacarídeo (LBP), entre outros. (138, 139, 142)

Estas alterações na composição e função do microbioma intestinal em pessoas com VIH configuram um estado de disbiose, caracterizado por uma menor diversidade microbiana, perda de espécies simbióticas e expansão de patobiontes. A disbiose contribui para a degradação da barreira epitelial, facilitando a translocação de produtos microbianos para a circulação sistémica, como LPS e ácidos nucleicos bacterianos, que ativam o sistema imunitário inato através de recetores como o TLR-4 e a proteína contendo domínio de oligomerização com ligação a nucleótidos 2. Esta ativação crónica está diretamente associada a inflamação persistente, disfunção imunitária e risco aumentado de comorbilidades não

relacionadas com a SIDA, como doenças cardiovasculares, neurocognitivas e metabólicas. (133, 134, 138, 140)

Apesar da eficácia da TAR em suprimir a replicação viral e restaurar parcialmente a contagem de células CD4+, a disbiose intestinal tende a persistir, o que pode explicar porque muitos indivíduos não recuperam completamente o seu sistema imunitário. Cerca de 60% dos doentes não atingem valores de CD4+ superiores a 500 células/ μ L após quatro anos de tratamento, e 6% mantêm níveis inferiores a 200 células/ μ L, mesmo com boa adesão terapêutica. (132, 151) Esta recuperação imune incompleta associa-se a uma maior mortalidade e maior incidência de eventos clínicos graves não associados diretamente à SIDA. (131, 141, 152) Perante esta realidade, tem-se intensificado a investigação sobre estratégias terapêuticas que visem modular o microbioma intestinal como forma de melhorar o prognóstico dos indivíduos com VIH. Estas estratégias incluem a administração de probióticos, prebióticos, simbióticos, dieta personalizada e, em casos mais experimentais, transplante de microbiota fecal. A promoção do crescimento de géneros benéficos como *Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae* e *Eggerthellaceae* poderá ajudar a restaurar a integridade da mucosa intestinal, reduzir a inflamação sistémica e potenciar a reconstituição imunitária. (126) Assim, o microbioma intestinal representa uma interface crítica entre o sistema imunitário e o ambiente microbiano, cujo desequilíbrio induzido pela infeção por VIH poderá contribuir substancialmente para a patogénese da doença. A compreensão detalhada destas interações poderá abrir novas vias terapêuticas orientadas não apenas para o controlo virológico, mas também para a recuperação funcional e imunológica a longo prazo.

1.5. Impacto do Microbioma Intestinal e Translocação em Indivíduos com VIH

O microbioma intestinal de indivíduos com VIH apresenta características distintas em comparação com indivíduos saudáveis. Contudo, ainda não está claro se a infeção por VIH causa diretamente alterações no microbioma intestinal, ou se essas mudanças são consequência também de outros fatores. A composição do microbioma intestinal humano é altamente variável entre os indivíduos e pode ser influenciada por diversas condições, como o uso de antibióticos. De acordo com as diretrizes atuais de tratamento profilático para o VIH, antibióticos como trimetoprima-sulfametoxazol, azitromicina ou claritromicina são frequentemente administrados a indivíduos com contagem de células T CD4+ inferior a 200/ μ L ou 50/ μ L, respectivamente. (153) Para controlar o impacto desses antibióticos nos estudos sobre o microbioma intestinal no contexto do VIH, muitos estudos excluem participantes que tenham usado antibióticos no período de 1 a 3 meses anteriores à recolha de amostras. No entanto, antibióticos comuns, como a azitromicina, podem selecionar táxons resistentes, podem alterar o microbioma

intestinal de forma que este não se recupera totalmente até após seis meses. (154) Por isso, a questão de saber se as alterações no microbioma intestinal observadas em pessoas com VIH são causadas diretamente pela infeção ou se refletem uma mudança na composição microbiana coincidente com a infeção, mas provocada por outros fatores, continua a ser um desafio, especialmente em estudos transversais.

Em relação ao microbioma translocado, mesmo que a origem das alterações observadas no microbioma intestinal em indivíduos com VIH seja discutível, a ideia de que o microbioma intestinal pode desencadear inflamação sistémica devido a espécies capazes de ativar células imunes inatas e adaptativas tem sido sustentada por estudos *in vitro*. (134, 155, 156) No entanto, por muito tempo, não foi claro se a inflamação sistémica seria uma consequência ou uma causa das alterações observadas no microbioma intestinal, nem quais os mecanismos envolvidos. Para investigar a relação entre o microbioma translocado e a inflamação sistémica em pessoas com VIH sob tratamento, foi realizado um estudo em que observaram as variações nas concentrações plasmáticas de citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-1 β , IL-8 e MIP-1 β , durante os primeiros dois anos após o início da TAR. (157) A análise de fragmentos microbianos plasmáticos por sequenciação metagenómica *shotgun* revelou uma prevalência dominante de *Proteobacteria* no plasma, em contraste com a sua baixa presença no microbioma intestinal, o que é particularmente relevante à luz de estudos em primatas não-humanos que observaram uma translocação excessiva de *Proteobacteria*. (158, 159) Especificamente, *Enterobacteriaceae* e *Serratia* encontra-se aumentada no plasma e a razão entre *Serratia* e outras bactérias estão positivamente correlacionadas com os níveis plasmáticos de IL-6, IL-1 β , IL-8 e MIP-1 β . (157) De forma oposta, a abundância de géneros como *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Lactobacillus* e *Lachnospiraceae*, pertencentes aos filos *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Firmicutes*, está inversamente correlacionada com as concentrações plasmáticas destas citocinas. A análise do transcriptoma – que avalia o conjunto total de mRNAs expressos por células num determinado estado fisiológico ou patológico – permitiu identificar alterações na expressão génica associadas à resposta imune à infeção pelo VIH. A análise transcriptómica de monócitos, células dendríticas e células T revelou um aumento na expressão de genes associados a vias inflamatórias – nomeadamente aquelas ativadas por interferões tipo I e II, sinalização via TNF/NF- κ B e IL-6 – coincidindo com períodos de pico inflamatório e uma elevada proporção do género *Serratia* no microbioma translocado. O género *Serratia*, composto por bactérias Gram-negativo da família *Enterobacteriaceae*, é geralmente comensal do trato gastrointestinal, mas em contextos de disfunção da barreira mucosa, como ocorre no VIH, pode translocar para o compartimento sistémico. (157) A presença aumentada de *Serratia*, especialmente *S. marcescens*, está associada à

estimulação de vias inflamatórias inatas através do reconhecimento por recetores como TLR4, promovendo a produção de citocinas pró-inflamatórias. Em contraste, em momentos em que a razão de *Serratia* era inferior, observou-se redução na expressão de genes envolvidos na diferenciação de células T auxiliares Th1 e Th2, o que se associou a concentrações plasmáticas igualmente baixas de citocinas Th1/Th2. (157) Estes dados sugerem que a presença de *Serratia* no microbioma translocado pode modular diretamente o perfil imune sistémico. Estes resultados foram reforçados por estudos *in vitro*, nos quais a estimulação de células imunitárias com espécies representativas do género *Serratia* induziu um perfil de produção de citocinas inatas (como TNF- α e IL-6) compatível com os padrões inflamatórios observados nos dados transcriptómicos *ex vivo*, confirmando o seu potencial efeito imunomodulador durante a infeção por VIH. (157)

É relevante destacar que as mudanças na diversidade do microbioma translocado, impulsionadas pela razão de *Serratia*, estão associadas a melhorias na recuperação de células T CD4+. Esta ligação entre o microbioma translocado e os resultados clínicos foi confirmada em três coortes independentes. Num estudo paralelo, comparando os perfis bacterianos no sangue de pessoas não infectadas com VIH e de pessoas infectadas antes e 48 semanas após o início da TAR, Serrano-Villar et al. observaram que o número de espécies aumentou antes e após a TAR, enquanto a diversidade de Shannon só aumentou antes do início da TAR, (160) o que está alinhado com os estudos que demonstram uma elevada abundância de Proteobacteria no plasma de pessoas infectadas com VIH (157). O índice de diversidade de Shannon é uma métrica amplamente utilizada em ecologia microbiana que combina duas dimensões da diversidade: a riqueza, que se refere ao número total de espécies, e a equidade, que avalia a distribuição relativa dessas espécies. Um valor elevado do índice de Shannon indica um ecossistema microbiano mais equilibrado e diversificado, o que, no contexto do VIH, pode refletir alterações na composição e função do microbioma associadas à disfunção imunológica e à resposta à terapia antirretroviral. (161) Serrano-Villar et al. encontraram que o microbioma translocado de pessoas com e sem VIH, analisado por sequenciação do gene 16S rRNA, era dominado por Gammaproteobacteria, particularmente a família *Enterobacteriaceae*. (160) Embora estes táxons tenham desaparecido em vários participantes 48 semanas após o início da TAR, as alterações iniciais e as flutuações proporcionais de *Actinobacteria*, a ordem *Lactobacillales* (*Firmicutes*), a família *Corynebacteriaceae* (*Actinobacteria*) e a família *Moraxellaceae* (*Proteobacteria*) foram inversamente correlacionadas com diversas medidas de inflamação e ativação imunitária. Noutro estudo, Merlini et al. compararam o microbioma translocado de pessoas não infectadas com VIH com aquelas infectadas antes e 12 meses após o início da TAR e não observaram mudanças substanciais na composição do microbioma translocado com o tratamento. No



entanto, Enterobacteriales foram os táxons mais detectados entre os indivíduos. (162) A comparação entre os respondedores imunitários e os não respondedores mostrou uma prevalência inicial maior de *Lactobacillus* e *Pseudomonas* nos respondedores imunitários, sugerindo uma associação entre as bactérias translocadas e a recuperação imune durante a TAR. Estes resultados sobre o microbioma translocado em indivíduos com VIH sugerem que, antes da TAR, há um enriquecimento de *Gammaproteobacteria*, especialmente *Enterobacteriales*, enquanto a presença de *Lactobacillales* pode ter um efeito benéfico na recuperação imunitária. Como mencionado anteriormente, a potência do LPS derivado das *Gammaproteobacteria* para ativar células imunitárias inatas pode, ao menos parcialmente, explicar os efeitos prejudiciais destas bactérias no microbioma translocado de indivíduos com VIH. (162) A sequenciação metagenómica *shotgun* do microbioma translocado de indivíduos com e sem VIH, em diferentes fases da doença, não revelou predominância de *Gammaproteobacteriano* no sangue, mas sim da *Bacteroidetes Porphyromonas gingivalis*, seguido por *Betaproteobacteria Burkholderia multivorans* (163), o que reforça a necessidade urgente de abordagens analíticas que possam ajudar a superar as diferenças entre indivíduos e entre estudos, revelando os princípios fundamentais de como o microbioma intestinal e translocado afetam a imunidade na infeção por VIH. Para além disso, é fundamental poder filtrar potenciais vieses técnicos decorrentes de contaminantes laboratoriais, que podem afetar especialmente amostras com baixa biomassa microbiana, como amostras de sangue. (164) Guo et al. também observaram uma correlação entre táxons bacterianos no sangue e proteínas inflamatórias no plasma. (163)

Apesar da literatura existente sobre o microbioma intestinal em indivíduos com VIH revelar que embora existam alterações significativas na sua composição, os mecanismos exatos subjacentes a essas alterações ainda não são completamente compreendidos. Em particular, identificar se essas modificações são causadas pela imunossupressão resultante da infeção pelo HIV ou se são, de fato, induzidas pela TAR. Para além disso, pouco se sabe sobre a influência específica de diferentes esquemas terapêuticos de TAR sobre o microbioma, o que levanta a questão de saber se todos os esquemas terapêuticos afetam o microbioma de forma semelhante ou se existem terapias com efeitos mais pronunciados.

Este estudo visa responder a essas questões e esclarecer as relações entre a imunossupressão, os esquemas de TAR e as alterações no microbioma. Assim, o objetivo do presente trabalho é sistematizar a informação disponível sobre a relação em doentes seropositivos para o VIH, da imunossupressão e terapêutica retroviral com o microbioma intestinal. Tem como objetivos específicos:

- I. Descrever a relação entre a imunossupressão e as mudanças no microbioma intestinal em indivíduos com VIH;
- II. Observar o impacto de diferentes esquemas terapêuticos de TAR no microbioma intestinal;
- III. Analisar as alterações no microbioma com parâmetros clínicos, como contagem de CD4+.

2. Métodos

2.1. Protocolo

Para garantir a qualidade metodológica desta revisão sistemática, foi seguido o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) (165). Este protocolo constitui uma referência fundamental na elaboração de revisões sistemáticas e meta-análises, fornecendo uma estrutura padronizada para a apresentação dos resultados. A checklist do PRISMA, composta por 27 itens, inclui desde a formulação da questão de investigação até à análise e interpretação dos dados, assegurando que a revisão seja conduzida de forma rigorosa e reprodutível. A adoção deste protocolo no presente estudo garante a coerência, a exaustividade e a integridade dos dados apresentados.

2.2. Critérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão dos estudos selecionados para esta revisão foram:

- Ensaio clínico, estudos longitudinais, transversais, de coorte, e estudos piloto.
- Estudos que utilizaram sequenciação do gene 16S, metagenómica e perfis metabólicos.
- Investigação realizada em humanos.
- Avaliação da composição do microbioma intestinal em indivíduos com infeção por VIH:
- Antes do início da TAR.
- Durante o tratamento com TAR.
- Estudos que descrevem esquemas terapêuticos ou que mencionam pontos de base relevantes, mesmo que não detalhem os esquemas.
- Estudos publicados em inglês ou português.
- Artigos publicados em revistas científicas indexadas e revistas revisadas pelos pares.
- Estudos publicados nos últimos 5 anos (2020–2024) para garantir a atualidade da evidência científica.

Foram excluídos:

- Revisões sistemáticas ou narrativas, meta-análises, cartas ao editor, comentários, e artigos sem dados originais.
- Estudos realizados em modelos animais ou *in vitro*.
- Estudos que abordam esquemas terapêuticos desatualizados ou sem descrição do esquema terapêutico.

2.3. Fontes de Informação

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science e Scopus, que são amplamente reconhecidas pela sua relevância na área biomédica. A inclusão dessas fontes permitiu um acervo abrangente e atualizado da literatura científica disponível.

2.4. Pesquisa

A estratégia de pesquisa foi definida para incluir os principais conceitos do estudo, utilizando a seguinte chave de pesquisa/query: VIH AND (antirretroviral therapy OR ART) AND (microbiome profile OR microbiota composition). Este processo permitiu a identificação de estudos diretamente relacionados com a composição do microbioma intestinal em indivíduos com VIH, antes e durante a TAR.

2.5. Seleção dos Estudos

Na fase de seleção dos artigos, procedeu-se inicialmente à análise realizada por dois investigadores dos títulos, resumos e palavras-chave, garantindo a conformidade com os critérios de inclusão. Para a avaliação da elegibilidade, foi utilizada uma checklist baseada nas diretrizes PRISMA. Os estudos que não cumpriram os critérios previamente estabelecidos foram excluídos. Quando existiram dúvidas quanto à inclusão de determinados estudos, estas foram resolvidas por um terceiro investigador.

2.6. Processo de Recolha de Dados

O presente estudo foi conduzido de acordo com os critérios previamente estabelecidos, permitindo uma análise estruturada para a realização da revisão sistemática da literatura (Figura 2). No processo de seleção dos estudos, foram seguidas as etapas de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão, tendo se recorrido ao programa Rayyan para proceder à triagem dos mesmos. A avaliação do grau de evidência metodológica foi realizada com base nos critérios do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. (166) Esta classificação organiza os estudos em diferentes níveis, de acordo com a robustez do seu desenho e a força da evidência apresentada. O nível 1A corresponde a revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, o nível 1B a ensaios clínicos randomizados individuais e o nível 1C a séries “tudo ou nada” (do inglês *all-or-none studies*). O nível 2A inclui revisões sistemáticas de estudos de coorte, o nível 2B a estudos de coorte individuais, com seguimento prospetivo e o nível 2C a estudos de desfechos clínicos (*outcomes research*). O nível 3A refere-se a revisões sistemáticas de estudos caso-controlo, e o nível 3B a estudos caso-controlo individuais. O nível 4 corresponde a casos ou estudos não controlados, e o nível

5 diz respeito a opiniões de especialistas sem avaliação crítica explícita, bem como estudos em modelos animais ou investigação básica de bancada. Esta hierarquização permite atribuir maior ou menor peso científico aos estudos, sendo os níveis mais elevados indicativos de maior rigor metodológico e relevância para a tomada de decisão baseada na evidência.

