

Medically assisted reproduction techniques in HIV serodiscordant couples

Técnicas de procriação medicamente assistida em casais serodiscordantes para o VIH

Cátia Lourenço*, Sueli Pinelo**, Eduarda Felgueira***, Angelina Tavares****
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

Abstract

Men and women infected with human immunodeficiency virus (HIV) have an increased life expectancy since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). Infection with HIV is now considered to be a chronic disease and many of these patients express the desire to have children.

Therefore, HIV infected patients may seek medical care for fertility issues. The fertility services cannot be withheld from these patients if a centre has the resources to provide care. Those centers do not have these resources should facilitate referral to a center that has them. Assisted reproduction techniques in combination with sperm washing are important in maximizing reproductive potential and in minimizing the transmission risk to their partners and children.

This review aims to expose the state of the art of assisted reproduction techniques in HIV discordant couples and the current trends and dilemmas in the treatment of these patients.

Keywords: HIV; Serodiscordant couples; Assisted reproduction techniques.

INTRODUÇÃO

De acordo com os dados do Instituto Nacional de Estatística, a 31 de Dezembro de 2010, encontram-se notificados em Portugal 39.347 casos de infeção VIH/SIDA nos seus diferentes estádios¹.

Foram notificados 2325 casos e diagnosticados 1020 casos de infeção pelo VIH em 2010¹.

Verifica-se que o maior número de casos notificados corresponde a infeção em indivíduos referindo provável transmissão sexual (heterossexual) num total de 42,1% dos casos, enquanto o consumo de drogas por via endovenosa ou «toxicodependentes», constitui 39,9% de todas as notificações, alterando-se em 2010 a tendência inicial da epidemia no País. Em 2010, os novos casos de SIDA apresentam novo padrão epidemiológico em relação ao padrão registado anualmente desde 2000. Foram diagnosticados 350 casos, verificando-

-se um aumento proporcional do número de casos de transmissão heterossexual (59,4% do total de casos) e menor número de casos associados à toxicodependência (25,1%) para o ano em causa. Os «Portadores Assintomáticos» são predominantemente indivíduos entre os 20 e os 39 anos, constituindo o maior número de casos notificados (68,5%) neste grupo. Os casos sintomáticos não-SIDA («Complexo Relacionado com SIDA», na designação clássica) constituem um grupo com menor número de casos, cujas características epidemiológicas, em relação aos principais parâmetros, seguem o padrão epidemiológico anterior. Neste grupo, 44,8% correspondem a casos na categoria de transmissão heterossexual e 33,3% a indivíduos toxicodependentes¹.

O uso de fármacos antirretrovíricos mudou radicalmente o prognóstico destes doentes, sobretudo após a introdução da terapêutica combinada (HAART - «*highly active antiretroviral therapy*»). O aumento da longevidade e qualidade de vida fez com que indivíduos com infeção pelo VIH pensassem em planos a longo prazo, nomeadamente o desejo gestacional².

Doentes com infeção pelo VIH podem procurar

* Interna Complementar de Obstetrícia e Ginecologia

** Assistente Hospitalar de Obstetrícia e Ginecologia

*** Assistente Hospitalar Graduada de Obstetrícia e Ginecologia

**** Chefe de Serviço e Directora de Serviço de Obstetrícia e Ginecologia

serviços de Medicina da Reprodução para maximizar o seu potencial reprodutivo e/ou minimizar o risco de transmissão de doença ao parceiro. Os tratamentos de fertilidade não podem ser negados a indivíduos com infecções víricas crónicas, incluindo o VIH, se um centro tem recursos para o providenciar; se não os tem, deve referenciar esses casais para centros que os tenham.^{2,3}

De seguida vão-se expor os aspectos mais relevantes da reprodução nestes casais, a sua fertilidade espontânea, opções reprodutivas e as características específicas da reprodução medicamente assistida em casais serodiscordantes para a infecção pelo VIH. Os aspectos reprodutivos em mulheres ou homens infectados por VIH apresentam particularidades distintas pelo que serão tratados de forma independente.

REPRODUÇÃO EM CASAIS SERODISCORDANTES PARA O VIH: PARCEIRO MASCULINO SEROPOSITIVO

Risco de transmissão horizontal

A transmissão heterossexual do VIH constitui uma das vias de transmissão predominante nas mulheres¹. O risco médio de transmissão do VIH numa relação sexual desprotegida parece ser aproximadamente 0,1% (1:1000)⁴. No entanto, existem factores que podem aumentar o risco de transmissão do VIH, como a presença de outras doenças de transmissão sexual, por vezes assintomáticas⁵, úlceras genitais, práticas sexuais que resultam em trauma ou hemorragia e a ausência de circuncisão masculina³. A taxa de transmissão do VIH está relacionada com a carga vírica sérica e é menor em indivíduos com cargas víricas séricas < 10.000 cópias/mL. Deste modo, o uso da HAART reduziu o risco de transmissão do vírus em cerca de 92%⁶, na medida em que o tratamento diminui a concentração plasmática do vírus para níveis indetectáveis e este é um dos principais factores determinantes do risco de transmissão do vírus. Portanto, o doente infectado sob tratamento com HAART apresenta um risco baixo de transmissão do VIH, embora o tratamento não consiga eliminar completamente esse risco⁶. A carga vírica do esperma também se correlaciona razoavelmente com a carga vírica sérica, sendo, no entanto, mais variável. Indivíduos com cargas víricas séricas indetectáveis podem ter carga vírica detectável no esperma, sobretudo se houver inflamação do tracto genital ou doença de transmissão sexual co-existente³. Assim, e quando comparado com o compartimento periférico,

