

**CASAIS SERODISCORDANTES PARA INFEÇÃO POR VIH: OPÇÕES DE
PROCRIAÇÃO**

Diana Sofia da Rosa Viegas

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

E-mail: dianasrv@hotmail.com

ÍNDICE

Resumo/Abstract	3
Lista de abreviaturas.....	7
Introdução.....	9
Objetivos	11
Materiais e métodos	11
Discussão.....	12
Da descoberta do VIH à TARVc.....	12
A infecção por VIH na atualidade.....	14
Vias de transmissão e Patogénese do VIH	15
Transmissão sexual de VIH.....	16
Risco de transmissão sexual de VIH em indivíduos sob TARVc	18
VIH no trato genital masculino	19
Efeitos da TARVc no trato genital masculino e feminino.....	21
Infertilidade, VIH e TARVc.....	22
Opções de procriação.....	24
Técnicas de reprodução assistida	24
Conceção natural programada.....	27
Profilaxia pré-exposição periconcepcional	29
Impacto do encorajamento de técnicas de conceção natural na incidência do VIH.....	33
Passos para uma conceção segura	34
1. Aconselhamento pré-concepcional.....	34
2. A escolha do método reprodutivo.....	35
3. Seguimento pós-concepcional	37
Conclusão	38
Referências	40

RESUMO

Introdução: Com os avanços na terapêutica da infecção por VIH e o aumento na esperança média de vida dos indivíduos infetados, muitos casais afetados por este vírus têm procurado ajuda reprodutiva. As opções de conceção segura para casais em que apenas um parceiro está infetado têm sido alvo de estudo pela procura de uma técnica eficaz, que minimize o mais possível o risco de transmissão ao parceiro não infetado e à criança e que esteja acessível à maioria dos casais serodiscordantes. Os casais em que o homem é o elemento infetado dispõem apenas de técnicas de reprodução assistida (TRA) de elevado custo e baixa disponibilidade. Pretende-se agora otimizar as condições de segurança para uma conceção por meios naturais.

Objetivos: Analisar as opções de procriação já disponíveis e ainda em estudo para casais heterossexuais serodiscordantes para VIH em que o homem é o parceiro infetado.

Discussão: As TRA, que envolvem a “lavagem” de esperma com posterior inseminação intrauterina ou injeção intracitoplasmática de espermatozoide, têm revelado altos níveis de segurança e eficácia. Em locais com limitação de recursos, têm sido propostas relações sexuais desprotegidas programadas durante o período ovulatório da mulher para casais em que o homem infetado se encontra sob terapêutica antirretrovírica com virémia indetetável. O reduzido número de estudos realizados com esta técnica e o facto de indivíduos com virémia suprimida apresentarem níveis variáveis de ARN de VIH no sémen faz com que medidas adicionais de redução do risco de transmissão de VIH sejam necessárias. Diversos estudos da segurança e eficácia da profilaxia pré-exposição periconcepcional (PrEP) têm revelado também resultados promissores. A coformulação de emtricitabina/tenofovir (Truvada®), em dose diária, tem demonstrado elevada eficácia na prevenção da infecção por VIH.

Conclusões: O aconselhamento pré-concepcional tem um papel fundamental, não só na escolha de um método reprodutivo seguro e adequado, como também na redução da incidência da

infecção por VIH. Em países com limitação de recursos, a conceção natural programada deve ser associada a outros meios de redução de risco de transmissão de VIH. A exequibilidade da PrEP deve ser avaliada pela sua comprovada eficácia na redução da transmissão de VIH.

Palavras-chave: VIH; terapêutica antirretrovírica; conceção segura; técnicas de reprodução assistida; inseminação intrauterina; injeção intracitoplasmática de espermatozoide; conceção natural; profilaxia pré-exposição periconcepcional.

ABSTRACT

Introduction: With the advances in HIV therapy and the increase in life expectancy of infected persons, many HIV-affected couples have sought reproductive assistance. Options for safe conception for couples in which only one partner is infected have been studied, looking for an effective and accessible technique that minimizes as much as possible the risk of seroconversion of the non-infected partner and child. Assisted reproductive techniques (ART) are an option for couples in which the male is HIV-infected but they have a high cost and low availability. Nowadays, health professionals intend to optimize the security conditions for a conception by natural means.

Aims: To analyze the reproductive options already available and still being studied for HIV-serodiscordant heterosexual couples in which the male partner is infected.

Results: Sperm washing techniques followed by intrauterine insemination or intracytoplasmic sperm injection, have revealed high levels of safety and efficacy. In places with limited resources, timed unprotected sexual intercourse during women's fertile period have been proposed for couples in which the infected male is under antiretroviral therapy and has an undetectable viraemia. Additional measures for reducing HIV transmission risk are needed because few studies have been carried out with this method and individuals with suppressed viraemia have shown varying levels of HIV RNA in semen. Several studies of safety and efficacy of pre-exposure prophylaxis (PrEP) have also shown promising results. An once-daily fixed-dose combination of emtricitabine/tenofovir (Truvada ®) has demonstrated a high efficacy in the prevention of HIV infection.

Conclusions: Preconception counselling has an essential role in the choose of a safe and suitable reproductive option and in the decrease of HIV incidence. In countries with limited resources, timed natural conception has to be associated with other means of HIV

transmission risk reduction. The feasibility of PrEP should be evaluated because of its effectiveness in reducing HIV transmission.

Key-words: HIV; Highly active antiretroviral therapy; safe conception; assisted reproductive technologies; intrauterine insemination; intracytoplasmic sperm injection; natural conception; pre-exposure prophylaxis.

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC - lamivudina

ADN - ácido desoxirribonucleico

ARN - ácido ribonucleico

AZT - zidovudina

CDC - *Centers for disease control and prevention*

EFV - efavirenz

ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

FCV - fluido cervicovaginal

FDA - *U.S. Food and Drug Administration*

FIV - fertilização *in vitro*

FTC - emtricitabina

HSH - homens que têm sexo com homens

HTLV-III - *human T-cell lymphotropic virus type 3*

IDV - indinavir

IIE - injeção intracitoplasmática de espermatozoide

IIU - inseminação intrauterina

IP - inibidores da protease

ITIAN - inibidor da transcriptase inversa análogo dos nucleósidos

ITINAN - inibidor da transcriptase inversa não análogo dos nucleósidos

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - *polymerase chain reaction*

PrEP - profilaxia pré-exposição periconcepcional

SIDA - síndrome de imunodeficiência adquirida

TARVc - terapêutica antirretrovírica de alta eficácia

TDF - tenofovir disoproxil fumarato

TGF - trato genital feminino

TFM - trato genital masculino

TRA - técnicas de reprodução assistida

VIH - vírus da imunodeficiência humana do tipo 1

VHS2 - vírus herpes simplex do tipo 2

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

INTRODUÇÃO

Segundo o *Joint United Nations Program on HIV/AIDS* (UNAIDS), cerca de 34 milhões de pessoas encontram-se atualmente infetadas por vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH). Sabendo que a maioria dos indivíduos infetados se encontra em idade reprodutiva, é fundamental que seja assegurada a sua saúde sexual e que sejam preservados os seus direitos reprodutivos.(1)

Desde a sua descoberta, no início dos anos 80, até ao ano de 1996, a infeção por VIH foi considerada uma sentença de morte, por conduzir de forma quase inevitável à SIDA. A esperança média de vida após o diagnóstico de SIDA era de 10 meses até 1987, tendo aumentado para 20 meses após a introdução da zidovudina (AZT).(2) Assim, o mau prognóstico e o risco de transmissão desta infeção fizeram com que os indivíduos infetados fossem desaconselhados a engravidar/procriar.(3)

A introdução, em 1996, da terapia antirretrovírica de alta eficácia (TARVc) levou a uma diminuição da mortalidade e morbilidade causadas por esta infeção e a uma alteração na história natural da doença.(4) A infeção por VIH passou a ser encarada como uma doença crónica passível de ser controlada, o que levou a que muitos homens e mulheres infetados expressassem o seu desejo de reprodução e procurassem aconselhamento.(5)

No caso de casais em que apenas um dos parceiros se encontra infetado por VIH (casais serodiscordantes), existe risco de transmissão de vírus ao parceiro não infetado e, se for a mulher o parceiro infetado, está presente ainda o risco de transmissão do vírus à criança.

O risco de transmissão estimado, por coito, de mulher para homem é de 0,001 (IC de 95% 0,0006-0,0017) e de homem para mulher é de 0,0019 (IC de 95% 0,0010-0,0037) em casais serodiscordantes.(6)

A administração de TARVc em mulheres infetadas por VIH durante a gravidez e parto, associada a realização de cesariana eletiva, profilaxia pré-exposição pré-natal do feto,

aleitamento artificial e profilaxia pós-exposição, conseguiu já diminuir o risco de transmissão vertical para um valor inferior a 2 %.(7)

Sabendo que o risco de transmissão de VIH por relações sexuais desprotegidas nunca é nulo, as únicas opções de procriação completamente seguras para estes casais são a adoção e a utilização de esperma de dador seronegativo caso seja o homem o parceiro infetado.

Atualmente, para casais serodiscordantes com o parceiro infetado sob TARVc, são utilizadas técnicas de redução do risco de transmissão sexual do VIH que possibilitam uma conceção mais segura. Quando o homem é o parceiro infetado, podem ser utilizadas técnicas de reprodução medicamente assistida (TRA) como a “lavagem” de esperma com posterior inseminação intrauterina (IIU), fertilização in vitro (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (IIE).(8)

Para casais em que a mulher é o parceiro infetado, as opções de conceção segura incluem a utilização da TARVc, a circuncisão do parceiro, a prática de relações sexuais desprotegidas programadas, TRA e a inseminação vaginal de sémen durante o período fértil da mulher.(9)

Para ambos os casos, encontra-se em estudo a profilaxia pré-exposição periconcepcional (PrEP) para o parceiro seronegativo para VIH.

