



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA  
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS  
INFECCIOSAS

RAQUEL LOJAVITORINO

**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A EFETIVIDADE E  
SEGURANÇA DAS TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO  
ASSISTIDA EM CASAIS SORODISCORDANTES PARA  
HIV E/OU HEPATITE C**

Rio de Janeiro

2008

Revisão Sistemática Sobre a Efetividade e a Segurança das  
Técnicas de Reprodução Assistida em Casais  
Sorodiscordantes para HIV ou Hepatite C

RAQUEL LOJA VITORINO

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado  
do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro  
Chagas para obtenção do grau de Mestre  
em Pesquisa Clínica em Doenças  
Infecciosas.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Sônia Regina Lambert Passos

Rio de Janeiro

2008

**Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ**

V845

Vitorino, Raquel Loja

Revisão sistemática sobre a efetividade e a segurança das técnicas de reprodução assistida em casais sorodiscordantes para HIV ou hepatite C em que o homem seja positivo/ Raquel Loja Vitorino. – Rio de Janeiro, 2008.

vii, 72 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2008.

Bibliografia: f. 52-59

1. Inseminação artificial. 2. Fertilização in vitro. 3. Literatura de revisão. 4. Infecção por HIV. 5. Hepatite viral humana. 6. Injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI). 7. Técnicas reprodutivas assistidas. 8. Infertilidade I. Título.

CDD 616.69

RAQUEL LOJA VITORINO

Revisão Sistemática Sobre a Efetividade e a Segurança das  
Técnicas de Reprodução Assistida em Casais  
Sorodiscordantes para HIV ou Hepatite C

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado  
do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro  
Chagas para obtenção do grau de Mestre  
em Pesquisa Clínica em Doenças  
Infecciosas.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Sônia Regina Lambert Passos

Co-orientadores: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn

Aprovada em: 11/09/2008

BANCA EXAMINADORA

---

Dr. Carlos Augusto Ferreira Andrade  
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/ FIOCRUZ

---

Dra. Ruth Khalili Friedman  
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/ FIOCRUZ

---

Dra. Maria do Carmo Borges Souza  
Instituto de Ginecologia da UFRJ

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Aroldo Fernando Camargos por ter sido a peça fundamental para esta dissertação, já que foi ele que despertou em mim o interesse por este tema e me ensinou muito sobre a Reprodução Humana. Minha profunda gratidão, carinho e saudade.

A Dra. Ângela Cristina Vasconcelos de Andrade pela sua ajuda na leitura dos *abstracts*, seu apoio nas horas mais difíceis e sua amizade.

A Dra. Sônia Lambert por ter aceitado o desafio de orientar esta dissertação, pelas várias horas de leitura dos artigos, pela ajuda na confecção e análise do banco de dados e, acima de tudo, por acreditar que seria possível.

A Dra. Beatriz Grinsztejn por aceitar ser co-orientadora desta dissertação e por me permitir ampliar meus conhecimentos sobre esta população tão especial de pacientes através do atendimento no Ambulatório dos Ensaio Clínicos.

A Dra. Ruth Khalili Friedman, ao Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade, a Dra. Maria do Carmo Borges de Souza e a Dra. Cláudia Teresa V. de Souza por aceitarem o convite para participarem da banca.

Ao Dr. Carlos Augusto F. de Andrade pela revisão metódica desta dissertação, suas ótimas sugestões e sua imensa paciência.

A Dra. Maria do Carmo Borges por me permitir trabalhar ao seu lado e, desta forma, aprender cada dia mais sobre este campo tão empolgante da Ginecologia, que é a Reprodução Humana Assistida.

Agradeço a todos os funcionários dos Ensaio Clínicos por todo apoio e carinho, mas em especial: Ruth, Manu, Vivi, Eva, Elaine, Juçara, Janaína, Betinho e Ricardo, que mais do que colegas de trabalho, se tornaram amigos queridos.

Aos funcionários da Pós-graduação, em especial ao Marcelo, por toda paciência, carinho e ajuda durante todo o curso.

Aos funcionários da Biblioteca de Manguinhos pela elaboração da ficha catalográfica e de todo apoio e ajuda na pesquisa dos artigos do estudo.

A Dra. Yara Hahr pela ajuda na formatação das tabelas e suas sugestões sobre as bibliografias relacionadas à revisão sistemática de estudos observacionais.

Aos meus pais e meu marido pelo apoio, sempre incondicional.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para realização e torceram pelo sucesso desta dissertação.

Por mais humilde que seja, um bom trabalho inspira uma sensação de vitória".  
Jack Kemp

Vitorino, R L. **Revisão Sistemática Sobre a Efetividade e a Segurança das Técnicas de Reprodução Assistida em Casais Sorodiscordantes para HIV ou Hepatite C em que o Homem seja Positivo.** Rio de Janeiro, 2008. 71 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O surgimento de tratamentos antiretrovirais mais efetivos e avanços no preparo seminal permitiram o emprego de técnicas de reprodução assistida (TRA) no tratamento de casais sorodiscordantes para o HIV com baixo risco de transmissão. O uso de TRA para casais sorodiscordantes para HIV possibilitou que outros casais sorodiscordantes para doenças crônicas, como hepatite C, também utilizar tais técnicas para diminuição do risco de transmissão horizontal e vertical. **OBJETIVOS:** Avaliar a efetividade e segurança das TRA em casais sorodiscordantes para HIV e/ou hepatite C em que o homem seja soropositivo. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi realizada revisão sistemática da literatura de estudos que avaliaram casais sorodiscordantes para HIV e /ou hepatite C em que o homem fosse soropositivo. Incluíram-se estudos de intervenção abertos não comparativos, observacionais do tipo coorte e caso-controle, relatos e séries de caso de casais sorodiscordantes submetidos à inseminação intra-uterina (IIU) ou injeção intracitoplasmática (ICSI) com ou sem a realização de testagem viral lavado seminal. O levantamento bibliográfico foi realizado em bases remotas (MEDLINE, Lilacs, SciELO, Cochrane Library, Scopus), teses de mestrado e doutorado, em resumos de congressos ou simpósios e nas referências bibliográficas dos artigos incluídos inicialmente na revisão. Os *abstracts* encontrados na revisão foram lidos por duas pesquisadoras e aqueles adequados para inclusão foram lidos na íntegra e avaliados conforme questionário elaborado previamente e os dados coletados foram digitados em um banco de dados. As variáveis e desfechos de interesse foram aqueles relativos à efetividade e segurança das TRA. Foram incluídos 659 *abstracts*. Após a primeira etapa foram selecionados 47 *abstracts* e destes 29 não preenchiam os critérios de inclusão. **RESULTADOS:** Foram incluídos nesta revisão 18 artigos completos. Dos 14 artigos exclusivamente sobre casais HIV sorodiscordantes, 11 incluíam ciclos de IIU que avaliaram 3900 ciclos de 1184 casais e dez que apresentavam resultados de 738 ciclos de ICSI/FIV de 579 casais. Três artigos incluíam casais HIV, HCV e HIV/HCV sorodiscordantes e um incluiu apenas casais HCV sorodiscordantes. Não foram encontrados artigos sobre inseminação intra-uterina em casais sorodiscordantes para HCV e co-infectados. As taxas de gravidez por ciclo e gravidez cumulativa foram semelhantes àquelas descritas na literatura para a população geral, assim como a taxa de aborto. O resultado das taxas de gravidez por ciclo e cumulativa nos ciclos de inseminação intra-uterina não podem ser comparadas entre si devido à heterogeneidade dos protocolos de estimulação e indução de ovulação, bem como faixa etária e presença ou não de fatores de infertilidade associados. Em todos os grupos de casais avaliados não houve soroconversão da parceira e do recém-nato detectável seja no momento do parto e após três a seis meses de acompanhamento, independente da técnica utilizada no preparo e na testagem seminal e da carga viral prévia ao procedimento. **CONCLUSÃO:** As TRA são métodos seguros e eficazes para prevenção da transmissão horizontal e vertical no caso de casais sorodiscordantes para HIV. No entanto, para casais sorodiscordantes para hepatite C os dados ainda são limitados.

**Palavras-chaves:** 1. Inseminação artificial 2. Fertilização *in vitro*. 3. Literatura de revisão. 4. Infecção por HIV 5. Hepatite viral humana 6. Injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) 7. Técnicas reprodutivas assistidas 8. Infertilidade.

Vitorino, R L. **Systematic Review about Effectivity and Security of Assisted Reproductive Technology in HIV or/and Hepatitis C Serodiscordants Couples whom the Man is Positive.** Rio de Janeiro, 2008. 71 f. Master (Science dissertation in Clinic Research in Infection Diseases) - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

## **ABSTRACT**

HIV virus infection affects more than 30 million people around the world, most of them in the reproductive age. In the early 90's the discovery of more effective antiretroviral therapies and advances in the semen preparation allowed the use of assisted reproductive techniques (ART) in the treatment of couples with different serologic status for HIV and low risk transmission. The use of ART for such couples allowed other couples with different serologic status for chronic diseases, such as hepatitis C, also to use these techniques to achieve lower risk of horizontal and vertical transmission. We used in this study a systematic review of the literature based upon studies that evaluated couples with different serologic status for HIV and/or hepatitis C where the male was seropositive. We included open non-comparative interventional studies, cohort and case-control observational studies, case reports and series of case reports of couples with different serologic status that underwent intrauterine insemination (IUI) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with or without viral testing of the seminal concentrate. The bibliographic study was made by using remote bases (MEDLINE, Lilacs, SciELO, Cochrane Library, Scopus), masters and PhD theses and summaries of congresses and symposiums and in the bibliographic references of the articles included in the early review. The abstracts found in the review were read by two researchers and those found adequate for inclusion were completely read and evaluated according to a query previously elaborated and the collected data were entered in a database. The variables and the outcomes of interest were those related to effectiveness and security of ART. We found 1049 abstracts of which 659 were included once 391 were repeated our doubled. After the first step 47 abstracts were included of which 29 did not fulfill the inclusion criteria. We included in this review 18 complete articles. Of the 14 articles exclusively about couples with different serologic status for HIV, 11 included cycles of IUI that evaluated 3900 cycles of 1184 couples and 10 that showed results of 738 cycles of ICSI/IVF of 579 couples. Three articles included couples with different serologic status for HIV, HCV and HIV/HCV and one included only couples with different serologic status for HCV. We did not find any article about IUI in couples with different serologic status for HCV and co-infected. The pregnancy rate per cycle and cumulative pregnancy were similar to those reported in the literature for the general population, as well as the abortion rate. The result of the pregnancy rate per cycle and cumulative pregnancy in the IUI cycles can not be compared due to the difference among the stimulation protocols and ovulation induction, as well as the age group and the presence or absence of associated infertility factors. In all of the groups of couples evaluated there was no change in the serologic status of the woman, nor of the newborn, detectable at birth and after three or six months of follow up, regardless the technique used in the preparation and testing of the seminal fluid and the viral count previous to the procedure. We can conclude that the ART are a safe and effective method for the prevention of horizontal and vertical transmission in cases of couples with different serologic status for HIV. However, for couples with different serologic status for HCV the data are still limited.

**Key words:** 1. Artificial insemination 2. *In vitro* fertilization . 3. Review literature. 4. HIV 5. Hepatitis C 6. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 7. Reproduction technique 8. Infertility therapy



## LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1	Estimativa de risco por contato para infecção pelo HIV .....	6
Figura 1	Inseminação intra-uterina .....	13
Figura 2	Fertilização <i>in vitro</i> .....	14
Figura 3	Injeção intra-citoplasmática de espermatozóides .....	15
Figura 4	Técnica de preparo seminal ( <i>swim-up</i> ) .....	17
Figura 5	Método de preparo seminal por gradiente de densidade .....	18
Quadro 2	<i>Checklist</i> de avaliação de estudos observacionais .....	22
Figura 6	Fluxograma de avaliação dos estudos .....	27
Quadro 3	Artigos excluídos .....	29
Quadro 4	Descrição dos estudos incluídos (n = 18) e das técnicas de preparo e testagem seminal .....	33
Quadro 5	Perfil clínico e laboratorial do índice .....	35
Quadro 6	Efetividade e segurança da inseminação intra-uterina em casais sorodiscordantes para HIV (n =11) .....	36
Quadro 7	Efetividade e segurança da ICSI/FIV em casais sorodiscordantes para HIV (n =10) .....	38
Quadro 8	Efetividade e segurança da ICSI/FIV em casais soro-discordantes para HCV (n = 3) .....	40
Quadro 9	Efetividade e segurança da ICSI/FIV em casais soro-discordantes em que o homem seja co-infectado HIV/HCV (n = 3) .....	40
Quadro10	Fatores de infertilidade associados e protocolos de indução .....	42

## ABREVIACÕES

ASRM: *American Society for Reproductive Medicine*

Beta-hCG: fração beta da gonadotrofina coriônica humana

CC: citrato de clomifeno

EIA: ensaio imunoenzimático

DST: doenças sexualmente transmissíveis

ESCA: esterelidade sem causa aparente

FIV: fertilizao *in vitro*

FSH: hormônio folículo estimulante

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina

HAART: terapia antiretroviral de alta potência

HCV: vírus da hepatite C

HIV : vírus da imunodeficiência humana

hCG: gonadotrofina coriônica humana

hMG: gonadotrofina de mulher menopausada

IUI: inseminao intra-uterina

ICSI: injeo intra-citoplasmática de espermatozóide

IST: infecções sexualmente transmissíveis

PCR: polymerase chain reaction

RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction

RIBA: recombinant immunoblot assay

SHO: síndrome de hiperestímulo ovariano

UNAIDS: The United Nations Joint Programme on HIV/AIDS

WHO: *World Health Organization* (Organizao Mundial da Saúde)

## SUMÁRIO

RESUMO .....	iv
<i>ABSTRACT</i> .....	v
LISTA DE QUADROS E FIGURAS .....	vi
ABREVIACÕES .....	vii
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. REVISAO DE LITERATURA	
2.1. Epidemiologia da Infecção pelo HIV no Mundo e no Brasil .....	3
2.2. Epidemiologia da Infecção pelo HCV .....	8
2.3. Reprodução Assistida para Casais com HIV/AIDS .....	10
2.4. Revisão Sistemática .....	19
3. OBJETIVO GERAL .....	23
3.1. Objetivo específico .....	23
4. MATERIAL E MÉTODOS .....	24
5. RESULTADOS .....	28
6. DISCUSSÃO .....	45
7. CONCLUSÃO .....	50
8. BIBLIOGRAFIA .....	52
ANEXO – I : Questionário de avaliação dos artigos .....	60

## 1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) acomete cerca de 30 milhões de pessoas em todo o mundo (UNAIDS/WHO, 2007) e mais de 80% destas encontram-se em idade reprodutiva. Até os anos 90, a infecção pelo HIV era uma contra-indicação absoluta a gravidez e os casais não eram considerados candidatos a reprodução assistida. O surgimento de tratamentos antiretrovirais mais efetivos possibilitou uma redução importante da replicação viral e uma melhoria significativa do sistema imune dos pacientes. Esta mudança na história natural da doença proporcionou uma maior expectativa e uma melhor qualidade de vida, e diminuiu o risco de transmissão sexual e vertical (1 a 2 %) (Barreiro *et al*, 2007; Terriou *et al*, 2005). Na mesma época, avanços no preparo seminal e o trabalho pioneiro de Semprini e colaboradores publicado em 1992 permitiram o emprego da inseminação intra-uterina (IIU) no tratamento de casais sorodiscordantes para o HIV, com baixo risco de transmissão. Após este trabalho surgiram outros empregando diferentes técnicas, como a fertilização *in vitro* (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI), para reduzir o risco de exposição ao vírus tanto do parceiro como dos gametas. (Pena *et al*, 2003).

O vírus está presente no sêmen de forma livre ou associado às células, o emprego do lavado e da testagem seminal, bem como o uso de técnicas de reprodução assistida em que apenas um espermatozóide é utilizado (ICSI) parecem diminuir consideravelmente as chances de transmissão. Deste modo, as pacientes em idade reprodutiva com fatores de infertilidade associados que desejavam ter filhos poderiam recorrer a tratamentos de reprodução assistida com baixas taxas de transmissão vertical. Além disso, casais sorodiscordantes também poderiam utilizar estas técnicas para diminuir o risco de transmissão para o parceiro soronegativo.

Em um casal HIV soro-discordante, em que o homem seja soropositivo, o risco da mulher se infectar é de 0,1 a 0,2 % por relação sexual desprotegida. O casal deve ser informado sobre este risco (Nicolopoulos *et al*, 2004) e sobre as opções de tratamento disponíveis que possibilitem uma chance razoável de gestação e que ofereça risco mínimo de contágio.

Alguns fatores parecem afetar de forma adversa a fertilidade de homens e mulheres soropositivos. A infecção pelo HIV resulta em doença sistêmica crônica com comprometimento de múltiplos órgãos e alterações endócrinas e metabólicas. Mulheres

soropositivas parecem apresentar uma maior incidência de complicações ginecológicas, anovulação e menopausa precoce (Terriou *et al*, 2005). Em homens soropositivos, parece haver uma correlação positiva entre a motilidade progressiva seminal e a contagem de células TCD4 e negativa com o tempo de evolução da doença (Garrido *et al*, 2005).

O uso das técnicas de reprodução assistida em casais HIV sorodiscordantes possibilitou que outros casais sorodiscordantes para doenças infecciosas crônicas, como hepatite C, também utilizassem tais técnicas para diminuição do risco de transmissão horizontal e vertical. A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é a principal causa de doença hepática crônica no mundo e a prevalência da infecção na população brasileira é de 1,7%. A principal via de transmissão é a parenteral, mas o HCV já foi isolado na saliva e no sêmen. O papel da via sexual na transmissão do HCV e perinatal ainda não está bem estabelecido (Passos *et al*, 2002).

Este trabalho se justifica para a apreciação desta decisão médica à luz da evidência acumulada na literatura, a fim de detectar, sintetizar e se possível combinar os resultados de estudos já realizados sobre a efetividade e segurança das técnicas de reprodução assistida a casais sorodiscordantes para HIV e/ou HCV.

