

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

INFLUÊNCIA DO HIV EM PACIENTES SOROPOSITIVOS DURANTE TERAPIA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Arthur Carvalho Rosa¹

Bruno Silva Milagres²

RESUMO

O HIV consiste em uma importante IST disseminada mundialmente capaz de afetar diversos sistemas do organismo, dentre eles o reprodutor. Os indivíduos vivendo com HIV muitas vezes apresentam ressalvas quanto ao desejo à parentalidade temendo a contaminação do parceiro e da criança, além de poderem ter dificuldades em engravidar. Diante disso, a reprodução humana assistida (RA) surge como uma maneira de ultrapassar a dificuldade em engravidar e fazê-lo com segurança. Este trabalho visou descrever como a RA pode atuar perante a influência do HIV em soropositivos que buscam esse serviço. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, baseada em referências entre os anos de 2013 a 2024. Constatou-se que o vírus consegue, direto ou indiretamente, afetar a taxa de sucesso da RA, sendo as chances mais agravadas em indivíduos com carga viral alta e com a positividade da mulher impactando mais no sucesso dos procedimentos. Apesar disso, a terapia antirretroviral (TARV) possibilita garantir melhores resultados quando comparados à ausência de sua administração.

Palavras-chave: HIV; Fertilidade; Reprodução Humana Assistida;

ABSTRACT

HIV is an important STI that is widespread worldwide and can affect several systems of the body, including the reproductive system. Individuals living with HIV often have reservations about their desire to become parents, fearing that their partner and child will be infected, and they may also have difficulty getting pregnant. Therefore, assisted human reproduction (AR) has emerged as a way to overcome the difficulty in getting pregnant and to do so safely. This study aimed to describe how AR can act against the influence of HIV in HIV-positive individuals who seek this service. This is a narrative literature review, based on references from 2013 to 2024. It was found that the virus can, directly or indirectly, affect the success rate of AR, with the chances being higher in individuals with a high viral load and with the woman's positivity having a greater impact on the success of the procedures. Despite this, antiretroviral therapy (ART) makes it possible to guarantee better results when compared to the absence of its administration.

Keywords: HIV; Fertility; Assisted Human Reproduction

¹Graduando do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

² Professor Doutor do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

1. INTRODUÇÃO

O desejo à parentalidade de algumas pessoas em gerar vida constitui-se como um fenômeno complexo multifatorial, sendo influenciado por fatores culturais, sociais e psicológicos. Nessa perspectiva, a intenção de ter filhos pode ser justificada de diferentes maneiras, como a sensação de realização pessoal e crescimento emocional por parte do casal, a ideia de ser um comportamento biológico naturalizado e socialmente aceito, o anseio de perpetuar valores morais e dar continuidade à linhagem familiar (BERNARDES; MARIN, 2023).

Na atualidade, porém, observa-se uma tendência dos casais a adiarem a parentalidade em detrimento de prioridades individuais, tendo em vista que esse processo exige muito tempo e recursos. A ambição pela realização acadêmica, sucesso profissional e estabilidade financeira são alguns dos fatores que contribuem para a dificuldade em ter filhos nos dias atuais, levando ao adiamento da maternidade por ser necessário um cenário mais estável para a criação de uma criança, exigindo longo tempo de planejamento. Consequentemente, por possuir tempo de realização variável, muitas vezes, quando o cenário tido como ideal para criação é alcançado, a idade materna apresenta uma fertilidade mais reduzida (após 35 anos) ao ser comparada com idades anteriores, tendo um empecilho biológico no desejo da gestação (FORTUNA et al., 2022).

Além da queda natural da fertilidade feminina conforme aumento da idade, as dificuldades em conceber também podem estar atreladas a fatores fisiológicos, no estilo de vida e comorbidades em ambos os sexos. Dentre os motivos que levam ao problema na fecundação, pode-se destacar problemas na regulação hormonal, sequelas de infecções, autoimunidades, estresse, maus hábitos alimentares, tabagismo e alcoolismo, afetando a fertilidade tanto feminina quanto masculina (BORGHT; WYNES, 2018).

Diante desses empecilhos, a popularização e a busca pelas técnicas de reprodução assistida para tratar infertilidades (de graus variáveis) tem se tornado cada vez mais frequente no país, principalmente em regiões mais economicamente desenvolvidas, considerando o alto custo financeiro para a realização dessas técnicas que variam conforme a complexidade do caso. Assim, o desejo a gravidez, porém o insucesso em conceber por um período superior a um ano, contribui para a procura destes centros reprodutivos (GRANGEIRO et al., 2020).

Entretanto, uma questão que causa medo e aflição em ter filhos é a presença de uma infecção sexualmente transmissível (IST), como HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), HPV (Papiloma Vírus Humano) ou Herpes tipos 1 e 2 (HHV-1 e HHV-2), em um ou ambos os pares do casal, temendo-se a transmissão do vírus para o feto e para a mãe, quando o homem é portador. Portanto, um acompanhamento e orientações adequadas mostram-se essenciais para garantir a proteção do casal e do feto, devendo-se seguir rigidamente os protocolos de tratamento antiviral a fim de evitar e reduzir a transmissão horizontal e vertical, possibilitando salvaguardar a saúde dos pais e potenciais futuros filhos (REIS; NEVES; GIR, 2013).

Segundo os dados do Boletim Epidemiológico de 2023 do Ministério da Saúde, no Brasil, durante o período de 2007 até meados de 2023, 489.594 casos de HIV haviam sido notificados, sendo 70,5% dos casos em homens (345.069) e 29,5% dos casos (144.364) em mulheres. Além disso, analisando-se o período de 2000 até meados

de 2023, cerca de 158.429 gestantes/parturientes/puérperas apresentavam infecção pelo HIV. Apesar disso, é fundamental que as grávidas façam uso consistente do TARV (Terapia Antirretroviral) e que apresentem cargas virais indetectáveis no momento do parto, a fim de evitar a infecção para o recém nascido (BRASIL, 2023).

A partir dessa perspectiva, o HIV mostra-se capaz de impactar significativamente na vida dos casais soropositivos, afetando em sua questão reprodutiva e trazendo aflição emocional. A infecção pode acarretar em problemas no que tange a funcionalidade dos gametas masculinos e femininos, direto ou indiretamente, acarretando em diversas dificuldades, principalmente nos indivíduos sem tratamento (SAFIER; SAUER, 2017).

Assim, o objetivo deste trabalho é descrever como as técnicas de reprodução assistida (TRA) podem atuar perante a influência do HIV em pacientes soropositivos que buscam este tipo de serviço.

2. MÉTODO

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica narrativa, o qual baseou-se no estudo de trabalhos bibliográficos por meio de livros acadêmicos e artigos publicados em plataformas científicas, como Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine), entre outras bases pertinentes.

Os trabalhos foram coletados, tendo como base, literaturas publicadas entre os anos de 2013 a 2024 nos idiomas inglês, português e espanhol. O artigo com publicação antecedente a esse período (2001) também foi incluído no trabalho por ser considerado importante e relevante ao tema. A seleção de literatura foi executada utilizando termos nas línguas portuguesa e inglesa: reprodução assistida (assisted reproduction); FIV (IVF); infecções sexualmente transmissíveis - ISTs (sexual trasnmitted infections - STIs); infertilidade (infertility); HIV (Human Immunodeficiency Virus).