A necessidade de desenvolver e testar opções seguras de procriação envolvendo a conceção natural é evidenciada pela descoberta de que um número substancial de casais serodiscordantes para VIH opta por relações sexuais desprotegidas, apesar das mensagens transmitidas de “sexo seguro” ou de “conceção segura”.(8)

Enquanto que para os casais em que a mulher se encontra infetada estão já disponíveis técnicas de baixo custo, aos casais em que o homem está infetado apenas podem ser oferecidas técnicas de alta tecnologia que, pelo seu elevado custo, não se encontram acessíveis à maioria dos infetados por VIH.

OBJETIVOS

Este trabalho tem, então, por objetivos: estudar as opções de procriação atualmente disponíveis para casais serodiscordantes em que o homem é o parceiro infetado; descrever e analisar as opções de reprodução assistida em estudo que assentam na utilização de métodos de conceção natural; analisar o impacto destes métodos de reprodução na prevalência do VIH e na utilização da TARVc.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo consiste numa revisão sistemática da literatura médica sobre conceção segura em casais serodiscordantes afetados por VIH. Foram pesquisados artigos científicos e de revisão em língua inglesa publicados no período de 2000 a 2013. As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram a PubMed, Google Scholar, Scirus e ScienceDirect. As palavras/termos-chave utilizados na pesquisa foram: “HIV serodiscordant couples”; “HIV sexual transmission”; “safer conception and HIV”; “antiretroviral therapy and HIV”; “HAART”; “assisted reproductive technologies and HIV”; “natural conception and HIV”; “preexposure prophylaxis and HIV”.

Dos artigos encontrados foram selecionados preferencialmente estudos que envolviam casais serodiscordantes heterossexuais cujo parceiro infetado por VIH era do sexo masculino. Foram também consultadas as listas de referências de todos os artigos em busca de outros estudos para inclusão. Foram ainda pesquisados, nas mesmas bases de dados, relatórios epidemiológicos, normas e recomendações relativamente à terapia antirretrovírica e às técnicas reprodutivas oferecidas a casais infetados por VIH.

No total foram obtidas e revistas 97 publicações.

DISCUSSÃO

Da descoberta do VIH à TARVc

A existência de uma síndrome de imunodeficiência adquirida foi reconhecida pela primeira vez em 1981, nos Estados Unidos da América, através de um relatório publicado pelo *Centers for disease control and prevention* (CDC) em que foram relatados 5 casos de pneumonia por *Pneumocystis carinni* (atual *Pneumocystis jiroveci*) em homens jovens homossexuais previamente saudáveis.(10)

O VIH, agente causador desta síndrome (denominado na altura HTLV-III), só foi identificado em 1983, isolado a partir de uma linfadenopatia de um homem homossexual com diagnóstico prévio de SIDA.(11) Nesse mesmo ano, o CDC identificou as vias de transmissão mais importantes do vírus – o contacto sexual com indivíduos infetados e o contacto com agulhas ou com sangue de indivíduos infetados – excluindo como vetores de transmissão os alimentos, o ar, a água, ou quaisquer superfícies contaminadas. Assim, foram identificados os principais grupos afetados pela infeção por VIH: homens que mantinham relações sexuais com outros homens, utilizadores de drogas endovenosas, indivíduos hemofílicos ou outros que tenham recebido transfusões sanguíneas e os parceiros sexuais de todos estes indivíduos.(12) Em 1984, já com um maior número de amostras de sangue de indivíduos com SIDA disponíveis, foram identificados anticorpos reativos contra antígenos do VIH, nomeadamente, contra a proteína p41 do envelope do vírus.(13) No ano de 1985, foi sequenciado o genoma do VIH (14) e a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) autorizou a comercialização do primeiro teste de sangue para deteção de anticorpos contra o VIH (ELISA).(15) Em 1987, foi aprovada pela FDA a primeira droga antirretrovírica para o tratamento da infeção por VIH, a AZT. O primeiro ensaio clínico realizado com este inibidor da transcriptase inversa análogo dos nucleósidos (ITIAN) decorreu em 1986, tendo sido demonstrada uma diminuição significativa na mortalidade causada pela infeção e uma

redução no aparecimento de infecções oportunistas.(16) Apesar das grandes vantagens resultantes da utilização da AZT em monoterapia, depressa começaram a surgir sinais de resistência decorrentes da utilização prolongada deste fármaco.(17) Alguns anos mais tarde, surgiram os inibidores da protease (IP), nomeadamente o saquinavir (SQV), o primeiro a ser aprovado, em 1995. Iniciou-se, então, uma nova era: a era da TARVc. Em 1996, foi aprovado o primeiro inibidor da transcriptase inversa não análogo dos nucleósidos (ITINAN), a nevirapina, e, em 1997, aprovado o Combivir®, uma combinação de dois ITIAN num único comprimido: a lamivudina (3TC) e a AZT. (18)

Com a aprovação de drogas com pontos de atuação distintos, depressa se iniciaram ensaios clínicos para a avaliação da eficácia da administração combinada de fármacos de grupos diferentes. A utilização de uma terapêutica tripla combinada de dois ITINAN com um IP, como AZT, 3TC e indinavir (IDV), mostrou diminuir significativamente a progressão da doença comparativamente com a utilização isolada de dois ITINAN (19,20) e com a utilização isolada de IDV.(20) A terapêutica combinada de um ITINAN, como o efavirenz (EFV), e dois ITIAN (AZT e 3TC) demonstrou ter maior eficácia na supressão da virémia e ter menores efeitos adversos comparativamente com a combinação anterior.(21,22)

Em 2003, foi aprovado o primeiro inibidor de fusão/entrada, a enfuvirtida.(23) No ano de 2004, a FDA aprovou o Truvada®, uma outra combinação de dois ITIAN - a emtricitabina (FTC) e o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) - que, em 2012, foi a primeira droga autorizada para PrEP.(24) Em 2007, foi aprovado o primeiro inibidor de transferência de cadeia da integrase, o raltegravir, assim como o maraviroc, um inibidor do co-recetor CCR5.(23)

Desde o desenvolvimento da TARVc que se verificou um forte declínio no número de mortes causadas por doenças relacionadas com a SIDA, assim como no número de novos casos desta infecção. Desde 1995, a TARVc salvou cerca de 14 milhões de anos-vida em países sub-

desenvolvidos e em desenvolvimento (1), alterando fortemente a história natural da infeção por VIH.

A infeção por VIH na atualidade

O relatório global da UNAIDS publicado em 2012 revelou que é estimado que, a nível mundial, 0,8% dos indivíduos adultos com idades compreendidas entre os 15 e os 49 anos estejam infetados por VIH. A região do mundo mais afetada é a África subsariana, onde se contabilizam 69% dos casos de infeção por este vírus, seguindo-se os países das Caraíbas, do leste da Europa e da Ásia Central, onde 1% dos adultos viviam infetados por VIH em 2011. Em todo o mundo, o número de novos infetados tem vindo a diminuir, verificando-se em 2011 uma taxa de novas infeções inferior em 20% à verificada em 2001.(1)

Em Portugal, calcula-se que, em 2011, 48 000 indivíduos estivessem infetados por VIH. O número de mortes causadas pela SIDA em Portugal no mesmo ano foi inferior a 500. Segundo a OMS, a taxa de novas infeções por VIH tem diminuído ao longo dos últimos anos, tendo sido estimada uma taxa de novas infeções de 17,1 por cada 100 000 habitantes em 2008, de 14,8 em 2009 e de 8,9 em 2010.(25)

Dos novos casos de infeção reportados em Portugal, a maioria (64%) ocorreu por contacto heterossexual, 23% por via sexual entre homens, 13% através da utilização de drogas injetáveis e 1% por transmissão materno-fetal.(25)

Relativamente ao acesso à TARVc, continua a expandir-se progressivamente a nível mundial. Até ao final de 2011, 8 milhões de pessoas tiveram acesso à TARVc, o que significa um aumento de 20% na acessibilidade a esta terapêutica comparativamente com o ano de 2003. Também em 2011, e pela primeira vez, mais de metade dos indivíduos elegíveis para tratamento com TARVc em países sub-desenvolvidos e em desenvolvimento conseguiram ter acesso ao tratamento.(1)

Vias de transmissão e patogênese do VIH

O VIH pertence à família dos retrovírus humanos (*Retroviridae*). A sua transmissão ocorre aquando da exposição a sangue, produtos contendo sangue (sobretudo nos utilizadores de drogas injetáveis) ou a secreções biológicas contaminadas por VIH. Muitos países, sobretudo do mundo industrializado, apresentam epidemias de infeção por VIH “concentradas” em grupos de risco específicos, como homens que praticam relações sexuais com outros homens, utilizadores de drogas injetáveis, trabalhadores do sexo e indivíduos que mantêm relações sexuais heterossexuais com indivíduos infetados. Noutros países, como os da África subsariana, existem epidemias generalizadas desta infeção, que são autossustentáveis na população destes locais.(26)

A patogenicidade deste agente assenta na neutralização progressiva de diversos componentes do sistema imunitário inato e adaptado do indivíduo por ele infetado. O VIH provoca a destruição de células que apresentam à sua superfície moléculas CD4 (essenciais à entrada do vírus), tanto por infeção direta destas células, como por efeitos indiretos resultantes de mecanismos de ativação imune e apoptose.(27)

O ciclo de replicação do VIH inicia-se pela ligação de alta afinidade de uma proteína gp120 existente no envelope vírico a uma molécula de CD4, que sofre, em seguida, uma alteração conformacional que facilita a sua ligação a um dos seus dois co-recetores major, CCR5 e CXCR4. A utilização para entrada na célula de um ou de outro co-recetor ou, ainda, de ambos é um importante determinante do tropismo celular do vírus, definindo 3 variantes biológicas do VIH – R5, R5X4 e X4 – cujas prevalências variam no decurso da doença.(28)

