



A conceção nos casais VIH serodiscordantes: minimização do risco de transmissão

Diana Carina de Sousa Mota

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina
Artigo de Revisão Bibliográfica

Orientadora: Dr.^a Luísa Ferreira

Porto, 2013/2014

A CONCEÇÃO NOS CASAIS VIH SERODISCORDANTES: MINIMIZAÇÃO DO RISCO DE TRANSMISSÃO

Autor: Diana Carina de Sousa Mota

Orientadora: Dr.^a Maria Luísa dos
Santos Ferreira Vieira

Afiliação: Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar –
Universidade Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo
Ferreira nº 228, 4050 – 313 Porto

ÍNDICE

Resumo	4
<i>Asbtract</i>	5
Lista de Abreviaturas	6
Introdução	7
Objetivos	8
Desenvolvimento	9
Fertilidade	9
Preconcepção nos casais serodiscordantes para o VIH	10
Estratégias de concepção	12
Técnicas de reprodução medicamente assistida	13
Homem seropositivo	13
Mulher seropositiva	17
Concepção natural	19
Profilaxia pré-exposição periconcepcional	21
Conclusão	25
Referências Bibliográficas	27

RESUMO

Aproximadamente 35,3 milhões de pessoas estão infectadas com o vírus da imunodeficiência humana em todo mundo, sendo que uma percentagem importante encontra-se em idade reprodutiva. A melhoria no prognóstico da infecção levou a que estes indivíduos expressassem o seu desejo de ter filhos. Entretanto, uma proporção significativa destes encontra-se em relações serodiscordantes, o que acarreta desafios, nomeadamente na prevenção da transmissão horizontal e vertical do vírus.

Esta revisão bibliográfica avalia as estratégias de concepção disponíveis para os casais serodiscordantes para o vírus da imunodeficiência humana no âmbito da minimização do risco de transmissão da infecção.

Primeiro, esses casais devem ser avaliados numa consulta de preconceção, que deve incluir discussão sobre vantagens e desvantagens das diferentes estratégias de concepção, *status* da doença, fertilidade do casal, rastreio de infeções sexualmente transmissíveis, estado de saúde do parceiro infetado e introdução da terapêutica antirretroviral. Perante um casal serodiscordante em que o parceiro seropositivo é o homem, a estratégia de concepção recomendada é a reprodução medicamente assistida após "*sperm-washing*". Por sua vez, quando o elemento seropositivo é a mulher, a reprodução medicamente assistida não é obrigatoriamente necessária e a auto-inseminação vaginal apresenta-se como a estratégia preconizada. A concepção natural surge também como opção de estratégia de concepção nestes casais. No entanto, só deve ser equacionada quando as outras não estão disponíveis e quando a carga vírica do parceiro infetado seja indetetável. A profilaxia pré-exposição periconcepcional pode ser combinada com a concepção natural como estratégia adicional de minimização do risco de transmissão.

Tendo em conta a evidência crescente neste campo e as implicações biopsicossociais da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, a integração do aconselhamento reprodutivo destes casais nos cuidados de saúde é fundamental, sendo o principal objetivo a satisfação do seu desejo de reprodução e simultaneamente a minimização do risco de transmissão do vírus.

PALAVRAS-CHAVE: Casais VIH serodiscordantes | Preconceção | Concepção | Técnicas de Reprodução Medicamente Assistida | *Sperm-washing* | Concepção natural | Profilaxia Pré-exposição Periconcepcional | Segurança | Eficácia

ABSTRACT

Approximately 35.3 million people are infected with the human immunodeficiency virus worldwide, with a significant proportion being at reproductive age. The improvement on the infection's prognosis led these individuals to express their desire to be parents. However, many of them are in serodiscordant relationships, which raise challenges, such as the prevention of horizontal and vertical transmission of the virus.

This literature review evaluates the conception strategies available for serodiscordant couples in the perspective of risk transmission's minimization.

First, these couples should be assessed in a pre-conception consultation, which should include discussion of the conception strategies' advantages and disadvantages, disease status, couple fertility, screening of sexual transmitted infections, infected partner's health and introduction of antiretroviral therapy. When the male is the seropositive partner in the serodiscordant couple, the conception strategy recommended is the sperm-washing followed by medical assisted reproduction. On the other hand, when the female is the seropositive partner, medical assisted reproduction is not strictly necessary and vaginal self-insemination is presented as the recommended strategy. Natural conception is also a conception strategy's option in serodiscordant couples. However, it should only be addressed when other strategies are not available and when the infected partner's viral load is undetectable. Periconception pre-exposure prophylaxis can be combined with natural conception as an additional strategy of risk transmission's minimization.

Considering the growing evidence on this field and the biopsychosocial implications of the human immunodeficiency virus' infection, it's essential to incorporate these couples' reproductive counseling in healthcare, where the main goal is the fulfillment of their reproductive desire as well as the minimization of the virus' transmission risk.

KEY-WORDS: HIV serodiscordant couples | Pre-conception | Conception | Assisted reproduction technology | Sperm-washing | Natural conception | Periconception Pre-exposure prophylaxis | Safety | Effectiveness

LISTA DE ABREVIATURAS

FIV - Fertilização *in Vitro*

FTC - Emtricitabina

HAART - Terapêutica antirretroviral altamente ativa

ICSI - Injeção Intracitoplasmática do Espermatozoide

IST's - Infecções sexualmente transmissíveis

IU - Inseminação Intrauterina

OMS - Organização Mundial de Saúde

PrEP - Profilaxia pré-exposição

TDF - Tenofovir disoproxil fumarato

TRMA - Técnicas de Reprodução Medicamente Assistida

TUI - *Timed Unprotected Intercourse*

UNAIDS - *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*

VIH - Vírus da imunodeficiência humana

INTRODUÇÃO

De acordo com a UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*), em 2012, aproximadamente 35,3 milhões de pessoas estavam infetadas com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) em todo mundo, sendo que uma percentagem importante corresponde a indivíduos no pico da idade reprodutiva. (1) Em Portugal, estão notificados 42 580 casos de infeção por VIH, com a maioria dos diagnósticos (82,6%) ocorrendo entre os 20 e os 49 anos de idade. (2)

No passado, a conceção nos indivíduos VIH-positivos era desencorajada pela comunidade médica: tratava-se de uma doença com mau prognóstico e elevado risco de transmissão materno-fetal. (3-9) Com a introdução da terapêutica antirretroviral altamente ativa (HAART), a esperança média de vida e a qualidade de vida dos indivíduos infetados melhorou significativamente, sendo a infeção por VIH considerada, sobretudo nas sociedades ocidentais, uma doença crónica. (3-16) O risco de transmissão materno-fetal também reduziu significativamente, sendo na atualidade inferior a 2%. Como tal, a decisão de aconselhar estes indivíduos a não ter filhos deixou de ser viável. (3-5, 7, 9, 10, 12, 14, 16, 17)

O desejo de conceção é uma realidade frequente nos indivíduos infetados, sendo esse desejo comparável ao da população geral. (3, 5-8, 11-14, 17-19) Num estudo envolvendo 1421 adultos VIH-positivos, Chen *et al* (20) demonstraram que 28% a 29% destes desejavam ter filhos. O mesmo sucedeu no estudo francês de Heard *et al* (21): 32% das mulheres e 20% dos homens infetados expressavam esse desejo.

Uma proporção significativa dos indivíduos infetados pelo VIH encontra-se em relações serodiscordantes, isto é, um dos parceiros é seropositivo e o outro é seronegativo. (19) Nos Estados Unidos da América, estima-se que existam mais de 140 000 casais serodiscordantes e no sul e este de África, a literatura reporta que cerca de 49% dos casais infetados são serodiscordantes. (19) O desejo de conceção neste tipo de casais obriga a ter em conta duas premissas fundamentais: prevenção da transmissão da infeção ao parceiro seronegativo (transmissão horizontal) e prevenção da transmissão materno-fetal (transmissão vertical) do VIH. (5, 6, 10, 12, 14, 16)

A literatura tem demonstrado que o desejo de ter filhos pode levar a comportamentos de risco e que esse desejo é tão forte que os casais estão dispostos a aceitar o risco de infeção pelo VIH. (3, 5, 6, 12, 17, 19, 22, 23)

Assim sendo, é necessário desenvolver, otimizar e promover estratégias de conceção que permitam satisfazer o desejo e sobretudo o direito de reprodução dos

casais serodiscordantes e simultaneamente minimizar o risco de transmissão do VIH.
(3, 5, 6, 15, 17, 22)

OBJETIVOS

Os objetivos desta revisão bibliográfica são:

- i. Avaliar o impacto da infeção pelo VIH na fertilidade dos indivíduos;
- ii. Descrever os cuidados de preconceção específicos para os casais VIH-serodiscordantes;
- iii. Caracterizar as estratégias de conceção disponíveis para os casais VIH-serodiscordantes;
- iv. Avaliar a eficácia e segurança das estratégias de conceção disponíveis para os casais VIH-serodiscordantes, sendo a eficácia definida como a taxa de gravidez por ciclo de tratamento ou por embrião transferido e a segurança como a presença/ausência de seroconversão no parceiro seronegativo e/ou filho.