3. Resultados

Com o objetivo de sistematizar a evidência disponível sobre a relação entre a infecção por VIH, imunodeficiência, diferentes esquemas de TAR e alterações no microbioma intestinal, foram inicialmente identificados 310 registos únicos através das bases de dados PubMed (n = 117), Web of Science (n = 110) e Scopus (n = 83). Após a remoção de duplicados, foram retidos 162 artigos para triagem de títulos e resumos. Aplicando os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, 39 estudos preencheram os requisitos metodológicos e temáticos para inclusão na análise final (Figura 2).

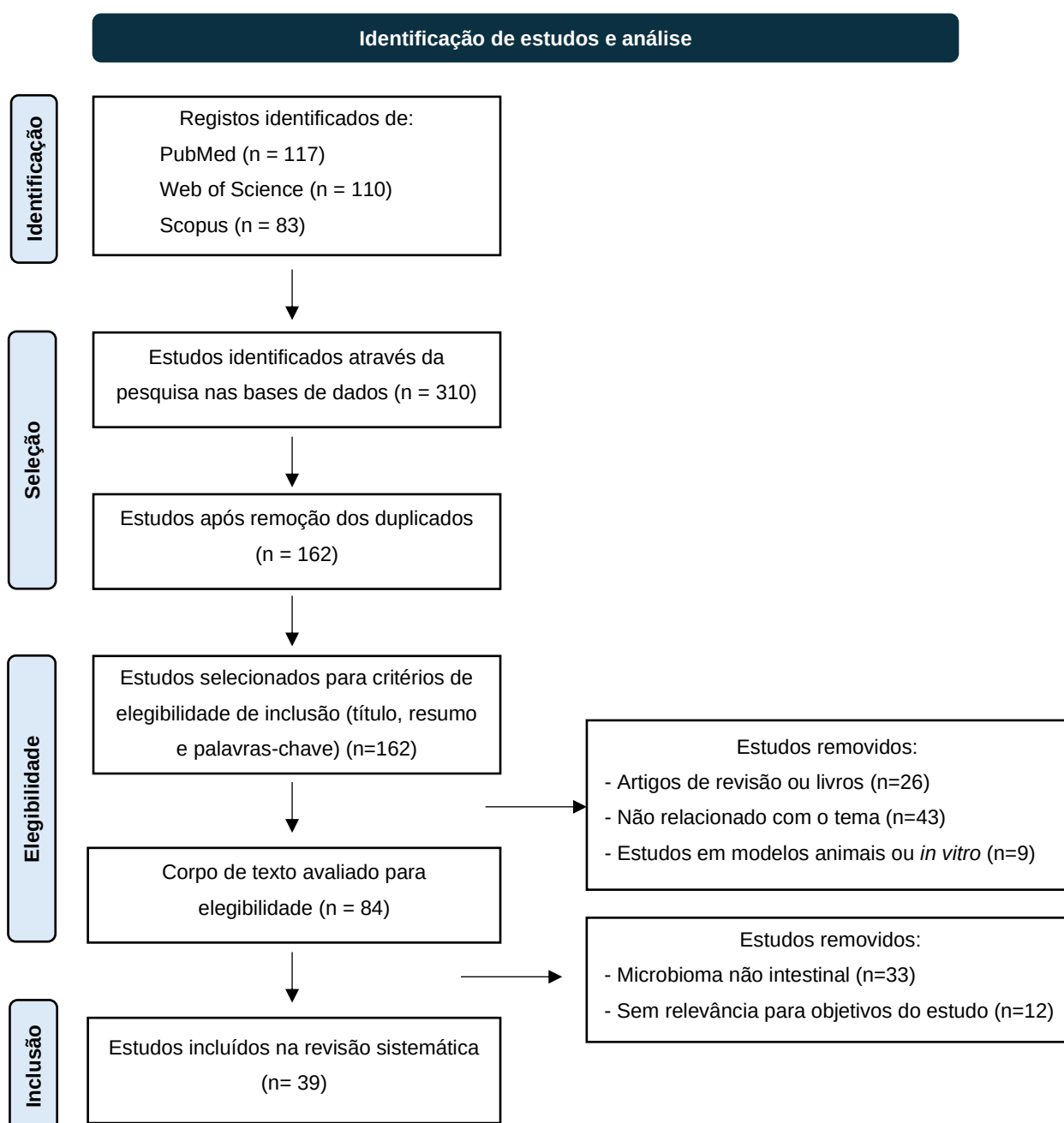


Figura 2 – Fluxograma de aplicação de critérios e resultados dos estudos selecionados para revisão da literatura.

Aproximadamente 41,0% dos estudos (n = 16) foram conduzidos em países africanos (com destaque para Gana, Camarões, Zimbábue e África do Sul), seguidos por estudos realizados na Ásia (25,6%, n = 10, incluindo China, Japão e Indonésia), Europa (25,6%, n = 10, com representação da Itália, Espanha, Polónia, Países Baixos, Dinamarca, Suécia e Noruega) e América do Norte e Central (7,7%, n = 3, principalmente EUA e México).

A dimensão das amostras variou entre 9 e 280 participantes, com diversidade amostral, incluindo adultos e crianças com infeção perinatal.

A maioria dos estudos (n = 32; 82,1%) utilizou grupos controlo com indivíduos VIH-negativo. Relativamente ao desenho metodológico, a maioria dos estudos (56,4%) foram observacionais de tipo transversal (Figura 3).

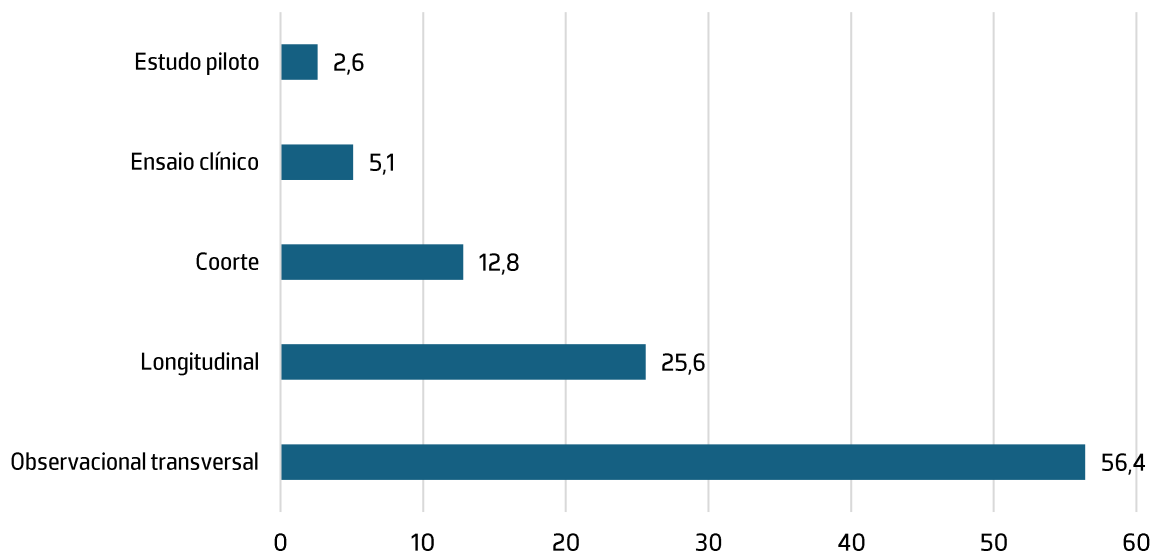


Figura 3 – Distribuição dos estudos de acordo com o desenho metodológico.

Em relação ao grau de evidência metodológica, a maioria (48,7%) eram de nível 4 (Figura 4).

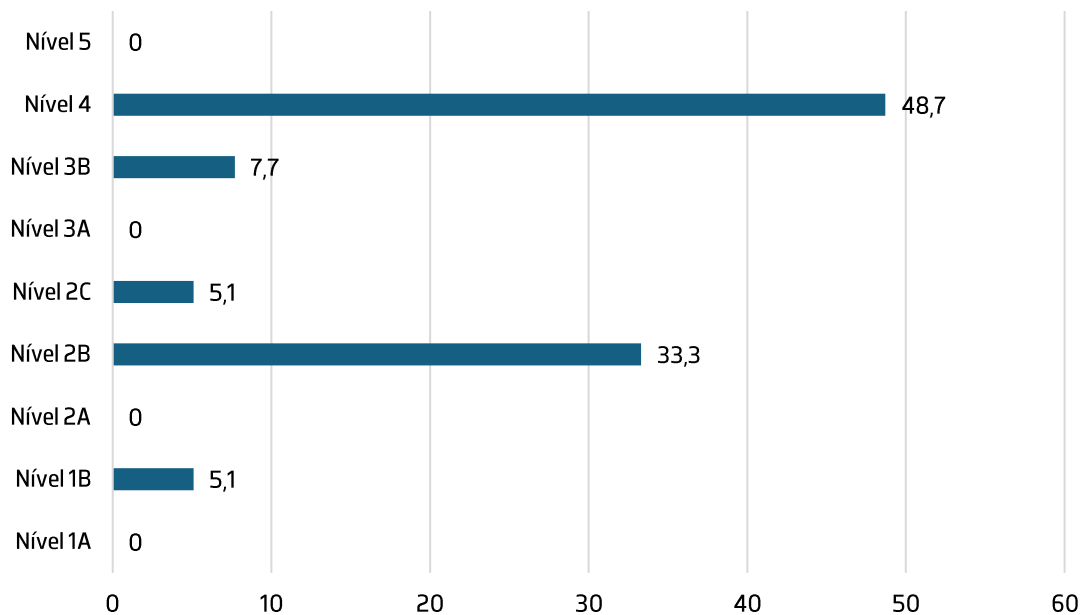


Figura 4 – Distribuição dos estudos pelo grau de evidência metodológica.

No que concerne ao conteúdo temático dos estudos, 82,1% abordaram diretamente a associação entre imunossupressão (principalmente medida pela contagem de CD4+) e alterações no microbioma intestinal. A revisão demonstrou que níveis baixos de CD4+ (especialmente abaixo de 200 células/ μ L) se associam a menor diversidade microbiana, maior abundância de géneros bacterianos pró-inflamatórios, como *Escherichia/Shigella*, e redução de bactérias comensais benéficas, como *Faecalibacterium* e *Roseburia*. Estes perfis de disbiose tendem a ser mais pronunciados em indivíduos não tratados.

Cerca de 71,8% dos estudos analisaram o impacto de diferentes esquemas de TAR na modulação do microbioma. Foi observada uma melhoria parcial da composição microbiana com o início e manutenção da TAR, embora incompleta e dependente do tipo de regime utilizado. Esquemas com INSTI foram frequentemente associados a perfis microbianos mais disbióticos e pró-inflamatórios, enquanto os esquemas com PI/r apresentaram efeitos menos deletérios sobre a disbiose intestinal.

Por fim, 76,9% dos estudos estabeleceram correlações entre a composição do microbioma intestinal e parâmetros clínicos, como a contagem de CD4+, os níveis de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- α), biomarcadores de translocação microbiana (sCD14, LBP) e indicadores metabólicos. Também foram reportadas associações entre certos metabolitos derivados da microbiota (ex.: via do triptofano) e

manifestações clínicas como alterações do humor, risco cardiovascular e inflamação crónica persistente, mesmo sob TAR eficaz.

Nos estudos incluídos, a sequenciação do gene 16S rRNA focou-se predominantemente nas regiões hipervariáveis V3 e V4, utilizando plataformas de alto rendimento, nomeadamente a Illumina MiSeq (artigos 5, 10, 14, 16, 18, 20, 23, 24, 27, 38 e 39), Illumina HiSeq (artigo 17) e Illumina NovaSeq (artigo 18), reconhecida pela sua elevada precisão e fiabilidade na obtenção de dados. A metodologia shotgun metagenómica, realizada na plataforma SOLiD 5500xl, permite a sequenciação abrangente do ADN microbiano presente numa amostra, possibilitando a análise detalhada da composição e do potencial funcional das comunidades microbianas. A análise dos dados obtidos foi realizada com recurso a catálogos genéticos integrados, como o Integrated Gene Catalog (IGC), que compila genes microbianos de referência, bem como à identificação de espécies metagenómicas (Metagenomic Species – MGS) e à utilização de modelos metabólicos em escala genómica (Genome-Scale Metabolic Models – GMM).

A análise da alfa e beta diversidade foi realizada com recurso aos índices de Bray-Curtis (artigo 11) e UniFrac (artigo 13), sendo amplamente descrita noutros estudos através de métricas como Chao1, Shannon, Simpson, Faith's PD, entre outras (artigos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 14, 15, 16, 20, 23, 25, 30, 33), em combinação com abordagens de ordenação multivariada (ex.: PCoA, NMDS) e comparações entre grupos.

Os testes estatísticos aplicados incluíram a:

- Análise Multivariada Permutacional de Variância (Permutational Multivariate Analysis of Variance – ADONIS) – artigo 1.
- Análise da Composição do Microbioma (Analysis of Composition of Microbiomes – ANCOM) – artigos 4 e 25.
- Análise de Discriminante Linear para identificação de biomarcadores (Linear discriminant analysis Effect Size– LEfSe) – artigos 4, 11, 12, 13, 15, 16, 23, 25, 30 e 33.
- Modelação Estatística com recursos ao software R, utilizando pacotes específicos para ecologia microbiana como vegan, phyloseq, microbiome e DESeq2 – artigos 1, 22, 23 e 33.

As plataformas de bioinformática utilizadas para processamento e análise de dados de sequenciação foram QIIME2 (artigos 4, 5, 9, 10, 13, 14, 15, 17, 22, 23, 25, 30 e 33), FROGS (artigo 2), PICRUST/ PICRUST2 (artigos 2, 4, 5, 20, 24, 30 e 38) e BugBase para a predição do fenótipo microbiano (artigo 20).

Na Tabela 2 foi compilada a informação relativa aos artigos científicos incluídos na revisão sistemática.



Tabela 2 – Informação relativa aos artigos incluídos na revisão sistemática.