Em seguida, ocorre uma fusão com a membrana da célula hospedeira através da proteína transmembranar gp41 exposta na superfície do vírus. Um complexo de pré-integração, formado pelo ARN viral e enzimas virais rodeadas por uma cápside proteica, é libertado no citoplasma da célula hospedeira onde ocorre a transcrição inversa do genoma de ARN do

vírus em ADN de cadeia dupla (provírus) pela ação da enzima transcriptase inversa. O provírus é integrado posteriormente no genoma da célula hospedeira e sofre replicação juntamente com o ADN da célula. O ADN viral pode permanecer inativo, não sendo transcrito, ou pode manifestar-se por variados níveis de expressão génica até um estado de replicação viral ativa.(29)

Num estadio inicial de infeção aguda por VIH ou período de janela, que ocorre poucos dias após a primoinfeção, o indivíduo infetado ainda não apresenta anticorpos contra VIH detetáveis no sangue e desenvolve-se uma replicação viral ativa, uma vez que não há restrição desta pelo sistema imunitário. Aproximadamente 30 dias após a infeção, torna-se ativa uma resposta imune adaptativa precoce, havendo redução subsequente da virémia. Nos 4 a 6 meses seguintes, ocorre uma estabilização da virémia (*set point* viral), iniciando-se o longo período de latência clínica que caracteriza esta infeção. Esta fase de latência dura, geralmente, 3 a 10 anos, seguindo-se o declínio da função imunológica caracterizado pela SIDA.(30)

Transmissão sexual de VIH

O risco de transmissão de VIH relaciona-se fortemente com a infeciosidade do indivíduo infetado, que depende sobretudo da sua virémia, e com o grau de suscetibilidade do possível hospedeiro.(31)

A prática de relações sexuais desprotegidas entre indivíduos heterossexuais constitui, atualmente, a forma de transmissão de VIH mais comum em todo o mundo.

A infeção por contacto sexual varia consideravelmente de acordo com diferentes fatores, tais como: o tipo de prática sexual, o estadio da infeção por VIH, o valor de virémia do parceiro infetado e a presença de doenças sexualmente transmissíveis em ambos os parceiros.(32)

Um estudo publicado em 2000 por Quinn et al., que envolveu 415 casais heterossexuais serodiscordantes do Uganda (228 em que o parceiro infetado era do sexo masculino),

demonstrou que a média de ARN de VIH sérico era significativamente mais elevada no grupo de indivíduos cujos parceiros sofreram seroconversão do que no grupo de indivíduos que não transmitiram o vírus ao parceiro seronegativo (90 254 cópias/ml vs. 38 029 cópias/ml), não tendo ocorrido nenhum caso de seroconversão em casais em que o parceiro infetado apresentava um valor de ARN de VIH inferior a 1500 cópias.(33)

Um aumento de 10% nos níveis plasmáticos de ARN de VIH foi também associado a um aumento de 2,9% no risco de transmissão do vírus por coito.(6)

Um estadio avançado de infeção (diagnóstico de SIDA, contagem de células CD4+ inferior a 200/ml) constitui um forte preditor de infeciosidade, pelo que a taxa de transmissão sexual do VIH é superior em casais em que o indivíduo infetado se apresenta em estadio avançado de doença, comparativamente com casais em que o parceiro seropositivo para o VIH se encontra assintomático.(34)

Por outro lado, um estadio precoce da infeção por VIH, que decorre nos primeiros meses após a seroconversão, está também relacionado com um nível superior de virémia e, assim, com um maior risco de transmissão por ato sexual desprotegido, tendo sido demonstrado um aumento de 12% no risco de transmissão por coito nos primeiros 2,5 meses após seroconversão.(35)

A presença de infeções do trato genital, tanto do parceiro infetado como do parceiro não infetado por VIH, parece também influenciar o risco de transmissão do vírus. Foi já demonstrado que a existência de úlceras genitais se associa a um risco de transmissão sexual do VIH aproximadamente 5 vezes superior (RR=5,3) ao risco de transmissão presente na ausência de infeções sexualmente transmissíveis.(36) A presença de úlceras genitais no parceiro não infetado está relacionada com um aumento de 2,65% no risco de transmissão sexual do vírus.(6)

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2006 por Freeman et al. revelou que a infecção pelo vírus herpes simplex do tipo 2 (VHS2), uma das causas mais frequentes de úlceras genitais, está associada a um aumento de 3% no risco de aquisição de VIH, tanto por homens como mulheres na população em geral.(37) Relativamente à terapia de supressão do VHS2 com aciclovir (400mg, 2id), não há evidências de que cause alguma redução na incidência da infecção por VIH.(38)

Relativamente à circuncisão, foi reportado no estudo de Quinn et al. (2000) que os homens infetados não circuncidados apresentaram maior taxa de transmissão do vírus à parceira seronegativa do que indivíduos circuncidados (13,5 vs. 5,2 por 100 pessoas-ano).(33)

Vários estudos comprovaram já que o risco de transmissão sexual de VIH e a incidência da infecção por este vírus aumentam durante a gravidez.(39–41) O risco elevado de aquisição de VIH por mulheres grávidas pode estar associado tanto a fatores comportamentais, tais como o aumento da prática de relações sexuais desprotegidas, como a alterações hormonais no período da gravidez e pós-parto que afetem a mucosa genital feminina ou a imunidade inata e adaptativa.(39,41)

A utilização de preservativo constitui uma das medidas mais importantes na evicção da transmissão do VIH. O seu uso de forma consistente (isto é, em todos os atos sexuais em que ocorre penetração vaginal) está associado a uma redução de aproximadamente 80% na transmissão sexual do vírus.(6,42)

Risco de transmissão sexual de VIH em indivíduos sob TARVc

Todos os casais serodiscordantes para VIH que demonstram desejo de procriação devem ser informados relativamente ao risco de transmissão sexual do vírus a que o parceiro não infetado está sujeito.

Uma vez que a virémia do indivíduo infectado por VIH é o principal fator determinante do risco de transmissão heterossexual do vírus (33), ao ser suprimida causa uma diminuição no nível de infeciosidade do parceiro infectado. Dado que a TARVc consegue diminuir os níveis de virémia até valores indetetáveis, é capaz de diminuir o risco de transmissão sexual do vírus ao parceiro não infectado. Contudo, apesar do risco de transmissão ser muito reduzido, nunca atinge o valor zero.

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2009 por Attia et al. em que foi avaliada a taxa de transmissão de VIH, através de relações sexuais desprotegidas, em casais heterossexuais serodiscordantes, com o parceiro infectado sob TARVc, revelou que a taxa de transmissão sexual do vírus era de 0,46 (IC de 95% 0,19-1,09) por 100 pessoas-ano, o que evidenciou uma redução de 92% na taxa de transmissão da infeção, comparativamente com o valor encontrado para casais serodiscordantes, em que o parceiro infectado não se encontrava sob TARVc (5,64 por 100 pessoas-ano; IC de 95% 3,28-9,70). Para além disso, não foram relatados casos de transmissão de vírus ao parceiro não infectado em casais em que o indivíduo infectado estava a receber TARVc e tinha uma carga viral inferior a 400 cópias/ml.(43)

Quanto ao momento de início da TARVc, foi demonstrado que um início precoce está associado a uma redução relativa de 96% (IC de 95% 0,01-0,27) na transmissão de VIH ao parceiro não afetado, comparativamente com um início tardio.(44)

VIH no trato genital masculino

O “derrame” intermitente de ARN de VIH parece ser o padrão mais comum de aparecimento de vírus no sémen. Este fenómeno foi fundamentado pela variação na composição do sémen entre indivíduos e durante a vida de um mesmo indivíduo e, ainda, pelo aumento dos níveis de ARN de VIH no sémen em caso de inflamação local do trato genital masculino (TGM), independentemente do nível de virémia.(45)

Em homens assintomáticos infetados por VIH, o vírus pode ser encontrado sob a forma de partículas livres de VIH no plasma seminal ou pode surgir associado a células não-espermatozoides, como linfócitos ou macrófagos. (46)(47)

A presença dos co-recetores CD4, CXCR4 e CCR5, necessários para a entrada do VIH na célula, não foi demonstrada nos espermatozoides, o que sugere que não são diretamente infetados pelo vírus.(48)

Sob condições normais, não são encontrados leucócitos, células alvo de VIH, no lúmen e epitélio dos túbulos seminíferos. Diversos mecanismos imunossupressores presentes no lúmen e nas células do epitélio luminal tornam os leucócitos do restante TGM anérgicos perante a presença dos espermatozoides imunogénicos. Estes mecanismos contribuem também para que as células CD4+ presentes no TGM sejam infetadas menos facilmente e que produzam uma quantidade de VIH reduzida ou nula.(46)

A maioria do ARN de VIH parece ter origem no trato genital masculino superior, nomeadamente na próstata e vesículas seminais, uma vez que a realização de uma vasectomia não altera a sua concentração no sémen. Concluiu-se, assim, que a realização de uma vasectomia não altera a infeciosidade de indivíduos infetados por VIH para com os seus parceiros sexuais. (49)

Em indivíduos infetados por VIH não tratados, a concentração média de ARN de VIH no plasma seminal é aproximadamente 10% mais baixa do que a concentração no plasma sanguíneo. Contudo, alguns indivíduos apresentam a concentração de ARN de VIH no plasma seminal superior à do plasma sanguíneo.(46)

Apesar de os homens infetados por VIH conseguirem, sob TARVc, atingir níveis de virémia indetetáveis, uma revisão sistemática realizada por Van Leeuwen et.al em 2007 demonstrou a discordância entre os níveis de VIH presentes na sangue e no compartimento espermático. Diversos estudos reportaram a presença de níveis variáveis ou intermitentes de ARN de VIH

no plasma seminal, apesar dos seus níveis se encontrarem estáveis ou não detetáveis no sangue.(45)