## 2. REVISAO DA LITERATURA

### 2.1. EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HIV NO MUNDO E NO BRASIL

Desde o início da epidemia de HIV/AIDS, no começo da década de 1980 até dezembro de 2007, mais de 25 milhões de pessoas morreram em decorrência da AIDS. As estimativas são de que até esta data existam aproximadamente 33,2 milhões pessoas vivendo com o HIV e que 2,5 milhões de novas infecções teriam ocorrido apenas em 2007 (UNAIDS, 2007). No Brasil as estimativas são de que existam, aproximadamente, 600 mil pessoas vivendo com o HIV/AIDS na faixa etária entre 15 e 49 anos (Szwarcwald e Carvalho, 2001), o que corresponde a uma prevalência de 0,7% entre adultos. Até junho de 2007, o Ministério da Saúde do Brasil registrou 474 mil casos acumulados de AIDS, incluídos neste total os casos notificados e aqueles oriundos de outras fontes de informação, com uma taxa de incidência que vem se mantendo nos últimos anos em torno de 19 casos por 100.000 habitantes (Ministério da Saúde-Boletim Epidemiológico, 2007). A transmissão sexual é responsável pela infecção em 90% dos casos. A maioria das novas infecções ocorre através do contato heterossexual. Mais de 95% das novas infecções ocorrem em países em desenvolvimento (UNAIDS/WHO, *Fact Sheet*, 2006).

Embora o número de casos acumulados entre pessoas do sexo masculino seja bem mais elevado que nas do sexo feminino, as mulheres representam, atualmente, a população onde se observa o maior crescimento da epidemia de AIDS. A partir de 1992, começa a haver um aumento do número de casos na subcategoria de exposição heterossexual, alterando a razão homem/mulher de 28:1 em 1985 para 1,5:1 em 2006. Essa subcategoria que representava menos de 5% dos casos notificados na categoria de exposição sexual, no início da epidemia, já é responsável por 90% dos casos em 2006. Embora tenha sido observado um pequeno declínio no número de casos notificados nas categorias de transmissão homossexual, este grupo permanece ainda bastante atingido (Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico, 2006).

#### ***Formas de transmissão do HIV***

São as seguintes as vias de transmissão do HIV:

- Transmissão sanguínea:

- transfusões com sangue infectado pelo HIV - o risco de exposição à infecção é em torno de 90% por transfusão (Royce *et al*, 1997);
- compartilhamento de agulhas por usuários de drogas injetáveis (UDI) – o risco de exposição à infecção é em torno de 10% por contato;
- acidentes pérfuro-cortantes com agulhas infectadas – o risco é de uma infecção a cada 300 exposições (Gerberding *et al*, 1995; Henderson *et al*, 1990);
  - Transmissão vertical (da mãe para filho durante a gestação, parto ou aleitamento materno):
- o risco de uma infecção sem profilaxia é de cerca de 25% dos nascimentos de filhos de mães HIV positivas (Connor *et al*, 1994).
  - Transmissão sexual:
- a eficiência da infecção é baixa, em torno de 1% por contato. Contudo, a frequência das exposições, através de repetidas relações sexuais sem proteção, determina uma fração atribuível elevada no conjunto de modos de transmissão (Royce *et al*, 1997).

A transmissão sexual do HIV corresponde hoje a quase 90% das infecções pelo HIV em todo o mundo. Comparada a outras vias de transmissão, a possibilidade de exposição a risco para a infecção pelo HIV através das relações sexuais, parece ser menor. (Royce *et al*, 1997).

Se levarmos em consideração as relações homossexuais, em que não sejam utilizados preservativos, a eficiência da transmissão sexual tem a seguinte hierarquia de exposição a risco: em primeiro lugar o intercuro anal receptivo; em segundo, o intercuro anal insertivo; e em terceiro, a relação oro-genital.

O risco de exposição à infecção pelo HIV nas relações sexuais é, na maioria das vezes, é maior do homem para a mulher do que desta última para os homens. Entretanto, a pesquisa desenvolvida por Gray *et al* (2001), na África sub-Sahariana, encontrou taxas de transmissão equivalentes entre pacientes com elevada carga viral, sem tratamento anti-retroviral.

Nas práticas sexuais entre homens e mulheres a hierarquia da eficiência da transmissão é a seguinte: em primeiro lugar, está o intercuro anal; em segundo, o intercuro vaginal; e em terceiro o intercuro oro-genital.

### ***Eficiência da transmissão do HIV***

Anderson e May (1992) criaram uma equação para avaliar a eficiência da transmissão e a taxa de geração de novos casos de quaisquer doenças infecciosas e entre elas o HIV:

**$R_0 = \beta \times C \times \delta$** 

$R_0$  é um caso índice,  $\beta$  representa a eficiência da transmissão,  $C$  o número de parceiros sexuais e  $\delta$  a duração da infectividade do caso índice.

Quando  $R_0$  é maior que um, novos casos de infecção pelo HIV podem ocorrer. As políticas preventivas são aquelas que conseguem reduzir  $R_0$  para menos de um. Estas incluem a redução da eficiência da transmissão, do número de parceiros sexuais e do tempo de infectividade. Esta equação pode ser utilizada como instrumento para avaliação da eficácia das políticas de prevenção no enfrentamento da epidemia do HIV/AIDS.

***Avaliação de risco para infecção pelo HIV***

A estimativa de transmissão do HIV pode variar dependendo das práticas sexuais desprotegidas. A transmissão através da relação anal é mais eficiente do que em outras práticas sexuais (Cohen & Eron, 2001). O percentual de exposição a risco para a infecção pelo HIV, após uma relação anal sem proteção, é de 0,8% a 3,2%. Este é maior que o risco médio após exposição percutânea a sangue contaminado pelo HIV, que é de 0,3% (DeGruttola *et al*, 1989; CDC, 1995; Cardo *et al*, 1997). Embora o risco a exposição pelo HIV, através da prática sexual anal, seja maior do que o de outras práticas sexuais, na relação heterossexual, o coito vaginal ocorre com maior frequência comparada à prática anal e, deste modo, o risco de exposição ao HIV na prática anal pode tornar-se menor. (Guimarães *et al*, 1995).

A transmissão do HIV associada ao sexo oral varia de acordo com o tipo de prática. O sexo oral conhecido como cunilíngua, que é definido como uma relação em que estão envolvidos a boca e a vagina, está associado a baixo risco, já a felação, ou seja, o sexo oral envolvendo a contato entre boca e pênis, parece produzir um risco maior de exposição à infecção pelo HIV, principalmente se houver ejaculação. Entretanto, quando comparado às práticas sexuais penetrativas, o sexo oral produz uma menor exposição a risco.

Schacker *et al* (1996), a despeito destes argumentos, relatam a transmissão do HIV entre homossexuais masculinos associada à felação, sem relacionamento sexual penetrativo. Entre 122 indivíduos com infecção primária pelo HIV 6,6% dos casos foram atribuídos ao sexo oral (Dillon *et al*, 2000).



**Quadro 1:** Estimativa de risco por contato para a infecção pelo HIV

<b>Exposição</b>	<b>Risco</b>	<b>Autores</b>
Agulha contaminada – usuário de droga injetável (UDI)	6/1.000 a 3/100	Kaplan & Helmer, 1992
Acidente ocupacional com agulha.	1/300	Gerberding <i>et al</i> , 1995
Relação anal receptiva.	8/1.000 a 3/100	DeGruttola <i>et al</i> , 1989
Relação vaginal receptiva.	8/1.000 a 2/1.000	Peterman <i>et al</i> , 1996; Padian <i>et al</i> , 1991
Relação anal ou vaginal insertiva.	3/10.000 a 1/1.000	Padian <i>et al</i> , 1991; Downs <i>et al</i> , 1996
Relação oral receptiva.	Sem denominador	Schacker <i>et al</i> , 1996 Relato de casos

### ***Outros fatores que podem interferir na eficiência da transmissão sexual do HIV***

A eficiência da infecção pelo HIV é um evento biológico e como tal, pode ou não ocorrer. Não depende exclusivamente do tipo e da frequência da prática sexual. Fatores como a infectividade do caso índice (Vernazza *et al*, 1999) e da suscetibilidade do indivíduo exposto (Buchacz *et al*, 1998; Pantaleo *et al*, 1995) são importantes determinantes. O estágio da doença e a carga viral podem, portanto, interferir bastante na possibilidade da infecção.

Deste modo, vários fatores de risco comportamentais e biológicos estão associados a um maior ou menor risco de transmissão, incluindo a frequência e tipo de contato sexual (Vittinghoff *et al*, 1999; Shiboski *et al*, 1999; Downs *et al*, 1996; Royce *et al*, 1997), o uso de preservativos (de Vincenzi *et al*, 1994), diferentes subtipos do HIV (Kunanousont *et al*, 1995; Vernazza *et al*, 1999), grau de imunodeficiência (Nelson *et al*, 1999), a circuncisão (Cameron *et al*, 1989; Moses *et al*, 1994; Halperin *et al*, 1999; Lavreys *et al*, 1999; Quinn *et al*, 2000), a presença de doenças sexualmente transmissíveis (DST) associadas (Fleming *et al*, 1999; Cohen *et al*, 1998), os níveis de carga viral do HIV plasmático e seminal (Lee *et al*, 1996; Operskalski *et al*, 1997;

Pedraza *et al*, 1999; Barroso *et al*, 2000), a presença ou ausência de receptores de quimiocinas (Moore *et al*, 1997; Hoffman *et al*, 1997) e o uso de drogas anti-retrovirais (Musicco *et al*, 1994).

Pesquisas apontam que prática sexual durante o período menstrual (Lazzarin *et al*, 1991); sangramento durante o ato sexual (Seidlin *et al*, 1993); presença de ectopia cervical (Nicolosi *et al*, 1994); e alterações na microbiota vaginal, como as que ocorrem na vaginose bacteriana (Sewankambo *et al*, 1997), como fatores que também podem ser associados à transmissão do HIV.

As infecções sexualmente transmissíveis (IST) constituem importantes co-fatores para a transmissão sexual do HIV. Alguns autores estimam que a presença de alguma IST, ulcerativa ou não, pode aumentar em dois a cinco vezes o risco de transmissão e de aquisição do HIV (Greenblatt *et al*, 1988; Laga *et al*, 1991; Laga *et al*, 1993; Plummer *et al*, 1991; Wasserheit *et al*, 1992; Guimarães *et al*, 1995).

Outro co-fator para a transmissão do HIV é o uso de contraceptivos hormonais, que pode causar uma maior susceptibilidade às infecções sexualmente transmissíveis, inclusive o HIV (Plummer *et al*, 1998; Martin *et al*, 1998; Guimarães *et al*, 1995).

Há estudos que indicam que a terapia antiretroviral reduz significativamente a carga viral nas secreções seminais e vaginais, sugerindo que o tratamento antiretroviral também poderia reduzir não apenas as taxas de transmissão perinatal do HIV como também a transmissão heterossexual (Hart *et al*, 1999; Chuachoowong *et al*, 2000; Sperling *et al*, 1998; Dickover *et al*, 1996).

## 2.2. EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HCV

A hepatite C é um problema de saúde pública mundial, cerca de 170 milhões de pessoas no mundo são portadoras, com 3 a 4 milhões de novos casos a cada ano. A distribuição mundial é heterogênea, a maioria dos casos se concentra no oeste do Pacífico. A incidência mundial é de 1 a 3 % (McHutchinson, 2004). A incidência de casos de hepatite C tem diminuído, sendo este declínio resultado da melhoria do *screening* de doadores de sangue e de uma maior segurança na prática de compartilhar agulha, no caso de usuários de drogas injetáveis. No entanto, existem no mundo milhões de pessoas infectadas e muitos destes permanecem assintomáticos e desconhecem seu estado sorológico (McHutchinson *et al*, 2004).

Apesar da transmissão sexual ainda não ter sido provada, existem evidências de que ela ocorre. O RNA do HCV já foi encontrado no sêmen, secreção vaginal e saliva. Segundo McHutchinson (2004), a transmissão sexual é rara em relacionamentos estáveis e mais frequentemente associada com múltiplos parceiros, início precoce da vida sexual, sexo sem o uso de preservativo, outras doenças sexualmente transmissíveis e traumas durante a relação sexual. Segundo o mesmo autor, nos Estados Unidos, cerca de 15 a 20 % das infecções agudas e crônicas são, provavelmente, adquiridas sexualmente. Estima-se que a transmissão sexual em parceiros monogâmicos seja menor que 1 % (Bernard, 2005). A transmissão vertical é rara. Estima-se que a transmissão perinatal ocorra em uma frequência de até 8 %. Ainda não se sabe em que fase ela ocorre, mas acredita-se que seja intra-útero, pois o RNA do vírus foi encontrado na boca de recém-nascidos de cesariana (Thomas *et al*, 2004). Com exceção da diminuição da carga viral antes da gestação, não há medidas para prevenção da transmissão vertical (Bernard, 2005). No caso de co-infecção pelo HIV, o risco de transmissão vertical aumenta para 17 % (McHutchinson, 2004). O RNA do vírus também pode ser encontrado no leite materno, mas não parece aumentar a frequência de transmissão (Thomas *et al*, 2004). A forma mais frequente de transmissão é a parenteral podendo ocorrer através de hemotransfusão, acidentes com material biológico, uso de drogas injetáveis e uso de agulhas contaminadas em procedimentos dentários e pacientes submetidos à hemodiálise (McHutchinson, 2004). O risco de transmissão após acidente com agulha de paciente HCV positivo é de 2 a 8 %.

O risco de transmissão sexual do vírus da hepatite C ainda é um debate, principalmente no uso de técnicas de reprodução assistida. Diferentes estudos epidemiológicos têm demonstrado que a transmissão sexual é baixa, mas existe (Garrido *et al*, 2007). Este risco, mesmo que pequeno de contaminação do parceiro justifica o emprego destas técnicas.

Está bem estabelecido que a realização do lavado seminal diminui significativamente a presença viral no sêmen, mas não a elimina completamente e a utilização de técnicas de testagem pós-lavado permitiria o uso apenas de amostra seminal livre do vírus. Esta técnica foi inicialmente utilizada em casais sorodiscordantes para HIV, mas atualmente também tem sido utilizada para evitar a transmissão sexual e vertical. O número de estudos disponíveis na literatura que avaliam a segurança das técnicas de reprodução assistida nesta população ainda é limitado.

### 2.3. REPRODUÇÃO ASSISTIDA PARA CASAIS COM HIV/AIDS

A reprodução assistida voltada para casais com HIV/AIDS constitui um tema de grande relevância no atual contexto da epidemia de HIV/AIDS. Na década de 1990, apesar de uma maior disponibilidade destes procedimentos na Europa, apenas um número muito limitado de centros nos Estados Unidos oferecia aos casais sorodiscordantes para o HIV opções (mais seguras) para a reprodução (Sauer, 2003). O desenvolvimento de técnicas de reprodução assistida adaptadas visava principalmente evitar a transmissão heterossexual do HIV a partir do esperma (contaminado) de um homem soropositivo para uma mulher não-infectada (Semprini *et al*, 1992; Anderson, 1999).

Em 1994, o Comitê de Ética da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva desaconselhava a reprodução assistida para casais com HIV/AIDS pelo risco potencial de transmissão horizontal e vertical do HIV e recomendava a testagem para o HIV em todos os casais que buscavam a reprodução assistida (*Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine*, 2004). Nesta ocasião, a infecção pelo HIV era considerada uma séria contra-indicação a uma gestação saudável.

Com o advento das terapias anti-retrovirais de alta potência (HAART) contra o HIV e o aumento substancial da sobrevivência (Palella, Delaney *et al.*, 1998; Marins, Jamal *et al.*, 2003) e da qualidade de vida das pessoas com HIV/AIDS, assim como com a disponibilização de intervenções visando à redução das taxas de transmissão materno-infantil do HIV (Connor, Sperling *et al.*, 1994) houve um aumento na demanda de casais com HIV/AIDS por informações acerca das alternativas para uma gravidez mais segura e pelas técnicas de reprodução assistida que pudessem viabilizá-la.

#### ***Opções reprodutivas para parceiras soronegativas de homens infectados pelo HIV***

A partir do final da década de 1980, um número crescente de casais sorodiscordantes para a infecção pelo HIV passou a buscar informações sobre a possibilidade de ter filhos. Um programa que trabalhe a concepção para casais sorodiscordantes onde a mulher é soronegativa deve ter como objetivo primário a maior segurança de todas as pessoas envolvidas. Os riscos de soroconversão da mulher, assim como o potencial de contaminação cruzada em

laboratórios de infertilidade, constituem obstáculos a estas propostas. A questão central é saber se é possível coletar e processar uma amostra de sêmen de um homem infectado pelo HIV visando uma concepção sem riscos de transmissão (Semprini *et al*, 1992). Entretanto, é questionável se os riscos de transmissão envolvidos no intercuro sexual desprotegido são suficientemente relevantes para justificar todas as dificuldades e riscos relativos ao procedimento de inseminação em laboratório. O uso da HAART, assim como a limitação da exposição através da inseminação, podem não minimizar o suficiente o risco de transmissão do HIV para a mulher, dada a grande variabilidade da replicação do HIV no sêmen e a dissociação potencial da viremia no trato genital em situações em que se obtém supressão viral plasmática.

Obter uma amostra de sêmen não infectante de um homem soropositivo para o HIV não constitui tarefa simples, dada a ausência de conhecimento sobre o mecanismo preciso de entrada do HIV no trato genital masculino. As contribuições relativas dos testículos e epidídimo (produtores de esperma), das vesículas seminais (produtoras de fluido seminal), da próstata (produtora de enzimas seminais) e do ducto ejaculatório (transporte do sêmen e produção de fatores imunes) à presença do HIV no sêmen são desconhecidas. Quando uma amostra de sêmen é separada em seus componentes – fluido seminal, leucócitos e espermatozóide – o HIV pode ser isolado como vírus livre no plasma seminal ou como vírus associado às células leucocitárias. A origem das células infectadas é desconhecida, mas isolados virais do trato genital podem ou não se mostrar associados àqueles identificados no sangue periférico, sugerindo que alguns isolados virais sejam derivados da circulação e outros do trato genital. A replicação viral no sêmen é intermitente e imprevisível, e nem sempre está correlacionada aos níveis de vírus no sangue. Homens com carga viral periférica elevada podem ter vírus indetectáveis no sêmen e vice-versa (Semprini *et al*, 1992).