o compartimento genital tem uma certa «autonomia»: há replicação local do vírus (presença de DNA e RNA víricos no esperma) e a concentração, estirpes e perfis de resistências víricas são por vezes distintos entre os dois compartimentos⁷. Assim, é difícil prever se um homem poderá transmitir a infecção com base na sua carga vírica sérica ou na carga vírica do esperma³. Desta forma e para evitar a transmissão horizontal da infecção, deve-se aconselhar o uso sistemático de preservativo nestes casais serodiscordantes. Obviamente esta recomendação suscita um dilema nos casais com desejo gestacional.

Infecção VIH e fertilidade masculina

Vários estudos demonstraram que os doentes infectados pelo VIH apresentam uma deterioração dos parâmetros de avaliação da qualidade do esperma quando comparados com homens não infectados. Observou-se uma diminuição do volume e aumento da viscosidade do esperma e menor concentração, mobilidade e maior proporção de anomalias morfológicas dos espermatozoides. Há provavelmente uma correlação significativa entre os parâmetros do espermograma e a contagem de linfócitos CD4 (um marcador da infecção VIH e estado imune). Um estudo retrospectivo que descreveu a experiência de dez anos de cuidados de fertilidade a homens infectados pelo VIH reportou pelo menos um parâmetro alterado no espermograma em 76 dos 181 homens incluídos (42%). Isto demonstra que a progressão da doença afecta de forma significativa a espermatogénese^{2,7-12}.

No entanto, também os doentes em tratamento com HAART apresentam uma diminuição do número e mobilidade dos espermatozoides, bem como um menor número de espermatozoides normais e de espermatozoides móveis depois do procedimento de lavagem seminal. Os efeitos dos antirretrovíricos nos parâmetros do espermograma são difíceis de separar dos efeitos da infecção, e poucos estudos avaliaram de forma prospectiva esses efeitos⁸.

Os mecanismos responsáveis pela deterioração da qualidade do esperma, quer relacionados com a progressão da infecção quer pela terapêutica com HAART, não estão claros. Não só a disfunção das glândulas acessórias como consequência da infecção latente pode reduzir o volume de esperma, mas também um efeito directo do vírus na espermatogénese ou a alteração da composição do líquido seminal podem afectar o número e a mobilidade dos espermatozoides.

As mitocôndrias que fornecem a adenosina-trifos-

fato necessária para a manutenção da motilidade dos espermatozoides podem ter a sua função afectada pela utilização de alguns antirretrovíricos. Vários destes fármacos, sobretudo os inibidores nucleósidos da transcriptase reversa, apresentam toxicidade mitocondrial mediante a inibição da replicação do DNA mitocondrial, com potencial impacto na mobilidade dos espermatozoides. Os inibidores da protease relacionaram-se com uma inibição da apoptose, com consequente disfunção celular e astenozoospermia. Apesar disso, os efeitos de um baixo número de CD4 e da terapêutica HAART nos parâmetros do espermograma são habitualmente graduais e compatíveis com uma gravidez espontânea, podendo-se, por isso, recorrer a inseminação intra-uterina⁸.

Relativamente ao perfil endocrinológico destes doentes, nas fases iniciais da doença geralmente apresentam níveis normais de testosterona. A progressão da infecção associa-se habitualmente mas não sistematicamente, a uma diminuição dos níveis de testosterona e a deficiência androgénica é particularmente comum no «wasting syndrome». A descida gradual da testosterona atribui-se a causas gonadais e extra-gonadais. Os doentes infectados pelo VIH podem apresentar uma elevação da SHBG («sex hormone binding globulin»), pelo que é importante a determinação da fracção de testosterona livre. Deve também ser realçado que a presença de disfunção sexual em homens sob terapêutica antirretrovírica não é rara, particularmente com os inibidores da protease^{7,12}.

Opções reprodutivas em casais serodiscordantes (parceiro masculino seropositivo)

Os casais serodiscordantes com desejo gestacional devem ser referenciados a um centro especializado para que sejam informados das suas opções reprodutivas e para estudar o seu caso individual. Se no final optarem por ter relações sexuais desprotegidas na altura da ovulação, devem ser informados do risco de transmissão horizontal.

As opções incluem uso de esperma de dador ou inseminação intra-uterina (IIU) ou fertilização *in vitro* (FIV)/injecção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) com lavagem de esperma.

Actualmente um dos temas que suscita maior interesse é o possível papel da profilaxia pré-exposição (PrEP) nos casais serodiscordantes. Consiste na administração de antirretrovíricos (tenofovir com ou sem emtricitabina) ao membro não infectado do casal antes das relações sexuais, com o objectivo de diminuir o

risco de transmissão horizontal. Teoricamente, a PrEP poderia ser uma terapêutica eficaz na redução da transmissão do VIH em casais que decidem a concepção natural. Um estudo realizado com 53 casais serodiscordantes em que o homem infectado estava sob terapêutica antirretrovírica e com RNA-VIH plasmático < 50 cópias/mL) descreveu o uso, com sucesso, de coito programado combinado com duas doses de profilaxia com tenofovir antes da relação sexual. Não foi demonstrado nenhum caso de seroconversão².