Efeitos da TARVc no trato genital masculino e feminino

É esperado que a TARVc, para além de diminuir as concentrações de ARN de VIH no sangue, também as diminua no plasma seminal, de forma a reduzir a infeciosidade e o risco de transmissão do vírus. Contudo, os diversos grupos de agentes antirretrovíricos parecem ter diferentes níveis de ação no compartimento espermático, comparativamente com o compartimento plasmático. (50)

Apesar de a maioria dos agentes penetrar o TGM, os IP, por exemplo, à exceção do IDV, atingem concentrações muito reduzidas (inferiores às concentrações plasmáticas) no sémen. (50,51)

Por outro lado, os ITIAN, nomeadamente a ZDV e 3TC, atingem concentrações no TGM que são 2 a 6% superiores às do plasma sanguíneo.(52,53)

Um estudo publicado em 2007, que avaliou a concentração de diversos fármacos no trato genital de 27 mulheres infetadas por VIH a iniciar TARVc, conseguiu estratificá-los, tendo em conta a relação com as concentrações atingidas no sangue. Assim, os fármacos que alcançaram maior concentração no trato genital feminino (TGF), comparativamente com a concentração atingida no compartimento sanguíneo, foram a 3TC (411%), a FTC (395%), a ZDV (235%) e o TDF (75%). Outros ITIANs, como a estavudina e o abacavir, e o ITINAN, EFV, atingiram concentrações no TGF inferiores a 10% das concentrações alcançadas no plasma.(54)

Os IP, tal como no TGM, atingem baixas concentrações no TGF, à exceção do IDV, que pode apresentar concentrações cervicovaginais superiores às alcançadas no sangue.(55)

Outro estudo publicado em 2008, que avaliou as concentrações de diversos fármacos no fluido cervicovaginal (FCV) de 34 mulheres infetadas por VIH sob TARVc com virémia suprimida, verificou que a 3TC e o TDF apresentavam uma razão entre a concentração no FCV e a atingida no sangue de 3,19 e 5,2, respetivamente. Já para o EFV e o lopinavir foram demonstradas razões entre a concentração atingida no FCV e a alcançada no compartimento sanguíneo de 0,01 e 0,03, respetivamente. (56)

Uma vez que, nos dias de hoje, a TARVc envolve a utilização combinada de fármacos das diferentes classes de antirretrovíricos disponíveis, é, assim, garantido o atingimento do trato genital do indivíduo infetado. Contudo, as concentrações atingidas no aparelho genital masculino e feminino assumem especial importância quando ponderada a utilização destes fármacos como proposto na PrEP, em monoterapia ou terapia dupla, na prevenção da transmissão de VIH em indivíduos não infetados que apresentam uma exposição elevada ao vírus e um risco de infeção aumentado.

Infertilidade, VIH e TARVc

Diversos estudos têm evidenciado o efeito da infeção por VIH nas características do sémen dos homens infetados por este vírus, nomeadamente, do impacto de uma diminuição da contagem de células CD4+ no volume do líquido seminal, na concentração do esperma e na contagem total, morfologia e motilidade dos espermatozoides. (57–59)

Os primeiros estudos publicados que compararam o líquido seminal de indivíduos infetados por VIH com o de populações-controlo continham amostras muito pequenas e obtiveram resultados muito díspares. Mais recentemente, foram desenvolvidos estudos dos parâmetros de avaliação do sémen com populações maiores, que apresentaram resultados e conclusões mais consistentes.

Muller et al. publicaram, no ano de 1998, os resultados de um estudo que comparou as amostras de sémen de 250 homens infetados por VIH com as de um grupo controlo. A avaliação do sémen dos homens infetados revelou uma diminuição no volume de líquido seminal, na concentração de esperma, na mobilidade dos espermatozoides e na percentagem de espermatozoides totalmente normais, que se tornava bastante significativa quando associada a baixas contagens de células CD4+ no sangue ($< 200/\text{ml}$).⁽⁵⁷⁾

Dulioust et al. analisaram, em 2002, 189 amostras de sémen de homens infetados por VIH que pretendiam utilizar TRA. Comparativamente com um grupo de homens não infetados por VIH, cujo sémen ia ser utilizado para TRA, verificou-se uma diminuição significativa na percentagem de espermatozoides com motilidade progressiva, no volume ejaculado e na contagem total de espermatozoides. Neste estudo, foi também demonstrada uma correlação negativa entre a concentração plasmática de ARN de VIH e a percentagem de espermatozoides com morfologia normal.⁽⁵⁸⁾

O estudo mais recente, publicado por Nicopoullou et al. em 2011, envolveu 439 amostras de sémen de homens infetados por VIH utilizadas para IIU, tendo sido demonstrada a existência de uma correlação positiva significativa entre a contagem de linfócitos CD4+ e a contagem total e motilidade progressiva dos espermatozoides, assim como uma correlação negativa significativa entre a contagem de células CD4+ e morfologia anormal do esperma. Neste estudo, foi evidenciado que o uso da TARVc diminuiu significativamente a contagem de esperma total, a motilidade progressiva e a contagem pós-processamento e aumentou significativamente a proporção de formas anormais no esperma. Foi, ainda, demonstrada uma correlação negativa entre a duração da utilização da TARVc e a concentração do esperma, contagem de espermatozoides e motilidade pós-processamento, bem como entre o número de anos desde o diagnóstico da infeção por VIH e a motilidade pós-processamento.⁽⁵⁹⁾

É difícil saber qual o impacto que a TARVc tem sobre a qualidade do sêmen dos homens infetados, uma vez que estes efeitos aparecem sobrepostos aos da própria infeção por VIH.

Van Leeuwen et al. (2008) publicaram os resultados de um estudo de coorte que consistiu no seguimento de 34 homens que iam iniciar a TARVc. Após 48 semanas de TARVc, foi verificada uma diminuição média de 28% para 17% na percentagem de espermatozoides com motilidade progressiva. (60)

A pesquisa de problemas de fertilidade em casais serodiscordantes para o VIH assume, deste modo, especial importância na escolha da opção de procriação mais adequada. Nos casos em que o casal com parceiro masculino infetado optou por métodos de conceção natural, deve ser realizada a análise do sêmen, uma vez que uma diminuição na fertilidade exige um maior número de relações sexuais desprotegidas para alcançar a gravidez. Problemas de fertilidade podem também levar a taxas de sucesso menores em caso de recurso a TRA.

Opções de procriação

Técnicas de reprodução assistida

Atualmente, encontram-se disponíveis, sobretudo nos países desenvolvidos, TRA de alta tecnologia para casais serodiscordantes para VIH com desejo de procriação. Para casais serodiscordantes em que o homem é o parceiro infetado estas técnicas incluem a “lavagem” de esperma com posterior IIU, FIV ou IIE.(8)

No início da década de 90, numa era pré-TARVc, o ginecologista italiano Semprini, com o objetivo de diminuir a transmissão horizontal de VIH, iniciou a realização de IIU em mulheres não infetadas por VIH com sêmen processado dos seus parceiros infetados. Durante mais de dez anos, este foi o único médico a oferecer TRA a casais serodiscordantes com o homem infetado, pelo que recebeu muitas críticas negativas por parte da comunidade médica. Nessa altura, a esperança de vida do futuro pai era reduzida, a técnica utilizada para a deteção

de VIH residual no sémen processado (técnica de imunofluorescência com anticorpos monoclonais contra o p17 do vírus) apresentava uma sensibilidade reduzida e, para além disso, o CDC tinha reportado um caso de transmissão de VIH em 1990 após IIU com sémen processado.(61)

Após a introdução da TARVc e conseqüente alteração na forma como a infeção por VIH era encarada pela comunidade médica e científica, o método de Semprini foi aperfeiçoado e desenvolvido e, atualmente, as TRA são oferecidas a muitos casais à escala global.(61–63)

As TRA podem ser utilizadas não só para diminuir o risco de transmissão de VIH em casais serodiscordantes mas também para ultrapassar problemas de infertilidade tal como acontece para casais não infetados por VIH.

O processamento do sémen ou “lavagem” de esperma está na base da aplicação de TRA em casais serodiscordantes com o parceiro masculino infetado e consiste na combinação de técnica de centrifugação de gradiente de densidade com “swim-up” com teste de pesquisa de VIH na fração espermatozoide por métodos baseados em PCR. Este processo permite que espermatozoides, com mobilidade e morfologia normal, sejam separados do plasma seminal e das restantes células não seminais que poderiam estar contaminados por VIH.(64) O processamento de sémen sem “swim up” revelou piores resultados comparativamente com estudos que incluíam este passo na seleção de espermatozoides. Leruez-Ville et al.(2002) demonstraram a presença de ARN de VIH na fração espermatozoide de 1,5% das amostras de sémen, de indivíduos sob TARVc processadas sem “swim up” no seu laboratório, desde 1995.(65)

Apesar de não ser consensual, diversos estudos indicam que, com o objetivo de proteger o doente de erros técnicos durante a “lavagem” de esperma, deve ser sempre realizado teste de deteção do ARN de VIH por técnicas de PCR na fração espermatozoide final, antes da sua aplicação em qualquer uma das TRA.(66)(67) Estudos que incluíram na sua metodologia a

pesquisa de VIH na fração espermatozoide após “lavagem” com “swim up” revelaram taxas de positividade variáveis: 2,5% (Marina et al.,2002); 7,7% (Garrido et al., 2004); 4% (Savasi et al., 2007).(63,67)

Não existe uniformidade nas TRA oferecidas a casais serodiscordantes pelos vários centros existentes em todo o mundo.(62)