Referência (País)	Estudo (evidência) Amostra	Metodologia	Resultados e Discussão	Limitações
1 Abange et al., 2021 (Camarões)	Observacional transversal (Nível 4) 169 crianças (87 VIH+ sob TAR; 82 controlos)	Sequenciação 16S rRNA (V4)	Menor alfa-diversidade e alterações na microbiota (↓ <i>Prevotella</i> , <i>Clostridia</i> ; ↑ <i>Akkermansia</i> , <i>Faecalibacterium</i>); IP/r causa mais disbiose que NNRTI; Diversidade não se correlaciona com CD4+ ou carga viral	Estudo transversal Amostra de um único país africano Ausência de dados dietéticos
2 Ancona et al., 2021 (Itália)	Longitudinal (Nível 2B) 41 VIH+ (pré-TAR, 12 e 24 meses, 15 controlos)	Sequenciação 16S rRNA (V3-V4)	Persistência de géneros como <i>Bacteroides</i> e <i>Prevotella</i> ; TAR reduz ativação imunológica periférica, mas não restaura completamente a microbiota; Metagenoma funcional pouco afetado	Estudo longitudinal Tamanho amostral reduzido Tempo de seguimento limitado Ausência de dados dietéticos
3 Bai et al., 2021 (Suécia)	Observacional transversal (Nível 4) 24 participantes (13 VIH+ sob TAR, 11 controlos)	Shotgun metagenómica	Maior beta diversidade em VIH+ (↑ <i>Streptococcus anginosus</i>); viruloma e resistoma associados a baixa contagem de CD4+; persistência de disbiose e alterações funcionais microbianas	Estudo observacional Tamanho amostral reduzido Viés de seleção Ausência de dados dietéticos
4 Baltazar-Díaz et al., 2023 (México)	Observacional transversal (Nível 4) 64 participantes (30 INSTI+MetS, 16 PI+MetS, 18 controlos)	Sequenciação 16S rRNA (V3-V4)	INSTI+MetS teve menor diversidade alfa e maior disbiose que PI+MetS; (↑ <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i> e <i>Succinivibrio</i> em INSTI+MetS; <i>Roseburia</i> , <i>Dorea</i> e <i>Coprococcus</i> em PI+MetS; maior razão <i>Proteobacteria</i> / <i>Firmicutes</i> e vias funcionais inflamatórias nos INSTI	Estudo transversal Tamanho de subgrupos limitado Sem dados dietéticos detalhados
5 Baltazar-Díaz et al., 2024 (México)	Observacional transversal (Nível 4) 39 participantes (21 VIH+ sob TAR/INSTIs; 18 controlos)	Sequenciação 16S rRNA (V3-V4) CG (AGCC)	Redução da alfa diversidade; ↑ <i>Prevotella</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Butyricoccus</i> , <i>Escherichia/Shigella</i> ; aumento de butirato fecal; coexistência de bactérias butirogénicas e pró-inflamatórias;	Estudo transversal Tamanho amostral reduzidos Possíveis fatores de viés de confusão
6 Belda et al., 2024 (França e Dinamarca)	Observacional comparativo + subgrupo longitudinal (Nível 2B) 25 HIV+ (7 em seguimento) 3 grupos controlo (25 cada)	Shotgun metagenómica	↑ <i>Prevotella</i> e <i>Succinivibrio</i> ; depleção de <i>Faecalibacterium</i> e espécies produtoras de butirato; associação com resistência à insulina; modelos de ML discriminam bem PWH	Estudo observacional Pequeno número no subgrupo longitudinal Heterogeneidade dos controlos Ausência de dados dietéticos

Referência (País)	Estudo (evidência) Amostra	Metodologia	Resultados e Discussão	Limitações
7 Borgognone et al., 2022 (Espanha)	Longitudinal de subgrupo (Nível 2B) 13 VIH+ em TAR precoce (3 controladores, 10 não)	Shotgun, metaproteômica, transcriptômica PBMC, biomarcadores	Controladores: ↑ <i>Bacteroidales/Clostridiales</i> , ↓ diversidade, ↑ genes inflamatórios; razão <i>Bacteroidales/Clostridiales</i> e as assinaturas de ativação imunitária do hospedeiro correlacionaram-se inversamente com o tamanho do reservatório viral de VIH-1.	Estudo longitudinal Tamanho amostral reduzido Foco em subgrupo específico Ausência de dados dietéticos
8 Boukadida et al., 2024 (México)	Transversal e longitudinal (Nível 2B) 145 (92 naïve, 53 controlos) 14 para seguimento	Sequenciação 16S rRNA	VIH naïve: disbiose, diversidade ↓ TAR: restauração parcial do microbioma	Estudo transversal e longitudinal Validação funcional ausente Ausência de dados dietéticos
9 Burkhart Colorado et al., 2024 (Zimbábue)	Longitudinal com casos e controlos (Nível 2B) 127 início e 113 após 24 semanas	Sequenciação 16S rRNA (V4)	↓ Diversidade após TAR+cotrimoxazol; ↑ <i>Prevotella</i> em zonas rurais; microbioma intestinal associou-se à ativação e exaustão de células T, indicando impacto na progressão da infeção sem TAR.	Estudo longitudinal Influência ambiental alta Ausência de análise funcional Subgrupos regionais Ausência de dados dietéticos
10 Chen et al., 2021 (EUA e Europa)	Coorte observacional (Nível 2B) 109 VIH+ e 156 controlos	Sequenciação 16S rRNA (V4)	Antes da infeção: ↑ <i>Prevotella stercora</i> , ↓ <i>Akkermansia</i> Após infeção: ↑ <i>Prevotellaceae</i> , <i>Victivallaceae</i>	Estudo observacional Análise pré-infeção limitada Viés de confusão Ausência de dados dietéticos
11 Flygel et al., 2020 (Zimbábue)	Transversal observacional (Nível 4) 280 (177 VIH+, 103 controlos)	Sequenciação 16S rRNA (V4)	↓ alfa diversidade em VIH+; TAR ≥10 anos → diversidade ↑; ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> com CD4+ ≤400	Estudo transversal; método invasivo (swab); ausência de dados dietéticos; dados funcionais ausentes
12 Fu et al., 2024 (China)	Transversal observacional (Nível 4) 120 (30/grupo: MSM, TAR, recentes, controlos)	Sequenciação 16S rRNA Luminex (LBP, sCD14, CRP)	NNRTI: ↓ diversidade; ↑ <i>Fusobacterium</i> , ↓ <i>Faecalibacterium</i> ; AUC=76% (diagnóstico via microbioma)	Estudo transversal Possível viés MSM Ausência de análise metagenômica Ausência de dados dietéticos



Referência (País)	Estudo (evidência) Amostra	Metodologia	Resultados e Discussão	Limitações
13 Hishiya et al., 2024 (Japão)	Transversal observacional (Nível 4) 49 VIH+ sob TAR	Sequenciação 16S rRNA (V3-V4)	CD4+>350: ↑ diversidade, <i>Roseburia</i> /AGCC CD4+<350: ↑ ácido succínico, disbiose	Estudo transversal Análise associativa Sem controlo dietético Sem grupo controlo
14 Imahashi et al., 2021 (Japão)	Longitudinal (Nível 2B) 20 VIH+ e 13 controlos	Sequenciação 16S rRNA (V3-V4)	NRTI: ↓ diversidade, ↑ <i>Prevotella</i> , ↓ <i>Bacteroides</i> ; NRTI: sparing → menor disbiose	Estudo longitudinal Tamanho amostral reduzido Ausência de grupo placebo Efeito longo prazo não avaliado Ausência de dados dietéticos
15 Ishizaka et al., 2021 (Japão)	Transversal e longitudinal (Nível 2B) 109 PWH (106 em TAR, 3 longitudinais), 61 controlos	Sequenciação 16S rRNA (V3-V4)	Disbiose com depleção de <i>Clostridia</i> e aumento de aerotolerantes; inflamação persistente apesar da TAR; correlação com bactérias específicas	Estudo transversal e longitudinal Subgrupo longitudinal pequeno Sem controlo dietético Análise limitada ao microbioma fecal
16 Jabłonowska et al., 2021 (Polónia)	Transversal observacional (Nível 4) 36 VIH+ e 23 controlos	Sequenciação 16S rRNA (V3-V4)	Sem diferença significativa na diversidade entre PVVIH e controlos; MSM apresentou maior diversidade e abundância de <i>Prevotella</i>	Estudo transversal observacional Tamanho amostral reduzido Ausência de dados dietéticos
17 Lu et al., 2021 (China)	Transversal (Nível 4) 34 pacientes VIH+ INRs (17 CD4+<200; 17 CD4+>200)	Sequenciação 16S rRNA	Em INRs com CD4 < 200 há menor diversidade microbiana, maior inflamação sistémica (TNF- α , IL-1 α , IP-10) e menor abundância de <i>Ruminococcaceae</i> ; correlação positiva entre <i>Ruminococcaceae</i> e CD4+	Estudo transversal Tamanho amostral reduzido Variabilidade nutricional
18 Luo et al., 2024 (EUA)	Transversal (Nível 4) 361 mulheres (241 VIH+, 120 controlos VIH-)	Sequenciação 16S rRNA Shotgun metagenómica LC-MS – metabolitos plasmáticos	VIH+: níveis mais elevados de IPA e maior abundância de bactérias produtoras como <i>Roseburia</i> e <i>Eubacterium</i> estiveram associados a menor presença de placas carótidas	Estudo observacional Causalidade não estabelecida Influência hormonal não avaliada
19 Lyu et al., 2021 (China)	Transversal e longitudinal (Nível 2B) 64 pares IR/INR, 26 validação	Shotgun metagenómica	Bactérias produtoras de lactato associadas à recuperação de CD4+	Estudo transversal e longitudinal Variabilidade entre coortes Tamanho amostral reduzido



Referência (País)	Estudo (evidência); Amostra	Metodologia	Resultados e Discussão	Limitações
20 Meng et al., 2023 (EUA)	Transversal (Nível 4) 5 VIH+ e 12 controlos	Sequenciação 16S rRNA	Diferenças no microbioma intestinal (↑ <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Megasphaera</i> em VIH+); biofilmes patogénicos em VIH+	Estudo transversal Tamanho amostral reduzido Variação anatômica Análise funcional preditiva
21 Mikaeloff et al., 2023 (Dinamarca, Suécia e Noruega)	Transversal (Nível 4) 97 PWH + 20 controlos	Sequenciação 16S rRNA UHPLC-MS/MS - Lipidómica e metabolómica	Identificados 3 perfis de risco; grupo de risco severo com ↑ <i>Prevotella</i> , disbiose, CD4+ elevado e ↑ triglicédeos	Estudo transversal Pequena coorte controlo Necessidade de validação externa Ausência de dados dietéticos
22 Munjoma et al., 2023 (Zimbábue)	Longitudinal observacional (Nível 2B) 77 mulheres (35% VIH+) em 6 semanas e 6 meses pós-parto	Sequenciação 16S rRNA ELISA	Alterações na beta diversidade; ↑ <i>Slackia</i> e <i>Collinsella</i> ↑ Calprotectina fecal e sCD14 em VIH+	Estudo longitudinal Amostra restrita a mulheres pós-parto Influência hormonal não avaliada Falta de controlo dietético
23 Narayanan et al., 2024 (Suécia)	Transversal (Nível 4) 69 VIH+ 80 controlos saudáveis	Sequenciação 16S rRNA	Menor diversidade em HIV+ INSTI → ↑ <i>Faecalibacterium</i> NNRTI → ↑ <i>Gordonibacter</i> , <i>Megasphaera</i> ; ↑ <i>Bifidobacterium</i> em IMC alto	Estudo transversal Análise transversal Ausência de controlo dietético Viés de confusão
24 Nascimento et al., 2021 (Brasil)	Transversal com casos e controlos (Nível 4) 13 VIH+, 9 saudáveis	Sequenciação 16S rRNA (V3-V4)	Elite controllers → ↑ <i>Acidaminococcus</i> , <i>Clostridium methylpentosum</i> , <i>Barnesiella</i> ; <i>Succinivibrio</i> ↔ subtipo B, <i>Streptococcus</i> ↔ subtipo C; microbiota varia com via de infeção	Estudo transversal Tamanho amostral reduzido Estudo descritivo Generalização limitada
25 Parbie et al., 2021 (Gana)	Transversal caso-controlo (Nível 3B) 55 VIH+, 55 controlos	Sequenciação 16S rRNA (V3-V4) ELISA - sCD14, I-FABP, LBP	↓ Diversidade alfa em VIH+; ↑ Proteobacteria (<i>Streptococcus</i>), ↓ <i>Faecalibacterium</i> ; correlação positiva entre diversidade e CD4+	Estudo transversal; Falta de análise funcional; Fatores ambientais e dietéticos não controlados
26 Pastor-Ibáñez et al., 2021 (Espanha)	Ensaio clínico randomizado (Nível 1B) 29 VIH crónica	Sequenciação 16S rRNA Transcriptómica PBMCs	'Respondedores' → ↑ diversidade e AGCC; expressão ↑ genes imunes (IFI27, IFI6); vacina não alterou microbioma	Tamanho amostral reduzido Curto período pós-vacina Estudo exploratório Ausência de dados dietéticos



Referência (País)	Estudo (evidência); Amostra	Metodologia	Resultados e Discussão	Limitações
27 Ray et al., 2021 (Suécia)	Longitudinal (Nível 2B) 16 amostras VIH+ antes/depois de 1 ano TAR	Sequenciação 16S rRNA	NNRTI → ↓ α -diversidade; ↓ <i>Prevotella</i> , <i>Efavirenz</i> e <i>Zidovudina</i> com efeito antimicrobiano; TAR pode agravar disbiose	Estudo longitudinal Tamanho amostral reduzido Ausência de dados dietéticos
28 Rosel-Pech et al., 2023 (México)	Transversal (Nível 4) 31 crianças (15 CLWH, 16 HUU)	Sequenciação 16S rRNA Citometria, ELISA – inflamação/ativação imune	Microbioma similar entre grupos; o sexo influenciou mais o microbioma do que o <i>status</i> VIH; Proteobacteria correlacionou-se com ativação e exaustão de células CD4+	Estudo transversal Tamanho amostral reduzido Fatores dietéticos e sociais não controlados
29 Roux et al., 2024 (África do Sul)	Piloto longitudinal (Nível 2B) 9 VIH+ e 20 controlos	¹ H-NMR metabolómica – metabolitos Luminex e ELISA – citocinas, CRP	Após DTG: ↓ IL-6, GM-CSF, PDGF-BB, sCD40L; ↑ ácido fórmico/glicólico → disbiose; ↓ inflamação e ativação plaquetária	Estudo piloto Ausência de controlo placebo Análise exploratória Ausência de dados dietéticos
30 Runtuwene et al., 2024 (Gana)	Longitudinal (Nível 2B) 88 indivíduos (47 VIH+, 41 controlos)	Sequenciação 16S rRNA (V3-V4)	HIV+ → ↓ diversidade; recuperação parcial após 6 meses de TAR; <i>Faecalibacterium</i> ↑, <i>Achromobacter</i> ↓	Estudo longitudinal Seguimento curto; necessidade de replicação Ausência de metagenómica funcional Ausência de dados dietéticos
31 Russo et al., 2022 (Itália)	Observacional longitudinal (Nível 2B) 12 VIH+ naïve (6 IR, 6 INR)	Sequenciação 16S rRNA (V3-V4) GC-MS (AGCC fecal/soro)	Após 24s TAR: ↑ <i>Ruminococcus</i> , <i>Succinivibrio</i> ; ↑ AGCC; IRs → perfis microbianos distintos (↑ Anaerostipes)	Estudo observacional Seguimento curto Tamanho amostral reduzido Heterogeneidade entre IR/INR
32 Santinelli et al., 2022 (Itália)	Piloto longitudinal (Nível 2B) 15 (10 VIH+ e 5 controlos)	Sequenciação 16S rRNA	Após 6 meses de probióticos, HIV+ apresentaram ↑ na diversidade do microbioma,	Estudo piloto longitudinal Tamanho amostral reduzido Ausência de grupo placebo
33 Sortino et al., 2019 (Tailândia)	Longitudinal (Nível 2B) 52 MSM (37 VIH+ pré-TAR, 31 pós-TAR, 7 controlos)	Sequenciação 16S rRNA	Disbiose precoce na infeção; TAR → modificação parcial; ↑ <i>Fusobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> pós-TAR	Estudo longitudinal Grupo controlo muito pequeno Fatores comportamentais não avaliados
34 Tian et al., 2025 (China)	Transversal (Nível 4) 70 VIH+ (38 IR, 32 INR)	Sequenciação 16S rRNA LC-MS metabolómica,	IR → ↑ diversidade e biossíntese folato INR → ↑ <i>Enterococcus</i> ; indole-3-acetyl- β -1-D-glucoside → biomarcador (AUC=0.8931) com maior poder de discriminação	Estudo transversal Ausência de validação externa Análise funcional restrita

Referência (País)	Estudo (evidência) Amostra	Metodologia	Resultados e Discussão	Limitações
35 Vadaq et al., 2022 (Países Baixos e Indonésia)	Observacional transversal (Nível 4) 211 VIH+	Shotgun metagenômica MS metabolômica ELISA; citometria de fluxo	Espécies microbianas associadas a metabolitos do indol; ↑ serotonina plaquetária; indol/serotonina ↔ IL-10, TNF-α; triptofano correlaciona-se com ↓ sintomas psiquiátricos	Estudo transversal Inferência causal limitada Ausência de intervenção terapêutica
36 Vadaq et al., 2023 (Países Baixos e Indonésia)	Observacional transversal e longitudinal (Nível 2B) 205 VIH+ e 120 HCs; validação: 639 VIH+ e 99HCs	Shotgun metagenômica; metabolômica ELISA	276 proteínas alteradas (origem intestinal/linfoide) ↔ disfunção imune, disbiose, CVD; 6 proteínas como biomarcadores (ex: GDF15, PLAUR)	Estudo transversal Necessidade de validação funcional Múltiplas coortes heterogêneas Análise exploratória Ausência de dados dietéticos
37 Villoslada-Blanco et al., 2022 (Espanha)	Observacional com controlo e subgrupo longitudinal (Nível 2B) 56 (26 controlos, 15 naïve, 15 INSTIs)	Sequenciação 16s rRNA ELISA, Luminex, GC-MS	INSTIs → ↓ translocação bacteriana, inflamação, risco CV; ↑ diversidade parcial	Estudo observacional com desenho transversal predominante Subgrupo longitudinal reduzido; Seguimento 1 ano Ausência de análise metagenômica funcional Fatores de confusão potenciais não completamente controlados
38 Wang et al., 2020 (EUA)	Transversal observacional (Nível 4) 185 mulheres (128 VIH+ e 57 controlos)	Sequenciação 16S rRNA (V4) LC-MS/MS (metabólitos)	↑ <i>Ruminococcus</i> , <i>Oscillospira</i> ; ↓ <i>Bifidobacterium</i> ; ↑ glicerofosfolípidios plasmáticos; GMB funcional ↔ metabolismo lipídico	Estudo transversal observacional Análise preditiva funcional Estudo transversal Influência hormonal não analisada Ausência de dados dietéticos
39 Zaparte et al., 2024 (EUA)	Observacional transversal (Nível 4) 268 NOAH (188 homens, 80 mulheres)	Sequenciação 16S rRNA	↑ <i>Escherichia/Shigella</i> , ↓ <i>Lachnospiraceae</i> ; associação com inflamação sistêmica	Estudo transversal Causalidade não estabelecida Fragilidade autodeclarada Fatores sociodemográficos não controlados Ausência de dados dietéticos

Legenda: 16S rRNA, Sequenciação do gene ribossomal 16S; AGCC, Ácidos gordos de cadeia curta; AUC, Área sob a curva; CLWH, *Children perinatally-infected with HIV*; CVD, Doença cardiovascular; GC-MS, Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa; GMB, Microbiota gastrointestinal; HC, Controlos saudáveis (*Healthy Controls*); HUU, *HIV-unexposed and uninfected children*; INSTI, Inibidores da integrase; IP/r, Inibidores da protease potenciados com ritonavir; IR/INR, Respondedores imunológicos/Não respondedores imunológicos; LC-MS/MS, Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em tandem; MSM, Homens que têm sexo com homens; NNRTI, Inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa; NOAH, New Orleans Alcohol Use in HIV; NRTI, Inibidores nucleósidos da transcriptase reversa; PBMC, Células mononucleares do sangue periférico; UHPLC-MS/MS, Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massa em Tandem; V3-V4 / V4, Regiões do gene 16S alvo de sequenciação.