O HIV não parece infectar diretamente o espermatozóide. Assim, uma mulher poderia ser inseminada com segurança se a fração de espermatozóide puder ser isolada com sucesso dos leucócitos e dos componentes do plasma seminal, conforme rotineiramente realizado por centrifugação por gradiente de densidade e *swim-up*, no processamento de sêmen para inseminação intra-uterina (Semprini *et al*, 1992). Supõe-se que o HIV pode aderir à superfície do espermatozóide. Logo, é essencial assegurar que a fração de espermatozóide esteja livre de HIV quando se avalia a segurança de um programa de inseminação.

Nos Estados Unidos, a Fundação de Reprodução Assistida (*Assisted Reproductive Foundation* /ARP) baseia-se na coleta de amostras de sêmen espontaneamente produzidas pelo homem sem qualquer vírus detectável, ou seja, dividindo-se o esperma em seus componentes celulares, plasma e espermatozóide, o vírus é indetectável em todas estas frações. Utiliza-se também um procedimento de camas magnéticas, de modo a assegurar a remoção dos leucócitos da fração de esperma. O protocolo da ARP criopreserva o espermatozóide compactado para uso posterior, dadas as questões legais e políticas relacionadas ao uso de sêmen obtido de homem HIV positivo. No caso da fertilização *in vitro* (FIV), após avaliação de infertilidade a mulher é submetida à indução da ovulação e à captação do óvulo. O espermatozóide, compactado e criopreservado, é então utilizado na fertilização, e, posteriormente, o embrião é transferido para o útero. Este procedimento praticamente elimina qualquer possibilidade da mulher ser exposta ao sêmen infectado, apesar dos seus custos elevados e de ser uma técnica invasiva, o que impõe barreiras substanciais à participação de muitos casais.

Na Itália, foi desenvolvido um programa de processamento do sêmen e inseminação intrauterina. Entre 2000 inseminações intra-uterinas, Semprini e colaboradores (1992) não identificaram nenhum caso de soroconversão entre as mulheres inseminadas. Sauer e Chang (2006) advertem que a soroconversão para o HIV após a inseminação intra-uterina ou após a fertilização *in vitro* nem sempre advém de inadequações da técnica de preparação do esperma. Aproximadamente todos os casais sorodiscordantes para o HIV são sexualmente ativos e, por isso, sob risco para a transmissão do vírus, devido ao uso inconsistente e/ou indevido do preservativo.

### ***Técnicas de Reprodução Assistida***

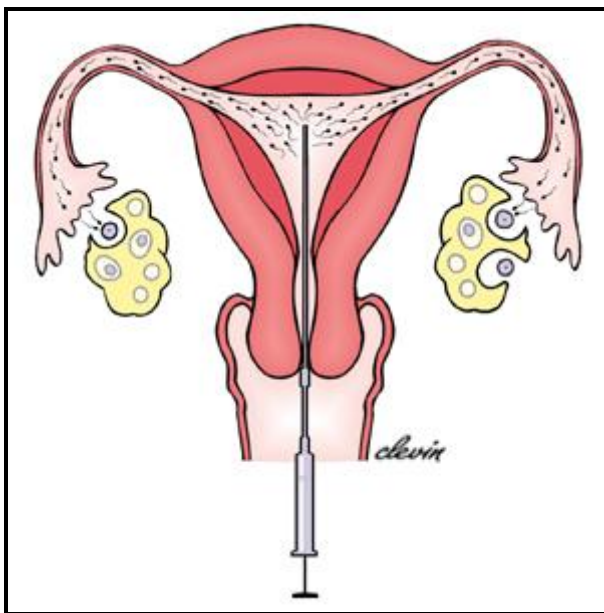
#### **Inseminação intra-uterina (IIU):**

A inseminação intra-uterina consiste na injeção, através de um cateter plástico, de sêmen previamente preparado em laboratório, dentro da cavidade uterina. Neste caso, a fecundação ocorre de forma natural nas trompas uterina, de onde o embrião migra até a cavidade uterina, local aonde irá se implantar (figura 1). A inseminação pode ser homóloga, com sêmen do próprio casal, ou heteróloga, com sêmen de doador. O sêmen utilizado pode ser fresco ou congelado (Lemos *et al*, 2001).

A IUI deve ser realizada na ausência de fatores tubo-peritoneais, em pacientes com cavidade uterina normal e com boa resposta aos indutores de ovulação. As principais indicações são: a esterilidade sem causa aparente (ESCA), endometriose mínima ou leve, fator masculino leve, fator cervical e distúrbios sexuais que impeçam o coito, como dispareunia grave e vaginismo. No caso da IUI com sêmen heterólogo, as principais indicações são azoospermia secretória (incapacidade de produzir espermatozóide), doença infecciosa ou genética grave que contra-indique a gestação.

A taxa de gravidez por ciclo varia de 6 a 15 % e é cumulativa até seis ciclos, após seis ciclos não parece haver aumento significativo da taxa de gravidez. (Lemos *et al*, 2001).

As principais complicações secundárias à inseminação intra-uterina são as infecções pélvicas, a gestação múltipla e a síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO). As infecções pélvicas são raras quando a IUI é realizada na ausência de infecção do trato genital feminino e quando o sêmen é previamente tratado. A ocorrência de gestação múltipla está associada ao desenvolvimento de múltiplos folículos e ocorre em cerca de 10% dos casos. A SHO ocorre em menos de 1% dos ciclos na sua forma grave e em 10% na sua forma leve. Ocorre devido o aumento dos níveis plasmáticos de estradiol que ocasiona alteração da permeabilidade vascular podendo resultar em ascite, derrame pleural, derrame pericárdico, hemoconcentração, tromboembolismo, insuficiência renal e até morte.



**Figura 1** – Inseminação intra-uterina: mostra o cateter dentro da cavidade uterina depositando o sêmen previamente preparado. (Nordica Fertility Center)

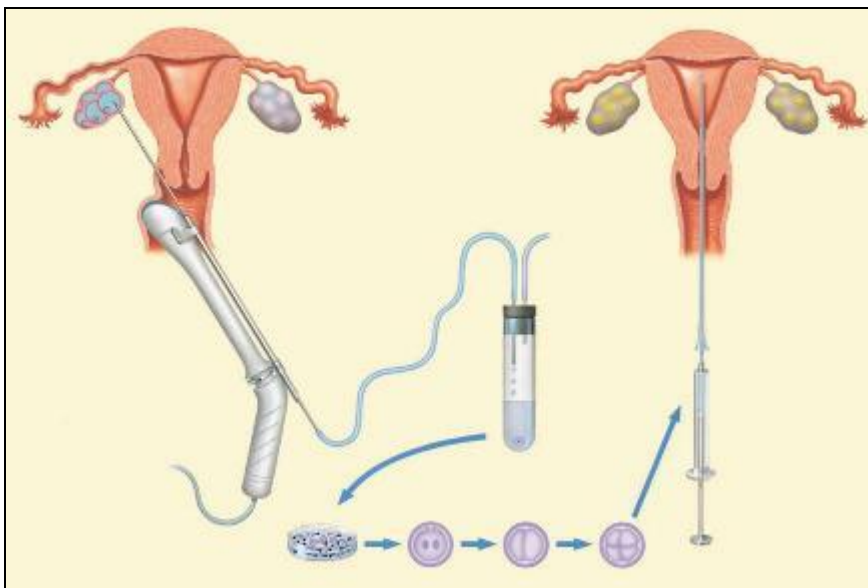


### Fertilização in vitro (FIV):

Na fertilização *in vitro*, o óvulo é fertilizado pelo espermatozóide, previamente beneficiado, no laboratório. A paciente é submetida à estimulação ovariana, o crescimento dos folículos ovarianos é acompanhado por ultra-sonografia e quando estes atingem um tamanho ideal (18 a 20 mm) a paciente é submetida à aspiração do folículo e coleta dos oócitos. Os oócitos coletados são então incubados juntamente com os espermatozóides beneficiados. Os embriões resultantes são então transferidos para cavidade uterina através de um cateter plástico (figura 2).

As principais indicações da FIV são: infertilidade por fator tubário, fator masculino, endometriose moderada ou grave e ESCA (no caso insucesso na IIU). As complicações são as mesmas da IIU: infecções pélvicas, gestação múltipla e a síndrome de hiperestímulo ovariano.

As taxas de gravidez são de aproximadamente 40%, variando de 10%, em mulheres com mais de 40 anos, a 50 % em mulheres com menos 20 anos. (Lemos *et al*, 2001).



**Figura 2** – Fertilização *in vitro*: mostra a captação ovular via vaginal guiada por ultra-sonografia e a transferência de embriões (Nashik Women`s Hospital - Center for Fertility and Endoscopy)

### Injeção intra-citoplasmática de espermatozoides (ICSI):

Esta técnica foi responsável por uma verdadeira revolução no tratamento da infertilidade masculina grave. Neste procedimento, através de micromanipulação, um único espermatozóide é injetado dentro do citoplasma do oócito (figura 3). A indução de ovulação,

o acompanhamento ultra-sonográfico, a coleta ovular e a transferência embrionária são realizados de forma igual a da FIV. As complicações também são as mesmas já descritas para IIU e FIV. A técnica de preparo seminal depende da qualidade da amostra obtida. A técnica mais utilizada é de gradiente de densidade por permitir a recuperação de um maior número de espermatozoides com motilidade progressiva. Esta técnica também pode ser realizada em paciente com azoospermia, obstrutiva ou secretória, submetidos à punção de epidídimo ou biópsia testicular. Nestes casos, devido a contagem e a motilidade geralmente baixas, as amostras são centrifugadas e o *pellet* adicionado a meio de cultivo para identificação mais fácil dos espermatozoides.



**Figura 3** – ICSI: Injeção de um espermatozóide dentro do oócito realizada através de micromanipulação. (Centrum voor Reproductieve Geneeskunde)

#### Indução da Ovulação:

As drogas utilizadas para indução de ovulação, bem como as doses dependem do tipo de procedimento realizado (IIU x FIV/ICSI) e da resposta da paciente.

No caso da IIU, o objetivo da estimulação ovariana é a obtenção de dois a quatro folículos de boa qualidade. As drogas mais utilizadas são o Citrato de Clomifeno (CC), a Gonadotrofina de Mulher Menopausada (hMG) e o Hormônio Folículo Estimulante (FSH) purificado ou recombinante. A paciente deve ser monitorada através de ultra-sonografia seriada, iniciada no décimo dia do ciclo menstrual, para avaliação da resposta ovariana à

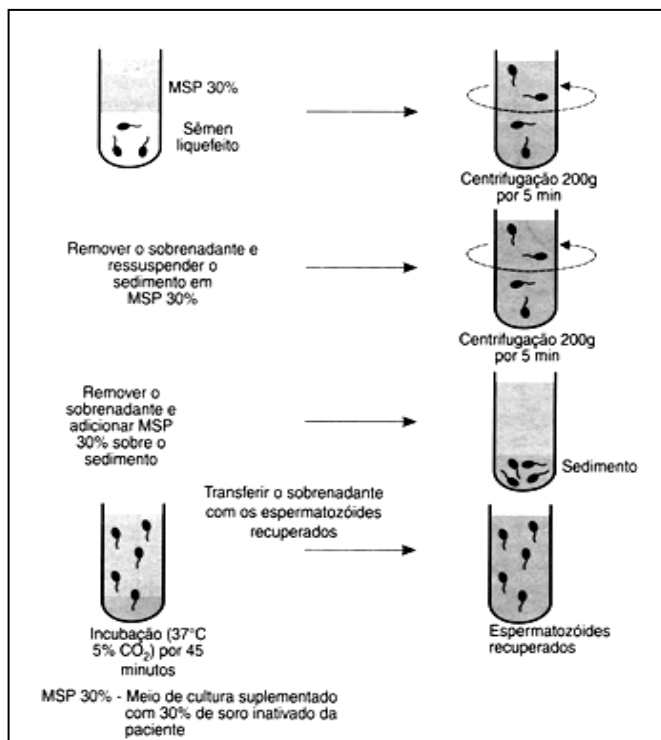
indução de ovulação e para determinar o período pré-ovulatório, determinante para administração de Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG), que promoverá a ruptura folicular.

No caso da FIV e ICSI, a estimulação ovariana é maior, pois há a necessidade da obtenção de um número maior de folículos. O estímulo ovariano é precedido ou concomitante ao uso de análogos do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas), como leuprolide, nafarelina, triptorelina ou goserelina, ou antagonistas do GnRH, como cetrotide, para impedir o pico endógeno do LH (hormônio luteinizante) e conseqüentemente a ovulação, já que o objetivo nestes casos é a coleta dos oócitos para sua posterior fertilização no laboratório. As drogas indutoras de ovulação são utilizadas em doses maiores. As drogas utilizadas são hMG, FSH ultra-purificado ou recombinante. O hCG também é utilizado para mimetizar o pico endógeno de LH, possibilitando a maturação folicular e determinando a melhor hora para coleta ovular.

#### Preparo seminal:

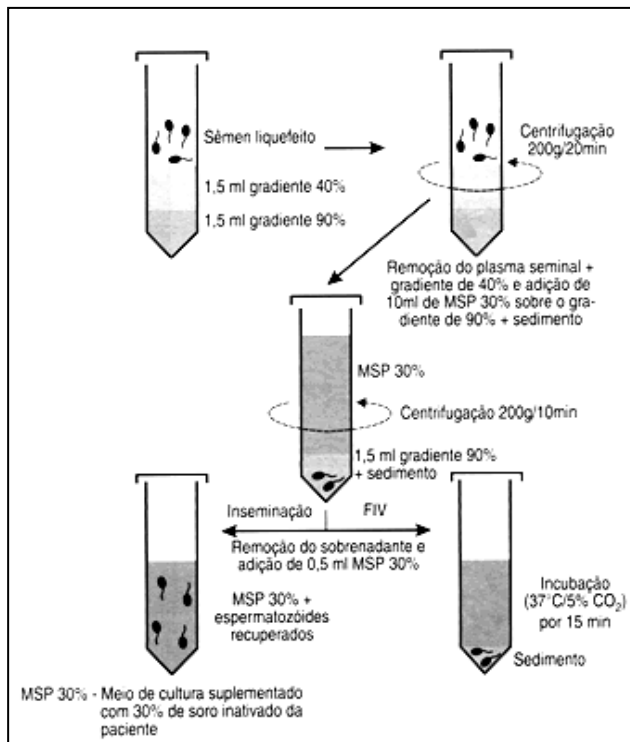
O preparo ou beneficiamento seminal é, geralmente, realizado por duas técnicas: swim-up e/ou gradiente de densidade.

Na técnica de *swim-up*, a amostra do sêmen é diluída em meio de cultivo. A amostra é então centrifugada por duas vezes. O sobrenadante é descartado e a concentração de células presentes no fundo do tubo (chamada de *pellet*) é diluída em 1,0 ml de meio de cultivo, centrifugado e depois incubado a 37°C por, pelo menos, 45 minutos em um tubo de plástico de 5,0 ml inclinado a 45°, o que permite que os espermatozóides de motilidade progressiva sejam selecionados, pois estes nadam do fundo do tubo para o sobrenadante. No fundo do tubo ficam os espermatozóides imóveis e outras células, como leucócitos. Apenas o sobrenadante, onde se encontram os espermatozóides de melhor qualidade é utilizado na IIU e na FIV (figura 4).



**Figura 4** – Técnica de preparo seminal (*swim-up*).  
(Centro de Reprodução Humana Prof. Franco Jr)

A técnica de preparo seminal pelo gradiente de densidade (ou gradiente de Percoll) baseia-se na diferença de peso entre os espermatozoides e outras células presentes no sêmen. O Percoll é uma suspensão de partículas de sílica cobertas com polivinilpirrolidone. Diluindo o Percoll em meio de cultivo é possível criar soluções com densidades diferentes. Um gradiente de densidade descontínua é produzido colocando-se em um tubo plástico de 15 ml, duas ou três camadas de concentrações diferentes, uma em cima da outra. A amostra de sêmen é pipetada nesta coluna de densidade e depois centrifugada. No *pellet* ficam os espermatozoides móveis, os imóveis e anormais ficam entre as diferentes camadas. O *pellet* é isolado e lavado com meio de cultivo para que os espermatozoides sejam utilizados na IIU e na FIV (Lemos *et al*, 2001) (figura 5).



**Figura 5** – Método de preparo seminal por gradiente de densidade (Centro de Reprodução Humana Prof. Franco Jr)

## 2.4. REVISÃO SISTEMÁTICA

Até a década de 80, as revisões bibliográficas eram apenas resumos da literatura especializada sobre um determinado tema, o que permitia uma visão abrangente dos achados relevantes. As revisões bibliográficas eram habitualmente encomendadas aos profissionais de reconhecida competência, por revistas científicas de grande impacto. Esses trabalhos, quando bem elaborados, trazem, sem dúvida alguma, informações de interesse. O problema é que eles podem ser incompletos e seletivos em relação aos dados que referenciam (Vieira *et al*, 2001).

Foi então proposta uma técnica de revisão sistemática da literatura com o objetivo de resolver ou minimizar os problemas da revisão tradicional. Para realizar este tipo de revisão, todos os trabalhos relevantes devem ser identificados e uma avaliação rigorosa da qualidade dos trabalhos deve ser realizada. Ela então sintetiza os achados de vários trabalhos de boa qualidade metodológica (Vieira *et al*, 2001).