A IIE consiste na fertilização *in vitro* de um óvulo com um único espermatozoide, o que torna esta técnica mais segura e eficaz do que a FIV em que o oócito é exposto a milhares de espermatozoides e do que a IIU na qual milhões de espermatozoides são colocados na cavidade uterina. A sua utilização foi proposta em 1998, em situações em que a aplicação da IIU não fosse viável ou tivesse decorrido sem êxito.(68)

Muitos centros, sobretudo europeus, oferecem IIU a casais sem problemas de fertilidade identificados, pelo que a IIE não é utilizada por rotina. Um estudo publicado em 2013, por Semprini et al., que consistiu numa análise retrospectiva dos resultados de um programa de IIU associada a “lavagem” de esperma, que decorreu entre 1989 e 2005, e que envolveu 635 casais serodiscordantes (2113 ciclos de IIU), não relatou nenhum caso de seroconversão na parceira, demonstrando a elevada segurança desta técnica.(69)

A IIE/FIV é utilizada quando existem problemas de fertilidade no elemento do sexo feminino, quando o homem apresenta um número de espermatozoides com motilidade (normal) inferior a 1×10^6 na fração final ou, ainda, quando ambos os membros do casal sofrem de condições de infertilidade.(70) A principal desvantagem desta técnica é a elevada taxa de gravidez múltipla (10%).(63,70) Diversos autores defendem que a IIE não deve ser utilizada de forma sistemática como opção de conceção para casais serodiscordantes com o parceiro masculino infetado, dada a falta de evidências científicas que justifiquem o seu uso em detrimento da IIU, técnica de custo bastante inferior.(71)

A primeira revisão sistemática sobre a eficácia e segurança das TRA em casais serodiscordantes (europeus e norte-americanos) foi publicada em 2011, por Vitorino et al., e concluiu que a IIU é utilizada maioritariamente apesar de, teoricamente, apresentar maior risco de transmissão e ser menos eficaz. Dos 3900 ciclos de IIU e 738 ciclos de IIE/FIV incluídos no estudo, não foi reportado nenhum caso de seroconversão na parceira ou no recém-nascido, tanto ao nascimento como aos 3 ou 6 meses de seguimento após a TRA. Enquanto que a média das taxas de gravidez por ciclo com a utilização de IIU foi de 18%, a média obtida com a utilização da IIE/FIV foi de 38,1%.(72)

A infeção por VIH no elemento masculino de casais serodiscordantes parece não apresentar um impacto negativo nas taxas de sucesso de TRA como a IIE/FIV.(73,74) Um estudo publicado em 2008 por Melo et al., que comparou os resultados da utilização de IIE em 30 casais serodiscordantes com o parceiro masculino infetado, com os obtidos com a aplicação da mesma técnica em 79 casais controlo não infetados por VIH e cuja parceira apresentava infertilidade tubar, concluiu que não existiam diferenças significativas entre as taxas de fertilização e gravidez observadas em ambos os grupos.(73)

Conceção natural programada

A conceção natural só foi considerada opção de conceção segura para casais serodiscordantes para VIH muito recentemente. O risco relativo de transmissão de VIH ao parceiro não infetado depende de fatores como o sexo do parceiro infetado, o valor de virémia do elemento infetado do casal, a frequência das relações sexuais desprotegidas e a presença de infeções sexualmente transmissíveis.(75)

Em 2008, a Comissão Federal Suíça para VIH/SIDA publicou um documento em que afirmava que um indivíduo infetado por VIH sob TARVc e com virémia não detetável não é sexualmente infeccioso, não podendo transmitir VIH por contacto sexual desde que: faça

TARVc de forma consistente e como prescrita e seja assistido regularmente por um médico; tenha tido uma virémia indetetável durante, pelo menos, os 6 meses precedentes; e não tenha infecções sexualmente transmissíveis.(76)

O facto de indivíduos sob TARVc com virémia indetetável apresentarem níveis variáveis de ARN de VIH no compartimento seminal, demonstra que esta técnica acarretará sempre algum risco de transmissão sexual de VIH, mesmo em casais em que o parceiro infetado tem virémia suprimida.

Sabendo que o risco de transmissão de VIH existe, apesar de dificilmente quantificável, tem sido considerado por muitos autores que os casais podem optar por relações sexuais desprotegidas apenas durante o período de ovulação da mulher, com o objetivo de minimizar o número de exposições do parceiro não infetado ao vírus e de aumentar a probabilidade de concepção.(75,77,78)

Em muitos locais em que há limitação de recursos têm sido propostas relações sexuais desprotegidas programadas ou coleta de esperma com posterior auto-inseminação vaginal, ao contrário do que acontece em meios onde existe uma boa disponibilidade de recursos, onde os casais serodiscordantes com o elemento masculino infetado têm indicação para fazer “lavagem” de esperma com posterior IIU.(5,79)

Em 1997, Mandelbrot et al. publicaram os resultados do acompanhamento de 104 gravidezes consecutivas obtidas em 92 mulheres não infetadas por VIH com parceiros seropositivos para esta infeção, que resultaram de relações sexuais desprotegidas, ocorridas entre 1986 e 1996. Foi observada a seroconversão de 4 mulheres que referiram uso inconsistente do preservativo após a concepção, o que traduz um risco de 3,8 % de transmissão de VIH de homem para mulher. Dos 92 homens infetados por VIH apenas 21 se encontravam sob TARVc.(80)

Em 1999, Yee e colegas reportaram um caso de transmissão de VIH à parceira não infetada de um total de 14 casais serodiscordantes que conceberam, através de relações sexuais desprotegidas, 19 crianças sem qualquer caso de transmissão vertical.(77)

Em 2006, Barreiro et al. publicaram os resultados obtidos em 3 clínicas de referência para casais afetados por VIH, em Espanha, entre 1998 e 2005. Nas 3 instituições, 62 casais serodiscordantes (40 em que o homem era o parceiro infetado) conseguiram conceber por meios naturais de procriação. Em todos os casais incluídos no estudo, o parceiro infetado encontrava-se sob TARVc e apresentava uma virémia inferior a 500 cópias de ARN de VIH/ml na altura da conceção. Foram reportadas 76 conceções naturais sem nenhum caso de transmissão horizontal. Ocorreu apenas 1 caso de transmissão vertical num casal em que a mulher era o parceiro infetado.(78)

O elevado custo que as técnicas de “lavagem” de esperma acarretam, a longa distância a que muitos casais residem dos centros de TRA, assim como o facto de a assistência médica reprodutiva para casais serodiscordantes não se encontrar amplamente disponível fora da Europa, incluindo nas regiões do mundo em que a prevalência de VIH é maior, tem feito com que um elevado número de casais tenham optado por relações sexuais desprotegidas com o propósito de conceber.(81) Vários estudos reportam que um elevado número de casais serodiscordantes para VIH, que não conseguiram conceber após tentativa por TRA, recorrem também à conceção natural por relações sexuais desprotegidas.(69,81)

Profilaxia pré-exposição periconcepcional

Tal como acontece para outras doenças infecciosas de elevada prevalência, também para a infeção por VIH pode ser ponderada a prevenção farmacológica em indivíduos que apresentam risco acrescido de infeção.

Recentemente, foi proposta a PrEP para o parceiro não infectado pelo vírus, como medida adicional de diminuição do risco de transmissão de VIH em casais serodiscordantes que estão a tentar conceber. Esta medida tem por base a utilização de fármacos, que se encontram atualmente disponíveis para o tratamento da infeção por VIH, na prevenção desta infeção em indivíduos que têm maior exposição ao vírus e que apresentam maior risco de seroconversão.(82)

A PrEP deve fazer parte de um conjunto de medidas preventivas que inclui o aconselhamento relativamente à adesão à terapêutica, o acesso a preservativos e o tratamento de infeções sexualmente transmissíveis.(83)

Atualmente, encontram-se a decorrer diversos estudos que pretendem avaliar a eficácia e segurança da PrEP na prevenção da transmissão do VIH em casais serodiscordantes.

Em novembro de 2010, foram publicados os resultados do estudo **iPrEx**, que estudou a eficácia da PrEP na prevenção da transmissão de VIH entre homens que têm sexo com homens (HSH) no Perú, Brasil, Equador, África de Sul, Tailândia e Estados Unidos. Este estudo revelou que uma dose oral diária de Truvada®, comparativamente com a de placebo, conferia uma proteção adicional de 44% em HSH que tinham ao seu dispor outras medidas preventivas de infeção (testes para VIH mensais, fornecimento de preservativos e controlo de outras doenças sexualmente transmissíveis).(84)

O projeto **Partners PrEP** realizou um estudo, entre 2008 e 2010, que avaliou a eficácia de uma dose diária fixa de Truvada® e de uma dose de TDF isolado como PrEP em 4747 casais serodiscordantes (63% em que o homem era o parceiro infectado) no Quênia e Uganda. Comparativamente com o grupo placebo, houve uma redução relativa na incidência de VIH de 67% no grupo com TDF e de 75% com Truvada®. No grupo de casais serodiscordantes com o parceiro masculino infectado, verificou-se uma redução relativa na transmissão do VIH de 64% no grupo com TDF e de 84% no grupo com Truvada®. Este estudo envolveu apenas

casais cujo parceiro infetado não apresentava, segundo as recomendações do seu país, os requisitos necessários para iniciar a TARVc.(85)

O estudo **TDF2** avaliou o efeito de uma dose diária de Truvada® na transmissão horizontal de VIH em 1219 casais serodiscordantes do Botswana, entre 2007 e 2010. Este estudo, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, foi terminado precocemente por limitações logísticas. Contudo, foi demonstrada uma redução de 62,2% na taxa de transmissão de VIH. Foi observada, ainda, uma diminuição significativa na densidade mineral óssea dos indivíduos sob Truvada®, permanecendo desconhecida a segurança a longo prazo de doses diárias deste fármaco.(86)