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. HIV e os impactos no processo reprodutivo

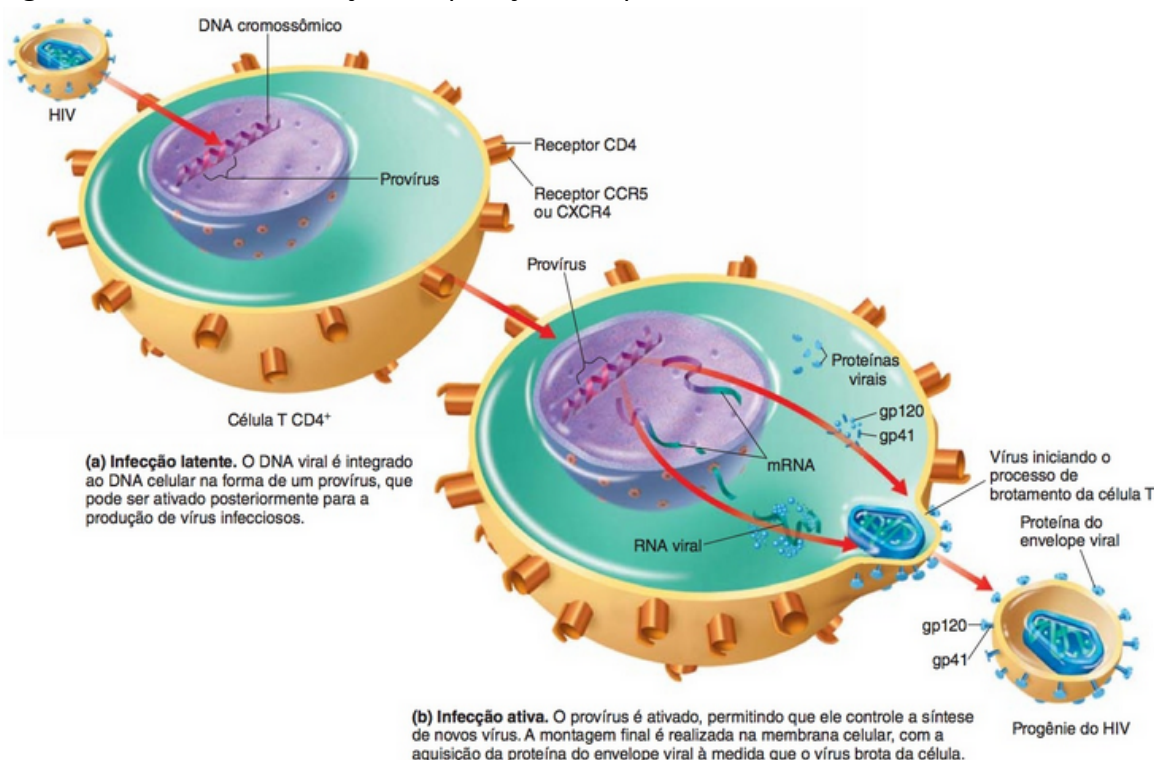
O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus pertencente à família *Retroviridae* possuindo duas espécies circulantes: o HIV-1 (mais disseminado mundialmente) e o HIV-2. O vírus apresenta um envelope que protege o capsídeo viral o qual abriga o material genético composto por duas moléculas de RNA (ácido ribonucleico) fita simples de polaridade positiva (ssRNA+), entretanto, o patógeno utiliza a enzima transcriptase reversa para criar uma fita de DNA (ácido desoxirribonucleico) viral, que se integra ao DNA da célula hospedeira, para produzir no final do processo as proteínas virais e assim se replicar. Além da transcriptase reversa, o vírus também possui em seu capsídeo diversas outras enzimas, como a integrase e protease, as quais permitem a integração do vírus na célula e a montagem das proteínas virais, respectivamente (SANTOS et al., 2021).

A infecção pelo HIV ocorre principalmente através de contato sexual em que há troca de fluidos corporais por meio das áreas de mucosas (vaginal, oral, peniana e anal), sendo o vírus transmitido através do sangue, sêmen e fluidos vaginais, podendo ser transmitido também através do leite materno, da placenta e durante parto normal.

Logo, a prática de atividade sexual desprotegida, uso de drogas injetáveis com agulhas compartilhadas, contato com sangue contaminado, compreendem comportamentos de risco que favorecem a disseminação (MELO et al., 2018).

Após entrar no organismo, o vírus interage com as células que possuem o receptor CD4 (grupamento de diferenciação) através da sua glicoproteína de superfície gp120/gp41, permitindo a fusão de sua membrana e a entrada do capsídeo viral na célula. Os tipos celulares mais infectados consistem, inicialmente, nos macrófagos, células dendríticas (DCs) e, posterior e principalmente, nos linfócitos T auxiliares (LTh), mostrando-se presente no sangue e órgãos linfoides. Ao integrar o DNA da célula hospedeira, o HIV pode produzir novas partículas virais e liberá-las no corpo ou permanecer em um estado latente, por um longo período, dificultando sua detecção pelo sistema imune (Figura 1) (MADIGAN et al., 2016; TORTORA, FUNKE, CASE, 2017).

Figura 1. Processo de infecção e replicação viral pelo HIV em um linfócito T auxiliar.



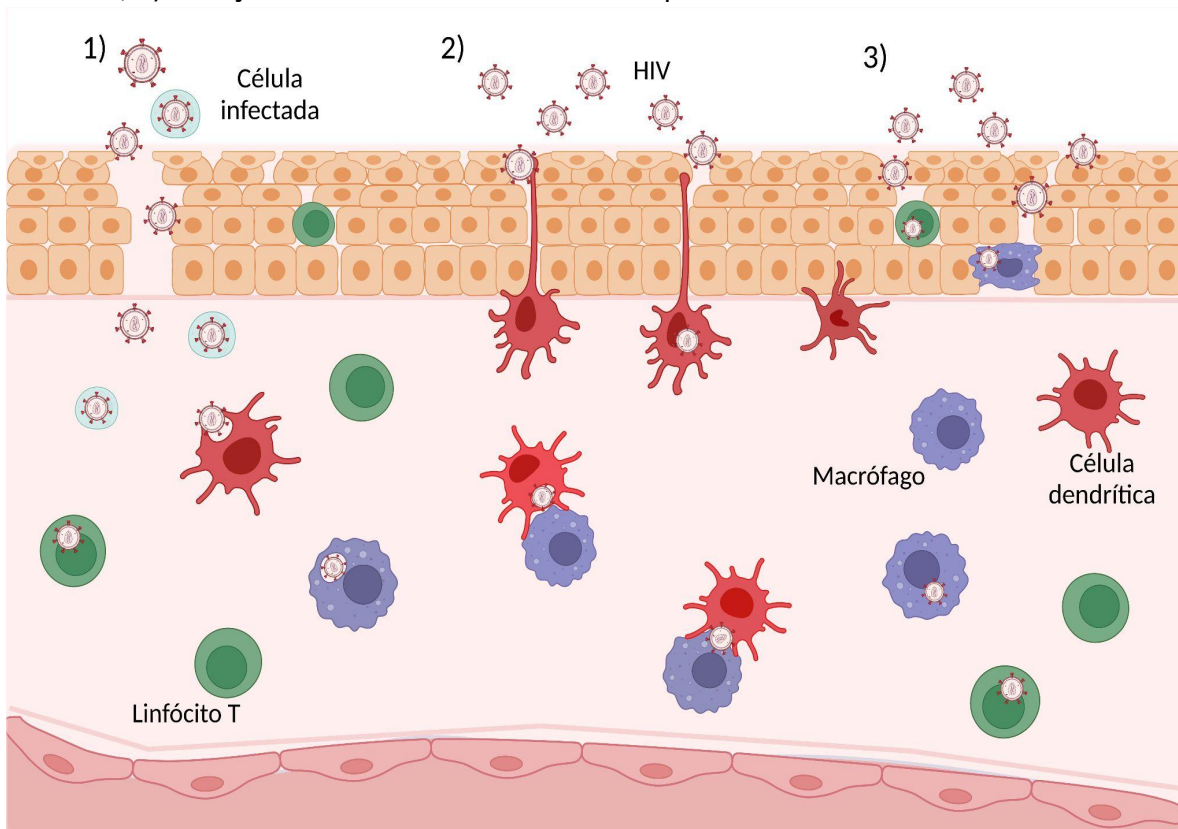
Fonte: **Microbiologia**. TORTORA; FUNKE; CASE, 2017.