DESENVOLVIMENTO

Fertilidade

A concepção nos casais serodiscordantes para o VIH pode ser dificultada pela maior frequência de problemas de fertilidade em indivíduos seropositivos comparativamente a indivíduos seronegativos. (5)

Relativamente aos homens infetados, a literatura tem evidenciado um impacto negativo nos parâmetros do espermograma que refletem a fertilidade. (24, 25) Dulioust *et al* (26) comparando 189 homens VIH-positivos assintomáticos com um grupo controlo VIH-negativos, companheiros de mulheres submetidas a fertilização *in vitro* por infertilidade tubar, demonstraram uma diminuição significativa do volume ejaculado, motilidade e contagem total dos espermatozoides nos indivíduos infetados. Nicoupoulos *et al* (27) usando um grupo de controlo similar, para além dessas alterações, observaram também uma diminuição significativa da concentração dos espermatozoides e alterações na morfologia dos mesmos. Por sua vez, Bujan *et al* (28) comparando 218 homens VIH-negativos de fertilidade comprovada com 190 homens VIH-positivos assintomáticos, também demonstraram uma diminuição significativa do volume ejaculado, motilidade e contagem total dos espermatozoides bem como alterações da sua morfologia e elevação do pH. Estes parâmetros alterados correlacionam-se, embora de forma mais fraca nos estudos recentes, com a contagem de células CD4, sugerindo um efeito deletério da progressão da infeção na fertilidade dos indivíduos seropositivos. (24-30)

A maioria dos indivíduos infetados, referidos anteriormente, estava sob terapêutica antirretroviral, estando descrito que esta pode ter efeitos tóxicos na espermatogénese e nas mitocôndrias dos espermatozoides com conseqüente afetação da motilidade dos mesmos. (31) Continua difícil separar os efeitos do VIH nos parâmetros do espermograma dos efeitos da terapêutica antirretroviral. (24, 31) Kehl *et al* (31) comparando indivíduos VIH-positivos com e sem terapêutica antirretroviral com um grupo controlo de indivíduos VIH-negativos observaram uma diminuição significativa do volume ejaculado e da motilidade dos espermatozoides bem como alterações significativas na sua morfologia no grupo sob terapêutica antirretroviral, observando apenas uma diminuição significativa no volume ejaculado no grupo sem terapêutica. Nicopoulos *et al* (24) também observaram um efeito negativo da terapêutica antirretroviral na contagem total, motilidade e morfologia dos espermatozoides.

Apesar dos efeitos negativos do VIH e da terapêutica antirretroviral sobre os parâmetros do espermograma, a maioria dos homens apresenta valores compatíveis com concepção espontânea. (24, 26, 27, 30)

Comparativamente com os homens seropositivos, as mulheres infetadas pelo VIH apresentam mais frequentemente problemas de fertilidade. (32)

Vários estudos sugerem uma diminuição da fertilidade em mulheres seropositivas comparativamente a mulheres seronegativas, sendo diversos os mecanismos envolvidos e não totalmente esclarecidos. As mulheres infetadas apresentam mais frequentemente amenorreia e anovulação. (3, 25, 33) Um efeito negativo da infeção na reserva ovárica foi também proposto. Seifer *et al* (34) observaram uma diminuição nos marcadores da reserva folicular ovárica nas mulheres seropositivas em relação a controlos negativos, no entanto estes resultados não foram significativos. Mais recentemente, Ohl *et al* (35) avaliando 78 mulheres infetadas também observaram uma diminuição nesses marcadores, concluindo que a seropositividade para o VIH estava associada a uma falência ovárica prematura.

Por outro lado, as mulheres seropositivas exibem uma maior prevalência de infeções sexualmente transmissíveis e doença inflamatória pélvica, patologias estas associadas a infertilidade de causa tubar. Este tipo de infertilidade é reportado em até 27,8% das mulheres infetadas. (3, 25, 36)

Preconceção nos casais serodiscordantes para o VIH

Um dos objetivos da consulta de preconceção nos casais serodiscordantes para o VIH é possibilitar uma tomada de decisão informada acerca das diferentes estratégias de conceção disponíveis e simultaneamente otimizar as condições em que estas são adotadas. (5, 37-39)

Numa primeira fase deverão ser discutidos com o casal as diferentes estratégias de conceção disponíveis, explicando-se as vantagens e desvantagens de cada uma delas. Deverá também ser referida a possibilidade de transmissão do VIH ao parceiro seronegativo ou descendência bem como a possibilidade de, no decorrer da história natural da infeção, ocorrer agravamento do estado de saúde do parceiro infetado ou a sua morte com conseqüente incapacidade de cuidar do filho. (3, 5, 6, 16, 37, 39)

O risco de transmissão do VIH é influenciado por diversos fatores, os quais devem ser otimizados de forma a minimizar esse risco. A literatura evidencia um risco aumentado de transmissão com a elevação dos níveis da carga vírica no plasma e secreções genitais, sendo a carga vírica apontada como o fator preditivo mais forte da transmissão. (11, 39-42) Assim sendo, a redução dos níveis de carga vírica constitui uma estratégia de minimização do risco de transmissão. (11, 19, 39, 41)

A instituição da HAART reduz significativamente a replicação do VIH podendo resultar em níveis indetetáveis de carga vírica no plasma, que normalmente estão associados com a supressão do vírus nas secreções genitais. (3, 37, 40-43)

O estudo randomizado controlado desenvolvido por Cohen *et al* (44) mostrou que o início precoce da terapêutica antirretroviral (CD4: 350-550 células/ μ L) no parceiro seropositivo comparativamente com o seu início mais tardio (CD4: 250 células/ μ L ou SIDA -Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) reduz a transmissão do VIH em 96%. Neste âmbito, para além das habituais indicações para o início da terapêutica antirretroviral, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda iniciar esta terapêutica no parceiro seropositivo com uma contagem de CD4 superior a 350 células/ μ L que pretende conceber, com o objetivo de reduzir o risco de transmissão ao parceiro seronegativo e filho. (42) No caso de a mulher ser o elemento seropositivo do casal, aquando a instituição da terapêutica antirretroviral, deve-se optar por fármacos comprovadamente eficazes na prevenção da transmissão vertical do VIH e com um perfil de segurança reconhecido na gravidez. (3, 37, 45) As implicações do início desta terapêutica, principalmente a importância da adesão à mesma, devem ser discutidas com o casal na consulta de preconceção. (42, 43)

A determinação da carga vírica e a contagem de células CD4 do indivíduo infetado devem também fazer parte da consulta de preconceção, uma vez que a gravidez deve idealmente ser tentada quando os níveis de carga vírica estão indetetáveis e os níveis de CD4 estáveis. (3, 5, 6, 19, 22, 37, 38, 43) No entanto, estudos relatam uma discordância entre as cargas víricas no plasma e secreções genitais, observando-se a presença do vírus nas secreções genitais de indivíduos com níveis de carga vírica no plasma indetetáveis. (11, 16, 19, 40, 43, 46) Assim sendo, é importante alertar o casal que, apesar de a HAART reduzir significativamente o risco de transmissão, esta não elimina completamente a possibilidade de transmissão do vírus. (11, 16, 19, 40, 43, 46)

A presença concomitante de infeções sexualmente transmissíveis (IST's) também está associada com um risco aumentado de transmissão do VIH e, por isso, o rastreio das mesmas está recomendando em ambos os elementos do casal. (3, 5, 6, 11, 16, 22, 37, 39, 40, 43) O mecanismo subjacente a esse risco aumentado nos parceiros seropositivos consiste na elevação da carga vírica no esperma e secreções genitais secundária à passagem do vírus do sangue para os locais do trato genital lesionados pelas IST's. Por outro lado, a presença de IST's no parceiro seronegativo provoca destruição dos mecanismos protetores do trato genital, aumentando dessa forma a probabilidade do VIH penetrar na corrente sanguínea. (11, 40) Assim sendo,

uma vez diagnosticadas, as IST's devem ser tratadas antes da tentativa de concepção. (40, 43)