Em junho de 2011, Vernazza e colegas publicaram os resultados de um estudo realizado na Suíça, iniciado em 2004, que incluiu 53 casais serodiscordantes com o parceiro masculino infetado que estavam a tentar conceber por IIU com sémen processado e aos quais foi oferecida a alternativa de recurso a relações sexuais programadas com administração de PrEP. Optaram pela PrEP, administrada às 12 e 36 horas antes das relações sexuais desprotegidas programadas, 46 casais, não tendo sido relatado nenhum caso de seroconversão. (87)

O projeto **FEM-PrEP**, que consistia num estudo da aplicação da PrEP na prevenção da infeção por VIH em mulheres africanas heterossexuais, foi interrompido precocemente devido à muito baixa probabilidade de ser demonstrada a eficácia do Truvada® na prevenção de VIH. Uma possível causa do insucesso do estudo foi a baixa adesão à terapêutica. Análises realizadas ao longo do estudo para quantificação dos níveis séricos do fármaco revelaram que menos de 40 % das mulheres apresentavam evidência da toma do comprimido proposto.(88)

O projeto **VOICE** teve início em 2009 e encontra-se ainda a decorrer. Conduzido no Uganda, África do Sul e Zimbabué, envolve 5 029 mulheres sexualmente ativas não infetadas por VIH. O seu objetivo inicial era o estudo da eficácia de 3 formas distintas de PrEP em mulheres seronegativas para VIH com parceiro infetado: uma dose diária de Truvada®, uma dose diária

de TDF e uma aplicação diária de gel vaginal com TDF a 1%. No entanto, o gel vaginal foi retirado do estudo, uma vez que, numa revisão de rotina dos dados, não demonstrou eficácia na prevenção de VIH nas mulheres envolvidas. Verificou-se que a incidência de VIH no grupo com gel de TDF e no grupo com gel placebo era 6 e 6,1%, respetivamente. Apenas a eficácia e segurança do Truvada® se encontram em estudo, uma vez que também o TDF isolado foi retirado do ensaio clínico pois, apesar de eficaz, não apresentou resultados melhores que o placebo na prevenção da infeção por VIH. É esperado que os resultados do estudo estejam disponíveis no final de 2013. (89)

O ensaio **CAPRISA 004** testou a eficácia e segurança de um gel vaginal de TDF a 1% na prevenção da aquisição de VIH por mulheres com parceiros infetados. O estudo foi realizado na África do Sul, entre 2007 e 2010, e comparou o gel de TDF (aplicado em 445 mulheres) com um gel placebo (444 mulheres). Verificou-se que o gel de TDF, aplicado antes e após a relação sexual, levou a uma redução na aquisição do VIH de 39%, comparativamente com o gel placebo, tendo sido demonstrada uma redução de 54% na taxa de seroconversão nas mulheres com elevada adesão ao gel (adesão superior a 80%).(90)

Com o objetivo de confirmar a eficácia deste gel na prevenção da transmissão de VIH foi iniciado em outubro de 2011, também na África do Sul, o ensaio **FACTS 001**, que irá envolver 2 200 mulheres não infetadas por VIH. Este estudo pretende avaliar também o impacto do TDF vaginal na taxa de transmissão de VHS2.

Tendo em conta os resultados obtidos nos estudos **iPrex**, **Partners PrEP** e **TDF2**, em julho de 2012, o Truvada®, em dose diária, foi aprovado pela FDA para uso profilático da transmissão sexual de VIH em indivíduos com alto risco de infeção.(24) Em agosto de 2012, o CDC publicou orientações provisórias para os profissionais de saúde dos Estados Unidos da América relativas ao uso da PrEP em indivíduos heterossexuais adultos com risco elevado de aquisição de VIH.(83)

A eficácia da PrEP em casais serodiscordantes para o VIH tem sido demonstrada, contudo, o seu uso difundido pode ser limitado por questões relacionadas com a adesão, elaboração de regimes adequados, rentabilidade e limitação de recursos. (9) O impacto desta terapêutica na incidência de VIH dependerá sobretudo da acessibilidade e aceitabilidade da PrEP pelas populações de alto risco. A falta de adesão identificada em estudos como o FEM-PrEP aponta-nos já para um dos obstáculos a ultrapassar na implementação desta terapêutica em países com populações de alto risco.

Impacto do encorajamento de técnicas de conceção natural na incidência de VIH

Apesar do risco de transmissão sexual de VIH ser reduzido em indivíduos sob TARVc, este não é nulo, não devendo ser subestimado.

O consentimento ou encorajamento da prática de relações sexuais desprotegidas, durante o período fértil da mulher por casais serodiscordantes que pretendem a procriação, pode fazer com que seja transmitida uma mensagem errada, não só a estes casais como a todos os indivíduos infetados por VIH. De facto, existe o risco de que ocorra uma desvalorização ou desacreditação das políticas de prevenção contra a infeção por VIH estabelecidas até hoje, podendo a prática de sexo seguro ficar seriamente comprometida. Tal como já foi referido, a utilização consistente do preservativo funciona como um dos meios mais eficazes de prevenção da transmissão de VIH, reduzindo o seu risco em 80%.

Em 2008, Wilson et al., através de um modelo matemático, demonstraram que o abandono do uso do preservativo, como resultado da perceção de um baixo risco de transmissão de VIH por relações sexuais desprotegidas, pode levar a uma quadriplicação da incidência desta infeção.(91)

Para além disso, o facto de existirem alterações na fertilidade de indivíduos infetados por VIH, que ainda é agravada pela exposição à TARVc, faz com que o número de atos sexuais

desprotegidos, necessários para que ocorra concepção, seja superior ao ideal, aumentando a exposição a vírus e o risco de aquisição de VIH da parceira não infetada.(92)

Tendo em conta o possível impacto negativo do consentimento médico da prática de relações sexuais desprotegidas programadas, o aconselhamento deste método reprodutivo não deve ser feito de forma generalizada ou em qualquer população.

Passos para uma concepção segura

1. Aconselhamento pré-concepcional

Quer pelos direitos reprodutivos dos casais serodiscordantes para VIH, quer por uma questão de saúde comunitária, o aconselhamento pré-concepcional deve ser considerado uma estratégia de saúde pública para redução da incidência de VIH.(93,94)

Diversos estudos indicam que um grande número de casais serodiscordantes que pretendem procriar acabam por recorrer a relações sexuais desprotegidas, conscientes do risco de transmissão existente.(8) Assim, torna-se imperiosa a necessidade de aconselhar e informar cada um destes casais. Uma falha no processo de comunicação, ou na disponibilização de estratégias de redução de risco de transmissão, pode contribuir para o surgimento de novas infeções, tanto nos parceiros seronegativos destes casais como nos seus filhos.(94)

São muitos os fatores que levam a que estes casais não procurem aconselhamento, sobretudo em países em vias de desenvolvimento, nomeadamente o medo da estigmatização e a antecipação de reações negativas por parte dos conselheiros de saúde, devido à sua opinião negativa quanto à prática de relações sexuais desprotegidas e procriação por casais serodiscordantes para VIH.(5) Os profissionais de saúde, que fazem o aconselhamento destes casais, devem ser imparciais e tentar criar um ambiente que propicie uma discussão aberta relativamente à concepção segura, gravidez e contraceção.

Todos os casais serodiscordantes para VIH, que pretendem conceber e que procuram os cuidados de saúde para orientação e ajuda, devem ser informados relativamente ao risco de transmissão sexual existente, às opções reprodutivas disponíveis, quanto aos custos e riscos inerentes a cada técnica e quanto à probabilidade de sucesso existente, de forma a que possam tomar uma decisão segura, consciente e informada.

Assim, o aconselhamento pré-concepcional deve incluir: a transmissão da informação disponível acerca da eficácia e segurança de cada método (taxas de gravidez; taxas de seroconversão no parceiro não infetado; taxas de transmissão vertical), de forma resumida; a recomendação de métodos adicionais de redução de risco (início precoce ou otimização da TARVc); a pesquisa de doenças sexualmente transmissíveis em ambos os parceiros; a identificação de problemas de fertilidade no casal e o possível uso da PrEP. (79,95)

2. A escolha do método reprodutivo

Os primeiros métodos de procriação a ser propostos ao casal são a adoção e a utilização de esperma de dador não infetado por VIH, uma vez que não envolvem qualquer risco de transmissão de VIH. Caso nenhuma destas opções seja aceite, as restantes técnicas reprodutivas, com minimização de risco, devem ser oferecidas ao casal, tendo em conta as suas indicações e preferências do casal:

- Técnicas de reprodução assistida

As TRA estão sempre indicadas para casais serodiscordantes, em que um dos parceiros, ou até ambos, apresentam problemas de fertilidade.

O procedimento mais utilizado é a “lavagem” de esperma (com pesquisa de VIH na fracção espermatozoide final) associada à IIU, por ser uma técnica simples, de custo mais reduzido que a IIE/FIV e que envolve uma menor taxa de gravidez múltipla.(69,96)

As técnicas de IIE/FIV devem, então, ser aconselhadas a casais que possam suportar os custos, que pretendam minimizar o risco de transmissão horizontal ou em casos de

infertilidade do parceiro masculino (alterações na contagem ou qualidade dos espermatozoides).(96)

Os centros que realizam TRA encontram-se, sobretudo, em meios com disponibilidade de recursos. Assim, estas técnicas de alta tecnologia não são opção para a maioria dos casais afetados por VIH, que vivem em países subdesenvolvidos ou em vias de desenvolvimento.

- Técnicas de concepção natural

A prática de relações sexuais desprotegidas programadas só deve ser opção quando nenhum outro método pode ser oferecido ao casal, o que acontece principalmente em países em vias de desenvolvimento, com grande limitação de recursos, por ser a técnica que envolve um risco maior de transmissão de vírus.