A análise dos estudos por região (Tabela 3) revelou padrões distintos na diversidade microbiana intestinal de pessoas que vivem com VIH.

Tabela 3 – Diversidade microbiana por região.

Região	Nº Artigos	Diversidade Microbiana
África	7	↓ alfa-diversidade; ↑ <i>Akkermansia</i> , <i>Faecalibacterium</i> ; TAR com IP/r agrava disbiose; ↑ <i>Prevotella</i> em áreas rurais; ↑ <i>Proteobacteria</i> ; ↑ ativação e exaustão de células T; recuperação parcial após TAR
América Latina	5	↓ diversidade alfa em PVVIH; INSTI+MetS com maior disbiose que PI+MetS; ↑ <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Escherichia/Shigella</i> ; ↑ butirato fecal Microbiota variou com via de infeção; sexo influenciou mais que VIH
América do Norte	5	Diversidade variável Antes da infeção: ↑ <i>Prevotella stercorea</i> Após: ↑ <i>Prevotellaceae</i> , ↓ <i>Akkermansia</i> ; ↑ <i>Ruminococcus</i> , <i>Oscillospira</i> ; ↓ <i>Bifidobacterium</i> ; biofilmes patogénicos; ↑ <i>Escherichia/Shigella</i> Microbioma associado a inflamação e metabolismo lipídico
Europa	14	Efeitos variados na diversidade Persistência de <i>Bacteroides/Prevotella</i> ; ↓ <i>Faecalibacterium</i> , ↑ <i>Prevotella</i> ; ↑ diversidade com probióticos e INSTIs Disbiose associada a perfis inflamatórios, cardiovasculares e neuropsiquiátricos; estudos com uso de metagenómica e metabolómica
Ásia	8	↓ diversidade geral em PVVIH, ↑ em IRs ↑ <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i> ; ↓ <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcaceae</i> Disbiose associada a inflamação; biomarcadores microbianos promissores; TAR e tipo de tratamento afetam composição

No continente africano, observou-se uma redução persistente da diversidade alfa, mesmo após o início da TAR. Os estudos realizados nesta região apontaram para um enriquecimento de géneros como *Prevotella* e *Proteobacteria*, frequentemente associados à ativação imunitária crónica. Para além disso, a variabilidade ambiental, nomeadamente a diferença entre zonas rurais e urbanas, parece desempenhar um papel importante na modulação do perfil microbiano. Na América Latina, a disbiose apresentou-se de forma particularmente acentuada entre indivíduos sob TAR, com destaque para os regimes baseados em INSTIs associados à síndrome metabólica. Nestes casos, a diversidade microbiana revelou-se mais reduzida em comparação com os controlos, e a composição da microbiota caracterizou-se pela coexistência de bactérias com potencial inflamatório e produtoras de AGCC, sugerindo uma resposta



adaptativa disfuncional do ecossistema intestinal. A América do Norte apresentou resultados mais heterogéneos. Alguns estudos reportaram diminuição da diversidade após a infeção pelo VIH, enquanto outros identificaram associações funcionais positivas, como o aumento de *Roseburia* correlacionado com menor risco cardiovascular. A utilização de abordagens multi-ómicas, incluindo análises metabolómicas e lipidómicas, permitiu explorar potenciais interações entre o microbioma intestinal e marcadores inflamatórios e metabólicos, evidenciando a complexidade destas relações. Na Europa, onde se concentrou o maior número de estudos incluídos na revisão, os resultados foram igualmente variados, refletindo a aplicação de metodologias mais sofisticadas, como a metagenómica *shotgun* e análises funcionais aprofundadas. Algumas investigações apontaram para um aumento parcial da diversidade em indivíduos que utilizavam probióticos ou que se encontravam sob regimes modernos de TAR, especialmente com INSTIs. Outros estudos relacionaram a disbiose com condições como doenças cardiovasculares, neuroinflamação e ativação imunitária persistente. Por fim, na Ásia, a maioria dos trabalhos indicou uma diminuição global da diversidade microbiana em pessoas a viver com VIH, sobretudo entre aqueles com contagem de CD4+ reduzida ou tratados com NRTIs. Apesar disso, observou-se uma recuperação parcial do perfil microbiano em IR, bem como a identificação de potenciais biomarcadores microbianos com valor diagnóstico e prognóstico, como *Enterococcus* e derivados do indole. Para além disso, os estudos asiáticos abordaram de forma significativa a ligação entre o microbioma intestinal e a resposta inflamatória sistémica associada à infeção por VIH.

A análise dos estudos por populações (adultos e crianças) revela diferenças importantes nos padrões de alteração do microbioma intestinal. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão diz respeito a adultos com VIH (36 estudos), nos quais se documentaram alterações significativas na microbiota intestinal. De modo geral, foi observada uma redução da diversidade alfa, particularmente acentuada em indivíduos com carga viral elevada, contagem de CD4+ reduzida ou sob determinados esquemas terapêuticos de TAR, como os NRTIs e NNRTIs. Verificou-se ainda um aumento da abundância relativa de géneros bacterianos com potencial inflamatório, como *Prevotella*, *Fusobacterium* e *Proteobacteria*. Alguns estudos destacaram a possibilidade de recuperação parcial da diversidade microbiana com o uso prolongado de TAR ou através de intervenções específicas, como o uso de probióticos e a introdução de regimes baseados em INSTI. Para além disso, foram relatadas associações relevantes entre a composição da microbiota e parâmetros funcionais, como inflamação sistémica, risco cardiovascular, alterações no metabolismo lipídico e manifestações neuropsiquiátricas. Por contraste, apenas três estudos incluíram população pediátrica — dois com crianças e um com lactentes no período pós-parto —

revelando também alterações na diversidade microbiana, mas com padrões em parte distintos. No estudo conduzido nos Camarões com crianças infetadas pelo VIH, verificou-se uma acentuada redução da diversidade alfa, bem como o aumento de géneros como *Akkermansia* e *Faecalibacterium*. O tipo de TAR foi identificado como um fator importante na modelação do padrão de disbiose. Num segundo estudo, realizado no México, a comparação entre crianças com e sem VIH revelou uma composição microbiana globalmente semelhante, com maior influência atribuída ao sexo do que ao estado serológico, embora se tenha identificado uma associação entre *Proteobacteria* e a ativação imunitária. Por fim, o terceiro estudo — focado em mulheres no pós-parto, mas incluído aqui pela relevância do microbioma verticalmente herdado — observou um aumento de géneros com potencial inflamatório, como *Slackia* e *Collinsella*, acompanhado por elevações em biomarcadores inflamatórios tanto fecais como plasmáticos nas mães seropositivas.

4. Discussão

A presente revisão sistemática analisou 39 estudos publicados entre 2020 e 2024, com o objectivo de sintetizar o conhecimento atual sobre a interação entre a imunossupressão, a TAR e o microbioma intestinal em PVVIH. A análise dos dados revelou padrões consistentes de alteração microbiana em indivíduos com VIH, sugerindo que tanto o estado imunológico como a TAR desempenham papéis determinantes na composição e funcionalidade do microbioma intestinal. Os resultados obtidos indicam que a imunossupressão, particularmente em indivíduos com contagens de CD4+ reduzidas, está associada a disbiose intestinal marcada, com implicações potenciais para a inflamação crónica, a integridade da mucosa intestinal e a resposta clínica à TAR. Paralelamente, os diferentes esquemas terapêuticos parecem exercer efeitos diferenciados sobre a microbiota, contribuindo de forma variável para a recuperação ou manutenção da disbiose. Por fim, foram identificadas múltiplas correlações entre o microbioma e implicações clínicas como a contagem de CD4+, os marcadores inflamatórios e o metabolismo imunológico. Dado o carácter emergente e multidisciplinar deste campo, torna-se fundamental discutir em detalhe os principais eixos temáticos identificados nesta revisão, à luz da evidência disponível.

Importa destacar que três estudos foram explicitamente multicêntricos e transcontinentais, envolvendo colaborações entre instituições de diferentes continentes, como EUA-Europa (167) e Países Baixos-Indonésia. (168, 169) Estes estudos são particularmente relevantes pois aumentam a validade externa dos resultados, permitem avaliar a influência de fatores genéticos, ambientais e culturais diversos sobre a microbiota e a resposta ao VIH, e contribuem para a elaboração de diretrizes terapêuticas mais universais e inclusivas.

4.1. Imunossupressão e disbiose intestinal

A associação entre imunossupressão e disbiose intestinal em PVVIH tem sido amplamente documentada, com evidência consistente de perda de diversidade microbiana e aumento de microrganismos pró-inflamatórios. Estudos conduzidos na China por Lu et al. (2021) e Tian et al. (2025) mostraram que indivíduos com contagens de CD4+ inferiores a 200 células/ μ L apresentavam uma redução significativa da diversidade alfa, acompanhada por depleção de géneros benéficos como *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium* e *Roseburia*, produtores de butirato, um ácido gordo de cadeia curta essencial à integridade da barreira intestinal. (170, 171) Em simultâneo, observou-se um aumento de géneros como *Escherichia/Shigella*, fortemente associados a inflamação da mucosa intestinal e

translocação bacteriana. Estes resultados foram replicados por Parbie et al. (2021) no Gana e por Jabłonowska et al. (2021) na Polónia, indicando que esta relação não se limita a uma região geográfica ou grupo populacional específico, o que reforça a validade externa dos resultados. (172, 173) Em contextos de países africanos, particularmente onde a adesão à TAR é limitada ou irregular, a disbiose manifesta-se de forma mais precoce e pronunciada, sugerindo a influência combinada de factores ambientais, imunológicos e terapêuticos. (172, 174–176)

Entre os estudos com desenho metodológico mais robusto, destaca-se o de Runtuwene et al. (2024), um estudo de coorte realizado na Indonésia com 109 adultos. (177) Este estudo comparou imunorrespondedores (IRs) e não imunorrespondedores (INRs) após seis meses de TAR, e mostrou que os INRs apresentavam maior abundância de géneros pró-inflamatórios como *Enterococcus* e *Achromobacter*, enquanto os IRs revelavam um restabelecimento parcial da microbiota, com aumento de Parabacteroides. Estes dados sugerem que é a resposta imunitária ao tratamento, mais do que o tratamento em si, que condiciona a recuperação microbiana. A presença de biomarcadores como sCD14, IFABP e LBP nos INRs confirma a existência de permeabilidade intestinal aumentada e activação imune sistémica associadas a uma microbiota disfuncional. Em populações pediátricas, resultados semelhantes foram observados por Munjoma et al. (2023) no Zimbabué, que relataram níveis elevados de calprotectina fecal e diversidade reduzida em crianças com VIH, apontando para um impacto precoce da imunossupressão no eixo imuno-intestinal. (178) Para além da associação estatística, alguns estudos incluídos nesta revisão realizaram análises funcionais que reforçam a natureza bidireccional da relação entre disbiose e imunossupressão. Vadaq et al. (2022), num estudo multi-ómico com 98 adultos em França, mostraram que metabolitos microbianos derivados do triptofano, como o indol e a serotonina bacteriana, estavam associados a níveis aumentados de IL-6 e TNF- α , bem como a alterações neuropsiquiátricas. (168) Estes metabolitos atuam em receptores imunitários como o AhR (*Aryl hydrocarbon Receptor*), promovendo inflamação persistente mesmo em indivíduos sob TAR eficaz. Complementarmente, Bai et al. (2021) identificaram uma microbiota enriquecida em genes de virulência e resistência a antibióticos em indivíduos com nadir de CD4+ baixo, sugerindo que não é apenas a diversidade que está comprometida, mas também a qualidade funcional da microbiota. (179)

Embora existam alguns estudos que sugerem recuperação parcial da microbiota independentemente do nível de imunidade, geralmente estes apresentam amostras pequenas ou delineamento transversal, o que limita a robustez dos seus achados. As contradições aparentes parecem residir mais nas limitações metodológicas do que em divergências reais, sendo os estudos longitudinais e multi-ómicos os que



oferecem maior poder explicativo. A natureza bidireccional da relação entre imunossupressão e disbiose tem implicações clínicas importantes: a disbiose poderá constituir um marcador adicional de risco clínico e, potencialmente, um alvo terapêutico. A modulação do microbioma por via de probióticos, prebióticos, dieta personalizada ou transplante de microbiota fecal representa uma via promissora, embora ainda careça de validação robusta através de ensaios clínicos bem desenhados. (180) A ausência de dados dietéticos em vários estudos incluídos na presente revisão representa uma limitação significativa na interpretação dos resultados sobre o microbioma intestinal em indivíduos com VIH. (181) A dieta é um dos principais moduladores da composição e diversidade microbiana do intestino, afetando diretamente a abundância de géneros bacterianos com potencial efeito inflamatório ou protetor. Do ponto de vista de investigação, há uma necessidade clara de estudos funcionais integrados com abordagem multi-ómica e desenho longitudinal, que permitam esclarecer a cronologia e a causalidade entre imunossupressão, disbiose e inflamação. Abordagens deste tipo já mostraram sucesso, como demonstrado por Mikaeloff et al. (2023), ao integrarem dados de microbioma, lipidoma e metaboloma para revelar perfis de risco metabólico em indivíduos sob TAR, (182) ou por Jude et al. (2023), que relacionaram a disbiose com alterações epiteliais e resposta imune nas vias respiratórias de indivíduos VIH+ . (183) A técnica de sequenciação do gene 16S rRNA, amplamente utilizada, permite caracterizar a composição bacteriana até ao nível de género, mas não oferece resolução suficiente para distinguir estirpes nem fornece dados sobre a função microbiana. Em contraste, a metagenómica *shotgun* permite a análise de todo o conteúdo genético presente numa amostra, incluindo genes de resistência, virulência e metabolismo, conferindo uma visão mais abrangente e funcional do microbioma. (184) Quando combinada com transcriptómica (expressão de genes ativos), metabolómica (produtos metabólicos microbianos) e imunofenotipagem do hospedeiro, esta abordagem multi-ómica revela interações dinâmicas entre a microbiota e o sistema imunitário. (185) Para além disso, a harmonização metodológica entre estudos (por exemplo, zonas-alvo do 16S, pipelines bioinformáticos) e a inclusão de variáveis ambientais, dietéticas e socioeconómicas são essenciais para aumentar a comparabilidade e validade externa dos resultados, permitindo desenhar intervenções terapêuticas personalizadas baseadas no microbioma.