A circuncisão masculina é outra das estratégias de minimização do risco de transmissão a que se pode recorrer. (19, 47) Quando realizada por equipas especializadas é segura e reduz o risco infeção por VIH em cerca de 60%. (47) Este efeito benéfico provavelmente está relacionado com a eliminação de um potencial local de entrada do vírus quando se remove totalmente ou parcialmente o prepúcio. (19) A OMS recomenda a realização da circuncisão masculina em indivíduos não infetados, uma vez que existe uma evidência significativa na literatura que esta estratégia reduz a transmissão do VIH de mulheres seropositivas para homens não infetados. No que diz respeito à sua aplicação quando os homens são os parceiros seropositivos, a OMS adota uma posição contrária, não recomendando a sua realização baseando-se na ausência de evidência de benefício dessa medida. (47)

É também importante preparar o casal para o possível insucesso da estratégia de concepção. Como referido anteriormente, o VIH tem um impacto negativo sobre a fertilidade dos indivíduos infetados, sendo importante explicar aos casais que tal situação poderá dificultar a concepção. Assim sendo, o parceiro infetado bem como o parceiro seronegativo deverão ser submetidos a uma avaliação da fertilidade, de modo a se optar pela estratégia que oferece maior potencial de sucesso com o objetivo final de minimizar o número de tentativas de concepção e conseqüentemente o risco de transmissão. (5, 6, 16, 22, 37-40, 43) Os exames complementares mais frequentemente requisitados neste âmbito são, no caso dos homens, o espermograma e, no caso das mulheres, o perfil endócrino e o estudo da cavidade uterina e permeabilidade tubar com recurso à ecografia pélvica e se necessário histeroscopia, histerosalpingografia, sonohisterografia ou laparoscopia. (6, 16, 22, 37, 38, 40, 43)

Outro dos parâmetros da consulta de preconcepção é a otimização das condições de saúde do parceiro seropositivo, tal como acontece com outras doenças crónicas. (3, 37, 38, 45) Neste âmbito, pretende-se a minimização da carga vírica e a estabilização da contagem das células CD4 bem como a identificação, orientação e tratamento de co-morbilidades específicas com destaque para as infeções oportunistas. (37, 45)

A restante avaliação da consulta de preconcepção é semelhante à dos casais em que ambos os elementos não estão infetados pelo VIH. (5, 6, 37, 40, 45)

Estratégias de concepção

Atualmente existem diversas estratégias de concepção disponíveis para os casais serodiscordantes para o VIH. (3, 5, 16, 19, 37, 42)

A adoção, o recurso a espermatozoides de dador VIH seronegativo ou de embrião de casal seronegativo constituem as únicas estratégias isentas de risco. No entanto, o desejo de ter um filho biológico torna essas estratégias inviáveis para muitos desses casais. (16, 17, 22, 23, 37, 48) As estratégias de concepção disponíveis neste âmbito acarretam sempre risco de transmissão, sendo, por isso, designadas como estratégias de minimização de risco. (3, 5, 12, 22, 48) Estas podem ser agrupadas em dois grandes grupos: Técnicas de Reprodução Medicamente Assistida e Concepção Natural. (5, 19, 37, 42)

A opção por uma dessas estratégias depende de diversos fatores: género do parceiro seropositivo, risco de transmissão horizontal, eficácia, acesso ao tratamento, fertilidade e preferência pessoal do casal. (5, 18, 22, 37)

Técnicas de Reprodução Medicamente Assistida

As Técnicas de Reprodução Medicamente Assistida (TRMA) sofreram uma grande evolução e constituem, na atualidade, uma estratégia de concepção com risco mínimo para o parceiro seronegativo. Para além do controlo do risco de transmissão do VIH, as TRMA apresentam como benefício adicional o tratamento de uma possível infertilidade. (9, 14, 32) No entanto, estas técnicas apresentam limitações, destacando-se a não acessibilidade e os custos elevados. (3-6, 11, 49)

Homem seropositivo

Perante um casal serodiscordante para o VIH em que o parceiro seropositivo é o homem, a estratégia de concepção recomendada é a reprodução medicamente assistida após o procedimento de "*sperm-washing*" (lavagem de espermatozoides). (3-6, 16, 17, 22, 43, 50, 51) Esta estratégia foi descrita pela primeira vez por Semprini em 1992 e deste então tem sido aperfeiçoada, constituindo, na atualidade, uma das opções disponíveis para estes casais. (3, 5, 16, 17, 50)

O objetivo do procedimento de "*sperm washing*" é separar os espermatozoides do plasma seminal e das outras células que não os espermatozoides, tendo em conta a premissa que o VIH é encontrado tanto livre no plasma como em associação com células, não evidenciando, no entanto, capacidade para se ligar ou infetar os espermatozoides. (3, 4, 10, 16, 17, 50, 52) Há controvérsia no que diz respeito à presença do VIH nos espermatozoides, havendo também descrições da presença do vírus nos mesmos. (3, 29)

O método mais frequentemente empregue para atingir esse objetivo é a combinação das técnicas de *density-gradient centrifugation* e *swim-up*. (4, 10, 50, 52) A técnica de *density-gradient centrifugation* baseia-se nos diferentes tamanhos e

densidades dos componentes do esperma para os separar, de forma a obter uma amostra final de espermatozoides isolados. Resumidamente, esta técnica consiste na colocação de uma suspensão coloidal de sílica no fundo de um tubo de ensaio, criando um gradiente de densidades, sendo a camada mais densa localizada inferiormente. De seguida, a amostra de esperma é colocada no topo do tubo de ensaio, sendo que essa amostra é obtida por masturbação após um período de abstinência sexual de 3 a 7 dias. Posteriormente, o tubo de ensaio é submetido ao processo de centrifugação. No final deste procedimento, os espermatozoides saudáveis e móveis encontrar-se-ão no fundo do tubo de ensaio enquanto os espermatozoides não móveis e de baixa qualidade, bem como as outras células que não os espermatozoides e os restos celulares estarão nas camadas mais superficiais. O supernadante é então aspirado e a amostra no fundo do tubo de ensaio é suspensa num meio de cultura fresco e novamente centrifugada. Classicamente, este processo é repetido três vezes para maximizar a lavagem do esperma. De seguida, pode ser aplicada a técnica de *swim-up*: a amostra resultante do procedimento anterior é colocada numa placa e coberta com um meio de cultura fresco, sendo posteriormente incubada durante cerca de 20 a 60 min. Nesse período, apenas os espermatozoides saudáveis terão a capacidade de se deslocar para essa nova camada. (3, 6, 10, 16, 17)

Na maioria dos centros, a amostra obtida no final do procedimento de "*sperm washing*" é testada para a presença de VIH. Quando o resultado obtido é negativo, essa amostra é então usada na TRMA. (3, 16, 17, 48, 50, 53) Na revisão sistemática de Vitorino *et al* (4), quatro artigos faziam referência a esses testes, com uma taxa de resultados positivos que variava entre os 2,5 e os 7,7%. A justificação apontada para esses resultados é uma falha na remoção de todo plasma seminal e outras células que não os espermatozoides pelo processo de centrifugação. No entanto, como o processo de "*sperm washing*" leva a uma perda da qualidade e quantidade dos espermatozoides, o número de lavagens realizadas tem de ter obrigatoriamente um limite. (16)

Não existe uniformidade relativamente à TRMA que deve ser adotada, podendo recorrer-se à Inseminação Intrauterina (IU), à Fertilização *in Vitro* (FIV) ou à Injeção Intracitoplasmática do Espermatozoide (ICSI). (3-5, 22, 48, 50)

Na Europa, a maioria dos centros recomenda à IU ou à FIV enquanto que nos Estados Unidos da América a recomendação primária é a ICSI. (3, 22, 23) Esta abordagem distinta prende-se essencialmente com o fato de *Center for Disease Control and Prevention* ter adotado uma posição contra a IU, baseando-se no relato de um único caso de transmissão de VIH a uma mulher com um parceiro seropositivo

após IU do esperma processado. No entanto, é importante ressaltar que neste procedimento de “*sperm washing*” foi excluído um dos passos do *density-gradient centrifugation* e a amostra não foi testada para a presença de VIH após a lavagem. (23, 51, 53)

Vários critérios podem ser usados na escolha da TRMA, nomeadamente fertilidade do casal, qualidade do esperma preparado, custos e invasividade da TRMA. (18, 50, 51) Perante um casal fértil, a opção primária é IU, sendo a FIV e ICSI reservada para aqueles com problemas de fertilidade. De igual modo, quando a qualidade do esperma após a técnica de “*sperm washing*” é reduzida, a IU é excluída como a opção de TRMA. (18, 23, 48, 50, 53) Comparativamente com as outras técnicas, a IU é mais barata, menos invasiva e mais simples. (18, 23, 48, 50, 53)