Na revisão tradicional, o pesquisador analisa os artigos que encontra ou aqueles que ele considera importantes sem especificar ao leitor seus critérios de seleção. Na revisão sistemática, os critérios de inclusão e de exclusão dos artigos devem, obrigatoriamente, serem especificados. Selecionados e avaliados os artigos é necessário então relatar a qualidade de cada publicação. Os relatórios devem ser realizados segundo um modelo pré-estabelecido e por, pelo menos, dois pesquisadores independentes. As discordâncias devem ser resolvidas por consenso. Cada parte da revisão deve ser cuidadosamente discutida e avaliada. (Vieira *et al*, 2001)

A revisão sistemática compreende uma pesquisa ampla e exaustiva de estudos primários focados em uma questão clínica, os critérios de seleção dos estudos são claros e os critérios de elegibilidade reproduzíveis, existe apreciação crítica dos estudos quanto a sua qualidade e síntese dos resultados de acordo com métodos explícitos e pré-determinados. Se os dados obtidos destes estudos preencherem certos critérios, como homogeneidade, por exemplo, os dados podem ser combinados usando uma metanálise (Pai *et al*, 2004). A metanálise usa técnicas estatísticas para combinar os resultados das investigações concluídas.

### ***Etapas de uma revisão sistemática:***

A revisão sistemática pode ser realizada para avaliar questões relacionadas à terapia, diagnóstico, prognóstico, etiologia e injúria. Os passos chaves da revisão sistemática são: a formulação de uma questão ou pergunta clara e focada; definição de critérios de inclusão e

exclusão após o preparo de um protocolo específico para a população estudada (ou a doença de interesse), a intervenção (ou exposição), intervenção (se aplicável) e resultado; pesquisa ampla e exaustiva da literatura e inclusão de estudos primários que deve incluir bases de dados gerais e específicas, bibliografias dos estudos incluídos e, se necessário, contato com os autores; avaliação da qualidade dos estudos e extração dos dados, independentemente por dois pesquisadores, e realizada após mascaramento para autor e revista, o que evita uma possível influência sobre a avaliação do pesquisador; síntese dos resultados dos estudos; e interpretação e dissertação dos resultados com a discussão sobre a aplicabilidade clínica e redação dos resultados (Pai *et al*, 2004).

### ***Problema e limitações do método:***

Apesar de a revisão sistemática ser uma excelente ferramenta para soluções de problemas da prática clínica existem limitações e problemas que podem influenciar no resultado. Podemos citar: (Egger *et al*, 2002).

- A qualidade dos componentes do estudo é muito importante. Se o desenho do estudo não for adequado os achados dos pesquisadores podem ser comprometidos.
- Relato oral de resultados de pesquisa em Simpósios, Encontros e Congressos e que não são posteriormente publicados na íntegra.
- Viés de publicação: existe uma tendência por parte dos editores, a publicar apenas resultados positivos e que não contradigam o conhecimento já estabelecido. Estudos com resultados positivos dominam a literatura e introduzem um viés por vários anos até que um resultado negativo, mas igualmente importante seja publicado.
- Longo período entre a realização do estudo e a publicação dos resultados.
- Influência de achados externos independentemente de sua importância estatística e interesses econômicos.
- Viés de publicações duplicadas. A produção de múltiplas publicações a partir de um único estudo.
- Viés de linguagem. Os pesquisadores geralmente só se baseiam em estudos publicados em inglês. No entanto, muitos pesquisadores publicam seus trabalhos em jornais e revistas locais.

- Viés de resultado relatado. Em muitos estudos vários resultados são avaliados, mas apenas os mais favoráveis são relatados.
- Viés de critério de inclusão. A manipulação de critérios de inclusão pode levar a incluir seletivamente estudos positivos e excluir estudos negativos.

### ***Revisão sistemática de estudos observacionais:***

Alguns autores defendem que revisões sistemáticas e metanálises de estudos de intervenção devem incluir apenas estudos randomizados controlados devido a maior consistência e validade do desenho do estudo. No entanto, as informações dos estudos observacionais podem fornecer a base para estudos randomizados controlados e estudos sugerem que as metanálises baseadas em estudos observacionais, geralmente, produzem resultado similar àqueles baseados em estudos randomizados. Quando estudos randomizados não podem ser realizados por problemas éticos, os estudos observacionais são essenciais (Shrier *et al*, 2007).

A hipótese de que metanálises de estudos observacionais podem ser equivocadas e que atenção insuficiente é dada à heterogeneidade não é consistente. Vários princípios da revisão sistemática permanecem, como protocolo de estudo bem delineado e pesquisa completa e exaustiva da literatura (Egger, M; Smith GD; Schneider, M, 2002).

Aproximadamente 40% das metanálises são baseadas em estudos observacionais (Egger, M; Smith GD; Schneider, M, 2002). São definidos como estudos observacionais aqueles estudos que utilizam dados de etiologia ou efetividade de uma base de dados, podem ser série de casos, caso-controle, coorte e corte transversal. Este tipo de desenho tem sido utilizado em exposições que possam causar doença ou injúria (Stroup *et al*, 2000).

Foi realizado em abril de 1997 em Atlanta, EUA um consenso sobre Metanálise de Artigos Observacionais na Epidemiologia (MOOSE). Neste consenso foi proposto um *checklist* de itens similares àqueles utilizados nos estudos randomizados controlados como proposta aos autores, revisores, editores e leitores das metanálises de estudos observacionais (Stroup *et al*, 2000) (quadro 2). Este *checklist* permite avaliação criteriosa da qualidade dos estudos observacionais, permitindo com isso a formulação de hipóteses bem fundamentadas o que muitas vezes, servirá de base para realização de estudos randomizados controlados.



**Quadro 2:** *Checklist* de avaliação de estudos observacionais para realização de metanálise (adaptado de Stroup *et al*, 2000)

<b>Introdução</b>	Definição do problema, hipótese a ser testada, descrição dos resultados dos estudos, tipo de desenho do estudo, tipo de intervenção ou exposição, população do estudo.
<b>Estratégia de busca</b>	Qualificação dos pesquisadores; estratégias, período e bases de busca; uso de <i>software</i> ; contato com os autores.
<b>Métodos</b>	Avaliação da qualidade, heterogeneidade, descrição dos métodos estatísticos, descrição da relevância dos estudos para avaliar a hipótese a ser testada, fornecer tabelas e gráficos.
<b>Resultados</b>	Gráficos, tabelas, resultado de sensibilidade dos testes.
<b>Discussão</b>	Avaliação quantitativa de viés, justificção de exclusão, avaliação da qualidade dos artigos incluídos.
<b>Conclusão</b>	<i>Guidelines</i> para pesquisa futura, considerar explicações alternativas para os achados observacionais, generalização das conclusões.

### **3. OBJETIVO GERAL**

Avaliar a efetividade e a segurança dos métodos de reprodução assistida empregados no tratamento de casais sorodiscordante para HIV, HCV ou co-infectados, cujo caso índice seja o parceiro masculino.

#### **3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Descrever as frequências das técnicas de preparo e realização de testagem seminal e a positividade do sêmen pós-lavado de homens soropositivos para HIV, HCV ou co-infectados, submetidos às técnicas de reprodução assistida;
2. Descrever a frequência de gravidez por ciclo, de gravidez cumulativa e aborto segundo o procedimento de reprodução assistida;
3. Descrever o número médio de oócitos coletados, o número médio de embriões transferidos e as taxas de fertilização;
4. Descrever a proporção de soroconversão para HIV após a realização de IIU e ICSI com e sem testagem viral do lavado seminal;
5. Descrever a proporção de soroconversão para o vírus da hepatite C após IIU e ICSI com e sem testagem viral do lavado seminal.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO E TIPOS DE DELINEAMENTO DE ESTUDO

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura baseada em estudos que avaliaram casais HIV e/ou hepatite C sorodiscordantes submetidos a técnicas de reprodução assistida. Foram selecionados estudos de casais HIV e/ou hepatite C sorodiscordantes em que o homem fosse soropositivo, de casais em idade reprodutiva, com ou sem fator de infertilidade associado (fator ovulatório, fator masculino, fator tubário) que procuraram espontaneamente o tratamento em clínicas especializadas em tratamento de infertilidade.

Incluíram-se estudos de intervenção abertos não comparativos, observacionais do tipo coorte e caso-controle, relatos e séries de caso de casais sorodiscordantes submetidos à inseminação intra-uterina ou injeção intracitoplasmática (ICSI) com ou sem a realização de testagem viral lavado seminal. Não foram incluídos estudos de intervenção comparativos randomizados, do tipo ensaios clínicos, pois estes não estavam disponíveis, possivelmente por questões éticas.

Preencheram os critérios de exclusão os artigos que: tinham como objetivo a avaliação seminal quanto à presença do vírus pós-preparo do sêmen e não avaliavam soroconversão; aqueles com ciclos de ovulação pela impossibilidade de comparação dos resultados dos ciclos de reprodução assistida para avaliação da efetividade do método e os artigos com tamanho amostral menor do que cinco casais.

### 4.2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA E DE COLETA DE DADOS

Foi realizado levantamento bibliográfico nas seguintes bases remotas de dados: MEDLINE (PubMed) entre os anos 1966 e 2007, Lilacs (1990 a 2007), SciELO, Cochrane Library, Scopus. Além da busca de teses de mestrado e doutorado e resumos impressos ou em meio magnético de congressos ou simpósios na área de reprodução assistida e ginecologia.

As palavras chaves utilizadas foram: inseminação artificial (*artificial insemination*), injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI; *intracytoplasmic sperm injection*), infecção pelo HIV (HIV), hepatite viral humana (*hepatitis C*), técnicas reprodutivas assistidas

(*reproduction technique*) e infertilidade (*infertility therapy*). Foram realizadas as seguintes combinações de palavras chaves para busca dos estudos: ICSI AND HIV; *artificial insemination* AND HIV; *artificial insemination* AND *hepatitis C*; ICSI AND *hepatitis C*; *intracytoplasmatic sperm injection* AND HIV; *intracytoplasmatic sperm injection* AND *hepatitis C*; *reproductive technique* AND HIV; *reproductive technique* AND HCV.

Após a pesquisa inicial foi realizada busca nas referências bibliográficas dos artigos incluídos na revisão para identificação de possíveis artigos com potencial de elegibilidade para inclusão nesta revisão. Não foi feita nenhuma restrição quanto a nenhum idioma utilizado na publicação do estudo. Não foi utilizado software para busca bibliográfica.

Foram lidos os *abstracts* encontrados durante o levantamento bibliográfico e selecionados para a segunda fase os trabalhos observacionais e de intervenção aberta não comparada que avaliavam a efetividade e/ou a segurança das técnicas de reprodução assistida de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Os trabalhos cujos resumos foram adequados para inclusão foram lidos na íntegra por dois pesquisadores e a avaliação da qualidade metodológica e coleta de dados foi realizada utilizando-se um questionário previamente elaborado (anexo I). A primeira etapa foi realizada por duas pesquisadoras, ambos ginecologistas (a investigadora principal e uma segunda pesquisadora), seguida de uma reunião de consenso. Os *abstracts* foram avaliados após mascaramento para autor e revista de publicação. Após esta etapa inicial os artigos selecionados foram lidos na íntegra por duas pesquisadoras, uma ginecologista e uma epidemiologista, seguido de uma reunião de consenso (vide fluxograma). Os artigos foram avaliados com base no questionário elaborado e os dados coletados foram digitados em um banco de dados em SPSS Win v.15.0.

Alguns autores foram contatados por e-mail para complementar dados dos artigos ou obter esclarecimentos adicionais necessários para avaliar a qualidade dos mesmos e para solicitar versões traduzidas para o inglês.

#### 4.3. DESFECHOS AVALIADOS

As variáveis e desfechos de interesse primários foram aqueles relativos à efetividade das técnicas de reprodução assistida, como a frequência de gravidez por ciclo (gravidez após a visualização do embrião, não restrita ao resultado positivo do exame de beta-HCG - fração beta da gonadotrofina coriônica humana) e a frequência de gravidez cumulativa (definida como o número de gravidez pelo número de casais submetidos ao tratamento); e à segurança,

como a frequência de soroconversão para HIV após a realização de IIU com ou sem realização de testagem do sêmen pós-lavado, proporção de soroconversão para HIV após a realização de ICSI com ou sem testagem do sêmen pós-lavado, proporção de soroconversão para o vírus da hepatite C após IIU com ou sem testagem do sêmen pós-lavado, proporção de soroconversão para o vírus da hepatite C após a realização de ICSI com ou sem testagem do sêmen pós-lavado seminal.

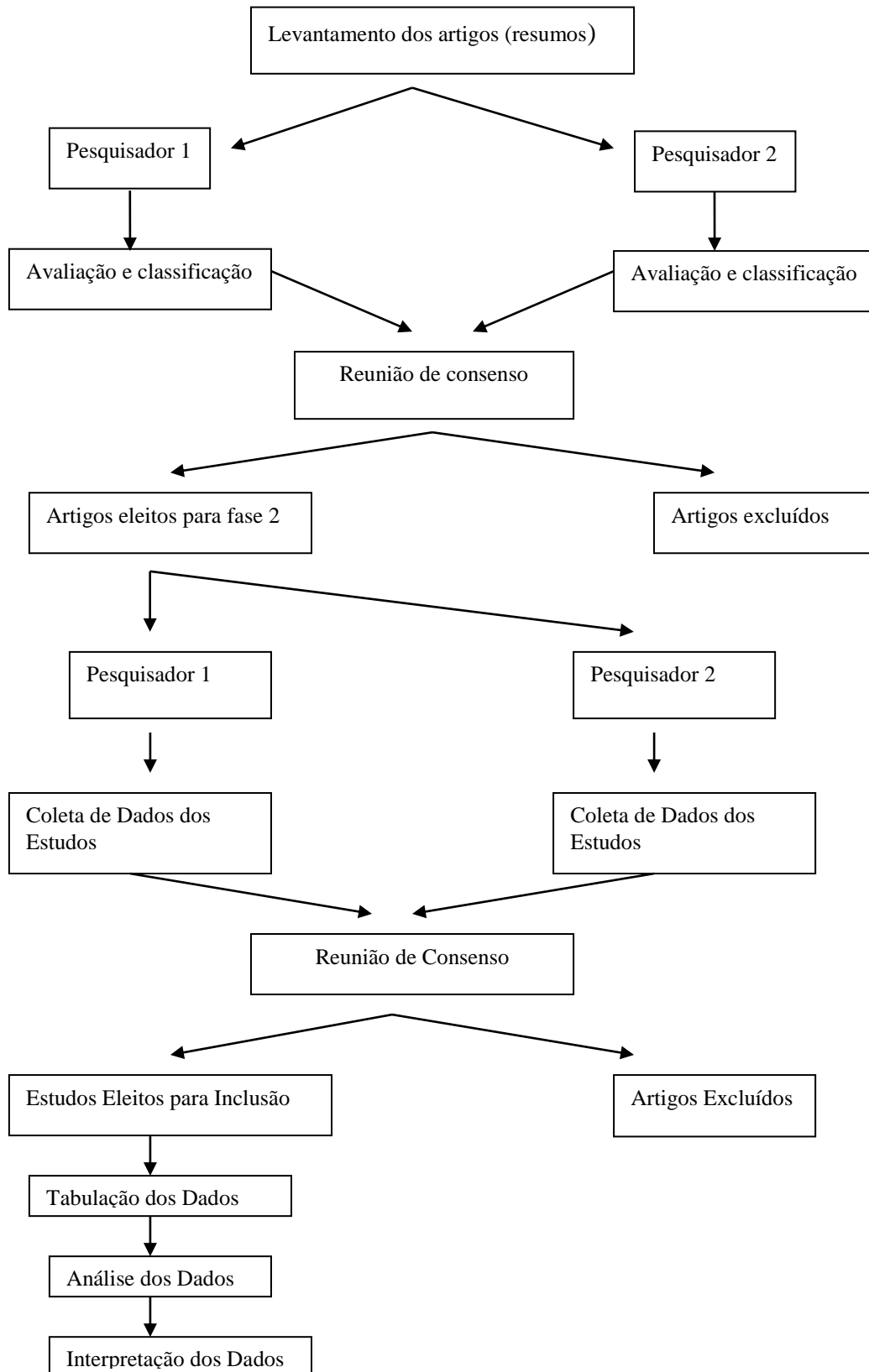
As frequências de soroconversão, nas mulheres soronegativas, foram avaliadas através da realização de PCR e/ou sorologia durante a gravidez, no parto, após aborto ou realização do procedimento (casos em que a gravidez não ocorreu).

As variáveis e desfechos de interesse secundário foram: frequência de aborto, contagem de células T CD4, carga viral antes do procedimento e sua possível associação com a permanência do vírus no lavado seminal, positividade do lavado seminal para HIV e para vírus da hepatite C.

#### 4.4. ASPECTOS ÉTICOS

Por trata-se de estudo com dados coletados de artigos publicados na literatura e que não envolvia a coleta de dados primários em seres humanos não houve a necessidade da elaboração e aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido conforme deliberado em decisão anexa do Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (anexo II).

**Figura 6:** Fluxograma de pesquisa e avaliação dos estudos:



## 5. RESULTADOS

Foi encontrado um total de 1049 *abstracts* nas bases remotas pesquisadas, destes 391 eram repetidos ou duplicados, sendo então avaliados quanto aos critérios de inclusão 659 *abstracts* de maneira independente e mascarada por duas pesquisadoras médicas ginecologistas. Destes foram selecionados 45 *abstracts* de artigos publicados em português, hebraico, espanhol, inglês, francês, holandês, tcheco e alemão.

Durante a segunda fase foram incluídos mais dois trabalhos identificados através de uma busca às referências bibliográficas dos artigos completos, ambos preenchem critérios de inclusão nesta revisão, mas não haviam sido encontrados na fase de levantamento de resumos.

Foram excluídos 24 artigos: três artigos por falha no contato com os autores para complementação dos dados, nove artigos por apresentar menos de cinco casais e 12 artigos cujos resultados estavam restritos a casais com critérios de inclusão muito estritos (pacientes com síndrome de hiperestímulo ovariano, ciclos de ovulação) ou que se referiam somente aos resultados perinatais e relativos ao sêmen (qualidade e detecção de carga viral) (quadro 3). Os estudos que avaliaram ciclos com doação de óvulos (ovulação) foram excluídos pela impossibilidade de comparação por se tratar de um grupo distinto

Cinco artigos não foram incluídos inicialmente pela dificuldade de tradução para o português. No entanto, de fato não preenchem critérios de inclusão para o presente estudo por se tratar de artigo que apresentava o relato de apenas um caso e quatro se enquadravam na categoria de revisão de literatura.