Hishiya et al. (2024) demonstrou que indivíduos com células CD4+ superior a 350 células/ μ L apresentavam maior diversidade e maior abundância de géneros benéficos como *Roseburia* e *Clostridium methylpentosum*, bem como produção superior de SCFA, incluindo butirato, acetato e propionato, com efeitos tróficos e anti-inflamatórios. (186) Já perfis fermentativos desfavoráveis, com maior produção de ácido succínico, foram associados a contagens inferiores de CD4+, sugerindo um desequilíbrio funcional com impacto na inflamação intestinal. A persistência da disbiose mesmo após



TAR eficaz foi evidenciada por Ishizaka et al. (2021), que reportaram a depleção de Clostridia e o aumento de bactérias aerotolerantes (como *Negativicutes*), associando estas alterações a níveis elevados de citocinas inflamatórias, mesmo na ausência de viremia detetável. (187) Os autores propõem que este desequilíbrio microbiano possa perpetuar a ativação imune sistémica e contribuir para a inflamação crónica observada nesta população.

Boukadida et al. (2024) reforçam esta evidência ao demonstrarem que o avanço da infeção por VIH está associado a uma disbiose marcada e à expansão de *Anelloviridae*, uma família viral não patogénica associada à imunossupressão. (188) Após o início da TAR, observou-se uma redução progressiva destes vírus e uma recuperação parcial da diversidade microbiana, sugerindo que o viroma intestinal também reflete o estado imunitário e pode influenciar a resposta terapêutica.

De forma complementar, Lyu et al. (2021) demonstraram existir maior abundância de bactérias produtoras de lactato em IRs, especialmente ácido-lácticas (LAB), em comparação com INRs. (189). Na mesma linha, o estudo de Abange et al. (2021), realizado em crianças VIH+ nos Camarões, demonstrou que a infeção está associada a uma menor alfa diversidade e a alterações na composição microbiana, independentemente da carga viral e da contagem de CD4+. (190) Embora os efeitos dos regimes de TAR também sejam discutidos noutra secção, os dados reforçam que o défice imunológico está correlacionado com a perda de diversidade e a disbiose em idades precoces.

Zaparte et al. (2024) introduzem uma perspetiva adicional ao associarem alterações microbianas ao estado de fragilidade em adultos com VIH. (191) Géneros como *Escherichia/Shigella* e *Clostridium sensu stricto* estavam positivamente associados a maiores índices de fragilidade, enquanto *Sutterella* e membros da família *Lachnospiraceae* mostraram-se protetores. Estas alterações estavam fortemente associadas a biomarcadores inflamatórios, sugerindo que a disbiose pode influenciar a vulnerabilidade fisiológica em indivíduos envelhecidos. Por fim, Rosel-Pech et al. (2023), ao estudar crianças a viver com VIH (CLWH), relataram que a diversidade microbiana entre CLWH e controlos HIV-negativos (HUU) era semelhante, refletindo um possível efeito restaurador da TAR a longo prazo. (192) No entanto, a presença de *Proteobacteria* correlacionou-se com marcadores de ativação e exaustão imune, sugerindo que, mesmo na infância, a infeção e o tratamento podem deixar uma “impressão” imunológica no microbioma.

4.2. A influência dos esquemas de TAR na composição e função do microbioma intestinal

A TAR, embora altamente eficaz no controlo da replicação do VIH e na recuperação imunitária parcial de PVVIH, apresenta efeitos diversos — e por vezes contraditórios — sobre a composição e função do microbioma intestinal. (193) A presente análise evidencia que o tipo de esquema terapêutico, a duração



do tratamento e o estado imunitário prévio do indivíduo influenciam significativamente o grau de disbiose, bem como o perfil funcional do microbioma.

Estudos longitudinais revelaram que a TAR pode induzir melhorias parciais na diversidade microbiana, contudo essas alterações são frequentemente incompletas e variáveis entre indivíduos. (166, 178) No estudo de Russo et al., verificou-se um aumento na abundância de *Ruminococcus* e *Succinivibrio*, e na produção de AGCC, sem, no entanto, obter uma restauração completa da diversidade global. (178) De modo semelhante, Runtuwene et al. relataram uma recuperação parcial de *Faecalibacterium* ao fim de seis meses de TAR, embora géneros pró-inflamatórios como *Achromobacter* permaneciam em níveis elevados. (166) Ancona et al. (2021) confirmaram esta recuperação incompleta, mesmo após dois anos de TAR. (179)

Importa realçar que a TAR não é homogénea e os diferentes esquemas antirretrovirais têm efeitos distintos sobre o microbioma. Baltazar-Díaz et al. (2023) compararam indivíduos tratados com INSTI e com PI/r, concluindo que os primeiros apresentavam menor alfa diversidade e uma microbiota mais disbiótica, com predomínio de *Prevotella*, *Fusobacterium* e *Succinivibrio*, enquanto os segundos mantinham maior abundância de géneros comensais como *Roseburia* e *Coprococcus*. (180) De forma consistente, Fu et al. (2024) identificaram que indivíduos sob NNRTIs, especialmente efavirenz, apresentavam redução de *Faecalibacterium* e aumento de *Fusobacterium*, sugerindo um potencial contributo direto de certos fármacos para a perpetuação de disbiose. (181) Imahashi et al. (2021) reforçaram esta observação ao demonstrarem que os esquemas com NRTIs estavam associados a maior redução da diversidade microbiana e aumento de *Megasphaera* e *Succinivibrio*. (182) Estes dados convergem na indicação de que determinados esquemas terapêuticos, particularmente os baseados em INSTI e NRTI, podem estar associados a efeitos mais disbióticos — ainda que tais efeitos não se revelem universais nem invariáveis.

Além da composição bacteriana, a função metabólica do microbioma também é influenciada pela TAR. Sortino et al. (2019), observaram que, mesmo após o início precoce da TAR durante a fase aguda da infeção, ocorreram apenas modificações parciais da disbiose. Em particular, verificou-se uma persistência ou aumento relativo de bactérias como *Fusobacteria* e *Proteobacteria* após o início da TAR, sugerindo que a terapêutica, ainda que iniciada precocemente, não é suficiente para reverter plenamente as alterações microbianas associadas à infeção pelo VIH. (183) Baltazar-Díaz et al. (2024) reportaram um aumento nos níveis de butirato em indivíduos sob terapêutica com INSTI, sugerindo a possível coexistência de efeitos imunomoduladores contrastantes — pró- e anti-inflamatórios — dependentes do equilíbrio funcional entre as populações microbianas. (184) Paralelamente, evidências de outros estudos

indicam que o início precoce da TAR não é suficiente para prevenir integralmente a disbiose funcional do microbioma. (180)

A duração da TAR também se revelou um fator determinante na modelação do microbioma. Flygel et al. (2020), num estudo com crianças VIH positivo perinatal, demonstraram que mais de dez anos de TAR estavam associados a uma diversidade microbiana semelhante à observada em crianças VIH negativo, sugerindo uma possível adaptação ou recuperação gradual do ecossistema intestinal, particularmente quando o início da TAR ocorre precocemente e há uma resposta imunológica sustentada. (185) Contudo, este efeito não foi uniforme em todas as crianças, reforçando a importância de fatores adicionais como a adesão, o ambiente e o estado nutricional.

Abange et al. (2021), ao compararem crianças VIH positivo sob diferentes regimes terapêuticos, observaram que aqueles tratados com esquemas baseados em inibidores de protease reforçados (IP/r) apresentavam maior disbiose intestinal do que os que estavam sob INNTRs. (175) A redução de *Prevotella* e *Clostridia*, com aumento de *Akkermansia* e *Faecalibacterium*, foi mais pronunciada nos regimes com IP/r, sugerindo um impacto mais agressivo sobre a composição microbiana. Narayanan et al. (2024) observaram variações específicas da microbiota intestinal e oral em adultos sob diferentes classes de TAR, destacando que as alterações microbianas se estendem além do intestino e são moduladas pela classe terapêutica, com repercussões metabólicas indiretas associadas ao índice de massa corporal. (186)

Ray et al. (2021) e Belda et al. (2024) evidenciaram que a TAR, especialmente sob INNTRs, reduz significativamente a diversidade alfa e favorece géneros associados à disbiose e resistência à insulina, contribuindo para comorbilidades metabólicas (187, 188). A abordagem multi-ómica do estudo de Mikaeloff et al. (2023) identificou subgrupos de risco em PVVIH sob TAR com disbiose persistente e perfis inflamatórios alterados, sugerindo que o microbioma pode antecipar alterações clínicas não identificadas por marcadores imunológicos tradicionais. (189) Roux et al. (2024) mostraram que a transição de TAR baseada em efavirenz para dolutegravir esteve associada a melhorias nos marcadores inflamatórios e de ativação plaquetária, apesar da persistência de alterações metabólicas e sinais indiretos de translocação bacteriana, o que sugere que a escolha da classe terapêutica pode mitigar alguns dos efeitos deletérios da TAR sobre o ambiente intestinal. (190)

Apesar dos dados disponíveis revelarem padrões relativamente consistentes que apontam para possíveis efeitos adversos da TAR sobre a composição e a função do microbioma intestinal — especialmente em determinados esquemas terapêuticos — importa salientar a ausência de consenso quanto à causalidade direta desses efeitos. A relação entre fármacos antirretrovirais e disbiose

permanece pouco esclarecida, em grande parte devido à escassez de ensaios clínicos controlados com ramos comparativos que permitam estabelecer inferências robustas. Ainda assim, os resultados sugerem que, apesar dos benefícios imunológicos e virológicos reconhecidos da TAR, esta pode induzir alterações deletérias na eubiose intestinal. Esta evidência sublinha a importância de uma abordagem terapêutica personalizada, que vá para além da eficácia virológica e considere também o impacto metabólico e imunológico da TAR sobre a microbiota.

4.3. Implicações clínicas das alterações microbianas

As alterações no microbioma intestinal observadas em PVVIH não se limitam a modificações locais ou taxonómicas. A evidência atual indica que a disbiose intestinal nestes indivíduos assume um papel ativo na perpetuação de fenómenos inflamatórios, na disfunção metabólica e no risco aumentado de comorbilidades a longo prazo, mesmo sob TAR eficaz e com carga viral indetetável. Um dos resultados mais consistentes ao longo dos estudos é a persistência de inflamação sistémica de baixo grau, associada a perfis microbianos alterados e menor abundância de grupos bacterianos comensais protetores. De forma geral, a disbiose em PVVIH caracteriza-se por uma redução na produção de metabolitos com ação anti-inflamatória, como AGCC — nomeadamente butirato e ácido propiónico — e por um aumento de vias metabólicas pró-inflamatórias, incluindo a degradação do triptofano por via das quinureninas. Estas alterações têm implicações significativas na homeostase imunitária, na integridade epitelial intestinal, e no risco de eventos cardiovasculares e neurocognitivos. Por exemplo, estudos como os de Lu et al. (2021) e Runtuwene et al. (2024) demonstraram que indivíduos com resposta imune subótima apresentam níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias e biomarcadores de translocação microbiana, como o sCD14, associados à redução de géneros bacterianos benéficos, como os Ruminococcaceae. (170, 177) Esta relação entre disbiose e inflamação residual parece manter-se mesmo em esquemas modernos de TAR, como evidenciado por Villoslada-Blanco et al. (2022), que identificaram apenas uma regressão parcial da translocação bacteriana em indivíduos tratados com INI. Para além do impacto imune, a disbiose afeta profundamente o metabolismo sistémico. (194) Russo et al. (2022) mostraram que indivíduos com melhor recuperação imune exibem perfis de AGCC mais favoráveis, enquanto os chamados *immune non-responders* apresentam uma microbiota menos funcional, com menor capacidade de síntese de butirato e outros compostos reguladores. (195)

Em termos estruturais, dados recentes apontam para o comprometimento da integridade da barreira intestinal em PVVIH. Estudos como os de Santinelli et al. (2022) identificaram disfunção mitocondrial e alterações nas proteínas de junção epitelial em biópsias intestinais, favorecendo a translocação

antigénica e a ativação imune persistente. (196) Por sua vez, perfis microbianos associados à presença de espécies patogénicas aerotolerantes, como *Escherichia*, *Shigella* e *Clostridium sensu stricto*, têm sido relacionados com fragilidade física e envelhecimento precoce, como demonstrado por Zaparte et al. (2024). (191) Do ponto de vista metabólico sistémico, a presença de disbiose foi também correlacionada com perfis adversos de insulino-resistência e dislipidemia. Belda et al. (2024) e Mikaeloff et al. (2023) identificaram assinaturas microbianas específicas (com depleção de *Faecalibacterium* e aumento de *Prevotella* e *Succinivibrio*) associadas a perfis inflamatórios e metabólicos desfavoráveis, independentemente de fatores comportamentais como a orientação sexual. (182, 197) Estes resultados sugerem que a composição microbiana pode contribuir diretamente para fenótipos cardiometabólicos de risco em PVVIH, com valor prognóstico adicional face aos parâmetros imunológicos clássicos. A relevância clínica destas observações é reforçada por estudos que demonstram uma ligação funcional entre o microbioma e vias ateroscleróticas. Luo et al. (2024) mostraram que o metabolismo do triptofano, influenciado pela composição bacteriana, está diretamente relacionado com a formação de placas carotídeas. (198) Complementarmente, Wang et al. (2020) relataram alterações no metaboloma lipídico plasmático em PVVIH, em correlação com microbiotas funcionalmente orientadas para a disfunção hepática e metabólica. (199)

A desregulação da barreira intestinal e a colonização por espécies bacterianas com maior capacidade de formação de biofilmes – como *Fusobacterium* e *Megasphaera* – têm sido igualmente associadas a maior propensão para infeções secundárias e fenómenos autoimunes, como referido por Meng et al. (2023). (200) Por outro lado, géneros comensais como *Ruminococcus* e *Clostridium* demonstram propriedades protetoras que tendem a estar ausentes em contextos de imunossupressão prolongada. Por fim, o valor preditivo das assinaturas microbianas-metabolómicas tem vindo a emergir como ferramenta potencial para a personalização terapêutica. Tian et al. (2025) identificaram o metabolito indole-3-acetil- β -D-glucosídeo como um marcador robusto da resposta imunológica, com elevada capacidade discriminativa (AUC = 0,89), reforçando a utilidade clínica da integração entre microbioma e perfis metabólicos na estratificação de risco. (171)

Observa-se, assim, que a disbiose intestinal em PVVIH manifesta-se como um fenómeno multifacetado, com impacto imunitário, metabólico, vascular e neurocognitivo. A sua identificação e caracterização representam uma oportunidade para intervenções direcionadas que vão para além da supressão viral, com vista à melhoria global do prognóstico destas pessoas. A consideração do microbioma como marcador funcional e potencial alvo terapêutico deve, por isso, ocupar um lugar central na agenda de investigação translacional e na medicina personalizada no contexto da infeção por VIH.

Acresce reconhecer algumas limitações metodológicas que condicionaram a presente revisão e que deverão ser consideradas cuidadosamente em investigações futuras. A heterogeneidade substancial entre os estudos incluídos — quer ao nível das técnicas de caracterização do microbioma (por exemplo, 16S vs. metagenómica *shotgun*), quer dos biomarcadores imunológicos utilizados, quer ainda das características sociodemográficas e clínicas das populações estudadas — impossibilitou a realização de uma metanálise quantitativa e limitou a comparabilidade direta dos resultados. A ausência de uniformização nos protocolos de recolha, processamento e análise de dados, bem como a falta de controlo para variáveis de confundimento relevantes (tais como dieta, uso de antibióticos, *status* tabágico ou coinfeções), compromete a robustez das inferências. Para além disso, a revisão baseou-se predominantemente em estudos observacionais de desenho transversal, com tamanhos amostrais muitas vezes reduzidos, o que dificulta o estabelecimento de relações causais entre alterações do microbioma e parâmetros de progressão da infeção por VIH. A diversidade amostral relativamente às idades é uma fator particularmente relevante a ter em consideração, pois o microbioma intestinal é fortemente influenciado pela idade, estando em desenvolvimento nas crianças e relativamente estabilizado nos adultos, o que pode afetar a composição microbiana, a resposta imune e a interação com a TAR. Para além disso, os estudos incluíram indivíduos não tratados (naïve), pessoas sob diferentes esquemas terapêuticos antirretrovirais (como INSTI, PI/r, NNRTI), bem como subgrupos específicos — mulheres lactantes, homens que têm sexo com homens, pessoas com síndrome metabólica e adultos em situação de fragilidade. Esta diversidade reforça a complexidade das interações entre o VIH, a TAR e o microbioma intestinal, e destaca a necessidade de abordagens diferenciadas por faixa etária e perfil clínico.