Independentemente destes critérios, alguns autores defendem que a ICSI deverá ser sempre a TRMA de escolha. Para justificar esta recomendação, estes argumentam que a taxa de gravidez com ICSI é superior a IU, sendo assim, menos ciclos de tratamento serão necessários para alcançar a gravidez e portanto menor será o risco de exposição da parceira seronegativa. (4, 6, 50) No entanto, as diferenças na indicação das diversas TRMA bem como na população-alvo tornam a comparação direta da eficácia destas impraticável. (53) Outro argumento proposto é que na ICSI, contrariamente ao que acontece na IU, apenas um espermatozoide é utilizado, sendo assim, o risco de exposição também é menor. (4, 48, 50, 53)

Por outro lado, existe alguma contestação relativamente à técnica de ICSI, com alguns autores defendendo que a injeção de um único espermatozoide, potencialmente portador do VIH, diretamente no oócito pode resultar na sua incorporação no genoma do embrião, com consequências graves para o mesmo. (48, 50, 53) Esta técnica parece também estar associada a maior risco de complicações obstétricas. (48, 53)

Como foi referido anteriormente, a eficácia e segurança são dois dos parâmetros que influenciam a escolha da estratégia de concepção. Têm sido desenvolvidos vários estudos para a avaliar a eficácia e segurança do “*sperm-washing*” e da TRMA, no entanto por razões éticas, sobretudo relacionadas com o risco potencial da transmissão do VIH, nenhum desses estudos são ensaios randomizados controlados. (3) Assim sendo, a evidência neste campo provém maioritariamente de estudos observacionais e revisões sistemáticas que apontam o “*sperm washing*” combinado com TRMA como sendo uma estratégia de concepção eficaz e segura para os casais serodiscordantes em que o parceiro infetado é o homem. (3-6, 8, 10, 13, 17, 18, 22, 23, 37, 48-50, 54, 55)

Numa revisão sistemática envolvendo 3900 ciclos de IU, Vitorino *et al* (4) demonstraram que a taxa de gravidez por ciclo nesta TRMA era de 18,0%. Por sua vez, no caso da FIV/ICSI onde foram avaliados 738 ciclos, essa taxa era 38,1%. Estes resultados eram similares aos obtidos para a população geral com idade e graus de infertilidade semelhantes. Do mesmo modo, Santuli *et al* (8) e Prisant *et al* (56) concluíram que a eficácia da FIV/ICSI não era alterada pela seropositividade do parceiro ou então era apenas minimamente, com uma taxa de gravidez reportada por embrião transferido de 23,0% e 22,2% respetivamente.

De acordo com a European CREAThE network (17), em 3315 ciclos de TRMA realizados após “*sperm-washing*”, a taxa de gravidez por ciclo foi de 17,5%. Segundo esse mesmo estudo, as taxas de gravidez para as TRMA individualmente eram de 15,1%, 29,0% e 30,6% para a IU, FIV e ICSI respetivamente. Os resultados obtidos no primeiro programa de reprodução medicamente assistida levado a cabo na Austrália foram semelhantes ao estudo anterior: taxa de gravidez por ciclo de 16,2%. (18) No estudo desenvolvido por Semprini *et al* (23) os resultados obtidos para IU também foram similares aos anteriores (taxa gravidez por ciclo de 16% no grupo retrospectivo e 17% no grupo de *follow-up*). O mesmo sucedeu com os resultados de Leeuwen *et al* (50) e Bujan *et al* (54) - taxa gravidez por ciclo de IU de 18%, sendo que neste último os resultados foram comparados com o grupo de controlo seronegativo não havendo diferenças estatisticamente significativas. Por sua vez, Nicopoullos *et al* (10), revendo 10 anos de “*sperm washing*”, referiram uma taxa de gravidez por ciclo de IU de 14,2%. Relativamente a ICSI, Suer *et al* (48) e Mencaglia *et al* (55) relataram uma taxa de gravidez por embrião transferido de 46% e 27,6% respetivamente enquanto que Manigart *et al* (49) revendo de 62 ciclos relataram uma taxa de gravidez por ciclo de 17,7%.

No que diz respeito à segurança, nenhum dos estudos referidos anteriormente, demonstrou seroconversão materna e/ou fetal para o VIH. (4, 10, 17, 18, 23, 48-51, 54, 55) No entanto, é importante mencionar que numa percentagem significativa desses estudos, esta estratégia de concepção foi aplicada em pacientes infetados com bom estado clínico, níveis baixos de carga vírica e altos níveis de células CD4. (4, 18, 48, 51, 54). Além disso, por perda de *follow-up*, a positividade/negatividade para o VIH, após a realização da TRMA, não era conhecida para todas as mulheres e/ou bebés envolvidos nestes estudos, não podendo, por isso, se excluir com certeza absoluta a ocorrência de transmissão. (17, 23)

O risco máximo de transmissão do VIH com “*sperm washing*” combinado com TRMA é de aproximadamente 0,09%, segundo a European CREAThE network. Este risco poderá ser comparado com o risco de transmissão na concepção natural, uma vez

que o número de ciclos de TRMA avaliados neste estudo é suficiente grande para permitir fazer essa comparação. (17)

Mulher seropositiva

Relativamente aos casais serodiscordantes para o VIH em que o parceiro seropositivo é a mulher, a literatura é mais escassa. (3, 5, 7, 19, 22, 42)

Neste tipo de casais, as TRMA não são obrigatoriamente necessárias e a auto-inseminação vaginal apresenta-se como uma alternativa viável, constituindo uma estratégia de conceção simples, barata e facilmente acessível. (3, 5, 19, 22, 32, 37, 45)

O processo de inseminação vaginal envolve três momentos: determinação do período fértil da mulher, colheita do esperma e a inseminação propriamente dita. (3, 19)

O primeiro pode ser realizado com recurso a cinco métodos: ecografia seriada, método do calendário, temperatura corporal basal, consistência do muco cervical e deteção de hormonas na urina. (6, 19, 37, 45) O método mais fiável é a ecografia seriada, mas este apresenta como limitações o fato de não poder ser realizado em casa e ser dispendioso. Pelo contrário, os métodos do calendário e da temperatura corporal basal podem ser realizados em casa, no entanto, são os menos fiáveis. Por sua vez, a consistência do muco cervical ou a deteção de hormonas na urina são considerados métodos efetivos na determinação da ovulação e podem ser realizados em casa, estando recomendada a sua utilização. (6, 19, 37)

Durante o período fértil da mulher, o homem procede à colheita do esperma, que pode ser efetuada a partir de um preservativo usado na relação sexual ou então a partir de um recipiente limpo para o qual o homem ejaculou. (3, 5, 19)

Posteriormente, essa amostra de esperma deverá ser rapidamente colocada numa pipeta ou seringa e depositada lentamente na vagina pela mulher ou pelo seu companheiro (auto-inseminação), devendo a mulher estar na posição de decúbito dorsal com as ancas elevadas. (5, 19) Alternativamente, este procedimento de inseminação poderá ser realizado em serviços de saúde. (37)

Até ao momento, o único estudo significativo levado a cabo no sentido de avaliar a inseminação vaginal no contexto das estratégias de conceção para os casais serodiscordantes encontra-se em desenvolvimento. (19)

Além disso, esta estratégia apresenta alguns desafios relativamente à sua adoção. Como referido anteriormente, a determinação do período fértil da mulher nem sempre é um processo fácil. (19, 37) Por outro lado, a existência de barreiras técnicas e/ou culturais pode levar a recusa desta estratégia: por exemplo, o casal pode sentir-

se desconfortável com a ideia de tocar a genitália ou com a necessidade de introdução de um corpo estranho na mesma. (19, 32)

As TRMA estão, usualmente, reservadas para os casais que não conseguem alcançar a gravidez com a inseminação vaginal, que apresentam problemas de fertilidade ou que têm facilmente acesso a estas técnicas. (3, 8, 19, 32, 37)

No que diz respeito à TRMA que deve ser utilizada, a literatura evidencia uma escolha preferencial pela FIV/ICSI. Os resultados desanimadores obtidos com a IU e a elevada frequência de problemas de fertilidade nas mulheres VIH-positivas parecem ser a justificação para essa opção. (7, 8, 32, 49)

Apesar de escassos, têm sido desenvolvidos estudos para avaliar a eficácia das TRMA neste tipo de casais. (3, 32) De acordo com Santuli *et al* (8) e Prisant *et al* (56), a eficácia da FIV/ICSI não é alterada pela seropositividade da mulher ou então é apenas minimamente, com uma taxa de gravidez reportada por embrião transferido de 26,3% e 17,7%, respetivamente. Relativamente à FIV, Martinet *et al* (9) e Coll *et al* (57) descreveram, respetivamente, uma taxa de gravidez por embrião transferido de 11% e 16,2%. Por sua vez, Ohl *et al* (32) num estudo envolvendo 10 ciclos de IU e 62 ciclos de FIV/ICSI, não obtiveram nenhuma gravidez com a IU e uma taxa de gravidez por ciclo de FVI/ICSI de 15.8%. Já Manigar *et al* (49) avaliando 56 ciclos de FIV/ICSI, reportaram uma taxa de gravidez por ciclo de FIV e ICSI de 23,1% e 10,0% respetivamente.