Esta técnica pode ser proposta a casais cujo parceiro infetado se encontra sob TARVc, com virémia indetetável no momento da concepção e nos 6 meses precedentes, que não apresentem infeções do trato genital e a quem não tenham sido detetados problemas de fertilidade. As relações sexuais desprotegidas devem ser restritas aos dias férteis da mulher, não sendo aconselhável a realização de tentativas em mais de 6 a 12 períodos ovulatórios. Se a gravidez não for alcançada neste período, devem ser considerados outros estudos de fertilidade ou até a reprodução assistida.(75)

- Profilaxia pré-exposição periconcepcional

A PrEP foi proposta para indivíduos não infetados por VIH que apresentem alto risco de aquisição de vírus, tal como acontece com os parceiros seronegativos em casais serodiscordantes. (82)

Numa fase muito inicial do uso da PrEP como é a atual, esta estratégia poderá ser utilizada como método adjuvante de minimização de risco, quando o método reprodutivo a utilizar é a prática de relações sexuais desprotegidas programadas. Neste caso, a PrEP deverá ser

administrada 12 a 36 horas antes da relação sexual programada durante o período fértil da mulher.(87)

Se a eficácia, segurança e exequibilidade da PrEP em toma diária for comprovada, esta poderá ser utilizada em indivíduos não infetados por VIH cujo parceiro sexual infetado não é elegível para TARVc ou que mantenham relações sexuais com outros indivíduos cujo *status* para a infeção por VIH é desconhecido.(97)

3. Seguimento pós-concepcional

O seguimento destes casais reveste-se de extrema importância, tanto para avaliação do *status* para infeção por VIH da parceira após a concepção, como para promoção do uso consistente do preservativo. Sobretudo nos casos em que a concepção foi alcançada por meios naturais, é essencial que seja esclarecido que a prática de relações sexuais desprotegidas só é aconselhável com o objectivo de reprodução e apenas durante o período fértil da mulher, uma vez que é real o risco de transmissão sexual de VIH por coito.

Para além disso, os casais devem ser informados relativamente ao maior risco de aquisição de VIH verificado durante a gravidez, uma vez que foi associado ao aumento de comportamentos de risco neste período. Caso não ocorra seroconversão na parceira, é importante que esta seja testada regularmente para a infeção por VIH.

CONCLUSÃO

Todos os avanços alcançados até hoje no tratamento da infecção por VIH permitiram, aos indivíduos infetados, não só uma vida mais longa como, também, o atingimento dos seus objetivos reprodutivos. Sabendo que a maioria dos indivíduos infetados por VIH se encontra em idade reprodutiva e que a principal via de transmissão do vírus é a relação sexual heterossexual, os casais serodiscordantes devem ser alvos obrigatórios de medidas preventivas para redução da incidência de VIH.

Os métodos de conceção segura devem ser dados a conhecer a todos os indivíduos infetados em idade reprodutiva, assim como as técnicas de redução de risco de transmissão sexual de VIH, como o início precoce da TARVc, a utilização do preservativo em todas as relações sexuais, a realização de circuncisão e o tratamento de infeções do trato genital.

Quando um casal serodiscordante procura aconselhamento pré-concepcional, deve ser informado quanto às opções reprodutivas disponíveis no seu caso. Adicionalmente, todos os fatores envolvidos na transmissão horizontal da infeção devem ser avaliados, de forma a que possam ser otimizadas as condições para uma conceção segura.

Apesar do alto nível de segurança apresentado pelas TRA, estas encontram-se inacessíveis à maioria dos indivíduos infetados por VIH que vivem em países em vias de desenvolvimento, como os da África subsariana. Nos países industrializados, onde geralmente estão disponíveis, devem ser oferecidas aos casais serodiscordantes pela sua elevada eficácia.

Em países com limitação de recursos, a prática de relações sexuais programadas deve ser associada a outros meios de redução do risco de transmissão. Nestes casos, as consultas de acompanhamento assumem especial importância na promoção do uso do preservativo em todas as relações sexuais, que não as programadas para o período fértil da parceira, e para o controlo de todos os outros fatores envolvidos na transmissão sexual do VIH, como a virémia do parceiro infetado. Devem ser realizados outros estudos, que envolvam amostras mais

significativas de casais serodiscordantes, para avaliação da segurança desta técnica sem o uso concomitante de PrEP. Deverá também ser avaliado o impacto, a longo prazo, do encorajamento da prática de relações sexuais desprotegidas programadas no comportamento sexual destes casais (frequência de comportamentos de risco).

Atualmente, ainda pouco se sabe sobre a exequibilidade da PrEP em países onde o vírus é epidêmico. Apesar de vários estudos terem demonstrado a sua eficácia, o papel potencial que esta terapêutica pode ter na prevenção da transmissão de VIH ainda não está esclarecido. Outros estudos devem ser realizados para análise do seu custo-benefício e para avaliação da possibilidade de implementação com sucesso em países com populações de alto risco. A adesão à terapêutica nos indivíduos destas populações deve, também, ser quantificada noutros estudos. Para expansão da PrEP, outros fármacos com boa penetração no trato genital masculino e feminino, para além do TDF, devem ser testados para comparação dos seus níveis de eficácia e segurança nos indivíduos não infetados por VIH.

Seria importante avaliar o grau de conhecimento e preparação dos profissionais de saúde envolvidos no processo de conceção segura medicamente assistida, dado que são essenciais à transmissão de informação fidedigna com base na qual os casais tomam a sua decisão.

REFERÊNCIAS

1. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2012.
2. Beck EJ. HIV infection and intervention: the first decade. *Aids Care*. 1991;3:295–302.
3. CDC. Current trends recommendations for assisting in the prevention of perinatal transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*. 1985;34:721–6,731–2.
4. Hogg RS, Yip B, Kully C, Craib KJ, O’Shaughnessy M V, Schechter MT, et al. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *Can Med Assoc J*. 1999;160(5):659–65.
5. Erhabor O, Akani CI, Eyindah CE. Reproductive health options among HIV-infected persons in the low-income Niger Delta of Nigeria. *HIV/AIDS*. 2012;4:29–35.
6. Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, Magaret AS, Wald A, De Bruyn G, et al. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis*. 2012;205(3):358–65.
7. Nosarka S, Hoogendijk CF, Siebert TI, Kruger TF. Assisted reproduction in the HIV-serodiscordant couple. *S Afr Med J*. 2007;97(1):24–6.
8. Chadwick RJ, Mantell JE, Moodley J, Harries J, Zweigenthal V, Cooper D. Safer conception interventions for HIV-affected couples: implications for resource-constrained settings. *Top Antivir Med*. 2011;19(4):148–55.
9. Mmeje O, Cohen CR, Cohan D. Evaluating Safer Conception Options for HIV-Serodiscordant Couples (HIV-Infected Female/HIV-Uninfected Male): A Closer Look at Vaginal Insemination. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012:587651.
10. CDC. Pneumocystis Pneumonia --- Los Angeles. *MMWR*. 1981;30(21):1–3.
11. Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868–71.
12. CDC. Current Trends Update: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) -- United States. *MMWR*. 1983;32(35):465–7.
13. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, Schüpbach J, Gallo RC. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science*. 1984;224(4648):506–8.
14. Wain-Hobson S, Sonigo P, Danos O, Cole S, Alizon M. Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. *Cell*. 1985;40(1):9–17.
15. Joyce C AI. US licenses blood test for AIDS. *New sci*. 1985;105:3–4.

16. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *New Engl J Med.* 1987;317(4):185–91.
17. Larder BA, Darby G RD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science.* 1989;243(4899):1731–4.
18. FDA. HIV/AIDS Historical time line 1995-1999 [Internet]. 2009 (última atualização a 13/05/2009) . Disponível em: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSactivities/ucm151079.htm>
19. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *New Engl J Med.* 1997;337(11):725–33.
20. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *New Engl J Med.* 1997;337:734–9.
21. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *New Engl J Med.* 1999;341:1865–73.
22. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C et al. Comparison of Sequential Three-Drug Regimens as Initial Therapy for HIV-1 Infection. *New Engl J Med.* 2003;349(24):2293–303.
23. Palmisano L, Vella S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection : success and challenges. *Ann Ist Super Sanita.* 2011;47(1):44–8.
24. FDA. FDA approves first drug for reducing the risk of sexually acquired HIV infection [Internet]. 2012 (última atualização a 17/07/12). Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312210.htm>
25. WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS country profile 2011: Portugal. 2012;
26. Cohen MS, Hellmann N, Levy JA, Decock K, Lange J, Hill C, et al. The spread , treatment , and prevention of HIV-1 : evolution of a global pandemic. *J Clin Invest.* 2008;118(4).
27. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Sousa AE, Victorino RMM, Paul WE. CD4+ T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? *Nat Med.* 2002;8(4):319–23.
28. Lusso P. HIV and the chemokine system: 10 years later. *EMBO J.* 2006;25(3):447–56.