Quadro 3: Artigos excluídos

Artigo/Ano Revista	País	Desenho do estudo	N de Casais	Téc. de reprodução Assistida	Motivo da exclusão
<b>Palermo et al, 1992</b> <i>Lancet</i>	Itália	Relato de caso	4	ICSI/FIV	Relato de apenas 4 casais. Não relata o acompanhamento da parceira soronegativa nem do recém-nascido. Também não descreve se houve ou não soroconversão
<b>Marina et al, 1998</b> <i>Human Reprod</i>	Espanha	Relato de caso	1	ICSI/FIV	Pequeno número de casos
<b>Costa et al, 2000</b> <i>Jl Bras Reprod Assistida</i>	Brasil	Relato de caso	2	ICSI/FIV	Pequeno número de casos.
<b>Levy et al, 2000</b> <i>Hum Reprod</i>	França	Ensaio aberto	39	ICSI/FIV	Não avalia a transmissão do vírus da hepatite C para a parceira soronegativa.
<b>Pasquier et al, 2000</b> <i>AIDS</i>	França	Série de casos	32	Não relata	Tem como objetivo apenas a avaliação da remoção do HIV e do HCV do sêmen.
<b>Sauer a Chang, 2001</b> <i>Am J Obstet Gynecol</i>	EUA	Relato de caso	1	ICSI/FIV	Pequeno número de casos
<b>Loutradis et al, 2001</b> <i>Fertil Steril</i>	Grécia	Relato de caso	2	ICSI/FIV	Pequeno número de casos
<b>Peña et al, 2002</b> <i>Fertil Steril</i>	EUA	Relato de caso	1	ICSI/FIV	Pequeno número de casos
<b>Mesenguer et al, 2002</b> <i>Fertil Steril</i>	Espanha	Ensaio	34	Não relata	Tem como objetivo apenas a avaliação seminal.
<b>Levy et al, 2002</b> <i>Hum Reprod</i>	França	Relato de caso	1	ICSI/FIV	Pequeno número de casos
<b>Pasquier et al, 2003</b> <i>J Med Virology</i>	França	Ensaio	35	Não relata	Tem como objetivo apenas a avaliação da remoção do HIV e do HCV do sêmen.
<b>Cleary-Goldman et al, 2003</b> <i>Am J Perinat</i>	EUA	Série de casos	25	ICSI/FIV	Tem como objetivo apenas os resultados obstétricos
<b>Penã, Thornton, Sauer, 2003</b> <i>Arch Gynecol Obstet</i>	EUA	Relato de caso	5	ICSI/FIV	Avalia ciclos de doação de ovodoação.
<b>Penã, Thornton, Sauer, 2003</b> <i>Arch Gynecol Obstet</i>	EUA	Coorte	74	ICSI/FIV	Somente avalia o resultado de ciclos com síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO).
<b>Penã, Thornton, Sauer, 2003</b> <i>Haemophilia</i>	EUA	Relato de caso	11	ICSI/FIV	Os resultados incluem ciclos de ovodoação
<b>Ohl et al, 2003</b> <i>Hum Reprod</i>	França	Ensaio aberto	47	ICSI/FIV	Relata o número de ciclo e total de resultados de pacientes HIV positivos e co-infectados sem discriminá-los. Não respondeu



<b>Borges et al, 2004</b> <i>Femina</i>	Brasil	Relato de caso	2	ICSI/FIV	ao contato para complementar os dados. Pequeno número de casos
<b>Garrido et al, 2004</b> <i>Arch Androl</i>	Espanha	Ensaio	Não relata *	Não relata	Tem como objetivo apenas a avaliação seminal
<b>Pirwany et al, 2004</b> <i>J Assist Reprod Gen</i>	Canadá	Coorte	12	ICSI/FIV	Avalia ciclos de casais sorodiscordantes para hepatite C, mas não separa em que o homem está infectado. Não respondeu ao contato para complementar os dados
<b>Nicopoulos et al, 2004</b> <i>Huma Reprod</i>	Inglaterra	Caso controle	105	IIU	Tem como objetivo apenas a avaliação seminal
<b>ASRM, 2005</b> <i>Fertil Steril</i>	EUA	Experimental	8	Não relata	Tem como objetivo apenas a avaliação da carga viral seminal.
<b>Mancebo et al, 2005</b> <i>J Bras Doenças Sexual Trans</i>	Brasil	Relato de caso	1	ICSI/FIV	Relato de apenas 1 casal. Não relata o acompanhamento da parceira soronegativa nem do recém-nascido.
<b>Halfon et al, 2006</b> <i>AIDS</i>	França	Coorte	170	Não relata	Descreve somente a detecção do RNA do HCV no lavado
<b>Kato et al, 2006</b> <i>AIDS</i>	Japão	Coorte	43	ICSI/FIV	Avaliou a detecção do HIV no sêmen, relata ausência de soroconversão, mas não relata os resultados dos ciclos de reprodução assistida. Não respondeu ao contato para complementar os dados

\* Relata apenas o número de amostras seminais

Foram, portanto, incluídos nesta revisão 18 artigos completos, dos quais, 14 exclusivamente sobre casais HIV sorodiscordantes; três incluíam casais HIV, HCV e HIV/HCV sorodiscordantes e um incluiu somente sobre casais HCV sorodiscordantes.

Os critérios de elegibilidade da população estudada apresentaram homogeneidade, ainda que uma discreta variação entre os artigos incluídos.

Para os homens, a maioria dos artigos exigia: estabilidade da carga viral por um período mínimo de quatro a seis meses, definida desde indetectável até o limite máximo de 20.000 cópias, contagem de células T CD4 em níveis acima de 200 células por mm<sup>3</sup>, estabilidade clínica com acompanhamento ambulatorial regular em uso ou não de antiretroviral para os pacientes HIV positivos e de interferon para os pacientes HCV positivos, de acordo com indicação médica, preenchimento de termo de consentimento livre e esclarecido, cultura do sêmen e uso consistente de preservativo. Em dois artigos, de pacientes submetidos à inseminação intrauterina, os critérios de inclusão também mencionavam a avaliação seminal.

Na população feminina, a maioria pesquisou a função reprodutiva com a realização de dosagens hormonais e ultra-sonografia para avaliação da função ovulatória e histerossalpingografia para investigar a permeabilidade tubária nos casos de inseminação intra-uterina, ausência de infecção ginecológica através de cultura do muco cervical e pesquisa sorológica de doenças sexualmente transmissíveis.

O quadro 4 sintetiza as características metodológicas dos artigos incluídos nesta revisão. Dos 18 artigos incluídos nove eram ensaios abertos, quatro coortes, duas séries de casos e três casos controles. A maioria dos artigos foi realizada na Europa, especialmente na Espanha, apenas quatro nos Estados Unidos da América (EUA) e nenhum na América do Sul, África e Ásia. Um dos artigos (Lee *et al*, 2001), apesar de publicado em uma revista brasileira, foi realizado na Inglaterra. Quatro artigos (Peña *et al* 2003; Mencaglia *et al*, 2005; Veiga *et al*, 1999; Chang e Sauer, 2002) não realizaram testagem seminal antes da realização do procedimento de reprodução assistida e um não relatou se o fez (Chu *et al*, 2006). A taxa de positividade do sêmen pós-lavado só foi relatada em cinco artigos, dos 14 que a realizaram. A maioria dos artigos não informa acerca da positividade do sêmen pós-lavado informação esta relevante para a melhor compreensão da segurança do uso das técnicas de reprodução assistida. Entre aqueles com o registro desta informação, e que realizaram a testagem para HIV, podemos observar que dois (Marina *et al*, 1998; Garrido *et al*, 2004) deles apresentaram taxas de positividade semelhantes (5,6; 6,7 e 7,7%) e que taxas inferiores de positividade (2,5 e 4,0%) foram reportadas em dois estudos (Marina *et al*, 2002; Savasi *et al*, 2007). Apenas

dois estudos (Cassuto *et al*, 2002; Garrido *et al*, 2004) relataram a positividade do sêmen pós-lavado para o vírus da hepatite C, que foram discordantes (7,7% vs. 14%).

A técnica mais frequentemente utilizada no preparo seminal foi a associação de gradiente de densidade e *swim-up* (utilizada em onze artigos). Apenas um artigo não relatou a técnica utilizada (Chu *et al*, 2006), outro utilizou apenas *swim-up* (Semprini *et al*, 1992) e três somente o gradiente de densidade (Cassuto *et al*, 2002; Kowalska *et al*, 2005; Chang e Sauer, 2002). As técnicas utilizadas na testagem do sêmen pós-lavado foram variadas, mas apesar da diferença de sensibilidade dos métodos não houve soroconversão da parceira. Não houve soroconversão mesmo no caso de estudos em que nenhuma técnica foi utilizada para testagem do sêmen para realização da técnica de reprodução assistida (IIU ou ICSI).

O quadro 5 resume o perfil clínico e laboratorial do parceiro positivo. Dos 17 artigos que avaliaram pacientes soropositivos para HIV apenas sete (Bujan *et al*, 2007; Peña *et al*, 2003; Garrido *et al*, 2004; Veiga *et al*, 1999; Savasi *et al* 2007; Chu *et al*, 2006; Chang e Sauer, 2002) relataram a carga viral e contagem de células T CD4 e quatro (Semprini *et al*, 1992; Pena *et al*, 2003; Garrido *et al*, 2004; Chang e Saure, 2002) o uso ou não de terapia anti-retroviral. Apenas quatro artigos (Marina *et al*, 1998; Semprini *et al*, 1992; Garrido *et al*, 2004; Veiga *et al*, 1999) relataram a condição clínica – diagnóstico ou não de AIDS e classificação clínica dos pacientes. No caso dos quatro artigos que avaliaram pacientes soropositivos para hepatite C, três (Cassuto *et al*, 2002; Garrido *et al*, 2004; Chu *et al*, 2006) relataram a carga viral e apenas um (Chu *et al*, 2006) o uso de interferon.

Artigo /Ano Revista	Local do Estudo	Período de Abrangência	Desenho do Estudo	N (casais)	Técnica de Reprodução Assistida	Tipo de Infecção	Técnica de Preparo Seminal	Técnica Utilizada	Positividade do sêmen pós-lavado (%)
<b>Semprini et al, 1992</b> <i>Lancet</i>	Itália	SR	Ensaio aberto	29	IIU	HIV	Swim-up	Ac monoclonais anti-HIV	SR
<b>Marina et al, 1998</b> <i>Fertil Steril</i>	Espanha	SR	Ensaio aberto	63	IIU	HIV	Gradiente de Percoll e Swim-up	PCR ; RT-PCR	5,6
<b>Veiga et al, 1999</b> <i>Prenat Neonat Med</i>	Espanha	Fevereiro, 1997 a dezembro,1998	Ensaio aberto	75	IIU ICSI	HIV	Gradiente de Percoll e Swim-up	Não realizada	NA
<b>Lee et al, 2001</b> J Bras Rep Assistida	Inglaterra	SR	Série de casos	16	IIU ICSI	HIV	Gradiente de Percoll e Swim-up	RT-PCR	SR
<b>Marina et al, 2002</b> <i>Gin Obst Clin</i>	Espanha	SR	Ensaio aberto	243	IIU ICSI	HIV	Gradiente de Percoll e Swim-up	PCR; RT-PCR	2,5
<b>Cassuto et al, 2002</b> <i>Hum Reprod</i>	França	SR	Ensaio aberto	35	ICSI/FIV	HCV	Gradiente de Percoll	RT-PCR	14,0
<b>Chang e Sauer, 2002</b> <i>AJOG</i>	EUA	Agosto, 1997 a dezembro, 2000	Caso controle	43	ICSI	HIV	Gradiente de Percoll	Não realizada	NA
<b>Peña et al, 2003</b> <i>Fertil Steril</i>	EUA	SR	Coorte	61	ICSI	HIV	Gradiente de Percoll e Swim-up	Não realizada	NA
<b>Bujan et al, 2004</b> <i>Fertil Steril</i>	França	Dezembro, 1999 a dezembro, 2001	Ensaio aberto	56	IIU	HIV	Gradiente de Percoll e Swim-up	PCR ; RT-PCR	SR
<b>Garrido et al, 2004</b> <i>Hum Reprod</i>	Espanha	Agosto, 2001 a outubro, 2003	Coorte	91	ICSI	HIV HCV HIV/ HCV	Gradiente de Percoll e Swim-up	Nested-PCR (HIV e HCV) RT-PCR (HIV)	7,7 6,7 7,7(RNA HIV); 3,8 (DNA HIV); 6,7 (HCV)

<b>Leeuwen et al, 2005</b> <i>Ned Tijdschr Geneesk</i>	Holanda	SR	Ensaio aberto	20	IIU	HIV	Gradiente de Percoll e Swim-up	SR	SR
<b>Kowalska et al, 2005</b> <i>HIV AIDS Rev</i>	Polônia	Mai, 2002 a março 2005	Série de casos	13	IIU	HIV	Gradiente de Percoll	PCR	SR
<b>Chu et al, 2005</b> <i>Rep BioMed On Line</i>	EUA	Julho, 1997 a abril, 2004	Coorte	92	ICSI/FIV	HIV	Gradiente de Percoll e Swim-up	PCR	SR
<b>Mencaglia et al, 2005</b> <i>Hum Reprod</i>	Itália	Janeiro, 2001 a dezembro, 2003	Ensaio aberto	43	ICSI	HIV HCV HIV/ HCV	Gradiente de Percoll e Swim-up	Não realizada	NA
<b>Manigart et al, 2006</b> <i>Hum Reprod</i>	Bélgica	Janeiro, 2000 a janeiro, 2005	Ensaio aberto	38	IIU ICSI	HIV	Gradiente de Percoll e Swim-up	RT-PCR	NR
<b>Chu et al, 2006</b> <i>Arch Gynecol Obstet</i>	EUA	SR	Caso controle	106	ICSI	HIV HIV/HCV	SR	SR	SR
<b>Savasi et al, 2007</b> <i>Hum Reprod</i>	Itália	Janeiro, 2002 a janeiro, 2006	Coorte	741	IIU ICSI/FIV	HIV	Gradiente de Percoll e Swim-up	Real time-PCR	4,0
<b>Bujan et al, 2007</b> <i>EJOG</i>	França	Junho, 2000 a outubro, 2003	Caso controle	84	IIU	HIV	Gradiente de densidade e Swim-up	PCR ; RT-PCR	SR

SR: sem relato no artigo

NA: não se aplica

**Quadro 5:** Perfil clínico e laboratorial do índice

<b>Artigo /Ano Revista</b>	<b>Carga viral (HIV)</b>	<b>Carga viral (HCV)</b>	<b>Contagem de Cél. TCD4</b>	<b>Tratamento Anti- retroviral</b>	<b>Diagnóstico deAIDS</b>
<b>Semprini et al, 1992</b> <i>Lancet</i>	SR	NA	SR	AZT (?)	CDC (não especifica as classes)
<b>Marina et al, 1998</b> <i>Fertil Steril</i>	SR	NA	SR	SR	A1; A2; B1; B2
<b>Veiga et al, 1999</b> <i>Prenat Neonat Med</i>	1150 (251- 500)	NA	458 (±182)	SR	CD4> 200 x 10 <sup>6</sup> /ml; carga viral <3000 cópias e sem sinais ou sintomas de AIDS
<b>Lee et al, 2001</b> J Bras Rep Assistida	SR	NA	SR	SR	SR
<b>Chang e Sauer, 2002</b> <i>AJOG</i>	3726 (±2970)	NA	512 (± 51)	HAART (?)	
<b>Cassuto et al, 2002</b> <i>Hum Reprod</i>	NA	600 a 12 x 10 <sup>6</sup>	NA	SR	SR
<b>Marina et al, 2002</b> <i>Gin Obst Clin</i>	SR	NA	SR	SR	A1; A2; B1; B2
<b>Peña et al, 2003</b> <i>Fertil Steril</i>	946,3 (±2909,8)	NA	574,23 (±300,8)	Não relata qual ART (83,6%)	SR
<b>Garrido et al, 2004</b> <i>Hum Reprod</i>	48.623 (78- 525.000)	125.000 (31.750- 2,5 x10 <sup>6</sup> )	502,7 (26- 1.664)	Não relata qual ART (89,7%)	CDC: 10 (A1); 18(A2); 8 (A3); 2 (B1); 3 (B2); 1 (C2); 4 (C3)
<b>Bujan et al, 2004</b> <i>Fertil Steril</i>	SR	NA	SR	SR	SR
<b>Leeuwen et al, 2005</b> <i>Ned Tijdschr Geneesk</i>	SR	NA	SR	SR	SR
<b>Kowalska et al, 2005</b> <i>Gin Obst Clin</i>	SR	NA	SR	SR	SR
<b>Chu et al, 2005</b> <i>Rep BioMed On Line</i>	SR	NA	SR	SR	SR
<b>Mencaglia et al, 2005</b> <i>Hum Reprod</i>	SR	SR	SR	SR	SR
<b>Chu et al, 2006</b> <i>Arch Gynecol Obstet</i>	1659 (±487) – HIV + 1993 (±1.659)- co-infectados	5,57x10 <sup>6</sup>	520 (±98)	Interferon (6%)	SR
<b>Manigart et al, 2006</b> <i>Hum Reprod</i>	SR	NA	SR	SR	SR
<b>Savasi et al, 2007</b> <i>Hum Reprod</i>	<50 - 5958	NA	510 (341- 675)	SR	SR
<b>Bujan et al, 2007</b> <i>EJOG</i>	633 (±3696)	NA	610 (±243)	SR	SR

SR: sem relato

NA: não se aplica

ART: Terapia Anti-retro Viral

AZT: Zidovudina

CDC: Centers of Disease Control

Dos 14 artigos exclusivamente sobre casais HIV sorodiscordantes, 11 incluíam ciclos de inseminação intrauterina e dez deles apresentavam resultados de ciclos de FIV/ICSI. No quadro 6 estão descritos os resultados dos artigos que avaliaram os casos de inseminação intrauterina em casais sorodiscordantes para HIV, no total foram avaliados 3900 ciclos de 1184 casais sorodiscordantes submetidos à inseminação intrauterina. A mediana das médias das idades (intervalo interquartil) das mulheres foi de 33,2 anos (30,0 – 35,5) e dos homens de 33,3 anos (31,9 – 38,0). Em quatro artigos (Manigart *et al*, 2006; Leeuwen *et al*, 2005; Kowalska *et al*, 2005) não havia relato tanto da idade das mulheres quanto dos homens e em um artigo havia apenas relato da idade dos homens (Marina *et al*, 2002). A mediana das taxas de gravidez por ciclos foi 18,0% (14,5-23,0) e de gravidez cumulativa foi 50% (40,0 – 63,1). A mediana das taxas de aborto foi 15,6 % (9,5 – 24,7). Dois artigos não relataram da taxa de gravidez por ciclo (Semprini *et al*, 1992; Lee *et al*, 2001) e um deles não relatou a taxa de aborto (Lee *et al*, 2001).