Terriou *et al* (7) avaliaram o *outcome* da ICSI em mulheres seropositivas, obtendo uma taxa gravidez de 16,1%. Esse *outcome* foi comparado com controlos seronegativos, sendo os resultados obtidos semelhantes uma vez atingida a estimulação ovárica adequada. São divergentes os resultados dos estudos relativamente à resposta da mulher infetada pelo VIH à estimulação ovárica. Coll *et al* (57) demonstram que a taxa de gravidez após FIV era reduzida quando se recorriam a oócitos de pacientes infetadas, o que não acontecia quando os oócitos eram doados. A resistência ovárica à estimulação foi proposta como sendo parte da justificação para essa observação, com vários outros estudos demonstrando a necessidade de doses maiores de gonadotrofinas para estimular adequadamente as pacientes infetadas. (3, 7, 32, 57) Pelo contrário, os estudos de Martinet *et al* (9), Prisant *et al* (56) e Manigar *et al* (49) reportaram que a resposta à estimulação ovárica era semelhante entre mulheres infetadas e não infetadas.

Relativamente à segurança, a literatura não é conclusiva. Os procedimentos invasivos usados durante as TRMA são apontados como possíveis fatores de transmissão do VIH ao zigoto ou embrião. Por outro lado, a estimulação com gonadotrofinas também foi associada com um aumento da carga vírica. No entanto, a

infecção neste estágio tão precoce do desenvolvimento embrionário provavelmente diminui as taxas de implantação e/ou aumenta as taxas de aborto espontâneo precoce. (16)

Concepção Natural

A literatura demonstra que cada vez mais casais serodiscordantes para o VIH consideram a concepção natural como uma opção primária de estratégia de concepção. (22, 58) Por outro lado, Vernazza *et al* (39) reportam que aproximadamente 50% dos casais que não alcançaram a gravidez com as TRMA recorrem à concepção natural.

Comparativamente às TRMA, a concepção natural apresenta a vantagem de ser uma estratégia acessível aos casais que não possuem recursos económicos. Simultaneamente, também permite diminuir os custos dos sistemas de saúde em países onde as TRMA são disponibilizadas como estratégias de concepção para este tipo de casais. Além disso, tem a vantagem de conferir autonomia ao casal. (11, 16, 38, 58)

A concepção natural no âmbito das estratégias de concepção para os casais serodiscordantes refere-se à prática de relações sexuais desprotegidas limitadas ao período fértil da mulher - *Timed Unprotected Intercourse (TUI)*. (19) O objetivo desta restrição é minimizar o risco de transmissão do VIH ao parceiro seronegativo maximizando as oportunidades de concepção. (6, 19, 58) O período fértil pode ser determinado com recurso aos métodos referidos anteriormente no contexto da inseminação vaginal. (6, 19)

O risco de transmissão do VIH por ato de relação sexual desprotegida é difícil de quantificar, sendo influenciado por diversos fatores. Alguns deles, como a carga vírica, as IST's e outros podem ser alvo de atuação e devem ser otimizados antes da tentativa da concepção (ver preconcepção). (37) Por outro lado, a literatura demonstra que o risco de transmissão por relação sexual desprotegida é inferior em casais serodiscordantes estáveis comparativamente a parceiros ocasionais. No entanto, se esses casais estáveis sempre usarem preservativo, a sua primeira relação sexual desprotegida no âmbito da TUI apresentará um risco semelhante a um contato sexual desprotegido ocasional. (11)

Outro aspeto importante a considerar no contexto TUI é o número de atos sexuais necessários para alcançar a gravidez. Quanto maior o número desses atos, maior será o risco de transmissão do VIH. (11) Em casais férteis da população geral, o número médio de atos sexuais necessários para alcançar gravidez, em mulheres com idades compreendidas entre os 26-35 anos, varia entre 3 e 10. (11) Tendo em conta a maior frequência de problemas de fertilidade nos indivíduos infetados pelo

VIH, um maior número de atos sexuais serão, teoricamente, necessários para obter gravidez. (11) Esta situação, nos países desenvolvidos, é ainda agravada pelo fato da idade materna no momento da concepção estar a aumentar, o que também afeta negativamente a fertilidade. (11) A literatura recomenda que a concepção natural não seja tentada por um intervalo de tempo superior a 6-12 períodos férteis, altura em que se deve recorrer às TRMA. (5, 58, 59)

Relativamente à eficácia e segurança da TUI como estratégia de concepção nos casais VIH serodiscordantes, a literatura é relativamente escassa. (5)

O primeiro estudo desenvolvido nesse sentido foi publicado por Mandelbrot *et al* em 1997. Tratou-se de um estudo prospetivo onde foram avaliados 92 casais serodiscordantes em que o elemento infetado era o homem. A maioria destes casais beneficiou de consultas de preconcepção, onde se procedeu a avaliação da fertilidade, rastreio e tratamento de IST's e recomendação da limitação das relações sexuais desprotegidas ao período fértil, reforçando o uso do preservativo em todas as outras situações. Apenas 21 dos homens infetados estavam sob terapêutica antirretroviral no momento da concepção. Foram reportadas 104 gravidezes, das quais 17 foram alcançadas após um único ato sexual. No que diz respeito à segurança, não foi descrita nenhuma seroconversão nas parceiras nos primeiros 3 meses após a concepção. No entanto, registou-se seroconversão em duas mulheres aos 7 meses de gravidez e em mais duas no período pós-parto, sendo que estas ocorreram em casais que relataram uso inconstante de preservativo. De acordo com os autores, os resultados obtidos neste estudo são compatíveis com uma taxa de seroconversão de 1 por 1000 atos sexuais. (60)

Em 1999, Yee *et al* (61) também avaliaram o TUI em casais serodiscordantes em que o parceiro seropositivo era homem. Numa amostra de 14 casais, foram reportadas 19 gravidezes, 0 (zero) transmissões verticais e 1 transmissão horizontal, sendo que esta última ocorreu num casal em que o homem infetado tinha uma carga vírica elevada (> 38.700 cópias/mL).

Por sua vez, Barreiro *et al* (62), avaliaram retrospectivamente ao longo de 7 anos, o *outcome* da TUI em 63 casais serodiscordantes, sendo que em 65% dos casos o parceiro seropositivo era o homem e nos restantes 35% era a mulher. A análise dos resultados revelou a ocorrência de 76 gravidezes, 0 (zero) seroconversões no parceiro/a seronegativo(a) e 1 transmissão vertical. Esta última ocorreu numa mulher previamente infetada pelo VIH, com uma contagem de CD4 > 500 células/μL, carga vírica indetetável, sem realização de procedimentos intrauterinos invasivos e parto eutócico às 40 semanas de gestação sob profilaxia com Zidovudina. Ao contrário dos estudos anteriores, neste apenas foram incluídos os casais em que o parceiro

infetado apresentava uma carga vírica plasmática inferior a 500 cópias/mL sob HAART. No entanto, o estudo apresenta limitações, nomeadamente uma amostra reduzida e o fato de não avaliar a seroconversão em casais que não alcançaram a gravidez.

Os resultados descritos anteriormente sugerem que a presença de níveis indetetáveis de carga vírica seja um pré-requisito obrigatório para se considerar a concepção natural como uma opção de estratégia de concepção, devendo esta ser fortemente desencorajada nas situações em que este não é cumprido. (58, 62) É também claro que a identificação e otimização de outros fatores que influenciam o risco de transmissão do VIH é fundamental. (5, 62)

Apesar de a literatura sugerir que o risco de transmissão do VIH com a concepção natural é muito baixo, mais estudos são necessários e os casais que optam por esta estratégia de concepção devem ser informados deste risco potencial. (3, 37, 58) A literatura evidencia, assim, uma atitude cautelosa relativamente à recomendação da concepção natural como estratégia de concepção para casais VIH-serodiscordantes, advogando que esta só deve ser equacionada quando as outras estratégias não estão disponíveis ou não são aceitáveis. (11, 40, 45) No caso do elemento seropositivo do casal ser a mulher, a opção pela concepção natural é ainda mais controversa, uma vez que, nestas situações, a gravidez poderá ser alcançada através da inseminação vaginal, uma estratégia igualmente simples e acessível e teoricamente sem risco de transmissão do vírus ao parceiro seronegativo. (11)