29. Janis Kuby , Richard A. Goldsby , Barbara A. Osborne TJK. Immunology. 6th editio. W.H.Freeman & Co Ltd, editor. 2006. p. 444–9.
30. Pilcher CD, Eron JJ Jr, Galvin S, Gay C CM. Acute HIV revisited : new opportunities for treatment and prevention. *J Clin Invest.* 2004;113(7).
31. Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nature reviews. Microbiology.* 2004;2(1):33–42.
32. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, García S, Rodríguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40(1):96–101.
33. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *New Engl J Med.* 2000;921–9.
34. De Vincenzi I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. *New Engl J Med.* 1994;331:341–6.
35. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2005;191(9):1403–9.
36. Boily M-C, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(2):118–29.
37. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA HR. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS.* 2006;20(1):73–83.
38. Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, Changalucha J, Baisley K, Mugeye K et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania. *New Engl J Med.* 2008;358(15):1560–71.
39. Mugo NR, Heffron R, Donnell D, Wald A, Were EO, Rees H, et al. Prospective study among african HIV-1 serodiscordant couples. *AIDS.* 2011;25(15):1887–95.
40. Moodley D, Esterhuizen TM, Pather T, Chetty V, Ngaleka L. High HIV incidence during pregnancy: compelling reason for repeat HIV testing. *AIDS.* 2009;23(10):1255–9.
41. Gray RH, Li X, Kigozi G, Serwadda D, Brahmbhatt H, Wabwire-Mangen F, et al. Increased risk of incident HIV during pregnancy in Rakai, Uganda: a prospective study. *Lancet.* 2005;366(9492):1182–8.
42. Weller S DK. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;

43. Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009;1397–404.
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 Engl J Med*. 2011;365(6):493–505.
45. Van Leeuwen E, Prins JM, Jurriaans S, Boer K, Reiss P, Repping S et al. Reproduction and fertility in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Hum Reprod Update*. 2007;13(2):197–206.
46. Lowe SH, Sankatsing SU, Repping S, van der Veen F, Reiss P, Lange JM et al. Is the male genital tract really a sanctuary site for HIV? Arguments that it is not. *AIDS*. 2004;18(10):1353–62.
47. Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. *AIDS*. 2003;17(4):455–80.
48. Kim LU, Johnson MR, Barton S, Nelson MR, Sontag G, Smith JR, et al. Evaluation of sperm washing as a potential method of reducing HIV transmission in HIV-discordant couples wishing to have children. *AIDS*. 1999;13(6):645–51.
49. Krieger JN, Nirapathpongporn A, Chaiyaporn M, Peterson G, Nikolaeva I, Akridge R, et al. Vasectomy and human immunodeficiency virus type 1 in semen. *J Urology*. 1998;159(3):820–6.
50. Cohen MS, Gay C, Kashuba ADM, Blower S, Paxton L. Antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. *Ann Intern Med*. 2007;146:591–602.
51. Solas C, Lafeuillade A, Halfon P, Hittinger G, Lacarelle B. Discrepancies between protease inhibitor concentrations and viral load in reservoirs and sanctuary sites in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Ch*. 2003;47(1):238–43.
52. Dumond JB, Reddy YS, Troiani L, Jose F, Bridges AS, Fiscus SA, et al. Differential extracellular and intracellular concentrations of zidovudine and lamivudine in semen and plasma of HIV-1– infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;156–62.
53. Pereira AS, Kashuba AD, Fiscus S, Hall JE, Tidwell RR, Troiani L, et al. Nucleoside analogues achieve high concentrations in seminal plasma: relationship between drug concentration and virus burden. *J Infect Dis*. 1999;180(6):2039–43.
54. Dumond JB, Yeh RF, Patterson KB, Corbett AH, Hwa B, Rezk NL, et al. Antiretroviral drug exposure in the female genital tract: implications for oral pre-and post-exposure prophylaxis. *AIDS*. 2007;21(14):1899–907.
55. Min SS, Corbett AH, Rezk N, Cu-Uvin S, Fiscus SA, Petch L, et al. Protease inhibitor and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor concentrations in the genital tract of HIV-1-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(5):1577–80.

56. Kwara A, Delong A, Rezk N, Hogan J, Burtwell H, Chapman S, et al. Antiretroviral drug concentrations and HIV RNA in the genital tract of HIV-infected women receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2008;46(5):719–25.
57. Muller CH, Coombs RW KJ. Effects of clinical stage and immunological status on semen analysis results in human immunodeficiency virus type 1-seropositive men. *Andrologia.* 1998;30:15–22.
58. Dulioust E, Du AL, Costagliola D, Guibert J, Kunstmann JM, Heard I et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod.* 2002;17(8):2112–8.
59. Nicopoullou JD, Almeida P, Vourliotis M, Gilling-Smith C et al. A decade of the sperm-washing programme: correlation between markers of HIV and seminal parameters. *HIV Med.* 2011;12(4):195–201.
60. Van Leeuwen E, Wit FW, Repping S, Eeftinck Schattenkerk JK, Reiss P, van der Veen F et al. Effects of antiretroviral therapy on semen quality. *AIDS.* 2008;22(5):637–42.
61. Van Leeuwen E, Repping S, Prins JM, Reiss P, Van der Veen F. Assisted reproductive technologies to establish pregnancies in couples with an HIV-1-infected man. *Neth J Med.* 2009;67(8):322–7.
62. Bujan L, Hollander L, Coudert M, Gilling-Smith C, Vucetich A, Guibert J, et al. 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.
63. 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. *Hum Reprod.* 2007;22(3):772–7.
64. Pasquier C, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, Berrebi A, et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS.* 2000;14(14):2093–9.
65. Leruez-Ville M, De Almeida M, Tachet A, Dulioust E, Guibert J, Mandelbrot L, et al. Assisted reproduction in HIV-1-serodifferent couples: the need for viral validation of processed semen. *AIDS.* 2002;16(17):2267–73.
66. Canto CL, Segurado AC, Pannuti C, Cedenho A, Srougi M, Spaine D et al. Detection of HIV and HCV RNA in semen from Brazilian coinfecting men using multiplex PCR before and after semen washing. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006;48(4):201–6.
67. Garrido N, Meseguer M, Bellver J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Report of the results of a 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus serodiscordant couples. *Hum Reprod.* 2004;19(11):2581–6.

68. Marina S, Marina F, Alcolea R, Nadal J, Expósito R, Huguet J. Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection from an HIV-1-seropositive man. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3247–9.
69. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:1–9.
70. Savasi V, Parrilla B, Ratti M, Ferrazzi E. Reproductive assistance in HIV-1 discordant couples. *Curr Opin Obstet Gyn.* 2008;20(3):205–10.
71. Bujan L, Gilling-Smith C, Hollander L, Semprini EA, Vernazza P et al. Lack of clinical and scientific evidence to justify the systematic use of ICSI in HIV-serodiscordant couples wishing to conceive where the male partner is infected. *Fertil Steril.* 2009;91(3):1–2.
72. Vitorino RL, Grinsztejn BG, De Andrade CAF, Hökerberg YHM, De Souza CTV, 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. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1684–90.
73. Melo MAB, Meseguer M, Bellver J, Remohí J, Pellicer A, Garrido N. Human immunodeficiency type-1 virus (HIV-1) infection in serodiscordant couples (SDCs) does not have an impact on embryo quality or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome. *Fertil Steril.* 2008;89(1):141–50.
74. Prisant N, Tubiana R, Lefebvre G, Lebray P, Marcelin AG, Thibault V, et al. HIV-1 or hepatitis C chronic infection in serodiscordant infertile couples has no impact on infertility treatment outcome. *Fertil Steril.* 2010;93(3):1020–3.
75. Barreiro P, Castilla JA, Labarga P, Soriano V. Is natural conception a valid option for HIV-serodiscordant couples? *Hum Reprod.* 2007;22(9):2353–8.
76. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E FM. Les personnes séropositives ne souffrant d' aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Schweiz Arzteztg.* 2008;89(5):165–9.
77. Yee TT, Goldman E, Devereux H, Sabin C LC. Family issues in HIV-infected haemophilic patients. *AIDS.* 1999;13(16):2314–5.
78. Barreiro P, Del Romero J, Leal M, Hernando V, Asencio R, De Mendoza C, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43(3):324–6.
79. Bekker L, Black V, Myer L, Rees H, Cooper D, Mall S, et al. Guideline on safer conception in fertile hiv-infected individuals and couples. *S Afr Med J.* 2011;31–44.
80. Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Géant E HR. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet.* 1997;349:850–1.

81. Vernazza PL, Hollander L, Semprini AE, Anderson DJ, Duerr A et al. HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? *AIDS*. 2006;20(4):635–6.
82. Kim SC, Becker S, Dieffenbach C, Hanewall BS, Hankins C, Lo Y-R, et al. Planning for pre-exposure prophylaxis to prevent HIV transmission: challenges and opportunities. *J Int AIDS Soc*. 2010;13(24).
83. CDC. Interim guidance for clinicians considering the use of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in heterosexually active adults. *MMWR*. 2012;61(31):586–9.
84. Liu AY, Vargas L, Goicochea P, Sc M, Casapía M, Guanira-carranza JV, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New Engl J Med*. 2010;363(27):2587–99.
85. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *New Engl J Med*. 2012;367(5):399–410.
86. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *New Engl J Med*. 2012;367(5):423–34.
87. 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;25(16):2005–8.
88. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *New Engl J Med*. 2012;367(5):411–22.
89. Microbicide Trials Network. Microbicide Trials Network Statement on decision to discontinue use of tenofovir gel in VOICE , a major HIV prevention study in women. 2011;
90. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010;329(5996):1168–74.
91. Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet*. 2008;372(9635):314–20.
92. 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? *Hum Reprod*. 2010;25(2):374–9.

93. WHO. Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples: recommendations for a public health approach. 2012;
94. Crankshaw TL, Matthews LT, Giddy J, Kaida A, Ware NC, Smit JA, et al. A conceptual framework for understanding HIV risk behavior in the context of supporting fertility goals among HIV-serodiscordant couples. *Reprod Health Matters*. 2012;20(39):50–60.
95. Fakoya A, Lamba H, Mackie N, Nandwani R, Brown A, Bernard E, et al. British HIV Association, BASHH and FSRH guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. *HIV Med*. 2008;9(9):681–720.
96. Loutfy MR, Margolese S, Money DM, Gysler M, Hamilton S, Yudin MH. Canadian HIV pregnancy planning guidelines. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(6):575–90.
97. Mujugira A, Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Barnes L, et al. Characteristics of HIV-1 serodiscordant couples enrolled in a clinical trial of antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention. *PLoS One*. 2011;6(10):e25828.