**Quadro 6:** Efetividade e segurança da inseminação intra-uterina em casais sorodiscordantes para HIV (n=11)

<b>Autor / ano Revista</b>	<b>N (casais)</b>	<b>Média Idade Parceiras</b>	<b>Média Idade Índice</b>	<b>Nº Ciclos</b>	<b>Gravidez / ciclo (%)</b>	<b>Gravidez cumulativa (%)</b>	<b>Taxa de Aborto (%)</b>	<b>Soro- conversão</b>
<b>Semprini et al, 1992</b> <i>Lancet</i>	29	30,0	31,0	59	SR	28,8	29,4	Não houve
<b>Marina et al, 1998</b> <i>Fertil Steril</i>	63	28,8	31,9	101	30,7	49,2	9,6	Não houve
<b>Veiga et al, 1999</b> <i>Prenat Neonat Med</i>	64	30,4	33,6	155	20,6	50,0	9,3	Não houve
<b>Lee et al, 2001</b> J Bras.Rep. Assistida	16	35,5	44,0	27	SR	25,0	SR	Não houve
<b>Marina et al, 2002</b> <i>Gin Obst Clin</i>	233	SR	33,7	458	25,3	49,7	8,6	Não houve
<b>Bujan et al, 2004</b> Fertility and Sterility	56	36,9	36,9	213	17,4	66,1	18,9	Não houve
<b>Leeuwen et al, 2005</b> <i>Ned Tijdschr Geneeskde</i>	20	SR	SR	76	13,0	50,0	20,0	Não houve
<b>Kowalska et al, 2005</b> <i>Gin Obst Clin</i>	13	SR	SR	49	14,3	53,8	42,8	Não houve
<b>Manigart et al, 2006</b> <i>Hum Reprod</i>	25	SR	SR	68	14,7	40,0	14,3	Não houve
<b>Savasi et al, 2007</b> <i>Hum Reprod</i>	581	33,9	38,0	2400	19,0	78,0	12,0	Não houve
<b>Bujan et al, 2007</b> <i>EJOG</i>	84	33,2	32,3	294	18,0	63,1	17,0	Não houve

SR: sem relato no artigo



O quadro 7 sintetiza os resultados dos dez artigos incluídos na revisão que avaliaram a realização de ICSI/FIV em casais sorodiscordantes para HIV. Juntos totalizaram 738 ciclos de 579 casais sorodiscordantes. A mediana de idade das mulheres foi de 34,6 anos (33,4 – 36,6) e dos homens 37,2 anos (33,7 – 39,0). Em três artigos não havia relato da idade dos homens (Mencaglia *et al*, 2005; Garrido *et al*, 2004; Manigart *et al*, 2006) e um artigo (Marina *et al*, 2002) a das mulheres. A mediana das taxas de gravidez por ciclos foi de 38,1 (24,8 – 46,2) e da taxa de gravidez cumulativa de 52,9 % (41,0 – 67,5). A mediana das taxas de aborto foi de 20,6 (9,3 – 29,5). O número de ciclos foi subestimado, pois três artigos (Mencaglia *et al*, 2005; Garrido *et al*, 2004; Chu *et al*, 2006) não forneceram o número de ciclos exclusivamente dos casais sorodiscordantes para HIV, mas o consolidado do total de ciclos, incluindo pacientes HIV, HCV e co-infectados. Em um artigo (Mencaglia *et al*, 2005) não havia relato da taxa de gravidez por ciclo, dois deles (Garrido *et al*, 2004; Chu *et al*, 2006) não relataram a taxa de gravidez cumulativa e cinco artigos (Chu *et al*, 2005; Mencaglia *et al*, 2005; Garrido *et al*, 2004; Savasi *et al*, 2007; Chu *et al*, 2006) não relataram a taxa de aborto (um destes artigos relatou apenas a total de abortos, sem individualizar pelos casais sorodiscordantes para HIV, HCV e co-infectados). O número mediano de oócitos coletados foi de 13 (9,6 – 15,8) e de embriões transferidos de 2,9 (2,5 – 3,5). A mediana das taxas de fertilização dos vários estudos foi de 71,5 % (50,1 – 77,1).

**Quadro 7:** Efetividade e segurança da ICSI/FIV em casais sorodiscordantes para HIV (N=10)

<b>Autor / ano Revista</b>	<b>N (casais)</b>	<b>Idade Média Parceira</b>	<b>Idade Média Índice</b>	<b>Nº de Ciclos</b>	<b>Taxa de Fertilização (%)</b>	<b>Oócitos (Média)</b>	<b>Nº Embriões Transferidos</b>	<b>Gravidez/c iclo (%)</b>	<b>Gravidez cumulativa (%)</b>	<b>Taxa de Aborto (%)</b>	<b>Soro- conversão</b>
<b>Veiga et al, 1999</b> <i>Prenat Neonat Med</i>	11	30,4	33,6	16	76,2	13,1	2,9	26,6	36,4	0	Não houve
<b>Marina et al, 2002</b> <i>Gin Obst Clin</i>	40	SR	33,7	58	SR	SR	SR	49,7	67,5	18,5	Não houve
<b>Sauer e Chang, 2002</b> <i>AJOG</i>	34	34,2	37,2	55	SR	15,8	3,4	45,4	73,5	20,6	Não houve
<b>Peña et al, 2003</b> <i>Fertil Steril</i>	61	34,1	38,1	113	SR	17,1	3,5	38,1	50,8	25,7	Não houve
<b>Garrido et al, 2004</b> <i>Hum Reprod</i>	18	36,6	SR	*	72,0	13,0	2,6	40,1	SR	**	Não houve
<b>Chu et al, 2005</b> <i>Rep BioMed On Line</i>	92	33,4	37,1	146	SR	SR	SR	34,6	58,7	SR	Não houve
<b>Mencaglia et al, 2005</b> <i>Hum Reprod</i>	25	35,0	SR	*	50,2	9,6	2,5	*	50,2	SR	Não houve
<b>Chu et al, 2006</b> <i>Arch Gynecol Obstet</i>	78	SR	SR	**	71,0	SR	SR	47,0	SR	SR	Não houve
<b>Manigart et al, 2006</b> <i>Hum Reprod</i>	20	38,0	SR	62	50,0	8,0	4,0	17,7	55,0	33,3	Não houve
<b>Savasi et al, 2007</b> <i>Hum Reprod</i>	160	36,0	40,0	288	78,0	8,0	2,0	23,0	41,0	SR	Não houve

\* Relata apenas o resultado total dos ciclos de paciente HIV, HCV e co-infectados.

\*\* Não relata resultados individuais.

SR: sem relato no artigo

Os quadros 8 e 9 resumem as características dos artigos que avaliaram a realização de ICSI/FIV em casais sorodiscordantes para HCV e co-infectados. Nesta revisão não encontramos artigos que avaliassem a realização de inseminação intra-uterina em casais sorodiscordantes para HCV e co-infectados. Preenchiam critérios de inclusão apenas três artigos que avaliaram casais sorodiscordantes para HCV com um total de 83 casais. Dois artigos não relataram idade do homem e um não relatou a idade da mulher. Em dois artigos (Mencaglia *et al*, 2005; Garrido *et al*, 2004) o número de ciclos não foi informado. Mencaglia *et al* (2005) não relataram a taxa de gravidez por ciclo e a taxa de aborto e Garrido *et al*, 2004 a taxa de gravidez cumulativa e a taxa de aborto. Cassuto *et al* (2002) não relataram a taxa de fertilização, o número médio de embriões coletados, o número médio de embriões transferidos e a taxa de gravidez cumulativa.

Foram incluídos três artigos que avaliaram os resultados de ICSI/FIV em casais sorodiscordantes HIV/HCV que incluíram um total de 71 casais. Nenhum dos artigos incluídos (Mencaglia *et al*, 2005; Garrido *et al*, 2004; Chu *et al*, 2006) relatou o número de ciclos (apenas é relatado o total de ciclos, incluindo paciente HIV , HCV ou co-infectados). Um estudo (Mencaglia *et al*, 2005) não relatou a taxa de gravidez por ciclos, dois (Garrido *et al*, 2004; Chu *et al*, 2006) não relataram a taxa de gravidez cumulativa e nenhum dos artigos relatou a taxa de abortos. Dado o pequeno número de artigos que avaliaram os casais sorodiscordantes para HCV e HIV/HCV submetidos à ICSI/FIV e a falta de grande número de dados não foi possível realizar avaliação dos desfechos nestes grupos de casais.

**Quadro 8:** Efetividade e segurança da ICSI/FIV em casais HCV soro-discordantes (N= 3)

<b>Autor / Ano Revista</b>	<b>N (casais)</b>	<b>Idade Média Parceiras</b>	<b>Idade Média Índice</b>	<b>Nº de Ciclos</b>	<b>Taxa de Fertilização (%)</b>	<b>Nº de Médios de Oócitos</b>	<b>Nº Embriões Transferidos</b>	<b>Gravidez/ciclo (%)</b>	<b>Gravidez cumulativa (%)</b>	<b>Taxa de aborto (%)</b>	<b>Soro-conversão</b>
<b>Cassuto et al, 2002</b> <i>Hum Reprod</i>	35	SR	41,0	50	SR	SR	SR	28	SR	28,6	Não houve
<b>Garrido et al, 2004</b> <i>Hum Reprod</i>	40	36,6	SR	*	59,3	12,2	2,8	40,1	*	**	Não houve
<b>Mencaglia et al, 2005</b> <i>Hum Reprod</i>	8	35,0	SR	*	52,6	9,8	2,2	*	52,6	SR	Não houve

\* Relata apenas o resultado total dos ciclos de paciente HIV, HCV e co-infectados

\*\* Não relata resultados individuais.

SR: sem relato no artigo.

**Quadro 9:** Efetividade e segurança da ICSI/FIV em casais soro-discordantes em que o homem seja co-infectado HIV/HCV (N= 3)

<b>Autor / Ano Revista</b>	<b>N (casais)</b>	<b>Idade Média Parceiras</b>	<b>Idade Média Índice</b>	<b>Nº de Ciclos</b>	<b>Taxa de Fertilização (%)</b>	<b>Nº de Médios de Oócitos</b>	<b>Nº Embriões Transferidos</b>	<b>Gravidez/ciclo (%)</b>	<b>Gravidez cumulativa (%)</b>	<b>Taxa de aborto (%)</b>	<b>Soro-conversão</b>
<b>Garrido et al, 2004</b> <i>Hum Reprod</i>	33	36,6	SR	*	66,8	12,3	2,2	48,7	*	**	Não houve
<b>Mencaglia et al, 2005</b> <i>Hum Reprod</i>	10	35,0	SR	*	50,8	10,1	3,2	*	50,8	-	Não houve
<b>Chu et al, 2006</b> <i>Hum Reprod</i>	28	SR	36,0	**	68,0	SR	SR	35,0	SR	SR	Não houve

\* Relata apenas o resultado total dos ciclos de paciente HIV, HCV e co-infectados.

\*\* Não relata resultados individuais

SR: sem relato no artigo

O quadro 10 resume os fatores de infertilidade associados, as drogas utilizadas no bloqueio (nos casos de ICSI/FIV) e no estímulo ovariano a fim de induzir a ovulação e a maneira como foi realizada a confirmação da gravidez. Oito artigos relataram a presença ou não de fator de infertilidade associado (Marina *et al*, 1998; Bujan *et al*, 2004; Semprini *et al*, 1992; Kowalska *et al*, 2005; Garrido *et al*, 2004; Manigart *et al*, 2006; Veiga *et al*, 1999; Lee *et al*, 2001). Os protocolos e drogas utilizados foram variados, como citrato de clomifeno, FSH recombinante, FSH purificado e hMG. Também foram utilizados ciclos naturais (Semprini *et al* 1992; Lee *et al*, 2001). Em todos os casos a droga utilizada para indução da ovulação e maturação oocitária foi o HCG urinário. Sete artigos, de um total de onze, relataram a droga utilizada para o bloqueio ovariano, (Peña *et al* 2003; Garrido *et al*, 2004; Mencaglia *et al*, 2005; Manigart *et al* 2006; Veiga *et al* 1999; Savasi *et al*, 2007; Sauer e Chang, 2002). Em seis foi utilizado apenas o agonista GnRH e em um foi utilizado agonista ou antagonista GnRH (Garrido *et al*, 2004).

Em todos os grupos de casais avaliados não houve soroconversão da parceira e do recém-nato detectável seja no momento do parto e após três a seis meses de acompanhamento posterior ao procedimento de reprodução assistida, independente da técnica utilizada no preparo e na testagem seminal e da carga viral prévia ao procedimento.

**Quadro 10:** Fatores de infertilidade associados e protocolos de indução

<b>Artigo /Ano Revista</b>	<b>Fator de Infertilidade</b>	<b>Protocolo de Indução</b>	<b>Droga Indutora de Ovulação</b>	<b>Bloqueio</b>	<b>Confirmação da gestação</b>
<b>Semprini et al, 1992</b> <i>Lancet</i>	Não	FSH purificado; hMG; Nenhuma (ciclos naturais)	HCG u	NA	SR
<b>Marina et al, 1998</b> <i>Fetil Esteril</i>	Fator ovulatório	FSH purificado	HCG u	NA	SR
<b>Veiga et al, 1999</b> <i>Prenat Neonat Med</i>	Fator masculino	FSH rec	HCG u	Agonista	SR
<b>Lee et al, 2001</b> <i>J Bras Rep Assistida</i>	Fator masculino	NA (ciclos naturais)	NA (ciclos naturais)	NA	SR
<b>Marina et al, 2002</b> <i>Gin Obst Clin</i>	SR	FSH purificado	HCG u	SR	SR
<b>Sauer e Chang, 2002</b> <i>AJOG</i>	SR	FSH rec; hMG	HCG u	Agonista	SR
<b>Cassuto et al, 2002</b> <i>Hum Reprod</i>	SR	SR	SR	SR	SR
<b>Peña et al, 2003</b> <i>Fetil Esteril</i>	SR	FSH rec ; hMG	HCG u	Agonista	ultra-som com saco gestacional
<b>Garrido et al, 2004</b> <i>Hum Reprod</i>	Endometriose Idade avançada	FSH rec ; hMG	HCG u	Agonista ou Antagonista	ultra-som com saco gestacional
<b>Bujan et al, 2004</b> <i>Fetil Esteril</i>	Fator ovulatório	FSH rec	SR	NA	SR
<b>Leeuwen et al, 2005</b> <i>Ned Tijdschr Geneesk</i>	SR	FSH rec	SR	NA	ultra-som com saco gestacional
<b>Kowalska et al, 2005</b> <i>HIV AIDS Rev</i>	Fator tubário	SR	SR	NA	SR
<b>Chu et al, 2005</b> <i>Rep BioMed On Line</i>	SR	SR	SR	SR	SR
<b>Mencaglia et al, 2005</b> <i>Hum Reprod</i>	SR	FSH rec	HCG u	Agonista	ultra-som com saco gestacional
<b>Manigart et al, 2006</b> <i>Hum Reprod</i>	Fatores tubário, masculino e ovulatório	hMG Citrato de clomifeno	HCG u	Agonista	SR
<b>Chu et al, 2006</b> <i>Arch Gynecol Obstet</i>	SR	SR	SR	SR	SR

## Continuação do Quadro 10

<b>Savasi et al, 2007</b> <i>Hum Reprod</i>	SR	FSH rec	HCG u	Agonista	SR
<b>Bujan et al, 2007</b> <i>EJOG</i>	SR	FSH rec	HCG u	NA	ultra-som com saco gestacional

SR: sem relato no artigo

NA: não se aplica

## 6. DISCUSSÃO

O acesso de casais sorodiscordantes aos métodos de reprodução assistida, de forma global, parece não ser homogêneo. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão foi conduzida na Europa, especialmente na Espanha. O mesmo cenário é visto no caso dos artigos excluídos, apesar de já observarmos a participação de outros países. No caso do Brasil, esta participação limita-se a poucos artigos de relato de casos, o que sugere um acesso limitado a este tipo de tratamento ou pouco interesse na publicação dos casos.

Todos os artigos encontrados nesta revisão foram do tipo observacional, possivelmente, porque expor uma mulher ao risco de soroconversão com métodos de preparo e testagem seminal disponíveis apenas para calcular o risco relativo de soroconversão não seria ético. Além disso, dada a pequena frequência de soroconversão por exposição de risco seria necessário um grande número de casais para se conseguir este resultado.

Embora nos artigos incluídos tenhamos observado uma frequência semelhante no emprego de ICSI/FIV e IIU, parece haver dúvidas em relação ao uso destas diferentes técnicas para casais sorodiscordantes para o HIV. Alguns autores argumentam que a utilização de ICSI seria mais segura e com menor risco de infecção já que utiliza apenas um espermatozóide de um sêmen previamente preparado e testado. Foram utilizadas nos estudos as três técnicas e nenhuma das pacientes submetidas ao tratamento apresentou soroconversão.