Todavia, o relato de ausência de casos de seroconversão com a utilização da PrEP quando o risco de transmissão horizontal sem qualquer medida de prevenção é de cerca de 1:1000 constitui um facto que, do ponto de vista estatístico, não possui significado. Talvez a única forma eticamente aceitável de conseguir evidência estatística da utilidade da PrEP seja aumentar o tamanho amostral com populações que não disponham de quaisquer outros recursos para concretizar o projecto reprodutivo.

Parece, assim, prudente continuar a recomendar práticas de sexo seguro e técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) até que esteja disponível mais informação².

Por outro lado, as únicas opções com risco nulo de transmissão são as técnicas de PMA com dador de esperma e a adopção.

No presente, as técnicas de PMA em casais com infecção pelo VIH têm três objectivos: ultrapassar a subfertilidade/infertilidade com as mesmas indicações dos casais sem infecção pelo VIH, minimizar o risco de transmissão do VIH no caso de um casal serodiscordante com o elemento do sexo masculino a ser o infectado e prevenir a super-infecção com uma estirpe diferente de VIH em casais seroconcordantes¹³.

Por último, estes casais podem recorrer a técnicas de PMA com lavagem de esperma. Estas técnicas são utilizadas há mais de 20 anos, tendo demonstrado eficácia e segurança no tratamento reprodutivo de casais serodiscordantes nos quais o homem é o elemento do casal com infecção¹⁴.

Em muitos centros considera-se que o método de eleição para estes casais são as técnicas de PMA com lavagem de esperma, e isto por vários motivos: possibilidade de detecção do VIH no esperma em doentes com carga vírica sérica indetectável; possibilidade de existência de doenças de transmissão sexual assintomáticas que podem aumentar o risco de transmissão horizontal do VIH; ausência de seroconversões descritas nos programas de técnicas de PMA com lavagem

de esperma; eficácia das técnicas de PMA com lavagem de esperma na obtenção de gravidez^{2,15}.

Técnicas de PMA com lavagem de esperma

Estas técnicas baseiam-se na observação de que os espermatozoides não apresentam receptores CD4, CCR5 e CXCR4 na sua superfície e, que por esse motivo, o vírus não parece infectar directamente o espermatozoide. Em contrapartida, o vírus é detectável na forma livre no líquido seminal e noutras células presentes no esperma (células epiteliais e leucócitos). O objectivo da lavagem do esperma é seleccionar unicamente espermatozoide móveis e livres de vírus^{2,3}.

Embora existam variações dependendo do centro e das características do esperma, habitualmente a técnica de lavagem do esperma realiza-se mediante um sistema de três passos, que resumidamente incluem o isolamento dos espermatozoides por gradientes de densidade sequenciais e técnicas de «swim-up» e a aplicação de técnicas de PCR para detecção do vírus na amostra final. Em primeiro lugar, o esperma é fraccionado por centrifugação em gradientes de densidade para separar os espermatozoides móveis dos imóveis, das restantes células seminais e líquido seminal. Posteriormente, a fracção celular resultante é ressuspensa e submetida de novo a centrifugação. Depois da segunda centrifugação, a amostra obtida é suspensa num pequeno volume de «buffer» para realizar um procedimento de «swim-up», mediante o qual os espermatozoides móveis migram em sentido ascendente e são assim separados do resto das células. Finalmente, isola-se a fracção correspondente aos espermatozoides móveis, que representa a amostra «lavada». Analisa-se uma pequena parte da mesma por técnicas de PCR para excluir a presença de vírus no final do procedimento. Se a PCR é negativa para o vírus, o resto da amostra utilizar-se-á com finalidades reprodutiva, de imediato (a fresco) ou criopreservada (para uso diferido). A pesquisa de VIH residual na amostra de esperma lavado previamente à utilização para técnicas de PMA é necessária e proporciona uma medida adicional de segurança, na medida em que 5-10% das amostras podem conter vírus residual após o procedimento^{2,3,7,16}.

A utilização de uma amostra de esperma a fresco está associada a dificuldades logísticas, nomeadamente a necessidade de obtenção de uma amostra de esperma lavado e analisada por PCR no mesmo dia em que é efectuada a colheita, bem como a necessidade de

ter o parceiro feminino 'preparado' para um ciclo de IUI/FIV sem se saber se a amostra de esperma terá PCR negativa para o VIH.

Condições necessárias para a prática de técnicas de PMA com lavagem de esperma

Por parte do doente: deve existir seguimento do doente por um especialista em Doenças Infecciosas e bom cumprimento terapêutico (se requerer HAART). A infecção por VIH deve estar estabilizada. Não existe consenso nos critérios específicos que o doente deve cumprir para ser candidato a técnicas de PMA com lavagem de esperma, mas, em geral, recomenda-se que os doentes apresentem níveis de CD4 e carga vírica estáveis durante um período mínimo de 6 meses. Paralelamente, o casal deve evitar outros factores de risco, como o consumo activo de drogas e devem utilizar preservativo em todas as relações sexuais^{2,8,17}. Assim, um bom controlo e estabilidade da infecção e a exclusão de co-infecções ou de eventuais patologias associadas são necessárias, na perspectiva de que a criança que vai nascer tenha dois progenitores de boa saúde^{2,8,17}.