Se a seleção de artigos tivesse incluído critérios mais estritos quanto à qualidade metodológica e inclusão de dados funcionais, poder-se-ia ter obtido um corpo de evidência mais homogéneo e robusto. No plano translacional, embora existam sinais encorajadores de que a modulação do microbioma intestinal — via dieta, probióticos, prebióticos ou transplante fecal — possa ter impacto clínico real, o estado atual da evidência continua predominantemente exploratório. Esta intervenção mantém-se, para já, mais como uma hipótese promissora do que uma prática clinicamente validada. No futuro seria importante realizar um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e longitudinal, comparando o impacto de diferentes esquemas de TAR (como INSTI vs. NNRTI) na dinâmica do microbioma, incorporando intervenção dietética ou com probióticos, e recorrendo a abordagens multi-ómicas integradas (metagenómica, metabolómica, transcriptómica). A inclusão de dados sobre fatores ambientais e comportamentais seria

essencial para garantir a validade externa dos resultados e a identificação de subgrupos com maior benefício terapêutico.

Por fim, a maioria dos estudos incluídos foi classificada com grau de evidência metodológica de nível 4, correspondente a estudos observacionais não controlados (como os transversais). Esta classificação limita a robustez das conclusões possíveis, pois não permite estabelecer relações de causalidade, apenas associações, estando mais sujeita a enviesamentos e limitações na generalização dos resultados. A reprodutibilidade também é reduzida, especialmente em estudos com amostras pequenas ou metodologias heterogêneas. No entanto, estes estudos mantêm relevância científica, sobretudo em áreas emergentes como a investigação do microbioma intestinal no contexto da infeção por VIH, onde ainda se verifica uma escassez de ensaios clínicos, úteis para gerar hipóteses e identificar padrões preliminares que poderão ser aprofundados em investigações futuras com maior nível de evidência.

4.4. Propostas de Melhoria

A análise dos estudos incluídos nesta revisão permitiu identificar um conjunto de implicações práticas e linhas orientadoras para a investigação futura no contexto da relação entre microbioma intestinal, inflamação e resposta imunitária em PVVIH. Um dos principais desafios identificados prende-se com a existência de uma proporção significativa de indivíduos sob TAR eficaz que, apesar do controlo virológico sustentado, não atinge uma reconstituição imunitária adequada. Este subgrupo, geralmente designado por INR, permanece com contagens de linfócitos T CD4+ persistentemente reduzidas, o que os torna particularmente vulneráveis a eventos clínicos associados a imunossupressão residual e inflamação crónica. Neste contexto, é pertinente considerar a persistência da disbiose intestinal como um potencial fator contributivo para a resposta imunitária incompleta. A literatura sugere que alterações na composição e função do microbioma, associadas à translocação microbiana e à ativação imune crónica, poderão interferir com a recuperação imunológica mesmo na presença de carga viral indetetável. Assim, as propostas de melhoria deverão consistir na integração de:

- marcadores inflamatórios e metabólicos no seguimento clínico de PVVIH com resposta imune subótima. Biomarcadores como o sCD14, a IL-6 ou a LBP poderão fornecer informação adicional sobre o estado inflamatório e o grau de permeabilidade intestinal, permitindo uma estratificação de risco mais precisa e a implementação de intervenções direcionadas. Além disso, a monitorização da composição do microbioma intestinal poderá revelar padrões associados a inflamação persistente, justificando abordagens terapêuticas complementares.

- intervenções adjuvantes no plano de cuidados destes doentes, tais como a introdução de regimes alimentares com propriedades anti-inflamatórias, a suplementação com probióticos ou simbióticos, bem como a correção de carências nutricionais que possam contribuir para a disbiose e a ativação imune crónica. Embora estas abordagens ainda careçam de validação robusta em ensaios clínicos, o seu potencial terapêutico justifica uma atenção acrescida na prática clínica e na investigação.
- abordagens que conjuguem avaliação nutricional rigorosa (diários alimentares, questionários de frequência alimentar validados e outras ferramentas de avaliação nutricional permitirá contextualizar os dados microbianos e imunológicos, conferindo-lhes maior validade interpretativa), metagenómica de nova geração e imunofenotipagem detalhada. Para além disso, será relevante avaliar o impacto de intervenções nutricionais específicas – como a dieta mediterrânica ou dietas ricas em fibras prebióticas – na modulação da disbiose intestinal e na recuperação imunitária, através de estudos longitudinais bem desenhados. A par destas propostas, sublinha-se a importância de desenvolver ensaios clínicos controlados e randomizados que testem intervenções dirigidas à modulação do microbioma como coadjuvantes da TAR. Embora existam evidências observacionais que associam disbiose intestinal a inflamação crónica e resposta imune deficiente, são ainda escassos os estudos experimentais que permitam estabelecer uma relação causal entre a modulação microbiana e os desfechos clínicos em PVVIH. Ensaio que avaliem a eficácia de probióticos, simbióticos, transplante de microbiota fecal ou planos alimentares personalizados poderão abrir novas perspetivas na abordagem terapêutica de doentes com resposta imune incompleta ou inflamação residual, contribuindo para uma prática mais personalizada e eficaz.

5. Conclusão

A presente revisão sistemática permitiu consolidar e aprofundar o conhecimento sobre a complexa e bidirecional interação entre imunossupressão, TAR e microbioma intestinal em PVVIH. A revisão revelou um padrão globalmente consistente de disbiose intestinal associada à infeção por VIH, caracterizado pela perda significativa da diversidade microbiana, expansão de géneros bacterianos pró-inflamatórios e alterações funcionais relevantes, incluindo perturbações na produção de metabolitos imunoativos e comprometimento da integridade da barreira intestinal. Estes efeitos foram observados mesmo em indivíduos com supressão virológica sustentada, destacando o papel autónomo da disbiose na manutenção da inflamação crónica e na ativação imune residual.

A imunossupressão, sobretudo em indivíduos com contagens persistentemente baixas de células CD4+, revelou-se fortemente associada a alterações profundas da composição e função do ecossistema intestinal. Estudos longitudinais com abordagem multi-ómica demonstraram que o microbioma não é só um alvo colateral da infeção, mas um mediador ativo na perpetuação da inflamação, na disfunção da barreira mucosa e, possivelmente, na resposta imunitária à TAR. Esta alteração estende-se a diferentes faixas etárias, incluindo crianças, e a distintos contextos geográficos, o que reforça a robustez externa dos resultados. Paralelamente, os efeitos da TAR sobre o microbioma revelam-se heterogéneos e multifatoriais, variando consoante o tipo de fármaco, a duração do tratamento, a fase de início e a resposta imunológica individual. Enquanto alguns esquemas promovem uma recuperação parcial da microbiota, outros associam-se a maior disbiose e inflamação sistémica, o que realça a necessidade de considerar o impacto microbiano na escolha e monitorização terapêutica. Esta evidência apoia a urgência no desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas, que integrem não só critérios virológicos e imunológicos, mas também a saúde do microbioma intestinal.

As implicações clínicas das alterações microbianas são transversais e não se limitam ao domínio gastrointestinal. Neste sentido, a composição e funcionalidade do microbioma emergem como potenciais biomarcadores prognósticos e, possivelmente, como alvos terapêuticos complementares à TAR. Estudos experimentais com probióticos e intervenções nutricionais apontam para efeitos benéficos preliminares, mas a ausência de ensaios clínicos controlados e de larga escala limita, para já, a sua aplicabilidade clínica.

Apesar das limitações metodológicas identificadas — nomeadamente a preponderância de estudos observacionais, a heterogeneidade dos métodos de sequenciação e programas de análise dos dados e a insuficiente integração de variáveis ambientais e sociais — as evidências convergem para a existência de um eixo VIH–imunossupressão–microbioma–inflamação que influencia diretamente o prognóstico das

PVVIH. A integração de critérios virológicos, imunológicos e microbianos em algoritmos de decisão clínica representa o passo lógico seguinte rumo a uma medicina de precisão que privilegie não só a supressão viral, mas também a homeostase imunometabólica e a qualidade de vida a longo prazo.

Referências Bibliográficas

1. Kanki PJ. Human Immunodeficiency Virus Type 2 (HIV-2). In: Lu Y, Essex M, Stiefvater E, editors. AIDS in Asia. Boston, MA: Springer US; 2004. p. 223-53.
2. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. Journal of Medical Virology. 2006;78(S1):S7-S12.
3. CDC CfDC. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(21):250-2.
4. CDC CfDC. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(25):305-8.
5. Shen Q, Wu C, Freniere C, Tripler TN, Xiong Y. Nuclear Import of HIV-1. Viruses. 2021;13(11).
6. Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. Reflections on 40 Years of AIDS. Emerging infectious diseases. 2021;27(6):1553-60.
7. Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, Charpentier C. Hiv-2 molecular epidemiology. Infection, Genetics and Evolution. 2016;46:233-40.
8. UNAIDS. Global AIDS Report--The Urgency of Now: AIDS at a Crossroads 2024 [Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2024-unaids-global-aids-update_en.pdf
9. Supervie V, Ndawinz JDA, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. AIDS. 2014;28(12).
10. Skarbinski J, Rosenberg E, Paz-Bailey G, Hall HI, Rose CE, Viall AH, et al. Human Immunodeficiency Virus Transmission at Each Step of the Care Continuum in the United States. JAMA Internal Medicine. 2015;175(4):588-96.
11. ECDC. Continuum of HIV care - Monitoring implementation of the Dublin Declaration on partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2022 progress report Stockholm: ECDC; 2023 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/continuum-hiv-care-monitoring-implementation-dublin-declaration-partnership-0>.
12. van Sighem A, Pharris A, Quinten C, Noori T, Amato-Gauci AJ. Reduction in undiagnosed HIV infection in the European Union/European Economic Area, 2012 to 2016. Eurosurveillance. 2017;22(48):17-00771.
13. Paraskevis D, Nikolopoulos G, Tsiara C, Paraskeva D, Antoniadou A, Lazanas M, et al. HIV-1 outbreak among injecting drug users in Greece, 2011: a preliminary report. Euro Surveill. 2011;16(36):19962.
14. Hulme AE, Kelley Z, Okocha EA, Hope TJ. Identification of capsid mutations that alter the rate of HIV-1 uncoating in infected cells. J Virol. 2015;89(1):643-51.



15. Yamashita M, Engelman AN. Capsid-Dependent Host Factors in HIV-1 Infection. *Trends Microbiol.* 2017;25(9):741-55.
16. Hulme AE, Perez O, Hope TJ. Complementary assays reveal a relationship between HIV-1 uncoating and reverse transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(24):9975-80.
17. Atta MG, De Seigneux S, Lucas GM. Clinical Pharmacology in HIV Therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2019;14(3):435.
18. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* 2011;1(1):a006841-a.
19. statistics UHaA. 2018 fact sheet 2018 [Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet/>].
20. Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Current Opinion in HIV and AIDS.* 2019;14(3).
21. Compendium HS. HIV Circulating Recombinant Forms 14-10-2024: Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory; 2024 [Available from: <https://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/crfd/crfs.comp>].
22. Chen Z, Zhu H, Malamud D, Barber C, Ongagna YY, Yasmin R, et al. A Rapid, Self-confirming Assay for HIV: Simultaneous Detection of Anti-HIV Antibodies and Viral RNA. *J AIDS Clin Res.* 2016;7(1).
23. Zhang C, Zhou S, Groppelli E, Pellegrino P, Williams I, Borrow P, et al. Hybrid Spreading Mechanisms and T Cell Activation Shape the Dynamics of HIV-1 Infection. *PLOS Computational Biology.* 2015;11(4):e1004179.
24. Clercq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2009;33(4):307-20.
25. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. *International AIDS Society-USA. Jama.* 1996;276(2):146-54.
26. Archin NM, Liberty A, Kashuba AD, Choudhary SK, Kuruc J, Crooks A, et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature.* 2012;487(7408):482-5.
27. Thorlund K, Horwitz MS, Fife BT, Lester R, Cameron DW. Landscape review of current HIV 'kick and kill' cure research-some kicking, not enough killing. *BMC infectious diseases.* 2017;17:1-12.
28. Cary D, Peterlin B. Targeting the latent reservoir to achieve functional HIV cure [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research.* 2016;5(1009).

29. Kulpa DA, Chomont N. HIV persistence in the setting of antiretroviral therapy: when, where and how does HIV hide? *Journal of virus eradication*. 2015;1(2):59–66.
30. Barton K, Winckelmann A, Palmer S. HIV-1 reservoirs during suppressive therapy. *Trends in microbiology*. 2016;24(5):345–55.
31. Chomont N, El-Far M, Ancuta P, Trautmann L, Procopio FA, Yassine-Diab B, et al. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nature medicine*. 2009;15(8):893–900.
32. Brenchley JM, Hill BJ, Ambrozak DR, Price DA, Guenaga FJ, Casazza JP, et al. T-cell subsets that harbor human immunodeficiency virus (HIV) in vivo: implications for HIV pathogenesis. *Journal of virology*. 2004;78(3):1160–8.
33. Chun T-W, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4+ T cells during primary HIV-1 infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(15):8869–73.
34. Colby DJ, Trautmann L, Pinyakorn S, Leyre L, Pagliuzza A, Kroon E, et al. Rapid HIV RNA rebound after antiretroviral treatment interruption in persons durably suppressed in Fiebig I acute HIV infection. *Nature Medicine*. 2018;24(7):923–6.
35. Whitney JB, Hill AL, Sanisetty S, Penaloza-MacMaster P, Liu J, Shetty M, et al. Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys. *Nature*. 2014;512(7512):74–7.
36. Zhang Z-Q, Wietgreffe SW, Li Q, Shore MD, Duan L, Reilly C, et al. Roles of substrate availability and infection of resting and activated CD4+ T cells in transmission and acute simian immunodeficiency virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(15):5640–5.
37. Gartner S, Markovits P, Markovitz DM, Kaplan MH, Gallo RC, Popovic M. The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/LAV infection. *Science*. 1986;233(4760):215–9.
38. Stevenson M. Role of myeloid cells in HIV-1–host interplay. *Journal of neurovirology*. 2015;21:242–8.
39. Halder M, Murphy KM. Origin, development, and homeostasis of tissue-resident macrophages. *Immunological reviews*. 2014;262(1):25–35.
40. Weinberger LS, Burnett JC, Toettcher JE, Arkin AP, Schaffer DV. Stochastic gene expression in a lentiviral positive-feedback loop: HIV-1 Tat fluctuations drive phenotypic diversity. *Cell*. 2005;122(2):169–82.
41. Weinberger AD, Weinberger LS. Stochastic fate selection in HIV-infected patients. *Cell*. 2013;155(3):497–9.

42. Ho Y-C, Shan L, Hosmane NN, Wang J, Laskey SB, Rosenbloom DI, et al. Replication-competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure. *Cell*. 2013;155(3):540-51.
43. Razooky BS, Pai A, Aull K, Rouzine IM, Weinberger LS. A hardwired HIV latency program. *Cell*. 2015;160(5):990-1001.
44. Donahue DA, Kuhl BD, Sloan RD, Wainberg MA. The viral protein Tat can inhibit the establishment of HIV-1 latency. *Journal of virology*. 2012;86(6):3253-63.
45. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2016;316(2):191-210.
46. Feder AF, Harper KN, Brumme CJ, Pennings PS. Understanding patterns of HIV multi-drug resistance through models of temporal and spatial drug heterogeneity. *eLife*. 2021;10:e69032.
47. Cuevas JM, Geller R, Garijo R, López-Aldeguer J, Sanjuán R. Extremely High Mutation Rate of HIV-1 In Vivo. *PLoS Biol*. 2015;13(9):e1002251.
48. Monajemi M, Woodworth CF, Zipperlen K, Gallant M, Grant MD, Larijani M. Positioning of APOBEC3G/F mutational hotspots in the human immunodeficiency virus genome favors reduced recognition by CD8+ T cells. *PLoS One*. 2014;9(4):e93428.
49. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, Charpentier C, Günthard HF, Paredes R, et al. 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*. 2019;27(3):111-21.
50. Gandhi RT, Landovitz RJ, Sax PE, Smith DM, Springer SA, Günthard HF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV in adults: 2024 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *Jama*. 2025;333(7):609-28.
51. Rai MA, Pannek S, Fichtenbaum CJ. Emerging reverse transcriptase inhibitors for HIV-1 infection. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018;23(2):149-57.
52. Voshavar C. Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS: Recent Advances and Future Challenges. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(18):1571-98.
53. Smith SJ, Zhao XZ, Passos DO, Lyumkis D, Burke TR, Jr., Hughes SH. Integrase Strand Transfer Inhibitors Are Effective Anti-HIV Drugs. *Viruses*. 2021;13(2).
54. Qi B, Fang Q, Liu S, Hou W, Li J, Huang Y, et al. Advances of CCR5 antagonists: From small molecules to macromolecules. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;208:112819.
55. Kleinpeter AB, Freed EO. HIV-1 Maturation: Lessons Learned from Inhibitors. *Viruses*. 2020;12(9).

56. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2016;46:292–307.
57. Organization. WH. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Geneva; World Health Organization; 2017.
58. Perelson AS, Ribeiro RM. Modeling the within-host dynamics of HIV infection. *BMC Biol*. 2013;11:96.
59. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*. 1995;267(5197):483–9.
60. Aves T, Tambe J, Siemieniuk RA, Mbuagbaw L. Antiretroviral resistance testing in HIV-positive people. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;11(11):CD006495–CD.
61. Takou D, Fokam J, Teto G, Santoro M-M, Ceccherini-Silberstein F, Nanfack AJ, et al. HIV-1 drug resistance testing is essential for heavily-treated patients switching from first- to second-line regimens in resource-limited settings: evidence from routine clinical practice in Cameroon. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1):246.
62. Katz IT, Maughan-Brown B. Improved life expectancy of people living with HIV: who is left behind? *The Lancet HIV*. 2017;4(8):e324–e6.
63. Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, Anderson AN, Hechter RC, Hu H, et al. Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000–2016. *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e207954–e.
64. Balasubramaniam M, Pandhare J, Dash C. Immune Control of HIV. *J Life Sci (Westlake Village)*. 2019;1(1):4–37.
65. Masenga SK, Mweene BC, Luwaya E, Muchaili L, Chona M, Kirabo A. HIV-Host Cell Interactions. *Cells*. 2023;12(10).
66. Mogensen TH, Melchjorsen J, Larsen CS, Paludan SR. Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology*. 2010;7(1):54.
67. Masenga SK, Mweene BC, Luwaya E, Muchaili L, Chona M, Kirabo A. HIV-Host Cell Interactions. *Cells*. 2023;12(10):1351.
68. Chang CC, Crane M, Jaworowski A, Lloyd A, French MA, Lewin SR. Immunopathogenesis of HIV Coinfections. In: Hope TJ, Richman DD, Stevenson M, editors. *Encyclopedia of AIDS*. New York, NY: Springer New York; 2018. p. 1083–96.

69. Corma-Gómez A, Fernández-Fuertes M, García E, Fuentes-López A, Gómez-Ayerbe C, Rivero-Juárez A, et al. Severe immunosuppression is related to poorer immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccines among people living with HIV. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28(11):1492–8.
70. Netto LC, Ibrahim KY, Picone CM, Alves APPS, Aniceto EV, Santiago MR, et al. Safety and immunogenicity of CoronaVac in people living with HIV: a prospective cohort study. *The Lancet HIV*. 2022;9(5):e323–e31.
71. Kopelman RG, Zolla-Pazner S. Association of human immunodeficiency virus infection and autoimmune phenomena. *Am J Med*. 1988;84(1):82–8.
72. Cuellar ML, Espinoza LR. Rheumatic manifestations of HIV-AIDS. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14(3):579–93.
73. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2002;1(6):329–37.
74. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *Bmj*. 2009;338:a3172.
75. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis*. 2011;203(6):780–90.
76. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008;5(10):e203.
77. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, Roos MT, Coutinho RA, Lange JM, et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *Aids*. 2003;17(13):1881–8.
78. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis*. 1999;179(4):859–70.
79. Wilson EM, Singh A, Hullsiek KH, Gibson D, Henry WK, Lichtenstein K, et al. Monocyte-activation phenotypes are associated with biomarkers of inflammation and coagulation in chronic HIV infection. *J Infect Dis*. 2014;210(9):1396–406.
80. Sereti I, Krebs SJ, Phanuphak N, Fletcher JL, Slike B, Pinyakorn S, et al. Persistent, Albeit Reduced, Chronic Inflammation in Persons Starting Antiretroviral Therapy in Acute HIV Infection. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):124–31.
81. Bansal A, Sterrett S, Erdmann N, Westfall AO, Dionne-Odom J, Overton ET, et al. Normal T-cell activation in elite controllers with preserved CD4+ T-cell counts. *Aids*. 2015;29(17):2245–54.



82. Pereyra F, Lo J, Triant VA, Wei J, Buzon MJ, Fitch KV, et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *Aids*. 2012;26(18):2409-12.
83. Krishnan S, Wilson EM, Sheikh V, Rupert A, Mendoza D, Yang J, et al. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis*. 2014;209(6):931-9.
84. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM, Kitahata M, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;48(6):787-94.
85. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, Opravil M, Furrer H, Telenti A, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(18):2187-95.
86. Marin B, Thiébaut R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *Aids*. 2009;23(13):1743-53.
87. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632-41.
88. Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *Aids*. 2008;22(16):2143-53.
89. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *Aids*. 2008;22(7):841-8.
90. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2283-96.
91. Pacheco YM, Jarrin I, Rosado I, Campins AA, Berenguer J, Iribarren JA, et al. Increased risk of non-AIDS-related events in HIV subjects with persistent low CD4 counts despite cART in the CoRIS cohort. *Antiviral Res*. 2015;117:69-74.
92. Yan L, Xu K, Xiao Q, Tuo L, Luo T, Wang S, et al. Cellular and molecular insights into incomplete immune recovery in HIV/AIDS patients. *Frontiers in Immunology*. 2023;Volume 14 - 2023.
93. Kaufmann DE, Kavanagh DG, Pereyra F, Zaunders JJ, Mackey EW, Miura T, et al. Upregulation of CTLA-4 by HIV-specific CD4+ T cells correlates with disease progression and defines a reversible immune dysfunction. *Nat Immunol*. 2007;8(11):1246-54.

94. Sutherland R, Yang H, Scriba TJ, Ondondo B, Robinson N, Conlon C, et al. Impaired IFN- γ -secreting capacity in mycobacterial antigen-specific CD4 T cells during chronic HIV-1 infection despite long-term HAART. *Aids*. 2006;20(6):821-9.
95. Connors M, Kovacs JA, Krevat S, Gea-Banacloche JC, Sneller MC, Flanigan M, et al. HIV infection induces changes in CD4+ T-cell phenotype and depletions within the CD4+ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. *Nat Med*. 1997;3(5):533-40.
96. Chun TW, Nickle DC, Justement JS, Meyers JH, Roby G, Hallahan CW, et al. Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2008;197(5):714-20.
97. Badejo OA, Chang CC, So-Armah KA, Tracy RP, Baker JV, Rimland D, et al. CD8+ T-cells count in acute myocardial infarction in HIV disease in a predominantly male cohort. *Biomed Res Int*. 2015;2015:246870.
98. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, Ryder LP, Obel N, Gerstoft J. Course and Clinical Significance of CD8+ T-Cell Counts in a Large Cohort of HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis*. 2015;211(11):1726-34.
99. Serrano-Villar S, Pérez-Elías MJ, Dronda F, Casado JL, Moreno A, Royuela A, et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *PLoS One*. 2014;9(1):e85798.
100. Strindhall J, Nilsson BO, Löfgren S, Ernerudh J, Pawelec G, Johansson B, et al. No Immune Risk Profile among individuals who reach 100 years of age: findings from the Swedish NONA immune longitudinal study. *Exp Gerontol*. 2007;42(8):753-61.
101. Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, Sánchez-Marcos C, Avila M, Sainz T, et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV Med*. 2014;15(1):40-9.
102. Effros RB, Allsopp R, Chiu CP, Hausner MA, Hirji K, Wang L, et al. Shortened telomeres in the expanded CD28-CD8+ cell subset in HIV disease implicate replicative senescence in HIV pathogenesis. *Aids*. 1996;10(8):F17-22.
103. Roederer M, Dubs JG, Anderson MT, Raju PA, Herzenberg LA, Herzenberg LA. CD8 naive T cell counts decrease progressively in HIV-infected adults. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2061-6.
104. Migueles SA, Weeks KA, Nou E, Berkley AM, Rood JE, Osborne CM, et al. Defective human immunodeficiency virus-specific CD8+ T-cell polyfunctionality, proliferation, and cytotoxicity are not restored by antiretroviral therapy. *J Virol*. 2009;83(22):11876-89.

105. Appay V, Nixon DF, Donahoe SM, Gillespie GM, Dong T, King A, et al. HIV-specific CD8(+) T cells produce antiviral cytokines but are impaired in cytolytic function. *J Exp Med.* 2000;192(1):63-75.
106. Schechter ME, Andrade BB, He T, Richter GH, Tosh KW, Policicchio BB, et al. Inflammatory monocytes expressing tissue factor drive SIV and HIV coagulopathy. *Sci Transl Med.* 2017;9(405).
107. Bandera A, Masetti M, Fabbiani M, Biasin M, Muscatello A, Squillace N, et al. The NLRP3 Inflammasome Is Upregulated in HIV-Infected Antiretroviral Therapy-Treated Individuals with Defective Immune Recovery. *Front Immunol.* 2018;9:214.
108. Lisco A, Wong CS, Lage SL, Levy I, Brophy J, Lennox J, et al. Identification of rare HIV-1-infected patients with extreme CD4+ T cell decline despite ART-mediated viral suppression. *JCI Insight.* 2019;4(8).
109. Krämer B, Goeser F, Lutz P, Glässner A, Boesecke C, Schwarze-Zander C, et al. Compartment-specific distribution of human intestinal innate lymphoid cells is altered in HIV patients under effective therapy. *PLoS Pathog.* 2017;13(5):e1006373.
110. Hearps AC, Maisa A, Cheng WJ, Angelovich TA, Lichtfuss GF, Palmer CS, et al. HIV infection induces age-related changes to monocytes and innate immune activation in young men that persist despite combination antiretroviral therapy. *Aids.* 2012;26(7):843-53.
111. Burdo TH, Lentz MR, Autissier P, Krishnan A, Halpern E, Letendre S, et al. Soluble CD163 made by monocyte/macrophages is a novel marker of HIV activity in early and chronic infection prior to and after anti-retroviral therapy. *J Infect Dis.* 2011;204(1):154-63.
112. Schmidt B, Fujimura SH, Martin JN, Levy JA. Variations in plasmacytoid dendritic cell (PDC) and myeloid dendritic cell (MDC) levels in HIV-infected subjects on and off antiretroviral therapy. *J Clin Immunol.* 2006;26(1):55-64.
113. Chehimi J, Campbell DE, Azzoni L, Bacheller D, Papasavvas E, Jerandi G, et al. Persistent decreases in blood plasmacytoid dendritic cell number and function despite effective highly active antiretroviral therapy and increased blood myeloid dendritic cells in HIV-infected individuals. *J Immunol.* 2002;168(9):4796-801.
114. Mastroianni CM, Lichtner M, Mengoni F, D'Agostino C, Forcina G, d'Ettorre G, et al. Improvement in neutrophil and monocyte function during highly active antiretroviral treatment of HIV-1-infected patients. *Aids.* 1999;13(8):883-90.
115. Campillo-Gimenez L, Casulli S, Dudoit Y, Seang S, Carcelain G, Lambert-Niclot S, et al. Neutrophils in antiretroviral therapy-controlled HIV demonstrate hyperactivation associated with a specific IL-17/IL-22 environment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1142-52.e5.



116. Azzoni L, Papasavvas E, Chehimi J, Kostman JR, Mounzer K, Ondercin J, et al. Sustained impairment of IFN-gamma secretion in suppressed HIV-infected patients despite mature NK cell recovery: evidence for a defective reconstitution of innate immunity. *J Immunol.* 2002;168(11):5764–70.
117. Lichtfuss GF, Cheng WJ, Farsakoglu Y, Paukovics G, Rajasuriar R, Velayudham P, et al. Virologically suppressed HIV patients show activation of NK cells and persistent innate immune activation. *J Immunol.* 2012;189(3):1491–9.
118. Kosub DA, Lehrman G, Milush JM, Zhou D, Chacko E, Leone A, et al. Gamma/Delta T-cell functional responses differ after pathogenic human immunodeficiency virus and nonpathogenic simian immunodeficiency virus infections. *J Virol.* 2008;82(3):1155–65.
119. Leeansyah E, Ganesh A, Quigley MF, Sönnernborg A, Andersson J, Hunt PW, et al. Activation, exhaustion, and persistent decline of the antimicrobial MR1-restricted MAIT-cell population in chronic HIV-1 infection. *Blood.* 2013;121(7):1124–35.
120. Cosgrove C, Ussher JE, Rauch A, Gärtner K, Kurioka A, Hühn MH, et al. Early and nonreversible decrease of CD161++ /MAIT cells in HIV infection. *Blood.* 2013;121(6):951–61.
121. Bekker V, Scherpbier H, Pajkrt D, Jurriaans S, Zaaijer H, Kuijpers TW. Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1 infection: loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. *Pediatrics.* 2006;118(2):e315–22.
122. Moir S, Ogwaro KM, Malaspina A, Vasquez J, Donoghue ET, Hallahan CW, et al. Perturbations in B cell responsiveness to CD4+ T cell help in HIV-infected individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(10):6057–62.
123. Moir S, Fauci AS. B cells in HIV infection and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(4):235–45.
124. Hart M, Steel A, Clark SA, Moyle G, Nelson M, Henderson DC, et al. Loss of discrete memory B cell subsets is associated with impaired immunization responses in HIV-1 infection and may be a risk factor for invasive pneumococcal disease. *J Immunol.* 2007;178(12):8212–20.
125. Titanji K, De Mito A, Cagigi A, Thorstensson R, Grützmeier S, Atlas A, et al. Loss of memory B cells impairs maintenance of long-term serologic memory during HIV-1 infection. *Blood.* 2006;108(5):1580–7.
126. Nganou-Makamdop K, Douek DC. The Gut and the Translocated Microbiomes in HIV Infection: Current Concepts and Future Avenues. *Pathog Immun.* 2024;9(1):168–94.
127. Zilberman-Schapira G, Zmora N, Itav S, Bashiardes S, Elinav H, Elinav E. The gut microbiome in human immunodeficiency virus infection. *BMC Medicine.* 2016;14(1):83.

128. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(1):20–32.
129. Zhao H, Feng A, Luo D, Wu H, Zhang G, Zhang L, et al. Altered gut microbiota is associated with different immunologic responses to antiretroviral therapy in HIV-infected men who have sex with men. *J Med Virol.* 2023;95(3):e28674.
130. Vujkovic-Cvijin I, Sortino O, Verheij E, Sklar J, Wit FW, Kootstra NA, et al. HIV-associated gut dysbiosis is independent of sexual practice and correlates with noncommunicable diseases. *Nat Commun.* 2020;11(1):2448.
131. Rhoades N, Mendoza N, Jankeel A, Sureshchandra S, Alvarez AD, Doratt B, et al. Altered Immunity and Microbial Dysbiosis in Aged Individuals With Long-Term Controlled HIV Infection. *Front Immunol.* 2019;10:463.
132. Nowak P, Troseid M, Avershina E, Barqasho B, Neogi U, Holm K, et al. Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection. *Aids.* 2015;29(18):2409–18.
133. Monaco CL, Gootenberg DB, Zhao G, Handley SA, Ghebremichael MS, Lim ES, et al. Altered Virome and Bacterial Microbiome in Human Immunodeficiency Virus-Associated Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cell Host Microbe.* 2016;19(3):311–22.
134. Lozupone CA, Li M, Campbell TB, Flores SC, Linderman D, Gebert MJ, et al. Alterations in the gut microbiota associated with HIV-1 infection. *Cell Host Microbe.* 2013;14(3):329–39.
135. Liu J, Johnson R, Dillon S, Kroehl M, Frank DN, Tuncil YE, et al. Among older adults, age-related changes in the stool microbiome differ by HIV-1 serostatus. *EBioMedicine.* 2019;40:583–94.
136. Dinh DM, Volpe 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(1):19–27.
137. Dillon SM, Lee EJ, Kotter CV, Austin GL, Dong Z, Hecht DK, et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. *Mucosal Immunol.* 2014;7(4):983–94.
138. Mutlu EA, Keshavarzian A, Losurdo J, Swanson G, Siewe B, Forsyth C, et al. A compositional look at the human gastrointestinal microbiome and immune activation parameters in HIV infected subjects. *PLoS Pathog.* 2014;10(2):e1003829.
139. Pinto-Cardoso S, Lozupone C, Briceño O, Alva-Hernández S, Téllez N, Adriana A, et al. Fecal Bacterial Communities in treated HIV infected individuals on two antiretroviral regimens. *Sci Rep.* 2017;7:43741.