A demora no diagnóstico do HIV ou a não adesão à TARV pelo paciente pode levar ao desenvolvimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), manifestando-se após 8 a 10 anos do estado de latência do vírus. Essa condição se caracteriza por uma maior fragilidade do sistema imune, ocorrendo redução progressiva dos LTh ($<350/\text{mm}^3$), elevação da carga viral circulante e aparecimento de sintomatologia características de falha da eficiência imunológica. Nesta fase, os pacientes apresentam-se mais suscetíveis a neoplasias e infecções oportunistas (bacterianas, virais, fúngicas), que mais dificilmente afetariam um indivíduo saudável, com demora na resposta ao tratamento dessas infecções e na recuperação do dano causado pelos patógenos, favorecendo sequelas e prejuízo a diversos tecidos e estruturas, incluindo problemas no que tange a fertilidade (SANTOS et al., 2021).

O Ministério da Saúde preconiza que, após confirmado teste positivo para HIV, o tratamento antirretroviral deverá ser iniciado de forma imediata ou em até 7 dias após o diagnóstico, sendo fornecido pelo SUS (Sistema Único de Saúde) e com acompanhamento especializado sobre os efeitos adversos e importância da redução da carga viral, além de outros aspectos e cuidados necessários (CONITEC, 2023).

A infiltração do vírus no trato reprodutivo feminino (TRF), principalmente vagina, cérvix e útero, pode decorrer por três meios: 1) acesso direto da mucosa às células alvo, linfonodos e capilares por lesões ou inflamações no epitélio; 2) captação dos vírions e apresentação destes pelas DCs aos macrófagos e LTh na lâmina basal; e 3) infecção direta de macrófagos e LTh presente nos epitélios escamosos (vaginal e ectocérvice), como mostrado na Figura 2. Embora não sejam o principal alvo do vírus, diversos estudos demonstraram que as partículas virais conseguem infectar e replicar no interior das células epiteliais (principalmente as colunares do endocérvice), penetrando até chegarem na lâmina basal. Após sua presença no interior da mucosa, os macrófagos teciduais infectados contribuem tanto para a disseminação local do patógeno, a partir da contaminação das demais células alvos residentes, quanto criando um reservatório temporário de HIV, permitindo a replicação e aumento da carga viral. A partir desse fenômeno, a eventual contaminação de monócitos circulantes e de LTh possibilita sua difusão para outros sistemas do organismo (CARIAS et al., 2013; SHEN, RICHTER, SMITH, 2014).

Figura 2. Vias de infecção do vírus através das células epiteliais no TRF. 1) entrada do HIV por lesão; 2) infecção de DCs após captura com posterior infecção de macrófagos e linfócitos; 3) infecção direta de células imunes no epitélio.



Fonte: Próprio Autor (2024) - criado via BioRender.

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana pode impactar direta e indiretamente na função reprodutiva feminina, com o funcionamento das gônadas e regulação do ciclo menstrual mostrando-se alterados. Em decorrência da infecção do vírion às células teciduais do TRF e células imunológicas, a região torna-se mais suscetível a inflamações e danos estruturais pelos efeitos de infecções secundárias oportunistas, principalmente ISTs, as quais têm sua probabilidade de afetar os ovários, útero e tubas uterinas aumentada devido a fragilização proporcionada pelo HIV. Variações no ciclo menstrual como aumento na taxa de oligomenorreia (redução do fluxo menstrual) e amenorreia (ausência de menstruação) também foram observados, mais fortemente em mulheres com carga viral alta e baixos níveis de LTh. Além desses fatores, constata-se que as portadoras do HIV apresentam menores taxas de gravidez e natalidade e maiores taxas de abortamento do que mulheres saudáveis, sendo essas taxas agravadas pelo estado imunológico e um estilo de vida descompensado (LO; SCHAMBELAN, 2001).

Acerca do efeito do vírus nas gônadas sexuais masculinas, ainda que o mecanismo não esteja totalmente esclarecido e mais estudos sejam necessários, o HIV é capaz de invadir e replicar-se nas células germinativas testiculares e nas espermatogônias ao atravessarem a barreira hemato-testicular (BHT), o que dificulta a ação dos antirretrovirais, podendo ser encontrado em altas concentrações no sêmen em forma de partículas virais livres, associados a superfície dos espermatozoides e dentro de leucócitos juntamente liberados. Diversas alterações teciduais e hormonais para além dos parâmetros seminais são mais relatadas em homens com maior carga viral e gravidade da doença (AIDS). É possível destacar orquite (inflamação testicular) crônica com hipogonadismo progressivo, síndrome das células de Sertoli (ausência de células germinativas nos túbulos seminíferos), dano às células germinativas, redução ou parada da maturação, fibrose peritubular e outras patologias ao tecido. Além disso, a queda sérica da testosterona, aumento do LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo estimulante) e elevação das citocinas pró-inflamatórias contribuem ativamente para o dano testicular, sendo esses sintomas mais frequentes em pacientes com AIDS (LIU et al., 2018).

Em decorrência dessa cascata patológica, dentre todos os parâmetros seminais analisados, espermatozoides anômalos e com motilidade reduzida consistem nas principais alterações encontradas, tornando-se mais frequentes com o avanço da doença e podendo apresentar também leucocitospermia (alta concentração de leucócitos no sêmen). Embora essas alterações ocorram pela infecção do vírus no testículo e estruturas adjacentes, o uso da TARV demonstra causar tais efeitos colaterais nos gametas juntamente com redução do ejaculado, decorrente da toxicidade mitocondrial de alguns dos medicamentos. Independente disso, o sêmen de um soropositivo ainda poderá ser utilizado para a fecundação através de tecnologias assistidas, desde que algumas condições e procedimentos sejam cumpridas, a fim de evitar a transmissão viral para a parceira, considerando-se que, mesmo com carga viral indetectável, há uma chance extremamente reduzida de haver HIV residual no sêmen (GAROLLA et al., 2013).

Segundo REIS, NEVES e GIR (2013), muitas mulheres com HIV que desejam ter filhos temem que o vírus possa ser transmitido para suas crianças e termine por causar o aparecimento de condições mais frágeis de saúde no bebê, destacando-se a importância do tratamento antirretroviral para evitar o máximo possível essa situação.

Contudo, por mais que as medicações que atuam interferindo no vírus sejam eficientes, assim como todo fármaco, apresentam efeitos adversos que podem impactar de alguma maneira no desenvolvimento fetal. Dentre as manifestações relatadas em diversos estudos destacam-se principalmente alterações hepáticas, anemia, baixo peso ao nascer e prematuridade, sendo essas condições que ocorriam com certa frequência, porém não tendo tanta gravidade. Apesar de serem menos frequentes, também foram observadas malformações congênitas que afetam principalmente a capacidade cognitiva. Seguindo o regime medicamentoso corretamente, as chances de transmissão vertical são drasticamente reduzidas, com os benefícios do tratamento superando os possíveis malefícios (DELICIO et al., 2018).

3.2. A Reprodução Assistida

A reprodução humana assistida (RA), ou mesmo técnicas de reprodução assistida (TRA), pode ser definida como o conjunto de procedimentos na qual ocorre a manipulação de embriões ou gametas (em conjunto ou individualmente) visando auxiliar os casais a superarem problemas que impedem a concepção, a fim de estabelecer a implantação do embrião e o desenvolvimento de um processo gestacional bem-sucedido (FARQUHAR; MARJORIBANKS, 2018).