A instituição da HAART não só melhora o estado imunovirológico antes da técnica de PMA como também aumenta a possibilidade de não haver carga vírica elevada no esperma, factor que reduz o sucesso das técnicas de lavagem do esperma^{2,8,17}.

Por parte do Centro: o laboratório de reprodução assistida deve dispor de instalações, protocolos e procedimentos adequados para tratar de amostras contaminadas. A criopreservação de amostras de esperma («lavadas» e com estudo negativo para VIH) e de embriões supranumerários de casais serodiscordantes deve realizar-se em contentores independentes, destinados exclusivamente a doentes infectados por VIH^{3,18}.

Avaliação prévia dos casais serodiscordantes

Idealmente deverá haver uma abordagem multidisciplinar destes casais, com especialistas em medicina materno-fetal, infecciológicos, neonatologistas, pediatras, psiquiatras, assistente social e especialistas em medicina da reprodução².

O casal deve ser informado das suas opções reprodutivas. Deve especificar-se que as técnicas de PMA com lavagem de esperma, pese embora a sua segurança, são técnicas de redução do risco de transmissão, mas não se pode assegurar a eliminação total desse risco^{2,3}.

Os peritos sugeriram os seguintes critérios para selecção de doentes com infecção VIH e candidatos a

técnicas de PMA^{2,17}:

- motivação para a parentalidade
- relatório do Infeciologista que o segue a especificar o seu estado imunovirulógico recente, antecedentes de infecções oportunistas ou outras complicações associadas ao VIH, o estágio actual da infecção, os tratamentos antirretrovíricos actuais e passados e o motivo da sua alteração, assim como o uso de tratamentos concomitantes (fármacos para tratamento de co-infecção por hepatite, metadona, etc).
- infecção pelo VIH controlada e com contagem de CD4 estável (habitualmente 6 meses)
- carga vírica indetectável no plasma e no esperma (< 50/100 cópias/mL), o que geralmente requer terapêutica antirretrovírica
- adesão à terapêutica anti-retrovírica > 90%

Antes de se iniciar tratamentos de infertilidade, como inseminação intra-uterina ou FIV/ICSI, procedimentos com custos elevados e demorados, deve-se realizar um estudo básico de infertilidade, mesmo que não haja história de infertilidade de nenhum dos membros do casal, de modo a diminuir a diminuir o número de procedimentos e exposições^{2,17,19}.

Assim, também se deve efectuar o seguinte estudo prévio a estes casais^{2,17,19}:

Homem:

- Análises gerais e serologias (hepatite B e C, VDRL)
- Determinações específicas relacionadas com a infecção pelo VIH
- Espermograma (a presença de leucocitoespermia aumenta o risco de transmissão do VIH, pelo que deve ser sempre tratada)
- Culturas uretrais para exclusão de outras doenças de transmissão sexual

Mulher:

- Análises de pré-concepção com serologias (VIH, VHC, AgHbs e atcHbs, VDRL)
- Exame ginecológico com citologia cervico-vaginal e culturas endocervicais/vaginais para exclusão de outras doenças de transmissão sexual (vaginose bacteriana, infecções por HSV-2, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*)
- Avaliação da reserva ovária
- Avaliação da permeabilidade tubar através de histerossalpingografia (as mulheres com infecção por VIH têm risco aumentado de infertilidade tubar, dado o aumento de prevalência de outras doenças de

transmissão sexual; no entanto, se se planeia a realização de uma FIV/ICSI a avaliação da patência tubar não é necessária)

- Ecografia ginecológica

Técnicas de PMA em casais serodiscordantes (parceiro masculino seropositivo)

A amostra obtida com a lavagem do esperma pode ser utilizada para duas técnicas de PMA: inseminação intra-uterina ou FIV/ICSI. A discussão sobre qual a técnica a utilizar não está ainda encerrada na literatura médica.

Há autores que aconselham a realização de IIU se o casal não apresenta alterações no seu estudo de fertilidade, advogando que esta é uma técnica simples, associada a menores taxas de complicações e a menor custo. Os principais autores europeus (pioneiros na técnica de lavagem de esperma) que utilizam esta técnica há mais de 20 anos em centenas de ciclos não demonstraram nenhum caso de seroconversão nas mulheres nem nenhum caso de nascimento de crianças infectadas pelo VIH^{2,8}. Outros autores consideram que a IIU traz desvantagens, na medida em que há potencial de contacto entre milhões de espermatozoides e remanescentes do VIH do esperma e o tracto genital da mulher e que, pela menor taxa de sucesso por ciclo, serão necessários mais ciclos para conseguir uma gravidez^{2,7,13}.

Os protocolos de estimulação a utilizar serão os mesmos que se utilizam em mulheres com infertilidade. O objectivo da inseminação intra-uterina é colocar esperma livre de vírus dentro da cavidade uterina na altura da ovulação. Se as técnicas de PCR forem negativas para a presença de vírus, o esperma é transferido para a cavidade uterina através de um cateter flexível².

As técnicas de FIV/ICSI serão destinadas aos casais serodiscordantes que apresentem alterações no seu estudo de fertilidade que indicam directamente a técnica ou que apresentem mau prognóstico para inseminação intra-uterina (por exemplo, idade materna avançada)².