Uma das principais desvantagens apontadas à adoção da concepção natural enquanto estratégia de concepção para este tipo de casais é o potencial efeito negativo na mensagem de “sexo seguro”, isto é, uso de preservativo em todas as relações sexuais, com consequências deletérias nas políticas de saúde pública. (3, 11, 16, 19, 22, 60)

Profilaxia pré-exposição periconcepcional

A profilaxia pré-exposição (PrEP) refere-se ao uso de agentes antirretrovíricos, tópicos ou orais, em indivíduos seronegativos para o VIH previamente a exposição destes ao vírus. Esta estratégia assenta na premissa de que o vírus se replica primeiramente a uma taxa baixa na mucosa do ponto de entrada do novo hospedeiro, sendo que esse momento de vulnerabilidade poderá ser aproveitado para impedir que a infeção se torne persistente. (3) Os fármacos mais usados neste âmbito são o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e a emtricitabina (FTC). Estes fármacos foram selecionados pela sua eficácia contra o VIH, perfil de resistência favorável, efeitos

secundários limitados e propriedades farmacocinéticas, que possibilitam a administração de uma única dose diária. (3, 63)

A literatura acerca da eficácia da PrEP como estratégia de redução do risco de transmissão do VIH é controversa. (3) Um estudo randomizado duplamente cego envolvendo 4758 casais serodiscordantes demonstrou uma redução na aquisição do VIH de 67% e 75%, respetivamente, usando TDF oral ou combinação de TDF + FTC oral comparativamente à utilização do placebo. O efeito protetor foi significativo e comparável entre os dois esquemas terapêuticos e os dois géneros. A adesão observada no estudo foi elevada - TDF detetado em 82% das amostras selecionadas aleatoriamente, sendo que esse nível de deteção estava associado a um efeito protetor superior a 85%. (64) O estudo TFD2, envolvendo 1219 adultos heterossexuais de ambos os géneros, também demonstrou a eficácia da combinação TDF + FTC oral com uma diminuição na taxa de infeção pelo VIH de 62,2%. O efeito protetor observado foi também superior quando a adesão era maior. (65) Por sua vez, Karim *et al* (66) avaliando a aplicação tópica do TDF em mulheres seronegativas, demonstraram um efeito protetor significativo com o gel vaginal a 1%, observando-se uma redução de aproximadamente 39% no risco de aquisição do VIH. Uma tendência para maior eficácia foi também observada com a melhoria da adesão à terapêutica.

Pelo contrário, os estudos FEM-PrEP (67) e VOICE (68) avaliando, respetivamente, a eficácia do TDF + FTC oral e a eficácia do TDF oral, TDF + FTC oral e TDF vaginal falharam em demonstrar o efeito protetor da PrEP. Estes resultados contraditórios foram em parte justificados pela baixa adesão observada nesses estudos comparativamente aos estudos anteriores. Fatores biológicos, como carga vírica elevada e níveis elevados de citocinas, bem como penetração intracelular variável também foram apontados como uma possível justificação para estes resultados. Assim sendo, mais estudos são necessários para esclarecer o papel destes e outros potenciais fatores, tais como dose, propriedades farmacocinéticas, comportamento sexual, entre outros, na eficácia da PrEP.

Recentemente, Vernazza *et al* (59) aplicaram a PrEP ao contexto periconcepcional associando-a à TUI como estratégia adicional de minimização de risco em casais serodiscordantes para o VIH que pretendiam conceber. Este estudo envolveu 46 casais em que o parceiro seropositivo era o homem, com um total de 53 situações em que esta estratégia foi empregue. O parceiro seropositivo apresentava obrigatoriamente carga vírica indetetável e a PrEP, na parceira seronegativa, consistia em duas doses de TDF, a primeira administrada no dia do pico da hormona luteínica e a segunda 24 horas depois, com a relação sexual desprotegida planeada para ocorrer após a segunda dose. A taxa de gravidez reportada foi de 26% na primeira tentativa

de concepção, aumentando para 66% após 5 tentativas e atingindo um *plateau* de 75% após as 12 tentativas. A ocorrência desse *plateau* foi atribuída à presença de problemas de fertilidade, sendo a idade avançada apontado como o principal fator preditivo. Não foi reportado nenhum caso de transmissão horizontal. Whetham *et al* (69) avaliaram uma estratégia de concepção semelhante em 13 casais serodiscordantes com o elemento masculino seropositivo: TUI combinado com PrEP, na parceira seronegativa, consistindo em 1 ou 2 doses de TDF administradas 24-36 horas antes da relação sexual desprotegida e uma dose adicional após duas horas. A detecção de carga vírica plasmática ou seminal no parceiro seropositivo, tal como sucedia no estudo anterior, foi também critério de exclusão. Foram descritas a ocorrência de 11 gravidezes, com um número médio de tentativas de concepção de 2,5 e nenhuma transmissão de VIH.

Estes estudos, embora com amostras reduzidas, sugerem que a TUI combinada com PrEP é uma estratégia de concepção eficaz e segura para os casais serodiscordantes em que o parceiro seropositivo é o homem. (59, 69) Diferentemente das anteriores, esta estratégia tem a vantagem de possibilitar ao parceiro seronegativo algum controlo sobre o risco de transmissão. (69, 70)

Nos estudos analisados é evidente que a adesão à PrEP é um requisito fundamental para a eficácia desta estratégia de minimização do risco de transmissão. A sua aplicação num contexto periconcepcional pode acarretar vantagens em termos de adesão, uma vez que se trata de uma terapêutica limitada no tempo e com um objetivo bem definido. Além disso, esta limitação temporal pode também ter benefícios em termos económicos, tornando esta estratégia mais custo-efetiva. (63, 70) No entanto, mesmo neste contexto, poderá ser difícil de implementar em países em desenvolvimento onde a terapêutica antirretroviral não está facilmente disponível. (5, 19)

Por outro lado, a aplicação da PrEP num contexto periconcepcional obriga a ter em conta o potencial teratogénico dos fármacos utilizados. Embora os estudos desenvolvidos em animais sugiram uma diminuição da densidade mineral óssea e restrição do crescimento com o uso de TDF em doses altas por períodos prolongados, os estudos em humanos não têm demonstrado efeitos deletérios, sendo o TDF considerado um fármaco de classe B pela *Food and Drug Administration* e aprovado pela Organização Mundial de Saúde para o uso em mulheres grávidas. (70)

Outra das preocupações associadas à implementação da PrEP é o potencial desenvolvimento de resistências. De acordo com os estudos descritos anteriormente, nenhum dos indivíduos infetados pelo VIH durante a toma da PrEP desenvolveu resistências. (63-66) No entanto, o aparecimento destas foi descrito em alguns

indivíduos que, apesar de possuírem um teste inicial do VIH negativo, desenvolveram infecção aguda. Estas observações demonstram a importância de usar a terapêutica profilática apenas em indivíduos comprovadamente negativos bem como a importância e necessidade de realizar regularmente testes de deteção da infecção pelo VIH. (63)

Tal como acontecia com a TUI, a PrEP pode aumentar os comportamentos de risco em consequência da alteração da perceção do risco real. Esta situação não foi observada nos estudos anteriores, no entanto é importante ressaltar que se trata de um contexto particular em que os indivíduos recebiam aconselhamento regular e preservativos grátis. (63, 70)

CONCLUSÃO

Com a introdução da HAART, a qualidade e expectativa de vida dos indivíduos infectados com VIH melhorou significativamente. Esta mudança na história natural da infecção fez com que cada vez mais indivíduos seropositivos expressassem o seu desejo de ter filhos. No âmbito dos casais serodiscordantes, a concepção acarreta implicações em termos da prevenção da transmissão horizontal e vertical do vírus.

Atualmente, nenhuma das estratégias de concepção disponíveis, em contexto de filhos biológicos, elimina totalmente o risco de transmissão do VIH e, por isso, estas são consideradas estratégias de minimização de risco. Os casais devem ser informados desta potencial transmissão e realizar consulta de preconceção, de forma a tomarem uma decisão informada acerca das diferentes estratégias de concepção disponíveis.

Esta consulta possibilita também a otimização das condições em que essas estratégias são adotadas. A OMS recomenda iniciar a terapêutica antirretroviral no parceiro seropositivo com $CD4 > 350$ células/ μL que pretende conceber, de forma a minorar o risco de transmissão. A presença de IST's também está associada com um aumento desse risco, recomendando-se o rastreio e tratamento das mesmas em ambos os elementos do casal. O casal deve também ser submetido a avaliação da fertilidade, de modo a se optar pela estratégia que oferece maior potencial de sucesso e dessa forma reduzir o número de tentativas e conseqüentemente o risco de transmissão. A concepção deve idealmente ser tentada quando os níveis de carga vírica estão indetectáveis e os níveis de CD4 estáveis e, por isso, a determinação destes parâmetros é importante na avaliação preconcecional.