A introdução desses procedimentos no mercado foram possibilitadas pelo avanço científico-tecnológico na área médica e por sucessivas tentativas experimentais em cultivar embriões em ambiente laboratorial. Durante a década de 1970, o biólogo e pesquisador britânico, Robert Edwards, em associação com o ginecologista, Patrick Steptoe, conseguiram realizar a fertilização e cultivo embrionário *in vitro* no laboratório, porém sem sucesso *in vivo*. Entretanto, após nove anos de tentativas, em 1978, obtiveram êxito na implantação de embriões em ambiente uterino, resultando na gravidez e nascimento de Louise Brown, a primeira bebê decorrente de fertilização *in vitro* (FIV), sendo um marco para a RA (CORRÊA, LOYOLA, 2015; GEBER et al., 2016).

Considerando o aumento das TRA desde a década de 90, a grande maioria dos países europeus definiram normas que regulamentam essa prática. Os princípios adotados na criação da legislação variam para cada país, diferindo quanto à estrutura social do local, questões éticas, escolhas políticas e crenças religiosas. Os aspectos mais controversos devem-se a critérios para o acesso (idade materna, fertilidade, matrimônio), legitimidade para a realização de alguns testes e para a doação de gametas, acesso pelos serviços nacionais de saúde e barriga de aluguel. Porém, quase todas as nações europeias permitem o acesso às TRA para casais heterossexuais maiores de idade com mulheres em idade reprodutiva (GIANAROLI et al., 2016).

Diferentemente das nações europeias, embora o Brasil apresente discussões sobre a temática desde a década de 80, não possui leis específicas sobre essas novas técnicas e tecnologias da fertilização assistida. Nesse contexto, os procedimentos a respeito dessa área da saúde têm sua regulação com base nas resoluções do Conselho Federal de Medicina (CFM), estando de acordo com as normas presentes na Constituição Federal de 1988 e com o Código Civil. O atual conjunto normativo vigente sobre a Reprodução Assistida consiste na Resolução CFM nº 2.320, publicada em 20/09/2022 (SANTOS, PEREIRA, DELDUQUE, 2019; BRASIL, 2022).

O avanço da medicina quanto ao tratamento de problemas de esterilidade e infertilidade demonstraram uma enorme evolução desde a primeira FIV bem sucedida, em 1978, sendo a última inovação de maior destaque o congelamento de óvulos pela

técnica de vitrificação. Considerando tal fato, muitas técnicas foram criadas e empregadas para auxiliar na concepção, dentre esses procedimentos cabe evidenciar pelos seus resultados: a Inseminação Intrauterina (IIU), a Fertilização in vitro (FIV), a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) e Transferência de Embriões Congelados (TEC) (SOUZA; ALVES, 2016).

3.3. Principais técnicas em Reprodução Assistida

A fim de minimizar a transmissão horizontal e vertical do HIV, principalmente entre casais sorodiscordantes, algumas TRA podem ser empregadas em conjunto ou de forma individual. Em casais no qual apenas o homem é HIV-positivo, o processamento do sêmen com a IIU ou com a FIV/ICSI exibe bons resultados em reduzir a chance de contaminação da parceira. Enquanto em casais na qual apenas a mulher é soropositiva, os métodos de IIU, FIV e ICSI podem ser realizados para evitar a transmissão horizontal, porém, ainda havendo o risco de infecção para o feto, sendo necessário a adoção de tratamento antiviral para reduzir essa possibilidade (ASRM, 2021).

3.3.1. Inseminação Intrauterina (IIU)

A IIU consiste em uma técnica mais simples, não invasiva e de baixo custo, comumente sendo utilizada antes de tecnologias mais complexas de RA e apresentando resultados satisfatórios no tratamento. Podendo ser empregado com ou sem estimulação hormonal ovariana, costuma ser mais indicado para casos de infertilidade masculina envolvendo distúrbios ejacatórios, infertilidade não explicada, fator masculino leve, fator cervical, vaginismo e endometriose leve. No caso de doenças infectocontagiosas, é considerado uma das metodologias de escolha para homens HIV-positivos, tendo a coleta e lavagem de espermatozoides - a qual também pode ser performada para outros patógenos, como o vírus da hepatite C e o HPV - seguido da IIU (SILVA; SABINO; CRUZEIRO, 2018).

O início do procedimento consiste no monitoramento do ciclo menstrual, por meio de ultrassonografias (USG), a fim de observar o desenvolvimento e maturação dos folículos. Ao ser constatado a presença de um folículo maduro (a partir de 16 milímetros - mm), é realizado um estímulo hormonal ovariano pela administração do hormônio hCG (gonadotrofina coriônica humana), o qual atua na indução da ovulação (Figura 3). Após a injeção do hCG, os níveis de LH são monitorados, no soro ou mais comumente na urina, com a IIU devendo ser efetuada de 24 até 36 horas após o pico de LH ser registrado (YAMAKAMI et al., 2017).

Figura 3. Etapas do tratamento com Inseminação Intrauterina (IIU).



Fonte: Adaptada - Reproducción Asistida ORG (2023).

O sêmen do parceiro, em abstinência sexual de 2 a 5 dias, é obtido no dia a ser realizada a inseminação, sendo o material previamente processado em laboratório (método de lavagem *swim-up*). Os espermatozoides são injetados lentamente por meio de um cateter no útero, onde espera-se que a partir daí a fecundação e implementação ocorram normalmente. Após isso, é feita suplementação de fase lútea com progesterona (via oral ou vaginal) até positividade em teste de gravidez, com posterior confirmação de gestação clínica em exames de imagem (SOUSA et al., 2017).

3.3.2. Fertilização *in vitro* (FIV)

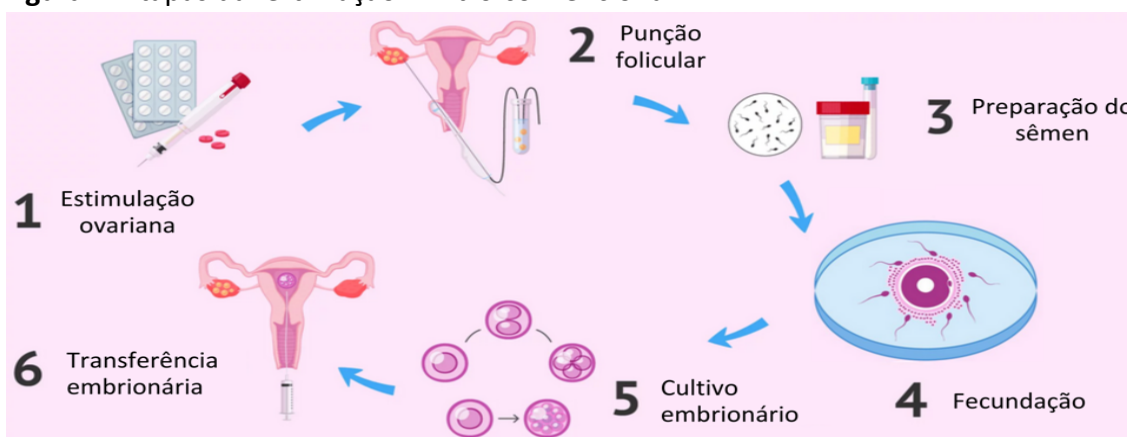
A FIV é classificada como uma técnica de alta complexidade, na qual envolve o cultivo de embriões, em laboratório, a partir da manipulação de ambos os gametas (espermatozoides e oócitos) colhidos do casal, selecionando os embriões de melhor qualidade e com potencial para se desenvolverem corretamente na gestação. A metodologia possui uma taxa de sucesso de nascimentos entre 40% a 50% em mulheres de até 34 anos, decaindo com o aumento da idade, a partir dos 35 anos de idade. Vale salientar que, conforme cada ciclo de transferência, as chances de uma gravidez se acumulam, podendo alcançar de 80 a 85% de chances anuais. Indicada em situações de comprometimento tubário, infertilidades não explicadas, fator masculino de grau variado (alterações seminais, disfunções sexuais, hormonais ou ejaculatórias e lesões testiculares, como a varicocele), endometriose moderada a grave, condições com não responsividade a tratamentos anteriores e outras condições, como algumas doenças herdáveis (SILVA; SABINO; CRUZEIRO, 2018).