140. Noguera-Julian M, Rocafort M, Guillén Y, Rivera J, Casadellà M, Nowak P, et al. Gut Microbiota Linked to Sexual Preference and HIV Infection. *EBioMedicine*. 2016;5:135–46.
141. Serrano-Villar S, Vázquez-Castellanos JF, Vallejo A, Latorre A, Sainz T, Ferrando-Martínez S, et al. The effects of prebiotics on microbial dysbiosis, butyrate production and immunity in HIV-infected subjects. *Mucosal Immunol*. 2017;10(5):1279–93.
142. Dubourg G, Lagier JC, Hüe S, Surenaud M, Bachar D, Robert C, et al. Gut microbiota associated with HIV infection is significantly enriched in bacteria tolerant to oxygen. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016;3(1):e000080.
143. Kashiwagi I, Morita R, Schichita T, Komai K, Saeki K, Matsumoto M, et al. Smad2 and Smad3 Inversely Regulate TGF- β Autoinduction in *Clostridium butyricum*-Activated Dendritic Cells. *Immunity*. 2015;43(1):65–79.
144. Zhang X, Yu D, Wu D, Gao X, Shao F, Zhao M, et al. Tissue-resident Lachnospiraceae family bacteria protect against colorectal carcinogenesis by promoting tumor immune surveillance. *Cell Host Microbe*. 2023;31(3):418–32.e8.
145. Singh R, Chandrashekharappa S, Bodduluri SR, Baby BV, Hegde B, Kotla NG, et al. Enhancement of the gut barrier integrity by a microbial metabolite through the Nrf2 pathway. *Nat Commun*. 2019;10(1):89.
146. Kullberg RFJ, Brands X, Klarenbeek AM, Butler JM, Otto NA, Faber DR, et al. Rectal microbiota are coupled with altered cytokine production capacity following community-acquired pneumonia hospitalization. *iScience*. 2022;25(8):104740.
147. Campbell C, Sutcliffe IC, Gupta RS. Comparative proteome analysis of *Acidaminococcus intestini* supports a relationship between outer membrane biogenesis in Negativicutes and Proteobacteria. *Arch Microbiol*. 2014;196(4):307–10.
148. Taib N, Megrian D, Witwinowski J, Adam P, Poppleton D, Borrel G, et al. Genome-wide analysis of the Firmicutes illuminates the diderm/monoderm transition. *Nat Ecol Evol*. 2020;4(12):1661–72.
149. Brix S, Eriksen C, Larsen JM, Bisgaard H. Metagenomic heterogeneity explains dual immune effects of endotoxins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):277–80.
150. Litvak Y, Byndloss MX, Tsois RM, Bäumlér AJ. Dysbiotic Proteobacteria expansion: a microbial signature of epithelial dysfunction. *Curr Opin Microbiol*. 2017;39:1–6.
151. Nowak RG, Bentzen SM, Ravel J, Crowell TA, Dauda W, Ma B, et al. Rectal microbiota among HIV-uninfected, untreated HIV, and treated HIV-infected in Nigeria. *Aids*. 2017;31(6):857–62.

152. Pérez-Santiago J, Gianella S, Massanella M, Spina CA, Karris MY, Var SR, et al. Gut Lactobacillales are associated with higher CD4 and less microbial translocation during HIV infection. *Aids*. 2013;27(12):1921–31.
153. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(Rr-4):1–207; quiz CE1–4.
154. Anthony WE, Wang B, Sukhum KV, D'Souza AW, Hink T, Cass C, et al. Acute and persistent effects of commonly used antibiotics on the gut microbiome and resistome in healthy adults. *Cell Rep*. 2022;39(2):110649.
155. Tincati C, Bellistrì GM, Ancona G, Merlini E, d'Arminio Monforte A, Marchetti G. Role of in vitro stimulation with lipopolysaccharide on T-cell activation in HIV-infected antiretroviral-treated patients. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:935425.
156. Merlini E, Tincati C, Biasin M, Saulle I, Cazzaniga FA, d'Arminio Monforte A, et al. Stimulation of PBMC and Monocyte-Derived Macrophages via Toll-Like Receptor Activates Innate Immune Pathways in HIV-Infected Patients on Virally Suppressive Combination Antiretroviral Therapy. *Front Immunol*. 2016;7:614.
157. Nganou-Makamdop K, Talla A, Sharma AA, Darko S, Ransier A, Laboune F, et al. Translocated microbiome composition determines immunological outcome in treated HIV infection. *Cell*. 2021;184(15):3899–914.e16.
158. Raffatellu M, Santos RL, Verhoeven DE, George MD, Wilson RP, Winter SE, et al. Simian immunodeficiency virus-induced mucosal interleukin-17 deficiency promotes Salmonella dissemination from the gut. *Nat Med*. 2008;14(4):421–8.
159. Klase Z, Ortiz A, Deleage C, Mudd JC, Quiñones M, Schwartzman E, et al. Dysbiotic bacteria translocate in progressive SIV infection. *Mucosal Immunol*. 2015;8(5):1009–20.
160. Serrano-Villar S, Sanchez-Carrillo S, Talavera-Rodríguez A, Lelouvier B, Gutiérrez C, Vallejo A, et al. Blood Bacterial Profiles Associated With Human Immunodeficiency Virus Infection and Immune Recovery. *J Infect Dis*. 2021;223(3):471–81.
161. Martínez-Sanz J, Talavera-Rodríguez A, Díaz-Álvarez J, Rosas Cancio-Suárez M, Rodríguez JM, Alba C, et al. A gut microbiome signature for HIV and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Frontiers in Immunology*. 2023;Volume 14 – 2023.

162. Merlini E, Bai F, Bellistri GM, Tincati C, d'Arminio Monforte A, Marchetti G. Evidence for polymicrobial flora translocating in peripheral blood of HIV-infected patients with poor immune response to antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2011;6(4):e18580.
163. Guo X, Wang Z, Qu M, Guo Y, Yu M, Hong W, et al. Abnormal blood microbiota profiles are associated with inflammation and immune restoration in HIV/AIDS individuals. *mSystems*. 2023;8(5):e0046723.
164. Eisenhofer R, Minich JJ, Marotz C, Cooper A, Knight R, Weyrich LS. Contamination in Low Microbial Biomass Microbiome Studies: Issues and Recommendations. *Trends Microbiol*. 2019;27(2):105–17.
165. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
166. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A. OCEBM Levels of Evidence Working Group "The Oxford Levels of Evidence 2" Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. 2021.
167. Chen Y, Lin H, Cole M, Morris A, Martinson J, McKay H, et al. Signature changes in gut microbiome are associated with increased susceptibility to HIV-1 infection in MSM. *Microbiome*. 2021;9(1):237.
168. Vadaq N, Zhang Y, Meeder E, Van de Wijer L, Gasem MH, Joosten LA, et al. Microbiome-Related Indole and Serotonin Metabolites are Linked to Inflammation and Psychiatric Symptoms in People Living with HIV. *Int J Tryptophan Res*. 2022;15:11786469221126888.
169. Vadaq N, Zhang Y, Vos WA, Groenendijk AL, Blaauw MJ, van Eekeren LE, et al. High-throughput proteomic analysis reveals systemic dysregulation in virally suppressed people living with HIV. *JCI Insight*. 2023;8(11).
170. Lu D, Zhang JB, Wang YX, Geng ST, Zhang Z, Xu Y, et al. Association between CD4(+) T cell counts and gut microbiota and serum cytokines levels in HIV-infected immunological non-responders. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):742.
171. Tian X, Gao Z, Xie Y, Lu X, Zhao Y, Yao P, et al. Interrelationship between altered metabolites and the gut microbiota in people living with HIV with different immune responses to antiretroviral therapy. *Curr Res Microb Sci*. 2025;8:100340.
172. Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Kawana-Tachikawa A, Runtuwene LR, Seki S, et al. Dysbiotic Fecal Microbiome in HIV-1 Infected Individuals in Ghana. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:646467.
173. Jabłonowska E, Strzelczyk J, Piekarska A, Wójcik-Cichy K. Gut Microbiota Diversity in HIV-Infected Patients on Successful Antiretroviral Treatment is Linked to Sexual Preferences but not CD4 Nadir. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2021;69(1):14.

174. Burkhart Colorado AS, Lazzaro A, Neff CP, Nusbacher N, Boyd K, Fiorillo S, et al. Differential effects of antiretroviral treatment on immunity and gut microbiome composition in people living with HIV in rural versus urban Zimbabwe. *Microbiome*. 2024;12(1):18.
175. Flygel TT, Sovershaeva E, Claassen-Weitz S, Hjerde E, Mwaikono KS, Odland J, et al. Composition of Gut Microbiota of Children and Adolescents With Perinatal Human Immunodeficiency Virus Infection Taking Antiretroviral Therapy in Zimbabwe. *J Infect Dis*. 2020;221(3):483–92.
176. Roux CG, Mason S, du Toit LDV, Nel JG, Rossouw TM, Steel HC. Comparative Effects of Efavirenz and Dolutegravir on Metabolomic and Inflammatory Profiles, and Platelet Activation of People Living with HIV: A Pilot Study. *Viruses*. 2024;16(9).
177. Runtuwene LR, Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Matsuoka S, Abana CZ, et al. Longitudinal analysis of microbiome composition in Ghanaians living with HIV-1. *Front Microbiol*. 2024;15:1359402.
178. Munjoma PT, Chandiwana P, Wyss J, Mazhandu AJ, Jordi SBU, Gutsire R, et al. Immune activation and inflammation in lactating women on combination antiretroviral therapy: role of gut dysfunction and gut microbiota imbalance. *Front Immunol*. 2023;14:1280262.
179. Bai X, Narayanan A, Nowak P, Ray S, Neogi U, Sönnernborg A. Whole-Genome Metagenomic Analysis of the Gut Microbiome in HIV-1-Infected Individuals on Antiretroviral Therapy. *Front Microbiol*. 2021;12:667718.
180. Rêgo ACM, Araújo-Filho I. Effect of Immunosuppressive Therapy After Liver Transplantation and the Relationship Between Changes in the Gut Microbiome and Graft Rejection. *European Journal of Clinical Medicine*. 2024;5(4):1–6.
181. Manzano M, Talavera-Rodríguez A, Moreno E, Madrid N, Gosálbes MJ, Ron R, et al. Relationship of Diet to Gut Microbiota and Inflammatory Biomarkers in People with HIV. *Nutrients* [Internet]. 2022; 14(6).
182. Mikaeloff F, Gelpi M, Benfeitas R, Knudsen AD, Vestad B, Høgh J, et al. Network-based multi-omics integration reveals metabolic at-risk profile within treated HIV-infection. *Elife*. 2023;12.
183. Jude MS, Yang CX, Filho FSL, Hernandez Cordero AI, Yang J, Shaipanich T, et al. Microbial dysbiosis and the host airway epithelial response: insights into HIV-associated COPD using multi'omics profiling. *Respiratory Research*. 2023;24(1):124.
184. Marín-Sánchez N, Paredes R, Borgognone A. Exploring potential associations between the human microbiota and reservoir of latent HIV. *Retrovirology*. 2024;21(1):21.
185. Saucedo C, Bayne C, Sudqi K, Gonzalez A, Dulai PS, Knight R, et al. Stool multi-omics for the study of host-microbe interactions in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2154092.

186. Hishiya N, Uno K, Nakano A, Konishi M, Higashi S, Eguchi S, et al. Association between the gut microbiome and organic acid profiles in a Japanese population with HIV infection. *J Infect Chemother.* 2024;30(1):58–66.
187. Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, Parbie PK, Prawisuda D, Yusa N, et al. Unique Gut Microbiome in HIV Patients on Antiretroviral Therapy (ART) Suggests Association with Chronic Inflammation. *Microbiol Spectr.* 2021;9(1):e0070821.
188. Boukadida C, Peralta-Prado A, Chávez-Torres M, Romero-Mora K, Rincon-Rubio A, Ávila-Ríos S, et al. Alterations of the gut microbiome in HIV infection highlight human anelloviruses as potential predictors of immune recovery. *Microbiome.* 2024;12(1):204.
189. Lyu W, Meng Q, Xiao J, Li J, Wang J, Qiu Z, et al. Gut lactate-producing bacteria promote CD4 T cell recovery on Anti-retroviral therapy in HIV-infected patients. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:2928–37.
190. Abange WB, Martin C, Nanfack AJ, Yatchou LG, Nusbacher N, Nguedia CA, et al. Alteration of the gut fecal microbiome in children living with HIV on antiretroviral therapy in Yaounde, Cameroon. *Sci Rep.* 2021;11(1):7666.
191. Zaparte A, Lammons J, Siggins RW, Luo M, Lin H-Y, Taylor CM, et al. Frailty Is Associated With Changes In Gut Bacterial Absundance In People Living With HIV. *Drug and Alcohol Dependence.* 2024;261.
192. Rosel-Pech C, Pinto-Cardoso S, Chávez-Torres M, Montufar N, Osuna-Padilla I, Ávila-Ríos S, et al. Distinct fecal microbial signatures are linked to sex and chronic immune activation in pediatric HIV infection. *Front Immunol.* 2023;14:1244473.
193. Gáspár Z, Nagavci B, Szabó BG, Lakatos B. Gut Microbiome Alteration in HIV/AIDS and the Role of Antiretroviral Therapy—A Scoping Review. *Microorganisms.* 2024;12(11):2221.
194. Villoslada-Blanco P, Pérez-Matute P, Íñiguez M, Recio-Fernández E, Blanco-Navarrete P, Metola L, et al. Integrase Inhibitors Partially Restore Bacterial Translocation, Inflammation and Gut Permeability Induced by HIV Infection: Impact on Gut Microbiota. *Infect Dis Ther.* 2022;11(4):1541–57.
195. Russo E, Nannini G, Sterrantino G, Kiros ST, Di Pilato V, Coppi M, et al. Effects of viremia and CD4 recovery on gut "microbiome-immunity" axis in treatment-naïve HIV-1-infected patients undergoing antiretroviral therapy. *World J Gastroenterol.* 2022;28(6):635–52.
196. Santinelli L, Rossi G, Gioacchini G, Verin R, Maddaloni L, Cavallari EN, et al. The crosstalk between gut barrier impairment, mitochondrial dysfunction, and microbiota alterations in people living with HIV. *J Med Virol.* 2023;95(1):e28402.

197. Belda E, Capeau J, Zucker JD, Chatelier EL, Pons N, Oñate FP, et al. Major depletion of insulin sensitivity-associated taxa in the gut microbiome of persons living with HIV controlled by antiretroviral drugs. *BMC Med Genomics*. 2024;17(1):209.
198. Luo K, Wang Z, Peters BA, Hanna DB, Wang T, Sollecito CC, et al. Tryptophan metabolism, gut microbiota, and carotid artery plaque in women with and without HIV infection. *Aids*. 2024;38(2):223–33.
199. Wang Z, Usyk M, Sollecito CC, Qiu Y, Williams–Nguyen J, Hua S, et al. Altered Gut Microbiota and Host Metabolite Profiles in Women With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2345–53.
200. Meng J, Tao J, Abu Y, Sussman DA, Girotra M, Franceschi D, et al. HIV–Positive Patients on Antiretroviral Therapy Have an Altered Mucosal Intestinal but Not Oral Microbiome. *Microbiol Spectr*. 2023;11(1):e0247222.

P.PORTO

ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE



M

MESTRADO

DESIGNAÇÃO DO MESTRADO