O "sperm washing" combinado com as técnicas de reprodução medicamente assistida constitui a estratégia de concepção recomendada para os casais serodiscordantes em que o elemento seropositivo é o homem, com os estudos observacionais e revisões sistemáticas desenvolvidas suportando a eficácia e segurança desta estratégia. No caso do parceiro seropositivo ser a mulher, as técnicas de reprodução medicamente assistida não são obrigatoriamente necessárias e a auto-inseminação vaginal surge como a estratégia de concepção indicada, embora o único estudo significativo levado a cabo no sentido de avaliar a sua eficácia e segurança se encontre em desenvolvimento.

Apesar de a literatura sugerir que o risco de transmissão com a *Timed Unprotected Intercourse* é muito baixo, os estudos disponíveis são escassos comparativamente aos do "sperm-washing" e, por isso, uma atitude cautelosa deve ser mantida relativamente à sua recomendação como estratégia de concepção para os casais serodiscordantes em que o homem está infectado. O papel da *Timed*

Unprotected Intercourse no caso de a mulher ser o parceiro seropositivo é ainda mais controverso, considerando que a gravidez poderá ser alcançada através da inseminação vaginal, uma estratégia igualmente simples e acessível e teoricamente sem risco de transmissão horizontal do vírus. Assim sendo, a *Timed Unprotected Intercourse* só deve ser equacionada quando as outras estratégias de concepção não estão disponíveis, sendo obrigatório a presença níveis indetetáveis de carga vírica plasmática no indivíduo infetado.

Mais recentemente, a profilaxia pré-exposição periconcepcional foi associada com a *Timed Unprotected Intercourse* como estratégia adicional de minimização de risco. Os resultados disponíveis até à data apontam para que esta nova estratégia seja eficaz e segura para os casais serodiscordantes em que o homem é seropositivo. No entanto, mais estudos são necessários para validar a eficácia e segurança da profilaxia pré-exposição no contexto periconcepcional.

Tendo em conta a evolução das estratégias de concepção disponíveis para os casais VIH-serodiscordantes e as implicações biopsicossociais da infeção, a integração do aconselhamento reprodutivo deste tipo de casais nos cuidados de saúde é fundamental, sendo o principal objetivo a satisfação do seu desejo de reprodução e simultaneamente a minimização do risco de transmissão do vírus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. 2013.
2. Departamento de Doenças Infecciosas, Unidade de Referência e Vigilância Epidemiológica. Núcleo de Vigilância Laboratorial de Doenças Infecciosas. Programa Nacional para a infecção VIH/SIDA(colaboração). Infecção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2012. 2013 No.: nº 144.
3. Savasi V, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Reproductive assistance in HIV serodiscordant couples. Human reproduction update. 2013 Mar-Apr;19(2):136-50. PubMed PMID: 23146867. Epub 2012/11/14. eng.
4. Vitorino RL, Grinsztejn BG, de Andrade CA, Hokerberg YH, de Souza CT, Friedman RK, et al. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. Fertility and sterility. 2011 Apr;95(5):1684-90. PubMed PMID: 21324449.
5. Matthews LT, Mukherjee JS. Strategies for harm reduction among HIV-affected couples who want to conceive. AIDS and behavior. 2009 Jun;13 Suppl 1:5-11. PubMed PMID: 19347575.
6. Thornton A. RF, Collins j. Reproduction Decision Making for Couples Affected by HIV: A Review of the Literature. International AIDS Society- USA. 2004;12(2):61-7.
7. Terriou P, Auquier P, Chabert-Orsini V, Chinchole JM, Cravello L, Giorgetti C, et al. Outcome of ICSI in HIV-1-infected women. Human reproduction. 2005 Oct;20(10):2838-43. PubMed PMID: 15980007.
8. Santulli P GV, Fauque P, Chopin N, Duillios E, Wolf J, Chapron CZiegler D. HIV-positive patients undertaking ART have longer infertility stories than age-matched controls subjects. Fertility and Sterility. 2011;95(2):507-12.
9. Martinet V MY, Rozenberg S, Becker B, Gerard M, Delvigne A. Ovarian response to stimulation of HCl-positive patients during IVF treatment: a matched, controlled study Human Reproduction 2006;21(5):1212-7.
10. Nicopoullos JD, Almeida P, Vourliotis M, Goulding R, Gilling-Smith C. A decade of sperm washing: clinical correlates of successful insemination outcome. Human reproduction. 2010 Aug;25(8):1869-76. PubMed PMID: 20534606.
11. Vandermaelen A, Englert Y. Human immunodeficiency virus serodiscordant couples on highly active antiretroviral therapies with undetectable viral load: conception by unprotected sexual intercourse or by assisted reproduction techniques? Human reproduction. 2010 Feb;25(2):374-9. PubMed PMID: 19945963.

12. Newmeyer T, Tecimer SN, Jaworsky D, Chihrin S, Gough K, Rachlis A, et al. Case series of fertility treatment in HIV-discordant couples (male positive, female negative): the Ontario experience. *PloS one*. 2011;6(9):e24853. PubMed PMID: 21969863. Pubmed Central PMCID: 3182172.
13. Bujan L, Pasquier C, Labeyrie E, Lanusseccrouse P, Morucci M, Daudin M. Insemination with isolated and virologically tested spermatozoa is a safe way for human immunodeficiency type 1 virus? Serodiscordant couples with an infected male partner to have a child. *Fertility and sterility*. 2004;82(4):857-62.
14. Ohl J, Partisani M, Partisani M, Wittemer C, Schmitt MP, Cranz C, et al. Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience *Human reproduction*. 2003;18(6):1244-9.
15. Mantell J, Smit J, Stein Z. The right to choose parenthood among HIV infected women and men. *Journal of Public Health Policy*. 2009;30(4):367-78.
16. Smith C, Nicopoullou J, Semprini A, L. F. HIV and reproductive care - a review of current practice. *Britain Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;113:869-78.
17. Louis Bujana LH, Mathieu Couderta,, Carole Gilling-Smithc AV, Juliette Guibertd,, Pietro Vernazzae JO, Michael Weigelg, Yvon Englerth and, Semprinib AE. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREAThE network. *AIDS*. 2007;21.
18. Giles ML, Barak S, Baker G, Tabrizi S, Greengrass V, Bourne H, et al. Outcomes from the first assisted reproduction program for HIV-serodiscordant couples in Australia. *The Medical Journal of Australia*. 2011;195(10):599-601.
19. Mmeje O, Cohen C, R. Cohan D. Evaluating safer conception options for HIV-serodiscordant couples (HIV-infected female/HIV-uninfected male): a closer look at vaginal insemination. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2012;2012:587651. PubMed PMID: 22927714. Pubmed Central PMCID: 3423871.
20. Chen J, Phillips K, Hnaouse D, Collins R, Miu A. Fertility Desires and Intention of HIV-Positive Men and Women. *Family Planning Perspectives*. 2001;33(4):144-52.
21. Heard I, Sitta R, Lert F. Reproductive choice in men and women living with HIV: evidence from a large representative sample of outpatients attending French hospitals *AIDS*. 2007;21(1):77-82.
22. Chadwick R. MJ, Moodles J., Harries J., Zweigenthal V., Cooper D. . Safer Conception Interventions for HVI-Affected Couples: Implications or Resource-Constrained Settings. 2011;19(4):148-55.
23. Semprini AE, Macaluso M, Hollander L, Vucetich A, Duerr A, Mor G, et al. Safe conception for HIV-discordant couples: insemination with processed semen from the

HIV-infected partner. American journal of obstetrics and gynecology. 2013 May;208(5):402 e1-9. PubMed PMID: 23395921.

24. Nicopoulos JD, Almeida P, Vourliotis M, Gilling-Smith C. A decade of the sperm-washing programme: correlation between markers of HIV and seminal parameters. HIV medicine. 2011 Apr;12(4):195-201. PubMed PMID: 20726903.

25. Kusnir V, Lewis W. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals. Fertility and Sterility. 2011;96(3):546-53.

26. Duloust E, Du AL, Costagiola D, Guibert J, Kunstmann J, Heard I, et al. Semen alteration in HIV-1 infected men. Human Reproduction. 2002;17:2112-8.

27. Nicopoulos J, Almeida P, Ramsay J, Gilling-Smith C. The effect of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. Human Reproduction 2004;19(10):2289-97.

28. Bujan L, Sergerie M, Moinard N, Martinet S, Porte L, Massip P, et al. Decreased semen volume and spermatozoa motility in HIV-1-infected patients under antiretroviral treatment. Journal of andrology. 2007 May-Jun;28(3):444-52. PubMed PMID: 17215546.

29. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV,HCV,HIV,HPV,HSV,HCMV and AAV. Journal of reproductive immunology. 2013;100:20-19.