Segundo HANSON e DORAIS (2017), a FIV, tal como a IIU, constituem como a maneira mais efetiva de alcançar uma gravidez segura enquanto minimiza-se o risco de transmissão do HIV a praticamente nenhum, por evitar contato sexual desprotegido e devido ao emprego da lavagem seminal, sendo tratamentos reprodutivos de primeira escolha nos casos de soropositividade, apresentando ótimos resultados.

Desejando-se obter uma maior quantidade de óvulos, a FIV é empregada com a estimulação ovariana pela injeção de análogos do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas), monitorando seu crescimento via exames imagiológicos. Ao atingirem um determinado tamanho, é administrado o hCG que induz a maturação final do folículo (encontrando-se na fase de meiose II), possibilitando a captação do complexo cumulus, corona radiata e oócito (CCO) via punção guiada por ultrassom, sendo feita 36 horas após estímulo do hCG (GEBER et al., 2016; MONTEIRO, 2023).

Após 3h da aspiração, os CCO extraídos são colocados juntamente com os espermatozoides do parceiro em uma placa com meio de cultura, onde os gametas masculinos serão naturalmente atraídos para o oócito e irão fecundá-los. Os óvulos fecundados são incubados a 37°C, 6% de CO₂ e 5% de O₂. Passados 16-18h, com uma micropipeta, o oócito é desnudado mecanicamente por aspirações sucessivas, removendo as células que o envolviam. As células fertilizadas são analisadas detalhadamente, desde os pró-núcleos até os blastocistos, conforme sofrem mitose até formarem um embrião, estes serão classificados conforme sua qualidade para determinar os melhores a serem transferidos para o útero, como são mostradas as etapas da FIV na Figura 4. Após a transferência com um cateter, espera-se a implantação e monitora-se a confirmação da gravidez por ultrassom e alterações nos níveis séricos de β hCG (MARTINS, 2019).

Figura 4. Etapas da fertilização *in vitro* convencional.

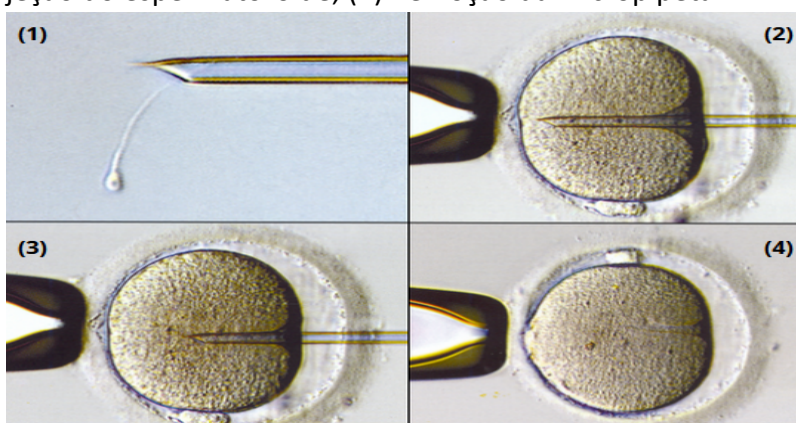


Fonte: Adaptada - Reproducción Asistida ORG (2021).

3.3.3. Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI)

A ICSI caracteriza-se como um procedimento de FIV alternativo na qual os espermatozoides de melhor morfologia e motilidade são injetados diretamente no citoplasma dos oócitos II aspirados (Figura 5). A técnica foi desenvolvida visando o tratamento de casos de infertilidade masculina severa (oligospermia - baixa quantidade de espermatozoides no sêmen -, astenospermia - redução da motilidade dos espermatozoides - e teratospermia - alterações no formato dos espermatozoides), porém, também é indicada para casos onde os ovócitos estão afetados (baixa quantia, dismorfismo ou imaturidade), casais com HIV, quando a zona pelúcida (ZP) é muito espessa, quando há realização de diagnóstico genético pré-implantacional (DGPI), entre outras. Demonstra ser semelhante a FIV clássica quanto a sua efetividade na taxa de fecundação e implantação (O'NEILL et al., 2018; MONTEIRO, 2023).

Figura 5. Injeção de espermatozoide no citoplasma oocitário. (1) Seleção do espermatozoide; (2) Penetração da ZP pela pipeta de vidro com o espermatozoide aspirado; (3) Injeção do espermatozoide; (4) Remoção da micropipeta.



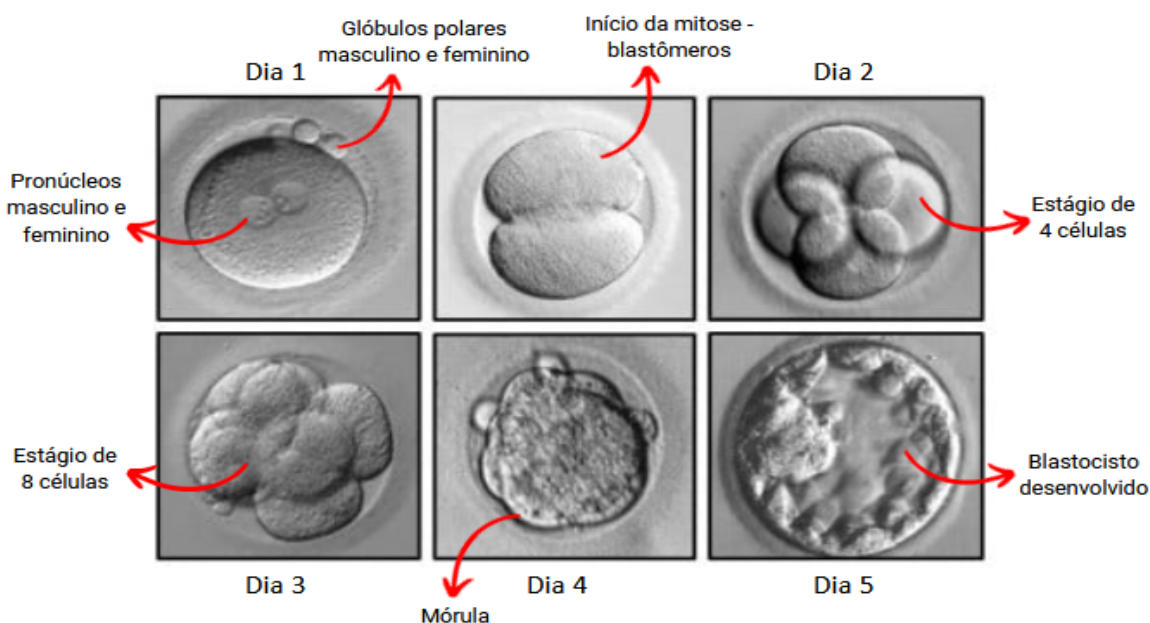
Fonte: Adaptada - UNC Fertility (2024).

Para a realização da técnica, os gametas masculinos podem ser obtidos através do ejaculado do paciente ou por biópsia testicular. A coleta dos espermatozoides pela biópsia é realizada principalmente em casos de azoospermia (ausência de

espermatozoides no ejaculado), podendo ser: 1) obstrutiva (dos canais excretores) - devido a ausência congênita bilateral dos canais deferentes, infecções ou vasectomia ou falha em sua reversão - e 2) não obstrutiva - devido disfunções nas células germinativas testiculares e hipoespermatogênese. Em decorrência dessas situações, os espermatozoides podem ser microaspirados diretamente do epidídimo (MESA) ou através da pele (PESA), em casos de azoospermia obstrutiva, ou aspirados diretamente do testículo (TESA) ou extraídos do testículo (TESE), em casos de azoospermia não obstrutiva (PALERMO et al., 2017).