Alguns autores (principalmente nos EUA) continuam a considerar a ICSI como a técnica de PMA de eleição nestes doentes, enumerando como vantagens²:

- o menor contacto do ovócito com a amostra de esperma potencialmente contaminada (contacto limita-se a um único espermatozóide injectado dentro do ovócito)
- as amostras de esperma com PCR negativa estão disponíveis para ciclos futuros se forem criopreservadas

- a lavagem do esperma é efectuada antes do ciclo, pelo que estes não são cancelados se o resultado da PCR for positivo
- não é necessário um grande número de espermatozóides para atingir taxas de gravidez adequadas pós-lavagem (em contraposição com a inseminação intra-uterina)
- as taxas de gravidez são cerca de três vezes mais altas do que com a inseminação intra-uterina
- uma maior taxa de gravidez diminui o número de tentativas e exposições

As taxas de gravidez pós-ICSI em casais serodiscordantes são semelhantes às dos casais sem infecção. Não estão identificadas seroconversões em mais de 1300 ciclos de ICSI descritos. No entanto, tal como na abordagem com IIU, o risco de transmissão não é zero. A técnica está também associada a desvantagens, tais como custo elevado, complicações associadas à estimulação ovárica, aumento de risco de gestação múltipla, anomalias congénitas, parto pré-termo, baixo peso ao nascer e complicações associadas a estes desfechos e o risco cirúrgico associado à punção folicular. Há também autores que apontam a possibilidade de ao injectar um único espermatozóide, potencialmente infectado com uma partícula de VIH, directamente num ovócito, poder haver incorporação do genoma vírico no futuro embrião, com consequências desconhecidas mas possivelmente graves, como por exemplo, crianças infectadas iatrogenicamente pelo VIH^{2,13,15}.

A primeira série de doentes submetidas a técnicas de PMA com lavagem de esperma foi publicada em 1992 com bons resultados¹⁴. O grupo CREATHE Network (Centres for Reproductive Assisted Techniques for HIV in Europe) reportou a maior série publicada até hoje de técnicas de PMA com lavagem de esperma confirmando a segurança e eficácia destas técnicas⁴. Estão também publicados em várias séries os resultados de 3900 ciclos de inseminação intra-uterina e 738 ciclos de FIV/ICSI, não se tendo detectado seroconversões nos casais ou filhos dos doentes infectados, e com uma taxa média de gravidez por ciclo de inseminação artificial de 18% e de ICSI de 38,1%. A taxa de gravidez por inseminação é superior quando comparada com a da população com infertilidade, e isto deve-se provavelmente ao facto de os casais serodiscordantes serem potencialmente férteis e apenas metade destes doentes apresentar problemas reprodutivos²⁰.

É importante lembrar sempre a importância da utilização sistemática do preservativo durante os tratamentos de fertilidade, a gravidez e o período pós-par-

to. A serologia vírica e o doseamento da carga vírica do elemento do casal seronegativo devem ser realizados de forma seriada durante o tratamento e gravidez, e à mãe e recém-nascido durante o primeiro ano de vida³.

REPRODUÇÃO EM CASAIS SERODISCORDANTES PARA O VIH: PARCEIRO FEMININO SEROPOSITIVO

A utilização da HAART, associadamente a outras medidas preventivas (profilaxia intraparto, cesariana electiva em determinados casos, aleitamento artificial e tratamento do recém-nascido) permitiram situar o risco de transmissão vertical do VIH abaixo dos 2%. Em doentes tratadas com HAART e carga vírica indetectável durante o parto, esta percentagem pode ser muito inferior a 1%.

Em geral, as doentes infectadas por VIH em condições de estabilidade imunovirológica da infecção, com bom seguimento clínico e bom cumprimento terapêutico são candidatas a gravidez e devem receber aconselhamento reprodutivo individualizado e multidisciplinar.

Tal como se expõe a seguir, estas doentes têm maior frequência de problemas de fertilidade, pelo que pode ser aconselhável o estudo da fertilidade previamente a tentativa de concepção. No entanto, as mulheres infectadas pelo VIH não requerem necessariamente o uso de técnicas de PMA. Se o parceiro não está infectado podem realizar auto-inseminações, isto é, manter relações sexuais nos dias férteis com um preservativo sem espermicida e colocar o esperma na vagina com uma seringa. Se estas doentes não conseguem gravidez por estes meios, ou se existem alterações no estudo da fertilidade do casal, pode-se propor o uso de técnicas de PMA.

Infecção VIH e fertilidade feminina

Diferentes estudos realizados inicialmente na população africana e posteriormente na população norte-americana mostraram uma redução da fertilidade nas mulheres infectadas pelo VIH. Existe controvérsia quanto aos mecanismos pelos quais se produziria essa redução de fertilidade. Se há estudos em que foram descritas alterações dos ciclos menstruais em estágio de SIDA ou de baixas contagens de CD4²¹ há outros, descritos no Reino Unido e EUA, que reportam padrões menstruais normais independentemente da contagem de CD4^{22,23}. Outros autores descreveram um aumento

da incidência de amenorreia nas mulheres com infecção pelo VIH independentemente da sua contagem de CD4 ou estágio da doença, estando esta relacionada com o uso prévio de drogas de abuso²⁴. Por outro lado, vários autores objectivaram que as doentes infectadas pelo VIH apresentam marcadores de reserva ovárica alterados e lançou-se uma possível relação entre infecção por VIH, falência ovárica prematura e resistência à estimulação com gonadotrofinas^{25,26}. Todavia, outros estudos não demonstraram que a infecção por VIH afectasse a reserva ovárica destas doentes, nem demonstraram um efeito gonadotóxico directo por parte do VIH²⁷.