O número de estudos que avaliaram efetividade e segurança das técnicas de reprodução assistida em casais sorodiscordantes para hepatite C é limitado (Mencaglia *et al*, 2005; Garrido *et al*, 2004; Cassuto *et al*, 2002; Chu *et al*, 2006). Em todos os artigos a técnica de reprodução utilizada foi a ICSI/FIV. Não foram encontrados na literatura artigos sobre o uso de IIU nestes casais. Foi encontrado apenas um artigo (Cassuto *et al*, 2002) que avaliou a segurança e efetividade especificamente nesta população e três (Mencaglia *et al*, 2005; Garrido *et al*, 2004; Chu *et al*, 2006) que avaliaram o uso desta técnica em casais sorodiscordantes co-infectados pelo HIV/HCV, o que demonstra que o emprego destas técnicas nesta população ainda é limitado, seja por falta de orientação dos casais pelos profissionais de saúde, pela dificuldade de acesso às técnicas de reprodução ou simplesmente pela não publicação dos resultados. Cabe ressaltar que o perfil da população infectada pelo vírus da hepatite C, cuja principal categoria de exposição é o uso de drogas intravenosas, pode diferir daquele observado entre os infectados pelo HIV, cuja principal via de transmissão é a sexual. Entre os indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C, o desejo por filhos pode ser



menos freqüente comparada à população infectada pelo HIV, assim como a preocupação com transmissão horizontal e vertical.

A maioria dos artigos não informa acerca da positividade do sêmen pós-lavado para HIV, informação relevante para a melhor compreensão da segurança do uso das técnicas de reprodução assistida. As diferenças nas taxas encontradas nestes estudos não são explicadas pelas diferentes técnicas de preparo e testagem seminal utilizadas. A avaliação de positividade para HCV pós-lavado foi relatada em apenas dois estudos (Cassuto *et al*, 2002; Garrido *et al*, 2004). As diferenças nas taxas de positividade entre eles (6,7% vs. 14 %) talvez possa ser explicada pelo emprego de apenas uma técnica de preparo seminal, o *swim-up*, naquele cuja taxa foi mais elevado. Paradoxalmente, o grupo de maior intervalo de carga viral plasmática para HCV foi o que apresentou menor positividade do sêmen pós-lavado.

Nos artigos selecionados na revisão não houve a preocupação em avaliar se a condição clínica e/ou laboratorial do caso índice poderia influenciar no resultado positivo ou negativo da testagem do sêmen pós-preparo. A maioria dos artigos não forneceu a contagem de células TCD4, a carga viral e a condição clínica do caso índice, não sabemos se estes eram pacientes apenas soropositivos ou se já tinha diagnóstico de AIDS e qual a situação clínica em relação a imunodeficiência. Desta forma não foi possível avaliar se a condição clínica e laboratorial, tanto do paciente soropositivo para HIV como para HCV, poderiam influenciar na positividade do sêmen pós-lavado e desta forma na ocorrência ou não de soroconversão.

Em nove artigos (Sauer e Chang, 2002; Marina *et al*, 1998; Marina *et al*, 2002; Savasi *et al*, 2007; Veiga *et al*, 1999; Mencaglia *et al*, 2005; Peña, Thornton e Sauer, 2003; Bujan *et al*, 2007; Bujan *et al*, 2004), a carga viral plasmática do HIV, a contagem de células T CD4 e/ou a condição clínica do paciente se constituíram em critérios de inclusão para a reprodução assistida. Para os casais sorodiscordantes para o vírus da hepatite C, apenas um estudo (Mencaglia *et al*, 2005) considerou a carga viral (menor que 50 cópias/ml) como um critério para a realização dos ciclos de reprodução assistida. Dada a escassez de estudos realizados na população de pacientes com hepatite C e de informações sobre do perfil clínico e virológico dos pacientes incluídos nestes estudos não podemos concluir acerca dos parâmetros ideais que conferem segurança para o encaminhamento destes pacientes para as técnicas de reprodução assistida. Desta forma, se o sucesso da segurança das técnicas de reprodução assistida estiver relacionado aos parâmetros clínicos, imunológicos e/ou virológicos, o acesso a estas técnicas será restrito a uma parcela dos casais sorodiscordantes. É fundamental estabelecer quais parâmetros devem ser considerados como determinantes da segurança das técnicas de

reprodução assistida de forma a não limitar o acesso a estas técnicas aos casais que vivem com HIV/AIDS e/ou HCV e que desejam filhos.

Nos artigos que avaliaram a efetividade da inseminação intra-uterina em casais sorodiscordantes para HIV (n = 11), a taxa de gravidez por ciclo não foi relatada em dois artigos (Lee *et al*, 2002; Sempini *et al*, 1992). Entre os nove restantes, a mediana desta taxa foi de 18,0% , acima daquela descrita na população geral com a mesma faixa etária (segundo a ESHRE a taxa de gravidez por ciclo em 2004 foi de 12,6%). Em seis desses artigos (Bujan *et al*, 2007; Bujan *et al*, 2004; Veiga *et al*, 1999; Mariana *et al*, 2002; Savasi *et al*, 2007; Marina *et al*, 1998), as taxas foram maiores que àquelas descritas na literatura. Em três deles, as taxas foram semelhantes àqueles descritos na literatura (Leeuwen *et al*, 2005; Kowalska *et al*, 2005; Manigart *et al*, 2006). Em um estudo (Marina *et al*, 1998), a taxa de gravidez por ciclo foi muito acima do esperado e talvez este resultado esteja associado à idade média das pacientes (28,8%).

A mediana das taxa de gravidez cumulativa foi de 50% , taxa semelhante àquela esperada para população geral. As taxas foram semelhantes entre os 11 artigos, com exceção de dois, um deles (Semprini *et al*, 1992) com taxa de 28,8%, ou seja, abaixo do esperado e em outro (Savasi *et al*, 2007) com taxa bem superior (78,0%). Em ambos os casos o resultado não pode ser atribuído à idade. No caso de Semprini e colaboradores (1992) o pequeno número de casos pode ter influenciado no resultado, assim como o uso de ciclos naturais para realização de alguns ciclos de inseminação. O grande número de ciclos com, possivelmente, um maior número de ciclos por casal, pode ter influenciado positivamente nos resultados de Savasi e colaboradores (2007).

A mediana das taxas de aborto (15,6%) é comparável aquela esperada para população geral. Em um artigo, esta taxa foi 29,4%, o que está acima da esperada (Semprini *et al*, 1992), o que não pode ser explicada pela idade das pacientes, como no caso de Marina *et al*, 1998 que apresentou uma taxa de apenas 9,6%. No entanto, a média de idade destas pacientes foi de 28,8 anos. Pacientes jovens sabidamente apresentam uma menor taxa de abortos.

O resultado das taxas de gravidez por ciclo e cumulativa nos ciclos de inseminação intra-uterina não podem ser comparadas entre si devido à heterogeneidade dos protocolos de estimulação e indução de ovulação, bem como da faixa etária e presença ou não de fatores de infertilidade associados.

Dos artigos incluídos nesta revisão, dez avaliaram a efetividade e segurança das técnicas de reprodução assistida (ICSI/FIV) em casais sorodiscordantes para HIV. Nestes casais, a taxa de gravidez por ciclo foi de 38,1%, taxa esta compatível com aquela descrita na

literatura. Em três artigos (Veiga *et al*, 1999; Manigart *et al*, 2006; Savasi *et al*, 2007), a taxa de gravidez por ciclo foi abaixo da esperada. No caso de Veiga e colaboradores (1999), este fato pode estar associado ao pequeno número de ciclos (apenas 16). No estudo publicado por de Manigart e colaboradores (2006), que apresentou a taxa mais baixa, a idade da parceira (média de 38 anos) pode ter sido a causa. A taxa de gravidez cumulativa, assim como a de gravidez por ciclo, também foram comparáveis aquelas descritas na literatura. Em Veiga e colaboradores (1999), a taxa de gravidez cumulativa também foi abaixo da esperada e, como explicada anteriormente, pode estar associada a um número restrito de ciclos. Em outro artigo (Sauer e Chang, 2002) a taxa foi superior àquela esperada o que não pode ser explicada pela idade da parceira ou o número de ciclos. A mediana das taxas de aborto foi de 20,6% um pouco acima daquela encontrada nos ciclos de inseminação e provavelmente está associada à idade das mulheres, um pouco maior no caso dos ciclos de ICSI/FIV.

Alguns artigos incluíram nos seus resultados ciclos de ICSI e FIV sem distinção. Sabe-se que a taxa de fertilização é maior nos casos de ICSI, o que pode influenciar no número de embriões e conseqüentemente no número de embriões transferidos. O número de embriões também é influenciado diretamente pela legislação do país de origem do estudo. Alguns países, como o Brasil, limitam o número de embriões transferidos. Além disso, atualmente, existe uma tendência a transferência de 1 ou 2 embriões com o objetivo de diminuir a taxa de gestações múltiplas.

Um importante viés no cálculo das taxas de gravidez por ciclo seja nos ciclos de inseminação ou nos de ICSI/FIV, foi a exclusão de ciclos cancelados, principalmente por má-resposta. O cálculo após a exclusão destes ciclos leva a taxas de gravidez mais altas.

Apenas três artigos avaliaram a efetividade da realização de ICSI em casais sorodiscordantes para hepatite C. Apenas um artigo (Cassuto *et al*, 2002) relatou o total de ciclos realizados, possivelmente porque avaliou apenas casais sorodiscordantes para HCV. Os outros dois artigos (Mencaglia *et al*, 2005; Garrido *et al*, 2004) também avaliaram casais sorodiscordantes para HIV e co-infectados HIV/HCV, o que novamente demonstra que o emprego destas técnicas nesta população ainda é limitado e, na maioria das vezes, associado à avaliação de casais co-infectados pelo HIV. Situação semelhante foi observada no caso da realização de ICSI/FIV em casais co-infectados para HIV/HCV. Apenas três artigos (Mencaglia *et al*, 2005; Garrido *et al*, 2004; Chu *et al*, 2006) foram incluídos nesta revisão e nenhum deles relatou o número de ciclos. Devido ao número limitado de artigos que avaliaram casais sorodiscordantes para HCV e co-infectados para HIV/HCV, e a falta de

dados individualizados não foi possível avaliar e comparar a efetividade das técnicas de reprodução assistida em casais nestas populações.

Em 2005, o Ministério da Saúde através da portaria nº 426 determinou que a Política Nacional de Atenção Integral em Reprodução Humana Assistida deveria ser implantada em todas as unidades federais e que uma de suas diretrizes seria:

“definir critérios técnicos mínimos para o funcionamento, o monitoramento e a avaliação dos serviços que realizam os procedimentos e técnicas de reprodução humana assistida, necessários à viabilização da concepção, tanto para casais com infertilidade, como para aqueles que se beneficiem desses recursos para o controle da transmissão vertical e/ou horizontal de doenças”

No entanto, esta resolução iniciou uma discussão sobre o emprego de recursos públicos no tratamento de casais inférteis, em especial, dos casais sorodiscordantes e seu “direito” à concepção. Discute-se o futuro destas crianças com a possibilidade de se tornarem órfãos. Mas será que nos cabe este direito de decisão? Além disso, cabe a nós, profissionais de saúde, prover um meio seguro e com o menor risco possível de transmissão para a concepção destes casais. Sabe-se que estes casais, na ausência de assistência adequada, se expõem relações sexuais desprotegidas como meio para alcançar a gestação.

Em todos os 3900 ciclos de inseminação intra-uterina e nos 738 ciclos de ICSI/FIV de casais sorodiscordantes para HIV incluídos nesta revisão não houve nenhum caso de soroconversão da parceira e, conseqüentemente, do recém-nato, independentemente da técnica de preparo e testagem. Isto demonstra que o uso de técnicas de reprodução assistida é um meio seguro de evitar a transmissão sexual e vertical. Além disso, estes procedimentos quando realizados em casais sorodiscordantes apresentam taxas de efetividade semelhantes àqueles da população geral.

Quanto às técnicas de reprodução assistida empregadas no tratamento de casais sorodiscordantes para HCV, em especial a ICSI/FIV, o número de artigos ainda é limitado e a segurança, bem como a efetividade, ainda não estão bem estabelecidas, sendo necessários mais estudos para assegurá-las.

## 8. CONCLUSÃO

- O acesso dos casais sorodiscordantes que desejam gestar aos métodos de reprodução assistida ainda não é universal. Maior importância ao tema é dispensada em países da Europa, especialmente na Espanha. No Brasil este acesso ainda é restrito, provavelmente, por diversas causas: o aspecto financeiro, já que é um tratamento com custo ainda alto do procedimento e da medicação utilizada; pequeno número de serviços públicos de saúde que disponibilizam o tratamento; e desconhecimento do profissional de saúde e do próprio casal sobre as possibilidades de tratamento com técnicas de reprodução assistida.
- O emprego das técnicas de reprodução assistida como método para evitar a transmissão vertical e horizontal mostrou-se seguro e eficaz para os casais sorodiscordantes para HIV. Estas técnicas se mostraram métodos seguros para evitar transmissão do HIV à parceira soropositiva independente da técnica utilizada para o preparo e testagem seminal. Não houve soroconversão da parceira e do recém-nato.
- As técnicas de FIV, ICSI e IIU foram utilizadas no tratamento de casais sorodiscordantes para HIV com efetividade similar àquela descrita para a população geral.
- A opção de qual técnica utilizar deve estar ligada diretamente à presença ou não de fatores de infertilidade associados, ou seja, a indicação deve ser a mesma daquelas utilizadas em casais sem infecção pelo HIV, já que ambas as técnicas se mostraram igualmente seguras e eficazes.
- Para os casais sorodiscordantes para HCV e co-infectados HIV/HCV são necessários mais estudos para avaliar a eficácia e a segurança. O número de estudos que avaliaram ICSI/FIV nestes casais foi limitado e nenhum estudo avaliou o emprego da inseminação intra-uterina nestes casais. Nos estudos que avaliaram o emprego de ICSI/FIV em casais sorodiscordantes para HCV não houve soroconversão da parceira e do recém-nato.
- As técnicas de reprodução assistida empregadas no tratamento de casais sorodiscordantes para HCV, em especial a ICSI/FIV, o número de artigos ainda é limitado e a segurança, bem como a efetividade, ainda não estão bem estabelecidas, sendo necessários mais estudos para assegurá-las. Além disso, os artigos não

distinguem os resultados de casais sorodiscordantes para HCV dos resultados dos pacientes soropositivos para HIV e co-infectados.

- O perfil clínico e imunológico dos pacientes não foi claramente definido nos estudos. Não é possível afirmar que a carga viral do HIV e/ou do HCV, poderia influenciar no resultado da testagem seminal, aumentando ou não sua positividade do sêmen pós-lavado. É necessário um número maior de estudos que avalie a carga viral e uma possível relação com positividade do sêmen pós-lavado e qual seria a melhor técnica de testagem deste sêmen.
- O uso de diferentes protocolos de estimulação ovariana em ciclos de inseminação intra-uterina e de ICSI/FIV não nos permite comparar o resultados dos estudos entre si. Alguns estudos utilizaram ciclos naturais, enquanto outros utilizaram gonadotrofina. Além disso, a população feminina era heterogênea em relação a idade e a presença outros de fatores de infertilidade associados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson DJ. Assisted Reproduction for couples infected with the human immunodeficiency virus type 1. *Fertil Steril*, v 72, n4, p 592-592, 1999
2. Anderson R, May R. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. New York, NY: Oxford Science Publications; 1992
3. Barreiro P, Castilla JA, Labarga P *et al*. Is natural conception a valid option for HIV-serodiscordant couples ? *Hum Reprod*, v 22, n 9, p 2353-2358, 2007.
4. Barroso PF, Schechter M, Gupta P, Melo MF, Vieira M, Murta FC, Souza Y, Harrison LH. Effect of antiretroviral therapy on HIV shedding in semen. *Ann Intern Med*, vol 133, n 4, p 280-284, 2000.
5. Bernard, PH. Hepatitis B and C tests: interpretation and practical results in women. *Gynécol Obstét & Fertil*. vol.33, n 6, p 423 a 428, 2005.
6. Buchacz KA, Wilkinson DA, Krowka JF, Koup RA, Padian NS. Genetic and immunological host factors associated with susceptibility to HIV-1 infection. *AIDS*, vol 12, S87-94, 1998.
7. Bujan, L; Pasquier, C; Laberyrie, E *et al*. Insemination with isolated and virologically tested spermatozoa is a safe way for human immunodeficiency type 1 virus-serodiscordant couples with an infected male partner to have a child. *Fertil and Steril*, vol. 82, n 4, p 857-862, 2004
8. Bujan L, Sergerie M, Kiffer N *et al*. Good efficiency of intrauterine insemination programme for serodiscordant couples with HIV-1 infected male partner: A retrospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol*, 2007.
9. Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ *et al*. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet*, vol 2(8660), p 403-7, 1989.
10. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, for the Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med*, vol 337, p 1485-1490, 1997.
11. Cassuto NG, Sifer C, Feldman G *et al*. A modified RT-PCR technique to semen for viral RNA in the semen of hepatitis C virus-positive men. *Hum Reprod*, vol 7, n 12, p 3153-3156, 2002.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood—France, United Kingdom, and United States, January 1988–August 1994. *MMWR*, vol 44:, p 29–933, 1995.