O procedimento da ICSI compartilha com a FIV quase as mesmas etapas e processos, divergindo na maneira da fecundação. Com um microscópio óptico invertido, após a aspiração do CCO, as células que rodeiam o ovócito II são removidas por desnudação enzimática (hialuronidase) e, depois, por desnudação mecânica (auxílio de micropipetas para aspirar os restos celulares) até remanescer somente o oócito. Com a ajuda de micromanipuladores, os espermatozoides de melhor qualidade são aspirados em uma pipeta de vidro de microinjeção e são injetados, atravessando a ZP, no interior dos oócitos mais maduros, os quais são imobilizados por micropipetas de sustentação para facilitar a perfuração pela microinjeção. Durante toda essa prática, diversos aspectos celulares são avaliados e, feita a fertilização, os embriões são transferidos para um novo meio de cultura e incubados a 37°C, 6% de CO₂ e 5% de O₂. Nas 16-18h seguintes, os embriões são monitorados, indicado na Figura 6, até a visualização de dois pró-núcleos e dois glóbulos polares, confirmando a fecundação. Até o 5-6º dia espera-se um blastocisto desenvolvido, sendo este avaliado para então ser transferido para o útero (MARTINS, 2019; MONTEIRO, 2023).

Figura 6. Monitoramento do desenvolvimento embrionário em placa de cultivo. A fecundação é confirmada, no Dia 1, ao constatar-se a presença de dois corpos polares e dois pronúcleos. Após isso, observa-se o desenvolvimento celular até a formação de um blastocisto desenvolvido, no Dia 5. Caso seja aprovado após avaliação dos critérios de qualidade, será selecionado para a transferência uterina.



Fonte: Adaptada - Fertility Turkey (2024).

3.4. Protocolo para pacientes soropositivos

De modo geral, o tratamento para o HIV baseia-se em diminuir e manter a carga viral baixa para preservar o bom funcionamento do sistema imune, com os níveis de LTh circulantes > 350 células/ μ l. Diversas classes de medicamentos encontram-se disponíveis para serem aplicados na TARV, normalmente a terapia é composta por dois fármacos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs) e um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTIs), um inibidor da protease (PIs) ou um inibidor da integrase (IIs), variando-se a quantidade e o tipo de fármacos conforme a necessidade de cada paciente. Para os casais que desejam engravidar, alguns medicamentos são mais indicados, como os NRTIs zidovudina + lamivudina e um PIs, visando não afetar a produção dos gametas, e o cumprimento do protocolo é essencial para garantir a segurança dos pais e da criança e possibilitar maiores chances de sucesso na realização das TRA (COQUILLAT, 2023).

Em casais sorodiscordantes, quando apenas o homem é HIV-positivo, o protocolo comumente empregado consiste na adesão à terapia antirretroviral, lavagem espermática e escolha da TRA a ser empregada, como demonstrado na Figura 7. Inicialmente, o paciente é orientado a iniciar e seguir rigorosamente a TARV, visando reduzir sua carga viral e o risco de transmissão horizontal para a mulher. Com a redução suficientemente baixa da concentração viral, o sêmen obtido é submetido a um processo de lavagem, a fim de selecionar a amostra com os espermatozoides de melhor qualidade. A amostra tratada é então testada para a presença de RNA e/ou DNA viral por meio de PCR/RT-PCR (RNA < 400 cópias/ml e DNA < 1-10 cópias/ml) ou outros testes comerciais mais acessíveis. Caso não haja HIV detectável no lavado, os espermatozoides podem então ser utilizados para a devida técnica de reprodução a ser performada, sendo a técnica escolhida (IIU, FIV ou ICSI) a depender do tipo de infertilidade do casal e da própria clínica (VANKERKEM, 2017; ALIAKBARI, 2021).

Figura 7. Protocolo de RA para pacientes soropositivos.

HIV	 Homem soropositivo		 Mulher soropositiva		 Homem e Mulher soropositivos	
Antes de RMA	Consulta com um especialista em doenças infecciosas					
	Carga viral não detectável	HIV detectado no sangue	Carga viral não detectável	HIV detectado no sangue	Carga viral não detectável (mulher)	HIV detectado no sangue
		Risco de TH	Risco de TV	Risco de TV+ TH	Risco de TV	Risco de TV + TH
Durante RMA	IIU, FIV ou ICSI dependendo da investigação de infertilidade					
	Processamento seminal específico* e teste de HIV PCR do sêmen recomendado		Processamento oocitário padrão		Processamento seminal específico* e teste de HIV PCR do sêmen recomendado	
Depois de RMA	Cesariana recomendada se carga viral detectável					
	Amamentação opcional		Amamentação não recomendada			
			Profilaxia neonatal combinada			

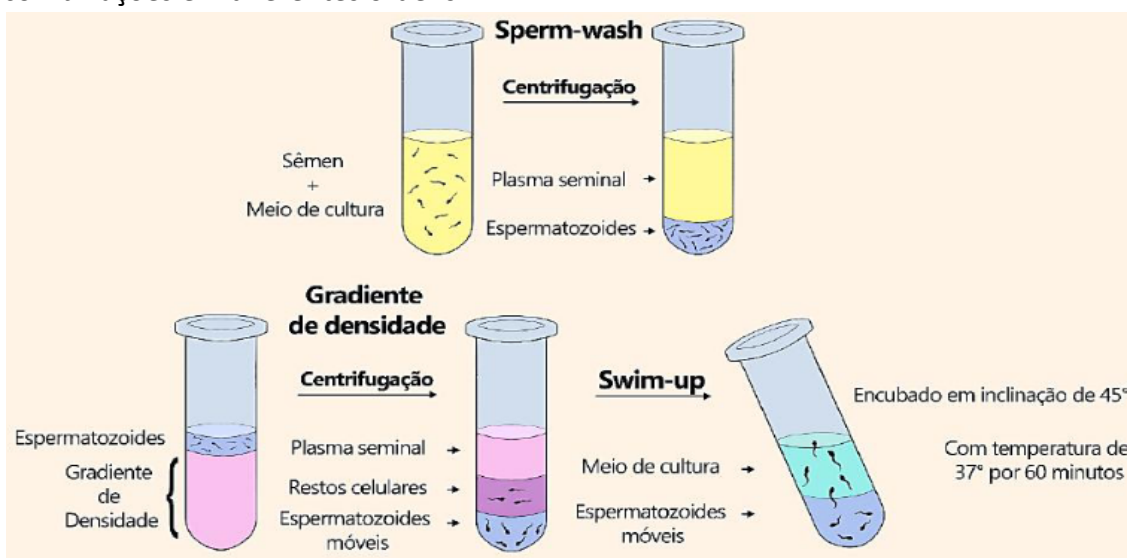
*Centrifugação em gradiente de densidade seguida por 2 etapas de lavagem de sêmen, seguida de swim-up

Resumo do manejo da reprodução medicamente assistida em pacientes com teste positivo para o vírus da imunodeficiência humana. TH, transmissão horizontal; TV, transmissão vertical; RMA, reprodução medicamente assistida.

Fonte: Adaptada - ESHRE et al., 2021.