Tem sido dada pouca atenção ao possível impacto na função reprodutiva das várias perturbações endócrinas associadas à SIDA e ao efeito da terapêutica antirretrovírica (especialmente os inibidores da protease) no metabolismo lipídico e resistência à insulina, com efeitos a nível da foliculogénese e dos processos reguladores da ovulação⁷. Alguns destes fármacos produzem toxicidade mitocondrial. Por isso, da mesma forma que afectam a qualidade do esperma, existem estudos que demonstram uma depleção de DNA mitocondrial nos ovócitos das doentes tratadas com certos antirretrovíricos, o que levaria a uma diminuição do potencial de fecundação do ovócito. Outros autores observaram uma toxicidade directa da zidovudina em embriões de rato mediante a supressão da divisão celular no embrião pré-implantatório. Também se deve dar mais atenção à questão relativa à inocuidade das moléculas antivíricas para o feto, recém-nascido e criança, um assunto controverso e com importância. Dois estudos franceses descreveram o aparecimento de doença mitocondrial em várias crianças expostas à zidovudina e/ou lamivudina. Um deles, com um grupo de 1754 crianças expostas, descreveu oito casos de doença mitocondrial, sendo que 2 destas crianças acabaram por falecer nos primeiros dois anos de vida. Os sintomas clínicos e biológicos destas 8 crianças são compatíveis com disfunção das cadeias respiratórias mitocondriais. Este diagnóstico é suportado por análises específicas de tecidos e análises celulares mitocondriais²⁸. O outro grupo francês descreveu 12 casos de crianças com doença mitocondrial num grupo de 2644 crianças expostas²⁹. Estima-se que a prevalência de doença mitocondrial nas crianças francesas seja de 1/5.000-1/20.000²⁸. No entanto, um estudo americano não revelou nenhuma patologia particular nestas crianças, tendo cada um dos grupos (exposição versus placebo) 122 crianças³⁰. Os inibidores da protease efavirenz e

ddC (zalcitabina) devem ser evitados na gravidez pela potencial teratogenicidade e a associação dos inibidores da protease d4T (estavudina) e ddi (didanosina) pela sua potencial toxicidade para a grávida⁷.

A principal via de transmissão do VIH nas mulheres em todo o mundo é através de relações heterossexuais. Como consequência, estas doentes apresentam um maior risco de outras doenças de transmissão sexual concomitantes e, por isso, maior prevalência de doença inflamatória pélvica e obstrução tubar⁷.

Avaliação e aconselhamento pré-concepcional

Numa mulher com infecção por VIH, a gravidez deve ser considerada de alto risco e, por isso, a vigilância deve ser efectuada em centros especializados com equipas multidisciplinares e com experiência no seguimento destas doentes. Recomenda-se um controlo estrito da infecção antes de planear uma gravidez. Até conseguir um estado óptimo para a gravidez (com bom controlo imunovirulógico, seguimento clínico adequado e adesão ao tratamento), recomenda-se contraceção eficaz. Se possível, modificar-se-á o esquema antirretrovírico para um recomendado na gravidez e evitar-se-á o uso de fármacos restritos como o efavirenz. A zidovudina é o fármaco disponível com o qual se tem mais experiência na gravidez e deve fazer parte da HAART sempre que seja possível, excepto se existe resistência documentada ou intolerância ao mesmo. A doente deve estar informada acerca do risco de transmissão vertical e das estratégias recomendadas para a sua prevenção, em especial a indicação da HAART durante a gravidez em todas as doentes, independentemente do seu estado imunovirulógico. A doente deve conhecer tanto os aspectos benéficos do tratamento como as possíveis repercussões sobre a sua saúde e sobre a do recém-nascido. A HAART associa-se principalmente a toxicidade hepática (nevirapina), toxicidade mitocondrial e acidose láctica (inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa) e hiperglicémia e prematuridade (inibidores da protease). Os efeitos a longo prazo da exposição fetal aos antirretrovíricos não são bem conhecidos. Também devemos informar as doentes sobre o aumento dos riscos obstétricos em relação à população em geral: abortamento, parto pré-termo, rotura prematura de membranas, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e morte fetal intra-uterina.

Se os membros do casal são serodiscordantes ou têm um padrão virológico diferente, devemos insistir na prevenção da transmissão sexual mediante a utilização de preservativo. Na consulta de pré-concepção solici-

ta-se um relatório do Infecceologista em que conste o estado imunovirológico prévio e actual da doente, os antecedentes de infecções oportunistas e outras complicações associadas ao VIH, os tratamentos antirretrovíricos prévios, o motivo das alterações do tratamento e a HAART actual, assim como o uso de outros tratamentos concomitantes (metadona, ribavirina, etc). De igual modo, realiza-se uma citologia cervico-vaginal se a doente não tiver uma recente, desistem-se outras doenças de transmissão sexual mediante culturas cervico-vaginais e pede-se um hemograma e bioquímica com perfil hepático, determinação de serologias (VDRL, toxoplasmose, rubéola, CMV, hepatites B e C), contagem de linfócitos CD4 e carga vírica do VIH no plasma^{2,31}.