13. Chu MC, Pena JE, Nakhuda GS *et al.* Assessing the reproductive performance of men co-infected with HIV-1 and hepatitis C undergoing assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet*, n 274, 155-159, 2006
14. Chu MC, Pena JE, Thornton II MH *et al.* Assessing the treatment efficacy of IVF with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) serodiscordant couples. *RBM online*, vol 10, n 1, p 130-134, 2005.
15. Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W *et al.* Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *J Infect Dis*, vol 181, n 1, p 99-106, 2000.
16. Cohen MS. Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. *Lancet* , vol 351, Sup III:sIII5-sIII7.
17. Cohen MS, Eron JJ. Sexual HIV Transmission and Its Prevention HIV/AIDS Clinical Management Modules. Medscape, 2001.
18. Connor EM, Sperling RS *al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency *et* virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*, vol.331, n.18, p.1173-80, 1994.
19. De Gruttola V, Seage GR III, Mayer KH *et al.* Infectiousness of HIV between male homosexual partners. *J Clin Epidemiol*, vol 42, p 849-856, 1989.
20. De Vincenzi I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. *N Engl J Med*, vol 331, p 341-346, 1994.
21. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, Sim MS, Plaeger S, Boyer PJ, Keller M, deveikis A, Stiehm ER, Bryson YJ. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *JAMA*, v 275, n 8, p 599-605, 1996.
22. Dillon B, Hecht FM, Swanson M *et al.* Primary HIV infections associated with oral transmission. Program and abstracts of the Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco, Calif. Abstract 473.
23. Downs AM, de Vincenzi I, European Study Group in Heterosexual Transmission of HIV. Probability of heterosexual transmission of HIV: relationship to the number of unprotected sexual contacts. *J Acquir Immunodefic Syndr Hum Retrovirol*, vol 11, p 388-395, 1996.
24. Egger, M; Dickersin K; Smith GD. Problems and Limitations in Conduction Systematic Reviews. In: *Systematic Reviews in Health Care*. 2002, p 43-68
25. Egger, M; Smith GD. Principles of and Procedures for Systematic Reviews. In: *Systematic Reviews in Health Care*. 2002, p 23-42



26. Egger, M; Smith GD; Schneider, M. Systematic Reviews of Observational Studies. In: Systematic Reviews in Health Care. 2002, p 210-227
27. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. *Fertil Steril*, vol.82, Sup 1, p 228-231, 2004
28. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect*, vol 75, p 3-17, 1999.
29. Garrido N, Marcos M, Bellver J *et al*. Report of the results of 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis serodiscordant couples. *Hum Reprod*, vol 19, n 11, p 2581-2586, 2004
30. Garrido N, Mesenguer M, Remohi *et al*. Semen characteristics in human immunodeficiency virus (HIV)- and hepatitis C (HCV)-seropositive males: predictors of success of viral removal after sperm washing. *Hum Reprod*, v 20, n 4, p 1028-1034, 2005
31. Geberding JL. Management of occupational exposures to blood-borne virus. *N Engl J Med*, vol 332, n 7, p 444-51, 1995.
32. Gray RH, WAWER MJ *et al*. Population-based study of fertility in women with HIV-1 infection in Uganda. *Lancet*, v.351, n.9096, p.98-103. 1998.
33. Greenblatt RM, Lukehart AS, Plummer FA *et al*. Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. *AIDS*, vol 2, n 1, p 47-50, 1998.
34. Guimarães MDC, Munoz A, Boschi-Pinto C *et al*. HIV infection among female partners of seropositive men in Brazil. Rio de Janeiro Heterosexual Study Group. *Am J Epidemiol*, vol 142, n 5, p 538-547, 1995.
35. Halperin DT, Bailey R. Male circumcision and HIV infection: 10 years and counting. *Lancet*, vol 354, p 1813-1815, 1999.
36. Hart CE, Lennox JL, Pratt-Palmore M *et al*. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *J Infect Dis*, vol 179, n 4, p 871-872, 1999.
37. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M *et al*. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures: A prospective evaluation. *Ann Intern Med*, vol 113, p 740, 1990.
38. Hoffman TL, MacGregor RR, Burger H *et al*. CCR5 genotypes in sexually active couples discordant for human immunodeficiency virus type 1 infection status. *J Infect Dis*, vol 176, p 1093-1096, 1997.
39. Kunanousont C, Foy HM, Kreiss JK. HIV-1 subtypes and male-to-female transmission in Thailand. *Lancet*, vol 345:p 1078-1083, 1995.

40. Kowalska A, Scholz A, Maciejewski *et al.* Efficacy and safety of assisted reproduction techniques in HIV-discordant couples. *HIV & AIDS rev*, vol 4, n 4, p 7-10, 2005.
41. Laga M, Nzila N, Goeman J, et al. The interrelationship of sexually transmitted disease and HIV infection: implications for the control of both epidemics in Africa. *AIDS*, vol 5, Sup 1, S55-63, 1991.
42. Lavreys L, Rakwar JP, Thompson ML *et al.* Effect of circumcision on incidence of human immunodeficiency virus 1 and other sexually transmitted diseases: a prospective cohort study of trucking company employees in Kenya. *J Infect Dis*, vol 180, n 2, p 330-336, 1999.
43. Lazzarin A, Saracco A, Musicco M *et al.* Man-to-woman sexual transmission of the human immunodeficiency virus. Risk factors related to sexual behavior, man's infectiousness, and woman's susceptibility. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Arch Intern Med*, vol 151, n 12, p 2411-2116, 1991.
44. Lee S, Revas-Toro H, Rozis G. Tratamento com IUI e ICSI para homens HIV positivo com parceiras HIV negativo: método de redução de riscos. *J Bras Reprod Assist*, v 5, n 2, p 64-65, 2001.
45. Lee TH, Sakahara N, Fiebig E *et al.* Correlation of HIV-1 RNA levels in plasma and heterosexual transmission of HIV-1 from infected transfusion recipients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, vol 12, p 428-428, 1996.
46. Leeuwen LV, Vries JWA, Jurriaans S *et al.* Intrauterine insemination with processed sperm for HIV serodiscordant couples in whom the man is HIV positive. *Ned Tijdschr Geneesk*, n 149, p 423-424, 2005.
47. Lemos CNCD, Camargos MGRS, Tavares RLC, Camargos AF. Fertilização assistida. In: Aroldo Fernando Camargos e Vitor Hugo de Melo. *Ginecologia Ambulatorial*. Belo Horizonte: COOPMED. 1ª ed. p 533-544, 2001
48. Manigart Y, Rozenberg S, Barlow P *et al.* ART outcome in HIV-infected patients. *Hum Reprod*, vol 21, n 11, p 2935-2940, 2006
49. Marina S, Marina F, Alcolea R *et al.* Human immunodeficiency virus type 1-serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil and Steril*, vol 70, n 1, p 35-39, 1998.
50. Marina S, Marina F, Exposito R *et al.* HIV y reproducción asistida. Reproducción asistida em parejas serodiscordantes 118 niños nascidos sanos. *Gynecol y Obstet Clin*, vol 3, n 3, p 146-150, 2002
51. Marins JR, Jamal LF *et al.* Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*, v.17, n.11, p.1675-82, 2003.
52. Martin HL Jr, Nyange PM, Richardson BA *et al.* Hormonal contraception, sexually transmitted diseases, and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*, vol 178, n 4, p 153-159, 1998.

53. McHutchinson G, Bacon BR. Hepatitis C: A 20-Year Debt Due. *Am J Managed Care*, vol.10, n 2, Sup., p S20, 2004
54. McHutchinson, JG. Understanding Hepatitis C. *Am J Managed Car*, vol.10, n 2, Sup, p. S21-S27, 2004
55. Mencaglia L, Falcone P, Lentini GM *et al.* ICSI for treatment of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-serodiscordant couples with infected male partner. *Hum Reprod*, vol. 20, n 8, p 2242-2246, 2005.
56. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISD3352823PTBRIE.htm>. março, 2008
57. Moore JP. Coreceptors: implications for HIV pathogenesis and therapy. *Science*, vol 276, p 51-52, 1997.
58. Moses S, Plummer FA, Bradley JE *et al.* The association between lack of male circumcision and risk for HIV infection: a review of the epidemiological data. *Sex Transm Dis*, vol 21, p 201-210, 1994.
59. Nelson KE, Rungruengthanakit K, Margolick J *et al.* High rates of transmission of subtype E human immunodeficiency virus type 1 among heterosexual couples in northern Thailand: role of sexually transmitted diseases and immune compromise. *J Infect Dis*, vol 180, p 337-343, 1999.
60. Nelson KE, Rungruengthanakit K, Margolick J *et al.* High rates of transmission of subtype E human immunodeficiency virus type 1 among heterosexual couples in northern Thailand: role of sexually transmitted diseases and immune compromise. *J Infect Dis*, vol 180, p 337-43, 1999.
61. Nicolosi A, Correa Leite ML, Musicco M *et al.* The efficiency of male-to-female and female-to male sexual transmission of the human immunodeficiency virus: a study of 730 stable couples. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Epidemiology*, vol 5, n 6, p 570-575, 1994.
62. Nicopollous, JDM; Frodshan, LCG; Ramsay, JWA *et al.* Synchronous sperm retrieval and sperm injection cycle in an azoospermic man who was positive for human immunodeficiency virus. *Fertil and Steril*, vol. 81, n 3, 2004.
63. Operskalski EA, Stram DO, Busch MP *et al.* Role of viral load in heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 by blood transfusion recipients. *Am J Epidemiol*, vol 146, p 655-661, 1997.
64. Pai M., McCulloch M., Gorman, JD *et al.* Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. *Nat Med J India*, vol. 17, n 2, 2004.
65. Palella FJ, Delaney KM *et al.* declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. *N Engl J Med*, v 18, n 6, p 853-860, 1998.

66. Pantaleo G, Fauci AS. New Concepts in the Immunopathogenesis of HIV Infection. *Annual Review of Immunology*, vol 13, p 487-512, 1995.
67. Passos EP, Silveira TR, Salazar CC *et al.* Hepatitis C virus infection and assisted reproduction. *Hum Reprod*, v 17, n 8, p 2005-2008, 2002.
68. Pedraza MA, Del Romero J, Roldan F *et al.* Heterosexual transmission of HIV-1 is associated with high plasma viral load levels and a positive viral isolation in the infected partner. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, vol 21, p 120-125, 1999.
69. Peña, JE ; Thomton II, MH ; Sauer, MV. Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. *Fertil and Steril*, vol. 80, n 2, 2003.
70. Plummer FA. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV): interactions of conventional sexually transmitted diseases, hormonal contraception and HIV-1. *AIDS Res Hum Retroviruses*, vol 14, Sup 1, S5-10, 1998.
71. Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW *et al.* Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*, vol 163, n 2, p 233-239, 1991.
72. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N *et al.* Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*, vol 342, n 13, p 921-929, 2000.
73. Royce R, Sena A, Cates M *et al.* Sexual transmission of HIV. *New Engl J Med.*, v 336, n 15, p 1072-1078, 1997.
74. Sauer MV, Chang PL. Establishing a clinical program for human immunodeficiency virus 1-seropositive men to father seronegative children by means in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Am J of Obstet and Gynecol*, vol 186, n 4, p 627-633, 2002.
75. Sauer MV. Providing fertility care to those with HIV: time to re-examine healthcare policy. *Am J Bioeth*, v 3, n1, p 33-40, 2003
76. Sauer MV, Chang PL. HIV seroconversion in a woman preparing for assisted reproduction: an inherent risk in caring for HIV-serodiscordant couples. *Reprod Biomed Online*, v 12, n 3, p 375-377, 2006.
77. Savasi V, Ferrazzi E, Lanzoni C *et al.* Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1 serodiscordant couples. *Hum Reprod*, vol 22, n 3, 772-777, 2007
78. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T *et al.* Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996; 125:257-264.

79. Seidlin M, Vogler M, Lee E *et al.* Heterosexual transmission of HIV in a cohort of couples in New York City. *AIDS*, vol 7, n 9, p 1247-1254, 1993.
80. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M *et al.* Insemination of HIV negative woman with processed semen of HIV positive partners. *Lancet*, n 340, p 1317-1319, 1992.
81. Sewankambo NK, Wawer MJ, Grey RH *et al.* Demographic impact of HIV infection in rural Rakai District, Uganda: results of a population-based cohort study. *AIDS*, vol 8, n 12, p 1707-1713, 1994.
82. Shiboski SC, Padian NS. Epidemiologic evidence for time variation in HIV infectivity. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, vol 19, p 527-535, 1999.
83. Shier, I, Boivin, JF, Steele, RJ *et al.* Should Meta-Analyses of Interventions Include Observational Studies in Addition to Randomized Controlled Trials? A Critical Examination of Underlying Principles. *American Journal of Epidemiology*, vol 166, nº 10, p 1203-1209 2007.
84. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW *et al.* Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *AIDS*, vol 12, n 14, p 185-13, 1998.
85. Stroup, DF, Berlin, JA, Morton, SC *et al.* Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology. A proposal for Reporting. *JAMA*, vol 283, nº 15, p 2008-2012, abril, 2000.
86. Szwarcwald AG, Carvalho M. Estimativa do número de indivíduos entre 15 e 49 anos infectados pelo HIV, Brasil 2000. *Boletim Epidemiológico*, janeiro a março, 2001.
87. Terriou P, Auquier A, Chabert-Orsiniet V *et al.* Outcome of ICSI in HIV-1 infected women. *Hum Reprod*, v 20, n 10, p 2838-2843, 2005
88. Thomas, DL, Lemon, SM. Hepatitis C. In: Gerald L. Mandell. Principles and Practice of Infectious Diseases. 15<sup>a</sup> ed. Churchill Livingstone. vol. 2, p 1736-1753
89. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update. <http://www.who.int/hiv/epiupdates/en/index.html> março, 2006
90. Veiga A, Coll P, Teer A *et al.* Assisted reproductive technologies and HIV-1 serodiscordant couples. *Prenat Neonat Med*, n 4, p 356-361, 1999
91. Vieira S, Hossne WS. Metodologia Científica para Análise de Saúde, São Paulo: Campus, 2001. p 135-153.
92. Vernazza PL, Eron JJ, Fiscus SA, Cohen MS. Sexual transmission of HIV: infectiousness and prevention. *AIDS*, vol 13, p 155-166, 1999.
93. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F *et al.* Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol*, vol 150, p 306-311, 1999.

94. Wasserheit, JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis*, vol 16, n 6, p 6177, 1992.

**ANEXO – I****Questionário para Avaliação e Coleta dos dados dos Artigos Seleccionados na Fase 1  
(Revisão Sistemática da Efetividade e Segurança das Técnicas de Reprodução assistida  
em casais sorodiscordantes HIV ou Hepatite C).****Dados Gerais:**

1. Título do artigo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Adequado? Sim  Não

Avaliador: \_\_\_\_\_

2. Delineamento do estudo:

- 1. Coorte
- 2. Caso controle
- 3. Ensaio
- 4. Relato de caso

3. Objetivos específicos:

- Gravidez por ciclo
- Soroconversão para HIV após IIU
- Soroconversão para HIV após ICSI
- Soroconversão para HIV segundo cels T CD4
- Soroconversão para HIV segundo carga viral
- Soroconversão para hepatite C após IIU
- Soroconversão para hepatite C após ICSI
- Positividade do PCR do sêmen após o lavado (hep. C ou HIV)

**Método:**

4. Período de coleta de dados \_\_\_\_\_

Localização: \_\_\_\_\_

5. Participantes:

Número: \_\_\_\_\_

Cálculo de tamanho de amostra Não  Sim  \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.1 Critérios de inclusão: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.2 Idade: † \_\_\_\_\_ † \_\_\_\_\_ (media ou faixa etaria)

5.3 Outras causas de infertilidade:

Sim : \_\_\_\_\_

Não

Não há relato

5.4 Técnica de preparo de sêmen utilizada:

Gradiente de Percoll

Swim-up

Gradiente de Percoll e Swim-up

Técnica de PCR utilizada: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.6 Follow up: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.7 Critérios de exclusão: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6. Método de seleção dos participantes: ( ) Randomizado ( ) Não

7. Critérios de pareamento: \_\_\_\_\_

Razão caso controle: \_\_\_\_: \_\_\_\_

8. Mascaramento: \_\_\_\_\_

9. Análise de dados: OR \_\_\_\_; RR \_\_\_\_; RP \_\_\_\_; Percentuais \_\_\_\_



## 10. Estimulação ovariana:

- GnRHagonista       GnRH antagonista  
 FSHrec     hMG     outro  
 hCG urinário (UI)     hCG rec (mcg)

## 11. Método confirmatório de gravidez:

- Beta-hCG somente  
 Não relata  
 US com saco gestacional

### Resultados:

## 12. Desfechos:

- A. Total de ciclos: \_\_\_\_\_  
 B. Total de gravidezes confirmadas: \_\_\_\_\_  
 C. Gravidez por ciclo: \_\_\_\_\_  
 D. Gravidez cumulativa: \_\_\_\_\_  
 E. Número de abortos: \_\_\_\_\_  
 F. % de abortos: \_\_\_\_\_  
 G. Taxa de fertilização: \_\_\_\_\_  
 H. Número médio de oócitos coletados: \_\_\_\_\_  
 I. Número de embriões transferidos: \_\_\_\_\_  
 J. Positividade do PCR do sêmen após o lavado: \_\_\_\_\_  
 K. Total de pacientes submetidos à IIU: \_\_\_\_\_  
 Número de pacientes com soroconversão após IIU: \_\_\_\_\_  
 Freq. soroconversão HIV/IIU: \_\_\_\_\_  
 L. Total de pacientes submetidas à ICSI com PCR: \_\_\_\_\_  
 Total de pacientes com soroconversão HIV após ICSI com PCR: \_\_\_\_\_  
 Freq. soroconversão HIV/ICSI com PCR: \_\_\_\_\_  
 M. Total de pacientes submetidas à ICSI sem PCR: \_\_\_\_\_  
 Total de pacientes com soroconversão HIV: \_\_\_\_\_  
 Freq. soroconversão HIV/ICSI sem PCR: \_\_\_\_\_  
 N. Freq. soroconversão Hep, C/IIU: \_\_\_\_\_  
 O. Freq. soroconversão Hep. C/ICSI com PCR: \_\_\_\_\_  
 P. Freq. soroconversão Hep. C/ICSI sem PCR: \_\_\_\_\_

Q. T CD4 médio do parceiro soropositivo: \_\_\_\_\_

R. Carga viral (HIV) média do parceiro soropositivo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

S. Carga viral (HCV) média do parceiro soropositivo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

T. OR: \_\_\_\_\_

U. RR: \_\_\_\_\_

13. Medidas para minimizar viés: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

14. Avaliação: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Artigo incluído:

Após consenso: \_\_\_\_\_

Sim

Não