Diversos procedimentos de preparo seminal são utilizados (Figura 8), sendo o mais comum o Gradiente de Densidade seguido de *Swim-up*, embora uma tripla lavagem possa ser realizada para gerar mais amostra livre de vírus. O processo de tripla lavagem do sêmen pode ser inicialmente feito com o ejaculado, junto de um meio de cultura, centrifugados para separar o plasma seminal dos espermatozoides (*Sperm-Wash*). Em seguida, os gametas são transferidos para um tubo com um gradiente de concentração e centrifugado novamente, separando os gametas móveis, depositando-se no fundo do tubo, do plasma seminal, de espermatozoides mortos e restos celulares (Gradiente de Densidade). A amostra espermática remanescente é colocada em um tubo e, a este, adiciona-se um meio de cultura nutritivo, com o tubo sendo centrifugado e incubado a 37°C em inclinação de 45° até 1h. Os gametas mais funcionais irão migrar e formar um concentrado no sobrenadante (*Swim-up*) que será testado e poderá ser utilizado (SOUZA et al., 2022).

Figura 8. Técnicas de lavagem seminal comumente empregadas. Dependendo de cada situação e clínica de reprodução, apenas uma única técnica pode ser empregada ou combinações em diferentes ordens.



Fonte: SOUZA et al., 2022.

Segundo HANSON e DORAIS (2017), nas situações em que apenas a mulher tem HIV, o protocolo se assemelha ao mesmo empregado quando só o homem é infectado, embora as técnicas de lavagem seminal possam ser dispensadas. Ao casal é explicado e orientado as etapas a serem seguidas durante toda a terapia de reprodução. O início da TARV é recomendado mantendo-se até que a carga viral esteja suprimida ou com pelo menos 6 meses de uso. Após essa etapa, o procedimento é definido (IIU, FIV ou ICSI) com base no tipo de infertilidade e os fatores relevantes para obter maior chance de gravidez. Entretanto, é válido destacar que, mesmo com o sucesso da gestação, por mais que seja mínimo, o HIV ainda pode representar risco para o feto, tanto por facilitar a ocorrência de infecções oportunistas quanto por efeito colateral dos fármacos, que podem afetar o desenvolvimento em variado grau (ASRM, 2021).

A redução das chances de transmissão fetal pela TARV são essenciais para o sucesso da técnica. Diversos estudos mostraram que, a terapia antirretroviral seguida

corretamente, não se observaram nascimentos de bebês infectados, porém, quando não utilizada, constatou-se que 15-40% dos fetos tornam-se HIV positivos. Apesar dos medicamentos antirretrovirais poderem manter a presença do HIV baixa ou indetectável durante seu uso, a execução de procedimentos invasivos (como amniocentese e amostragem do vilo coriônico) durante período gestacional, parto não cesariano e amamentação devem ser evitados por representarem um potencial aumento no risco de transmissão do vírus ao feto (HANSON; DORAIS, 2017).

A fim de descartar a infecção em recém nascidos de mães HIV positivas, são realizados três testes de PCR, sendo a 1ª até às 48h pós parto, a 2ª com 6 semanas de vida e a 3ª entre 4 a 6 meses de vida. Caso PCR seja positivo, ao recém nascido é seguido o protocolo de TARV, adequando-se a dose e a escolha do fármaco, havendo sucesso na supressão viral entre 12 a 24 semanas de tratamento (COQUILLAT, 2023).

Nos casos de ambos os parceiros serem HIV positivos, os procedimentos a serem empregados consistem nos mesmos utilizados quando apenas um é infectado, visando reduzir a viremia e o risco de contaminação para o feto (ESHRE et al., 2021). Embora não haja uma preocupação tão grande em contaminar o parceiro quanto em sorodiscordantes, segundo ASRM (2021), observou-se que casais soroconcordantes apresentam maior concentração viral, com as mulheres tendo uma elevação de vírus no TRF, além de uma maior aparente baixa de fertilidade e risco de ambos poderem ter superinfecção de HIV.

3.5. Eficácia das técnicas nos pacientes

Segundo SILVA, SABINO e CRUZEIRO (2018), a empregabilidade e eficácia da IIU, FIV e ICSI variam de acordo com diversos fatores do casal a ser tratado (tipo e duração da infertilidade, idade feminina, parâmetros seminais, reserva ovariana, estilo de vida) e do melhor protocolo a ser seguido (frequência de inseminação, protocolo da estimulação, métodos de obtenção e preparo seminal, tratamentos anteriores para infertilidade), resultando em uma taxa média de sucesso gestacional para IIU em 8 a 22% e 50 a 60% para a FIV e ICSI, estimada para mulheres até 35 anos.

Nas situações em que apenas o homem é soropositivo, a análise de vários estudos constatou que, apesar de possuírem alterações nos padrões seminais (oligospermia, astenospermia ou teratospermia) e redução na taxa de fertilização, seja por efeito direto ou indireto do HIV e/ou da TARV, a taxa de gestação obtida por meio da IIU e da ICSI é semelhante à dos pacientes soronegativos. Ademais, apesar dos efeitos farmacológicos adversos, a TARV juntamente com a lavagem seminal mostraram-se eficientes na prevenção da transmissão, não havendo relato de contaminação da parceira e do feto, sendo essenciais para a RA (VANKERKEM et al., 2017; PRATAMA et al., 2024).

Constatando-se como fator de mais influência na RA, a positividade do vírus na mulher mostrou-se como maior agravante para o sucesso das técnicas, sendo menores ainda quando ambos do casal são positivos. Dentre os achados observados em diversos estudos, pode-se citar menores taxas de gravidez e nascidos vivos, decaimento nas chances cumulativas de gravidez e redução na fertilização dos gametas e obtenção de embriões de boa qualidade, além de maiores tempo e doses de gonadotrofina necessários, juntamente com um afinamento do endométrio e alterações na sua receptividade ao embrião - atribuído a um processo inflamatório contínuo associado ao HIV (VIANNA et al., 2021).

Além dessas alterações citadas, percebeu-se também uma tendência à perda da função ovariana mais precoce, reduzindo de 25-40% do potencial fértil na ausência da TARV, e biomarcadores de reserva ovariana mais reduzidos, consequentemente, resultando em uma menor resposta na etapa da estimulação ovariana e menos oócitos captados, sendo mais drástico conforme carga viral mais alta. Contudo, apesar da positividade do HIV, o estudo relatou que as pacientes em tratamento antiviral obtiveram melhores chances de engravidar do que as que não faziam uso da TARV, indicando uma diferença significativa na reserva ovariana, sugerindo que uma maior contagem de LTh pode influenciar positivamente no sucesso da terapia de reprodução assistida, reduzindo esse impacto do vírus (CASSIM; MOHAMED, 2018).

Em função desses achados, destaca-se a importância do tratamento antirretroviral em não somente evitar a transmissão do HIV aos parceiros e ao feto, como também suprimir a presença do vírus no organismo a fim de garantir melhor qualidade de vida aos portadores, evitando ação de infecções oportunistas, e melhores chances de sucesso na terapia de reprodução humana assistida (SAFIER, SAUER, 2017; COQUILLAT, 2023).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é capaz de prejudicar, direto ou indiretamente, no pleno funcionamento dos sistemas reprodutivos masculino e feminino, consequentemente afetando sua fertilidade. Nessa perspectiva, a Reprodução Humana Assistida (RA), empregada para auxiliar casais no tratamento de infertilidades que desejam engravidar, também pode ser utilizada nas pessoas que vivem com HIV a fim de evitar a transmissão viral e obter uma gestação segura e quando esta encontra-se dificultada pelos efeitos decorrentes da infecção.

As técnicas a serem aplicadas - IIU, FIV ou ICSI - variam conforme cada paciente e sua condição fisiológica, apresentando diferentes taxas de sucesso a depender do problema. Evidenciou-se por meio da literatura que o HIV pode interferir reduzindo o sucesso desses procedimentos, comparado a soronegativos, em decorrência das alterações provocadas no organismo, principalmente quando em alta carga viral. Dentre os agravantes, percebeu-se que a soropositividade da mulher impacta mais fortemente no sucesso gestacional e das técnicas do que o homem positivo, sendo agravado ainda mais em ambos do casal positivos para o vírus e/ou para os indivíduos sem o uso do tratamento antirretroviral (TARV).