Técnicas de PMA em casais serodiscordantes: parceiro feminino seropositivo

Antes da realização de técnicas de PMA deve-se pedir um estudo completo de fertilidade: estudo hormonal basal, histerossalpingografia, ecografia ginecológica e outros exames de acordo com as particularidades de cada caso. Os protocolos de estimulação para técnicas de PMA devem ter em conta que estas doentes podem apresentar com maior frequência uma diminuição da reserva ovárica e necessidade de doses mais altas de gonadotrofinas para a estimulação ovárica. Um estudo reportou que apenas as contagens de linfócitos CD4 tinham efeito na ocorrência de resistência ovárica à estimulação com gonadotrofinas. Por outro lado, deve informar-se o casal sobre a possibilidade de que os resultados obtidos nestas técnicas sejam inferiores ao da população em geral, embora exista controvérsia sobre este tema. Alguns autores referem uma associação a taxas de gravidez mais baixas e a uma relação entre o prognóstico do ciclo de tratamento e os níveis de CD4 da doente^{32,33}, embora estes dados não estejam confirmados por outros estudos.

Condições necessárias para realizar técnicas de PMA em mulheres infectadas pelo VIH

Os laboratórios de reprodução medicamente assistida que realizem tratamentos a estas doentes devem dispor de instalações adequadas e separadas do laboratório principal, com equipamento exclusivo, para trabalhar com estas amostras contaminadas e para evitar a contaminação das amostras biológicas das restantes doentes. O pessoal deve estar especificamente formado no manuseamento deste tipo de amostras. Devem ter-se contentores de congelação independentes para os em-

brões supra-numerários (o VIH consegue sobreviver no nitrogénio líquido, sendo possível a contaminação cruzada de amostras presentes nos contentores de congelação de nitrogénio líquido) e a técnica de selagem deve ser o mais segura possível. O pessoal médico implicado na avaliação e controlo clínico destas doentes deve trabalhar conjuntamente com médicos infecceologistas^{3,18}.

CONCLUSÕES

O aumento da longevidade e qualidade de vida dos doentes com infecção pelo VIH fez com que eles passassem no desejo reprodutivo e que procurassem assistência médica, de modo a evitar colocar o parceiro em risco de infecção.

Os doentes infectados pelo VIH que realizam tratamento com HAART apresentam um risco baixo, embora não nulo de transmissão heterossexual do vírus. A infecção por VIH e o tratamento com HAART associam-se a degradação dos parâmetros de qualidade do espermograma. Os doentes infectados pelo VIH com desejo reprodutivo devem ser referenciados a centros especializados para receber informação adequada e avaliar as suas opções reprodutivas. Os doentes que procuram Serviços de Medicina da Reprodução devem apresentar uma grande motivação para uma gravidez, um controlo adequado da infecção com contagens estáveis de CD4 durante pelo menos 6 meses, adesão à terapêutica antirretrovírica superior a 90% e cargas víricas séricas indetectáveis. Os centros que realizam técnicas de PMA em doentes infectados pelo VIH devem dispor de instalações e protocolos adequados. Idealmente o esperma e os embriões de doentes com infecção pelo VIH devem ser armazenados em contentores separados.

As técnicas de PMA com lavagem de esperma demonstraram eficácia na redução do risco de transmissão e segurança no tratamento reprodutivo dos casais serodiscordantes nos quais o homem é o elemento infectado. Estas técnicas separam os espermatozoides móveis do vírus livre e do vírus presente em leucócitos. É recomendável a realização de um estudo de fertilidade prévio ao casal. A amostra de esperma obtida poderá ser utilizada para inseminação intra-uterina ou FIV/ICSI. O parceiro não infectado deve ser monitorizado periodicamente com serologia e carga vírica do VIH durante o tratamento, gravidez e pós-parto.

No nosso meio, a taxa de transmissão vertical do

VIH é inferior a 2%. É fundamental a avaliação pré-concepcional da mulher infectada, para estabelecer as condições ótimas para a gravidez e diminuir ao máximo o risco de transmissão vertical. Estas doentes devem ser informadas do aumento dos riscos obstétricos e da toxicidade da HAART durante a gravidez.