30. Pilatz A, Discher T, Lochnit G, Wolf J, Schuppe H, Schuttler C, et al. Semen quality in HIV patients under stable antiretroviral therapy is impaired compared to WHO 2010 reference values and on sperm proteome level. AIDS. 2014;28(6):875-80.

31. Kehl S, Weigel M, Muller D, Gentili M, Hornemann A, Sutterlin M. HIV-infection and modern antiretroviral therapy impair sperm quality. Arch Gynecol Obstet 2011;284:229-33.

32. Ohl J, Partisani M, Wittemer C, Lang JM, Viville S, Favre R. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women using assisted reproduction techniques. Human reproduction. 2005 Nov;20(11):3136-40. PubMed PMID: 16006462.

33. Cejtin H, Kalinowski A, Bacchetti P, Taylor R, Watts D, Kim S, et al. Effects of human immunodeficiency virus on protected amenorrhea and ovarian dysfunction. Obstetrics Gynecology. 2006;108(1423-1431).

34. Seifer D, Golub E, Messerlian G, Springer G, Holman S, Moxley M, et al. Biologic marker of ovarian reserve and reproductive aging: application in a cohort study of HIV infection in women. Fertility Sterility. 2007;88(1645-1652).

35. Ohl J, Partisani M, Demangeat C, Binder-Foucard F, Nisand I, Lang J. Alterations of ovarian reserve tests in human immunodeficiency virus(HIV)-infected women. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2010;38:313-7.
36. Coll O, Lopez M, Vidal R, Figueras F, Suy A, Hernandez S. Fertility assessment in noninfertile HIV-infected women and their partners. *Reproduct Biomed Online*. 2007;14:488-94.
37. Bekker LG, Black V, Meyer L, Rees H, Cooper D, Mall S, et al. Guidelines on safer conception in fertile HIV- infected individuals and couples. *The Southern African Journal of HIV Medicine*. June 2011.
38. Matthews LT, Crankshaw T, Giddy J, Kaida A, Smit JA, Ware NC, et al. Reproductive decision-making and periconception practices among HIV-positive men and women attending HIV services in Durban, South Africa. *AIDS and behavior*. 2013 Feb;17(2):461-70. PubMed PMID: 22038045. Pubmed Central PMCID: 3560938.
39. Vernazza P, Hollander L, Semprini A, Anderson D, Duerr A. A HIV- discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? *AIDS*. 2006;20:635-6.
40. Hemophilia WFO. Conception in HIV-Discordant Couples. 2008;26.
41. Granich R, Crowley S, Vitoria M, Smyth C, Kahn JG, Bennett R, et al. Highly active antiretroviral treatment as prevention of HIV transmission: review of scientific evidence and update. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2010 Jul;5(4):298-304. PubMed PMID: 20543604. Pubmed Central PMCID: 3501989.
42. World Health Organization. Guidance on couples testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples: Recommendations for a public health approach 2012.
43. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission; 2012.
44. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(6):493-505. PubMed PMID: 21767103.
45. Aaron Z, Criniti S . Preconception Health Care for HIV-infected Women. *International AIDS Society- USA Topics in HIV Medicine*. 2007;15(4):137-41.
46. Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C, Lefebvre G, Caby F, Bonmarchand M, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey. *AIDS*. 2012 May 15;26(8):971-5. PubMed PMID: 22382146.

47. World Health Organization, UNAIDS. New Data on Male circumcision and HIV prevention: Policy and Programme Implications. 2007.
48. Sauer MV, Wang JG, Douglas NC, Nakhuda GS, Vardhana P, Jovanovic V, et al. Providing fertility care to men seropositive for human immunodeficiency virus: reviewing 10 years of experience and 420 consecutive cycles of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and sterility*. 2009 Jun;91(6):2455-60. PubMed PMID: 18555235.
49. Manigart Y, Rozenberg S, Barlow P, Gerard M, Bertrand E, Delvigne A. ART outcome in HIV-infected patients. *Human reproduction*. 2006 Nov;21(11):2935-40. PubMed PMID: 16887923.
50. Leeuwen E, Reppin S, J. P, Reiss P, F. V. Assisted reproductive technologies to establish pregnancies in couples with an HIV-1-infected man. *The Netherland Journal of Medicine* 2009;67(8):322-7.
51. Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, Oneta M, Parrilla B, Persico T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Human reproduction*. 2007 Mar;22(3):772-7. PubMed PMID: 17107974.
52. Wu M-Y, Chang L-J, Chen M-J, Chao K-H, Yang Y-S, Ho H-N. Outcomes of Assisted Reproductive Techniques for HIV-1-discordant Couples Using Thawed Washed Sperm in Taiwan: Comparison With Control and Testicular Sperm Extraction/Microscopic Epididymal Sperm Aspiration Groups. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2011;110(8):495-500.
53. Nicopoullos JD, Almeida P, Vourliotis M, Gilling-Smith C. A decade of the United Kingdom sperm-washing program: untangling the transatlantic divide. *Fertility and sterility*. 2010 Nov;94(6):2458-61. PubMed PMID: 20451193.
54. Bujan L, Sergerie M, Kiffer N, Moinard N, Seguela G, Mercadier B, et al. Good efficiency of intrauterine insemination programme for serodiscordant couples with HIV-1 infected male partner: a retrospective comparative study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2007 Nov;135(1):76-82. PubMed PMID: 17544201.
55. Mencaglia L, Falcone P, Lentini GM, Consigli S, Pisoni M, Lofiego V, et al. ICSI for treatment of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-serodiscordant couples with infected male partner. *Human reproduction*. 2005 Aug;20(8):2242-6. PubMed PMID: 15946998.
56. Prisant N, Tubiana R, Lefebvre G, Lebray P, Marcelin A, Thibault V, et al. HIV 1 or hepatitis C chronic infection in serodiscordant infertile couples has no impact on infertility treatment outcome. *Fertility and sterility*. 2010;93(3):1020-3.

57. Coll O, Su A, Figueras F, Vernaev V, Martínez E, Mataró D, et al. Decreased pregnancy rate after in vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART. *AIDS*. 2006;20(1):121-3.
58. Barreiro P, Castilla JA, Labarga P, Soriano V. Is natural conception a valid option for HIV-serodiscordant couples? *Human reproduction*. 2007 Sep;22(9):2353-8. PubMed PMID: 17640945.
59. Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Geit M, Meurer A. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS*. 2011 Oct 23;25(16):2005-8. PubMed PMID: 21716070.
60. Mandelbrot L, Heard I, Henrion E, Henrion R. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet*. 1997;349:850-1.
61. Yee T, Goldman E, Devereux H, Sabin C, LEE C. Family issues in HIV-infected haemophilic patients *AIDS*. 1999;13:2314-5.
62. Barreiro P, Romero J, Leal M, Hernando V, Asencio R, Mendoza C, et al. Natural Pregnancies in HIV-Serodiscordant Couples receiving Successful Antiretroviral Therapy. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(3):324-6.
63. Man J, Colebunders R, Florence E, Laga M, Kenyon C. What is the place of Pre-Exposure Prophylaxis in HIV prevention? *AIDS* 2013;15:102-11.
64. Baeten J, Donnell D, Ndase P, Mugo N, Campbell J, Wangisi J, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV-1 Prevention among heterosexual Men and Women. *The New England Journal of Medicine*. 2012;365(5):399-410.
65. Thigpen M, Kebaabetswe P, Paxton L, Smith D, ROse C, Segolodi T, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV transmission in Botswana. *The New England Journal of Medicine* 2012;367(5):423-34.
66. Karim Q, Karim S, Frohlich J, Grobber A, Baxter C, Mansoor L. Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Micorbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *The New England Journal of Medicine*. 2010;329:1168-74.
67. Damme LV, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367:411-22.
68. Marrazzo J, Ramjee G, Nair G, Palanee T, Mkhize B, Nakabiito C, et al. Pre-exposure prophylaxis for HIV in women: daily oral tenofovir, oral tenofovir-emtricitabine, or vaginal tenofovir gel in the VOICE Study (MTN 003). 2012.
69. Whetham J, Taylor S, Charlwood L, Keith T, Howell R, Costagiola DM, et al. Pre-exposure prophylaxis for conception (PrEP-C) as a risk reduction strategy in HIV-positive men and HIV-negative women in the UK. *AIDS Care*. 2014;26(3):332-6.

70. Matthews LT, Baeten JM, Celum C, Bangsberg DR. Periconception pre-exposure prophylaxis to prevent HIV transmission: benefits, risks, and challenges to implementation. *AIDS*. 2010 Aug 24;24(13):1975-82. PubMed PMID: 20679759. Pubmed Central PMCID: 3773599.