As mulheres infectadas pelo VIH não necessitam necessariamente de terapêutica antirretrovírica para conseguir uma gravidez. No entanto, este grupo de doentes apresenta uma fertilidade diminuída. Se se realizam técnicas de PMA deve ter-se em conta uma possível diminuição da reserva ovárica com necessidade de doses mais altas de gonadotrofinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Instituto Nacional Ricardo Jorge. Infecção VIH/SIDA – a situação em Portugal em 31 de dezembro de 2010. Disponível em www.insa.pt (março 2013)
- Ester SJ, Ginsburg ES. Use of assisted reproduction in HIV and hepatitis infected couples. Disponível em UpToDate.com (Março 2013)
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Recommendations for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment with the use of autologous gametes: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Feb;99(2):340-6.
- Bujan L, Hollander L, Coudert M, Gilling-Smith C, Vucetich A, Guibert J, Vernazza P, Ohl J, Weigel M, Englert Y, Semprini AE; CREAThE network. 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(14): 1909-14.
- Powers KA, Poole C, Pettifor AE, Cohen MS. Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(9):553-63.
- Donnel D, Baeton JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, McIntyre J, Lingappa JR, Celum C; Partners in Prevention HSV/HIV transmission study team. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2092-8.
- Englert Y, Lesage B, Van Vooren JP, Liesnard C, Place I, Vanin AS, Emiliani S, Delbaere A. Medically assisted reproduction in the presence of chronic viral diseases. *Hum Reprod Update*. 2004 Mar-Apr;10(2):149-62.
- 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 Med*. 2011 Apr;12(4):195-201.
- Nicopoulos JD, Almeida PA, Ramsay JW, Gilling-Smith C. The effect of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Hum Reprod*. 2004;19(10):2289.
- Duloust E, Du AL, Costagliola D, Guibert J, Kunstmann JM, Heard I, Juillard JC, Salmon D, Leruez-Ville M, Mandelbrot L, Rouzioux C, Sicard D, Zorn JR, Jouannet P, De Almeida M. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod*. 2002;17(8):2112.
- Sauer MV, Wang JG, Douglas NC, Nakhuda GS, Vardhana P, Jovanovic V, Guarnaccia MM. 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. *Fertil Steril*. 2009;91(6):2455.
- Kushnir VA, Lewis W. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals. *Fertil Steril*. 2011 Sep;96(3):546-53.
- van Leeuwen E, Repping S, Prins JM, Reiss P, van der Veen F. Assisted reproductive technologies to establish pregnancies in couples with and HIV-1 infected man. *Neth J Med*. 2009 Sep;67(8):322-7.
- Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet*. 1993 May 22;341(8856):1343-4.
- Baker HW, Mijch A, Garland S, Crowe S, Dunne M, Edgar D, Clarke G, Foster P, Blood J. Use of assisted reproductive technology to reduce the risk of transmission of HIV in discordant couples wishing to have their own children where the male partner is seropositive with an undetectable viral load. *J Med Ethics*. 2003 Dec;29(6):315-20.
- Al-Khan A, Colon J, Palpa V, Bardeguet A. Assisted reproductive technology for men and women infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 15;36(2):195-200.
- Aguiar RA et al. Guía de reproducción humana asistida em en Servicio Andaluz de Salud. 2007 Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.
- Magli MC, Van den Abbeel E, Lundin K, Royere D, Van der Elst J, Gianaroli L; Committee of the Special Interest Group on Embryology. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories. *Hum Reprod*. 2008 Jun;23(6):1253-62.
- Gilling-Smith C. Assisted Reproduction in HIV-Discordant Couples. *AIDS Read*. 2000 Oct;10(10):581-7.
- Vitorino RL, Grinsztejn BG, de Andrade CA, Hökerberg YH, de Souza CT, Friedman RK, Passos SR. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1684-90.
- Hinz S, McCormack D, van der Spuy ZM. Endocrine function in HIV-infected women. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16:33-8.
- Shah PN, Smith JR, Wells C, Barton SE, Kitchen VS, Steer PJ. Menstrual symptoms in women infected by the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 1994 Mar;83(3):397-400.
- Ellerbrock TV, Wright TC, Bush TJ, Dole P, Brudney K, Chiasson MA. Characteristics of menstruation in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 1996 Jun;87(6):1030-4.
- Chirgwin KD, Feldman J, Muneyirci-Delale O, Landesman D, Minkoff H. Menstrual function in immunodeficiency virus-infected women without acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996 Aug 15;12(5):489-94.
- Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E, Chang B, Watts H, Andersen J, Squires K, Benson C. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. *J Infect Dis*. 2001 Nov 15;184

(10):1325-7.

26. Yaro S, Meda N, Desgrées Du Loû A, Sombie I, Cartoux M, Tiendrebeogo S, Ouangre A, Dao B, Nacro B, Kpozehouen A, Nebie Y, Fao P, Ky-Zerbo O, Van De Perre P, Mandelbrot L, Dabis F. [Impaired fertility in women infected with HIV-1. Implications for sentinel serosurveillance]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001 Jun;49(3):221-8.

27. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Springer G, Holman S, Moxley M, Cejtin H, Nathwani N, Anastos K, Minkoff H, Greenblatt RM. Biologic markers of ovarian reserve and reproductive aging: application in a cohort study of HIV infection in women. *Fertil Steril*. 2007;88(6):1645-52.

28. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, Ciraru-Vigneron N, Lacroix C, Rouzioux C, Mandelbrot L, Desguerre I, Rötig A, Mayaux MJ, Delfraissy JF. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999 Sep 25;354(9184):1084-9.

29. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, Dollfus C, Mayaux MJ, Blanche S; French Perinatal Cohort Study Group. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*. 2003 Aug 15;17(12):1769-85.

30. Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, Mofenson L, Gortmaker SL, Shapiro DE, Scott G, Jimenez E, Moore EC, Diaz C, Flynn PM, Cunningham B, Oleske J. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams*. *JAMA*. 1999 Jan 13;281(2):151-7.

31. Mendes da Graça L. Infecçiology na gravidez. In *Medicina Materno-Fetal*, 4ª edição. Lidel 2010: 502-4 2010: 502-4.

32. Coll O, Suy A, Figueras F, Vernaev V, Martínez E, Mataró D, Durban M, Lonca M, Vidal R, Gatell JM. Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART. *AIDS*. 2006; 20(1):121-3.

33. Martin V, Manigart Y, Rozenberg S, Becker B, Gerard M, Delvigne A. Ovarian response to stimulation of HIV-positive patients during IVF treatment: a matched, controlled study. *Hum Reprod*. 2006;21(5):1212-7.