Embora os mecanismos associados a esses efeitos ainda não estejam completamente elucidados e mais estudos sejam necessários para compreendê-los e aumentarem as chances de sucesso das técnicas, as desordens metabólicas provocadas certamente interferem em etapas do processo, sendo o fator feminino mais determinante nessa situação devido às alterações entre o endométrio e sua receptividade aos embriões.

Apesar disso, destaca-se a importância do TARV como parte essencial dos protocolos, possibilitando a supressão/redução do vírus e proporcionando mais segurança para realização das técnicas e para os pais e o feto, além de garantir melhor qualidade de vida em comparação à ausência de seu uso. Ainda que possam ser capazes de causar efeitos adversos que podem contribuir para alguma alteração em certos parâmetros do sistema reprodutor, os benefícios em seu uso sobrepõem-se

sobre seus possíveis malefícios, ressaltando o aumento da carga viral e da transmissão caso não seja empregado corretamente.

Ademais, vale a pena frisar que as pessoas soropositivas com tratamento cuja carga viral é indetectável são capazes de apresentar condições de sucesso gestacional próximas das pessoas HIV-negativas para a realização da RA, considerando-se variações propriamente fisiológicas das pessoas que não se relacionam com a patologia viral.

Conclui-se, com esse trabalho, os importantes impactos do HIV no trato reprodutivo e como a soropositividade pode interferir na reprodução assistida, ressaltando-se a importância do tratamento antirretroviral e de um bom acompanhamento profissional aos pacientes, a fim de atender o desejo dos pacientes de gerar uma criança diante das dificuldades impostas a um ou ambos pelo vírus e/ou uma infertilidade já presente.

Além disso, destaca-se a importância dos biomédicos que, especializados na área de reprodução humana assistida, são essenciais para garantir a qualidade no que tange a análise e processamento dos gametas e embriões, atentando-se para os cuidados necessários na manipulação de amostras tão sensíveis e nas situações em que estas podem se apresentar alteradas e/ou contaminadas quando originadas de pacientes que possuem alguma infecção transmissível.

REFERÊNCIAS

ALIAKBARI, F. et al. Effect of semen washing methods on diminishing the transmission of viral infections in artificial reproductive technology. **Journal of Preventive Epidemiology**, vol. 6. n. 2. 29 Ago. 2021. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/3de0/3b5ab754a181d2f3c4b51268677eb33108d5.pdf>. Acesso em: 25 mai. 2024.

ASRM: Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Human immunodeficiency virus and infertility treatment: an Ethics Committee opinion. **Fertility and Sterility**, vol. 115. n. 4. Abr. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028221000455>. Acesso em: 20 abr. 2024.

BERNARDES, J. W.; MARIN, A. H. Você quer ter filhos? : processo de decisão entre mulheres e homens heterossexuais brasileiros. **Revista da SPAGESP**, vol. 24, n. 2. 2023. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/272192>. Acesso em: 12 mar. 2024.

BORGHT, M. V.; WYNS, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. **Clinical Biochemistry**, vol. 62. Dez. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912018302200?via%3Dihub>. Acesso em: 16 mar. 2024.

BRASIL, **RESOLUÇÃO CFM, n. 2.320**, Brasília, 20 Set. 2022. Disponível em: https://sbra.com.br/wp-content/uploads/2022/08/RESOLUC%CC%A7A%CC%83O-CFM-no-2.320_2022-1.pdf. Acesso em: 6 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico - HIV e Aids 2023**, Brasília, Dez. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf/view>. Acesso em: 17 mar. 2024.

CARIAS, A. M., et al. Defining the Interaction of HIV-1 with the Mucosal Barriers of the Female Reproductive Tract. **Journal of Virology**, vol. 87, n. 21. 1 Nov. 2013. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/jvi.01377-13>. Acesso em: 10 mai. 2024.

CASSIM, M. I.; MOHAMED, T. Effects of Human Immunodeficiency Virus Infection and Antiretroviral Therapy on Ovarian Reserve and In Vitro Fertilisation Success. **Gynecology & Reproductive Health**, vol. 2. n. 6. Dez. 2018. Disponível em: https://bioartfertility.co.za/wp-content/uploads/2023/02/5-Effects_of_Human_Immunodeficiency_Virus_Infection_-Sep-2018.pdf. Acesso em: 25 mai. 2024.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo 1 - Tratamento**, Brasília, Set. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/PCDTManejodaInfecopeloHIVemAdultosMdulo1Tratamento.pdf>. Acesso em: 5 jun. 2024.

COQUILLAT, M. C. **VIH y embarazo: gestión y prevención de la transmisión vertical**. Dissertação de Mestrado em Biologia e Tecnologia Aplicada a Reprodução Humana Assistida, Faculdade de Ciências Biomédicas e da Saúde da Universidad Europea, Espanha, 2023. Disponível em: <https://titula.universidadeuropea.com/handle/20.500.12880/6430>. Acesso em: 18 mai. 2024.

CORRÊA, M. C. D. V.; LOYOLA, M. A. Tecnologias de reprodução assistida no Brasil: opções para ampliar o acesso. **PHYSIS - Revista de Saúde Coletiva**, vol. 25. n. 3. Jul.-Set. 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/kBK3nzhbSQHF9Zp6H9RVnRD/#>. Acesso em: 30 mar. 2024.

DELICIO, A. M., et al. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. **Reproductive Health**, vol. 15, n. 76. 10 Mai. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946413/>. Acesso em: 12 mai. 2024.

ESHRE Guideline Group on Viral infection/disease, et al. ESHRE guideline: medically assisted reproduction in patients with a viral infection/disease. **Human Reproduction Open**, vol. 2021. n. 4. 25 Out. 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/hropen/article/2021/4/hoab037/6409864?searchresult=1>. Acesso em: 26 mai. 2024.

FARQUHAR, C.; MARJORIBANKS, J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, vol. 8. 17 Ago. 2018.

Disponível em:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010537.pub5/full>.
 Acesso em: 29 mar. 2024.

Fertility Turkey. **IVF/ICSI**. 2024. Disponível em: <https://www.fertilityturkey.com/ivf-icsi/>.
 Acesso em: 18 mai. 2024.

FORTUNA, I. P., et al. Adiamento da gravidez: relação com fatores socioeconômicos e culturais. **Brazilian Journal of Development**, vol. 8, n. 3. 30 Mar. 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/45821>. Acesso em: 15 mar. 2024.

GAROLLA, A., et al. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. **Journal of Reproductive Immunology**, vol. 100, n. 1. Nov. 2013. Disponível em:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165037813000508?casa_token=PGo_F6o5B18AAAAA:cMAAtW23tluEtZMH9K1LVYvkkICTU_qISLlqzBW4flzL7w7kE-i8tmdVfBYrLIHxzSYBH0SfJ9g. Acesso em: 11 mai. 2024.

GEBER, S., et al. **Guia de Bolso de Técnicas de Reprodução Assistida**. 1. Ed. São Paulo: Atheneu, 2016. Disponível em:
<https://plataforma.bvirtual.com.br/Leitor/Publicacao/179606/pdf/0?code=je8QPNP7OKnFp3hk7QHiKwLVF1K+Qx8X4Y6L23GZFZHbXPIQdVt8HQ8hxKCDHREHh8cltwzOi6JdWGORxFwvgA==>. Acesso em: 13 mai. 2024.

GIANAROLI, L., et al. Current regulatory arrangements for assisted conception treatment in European countries. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, vol. 207. 14 Out. 2016. Disponível em:
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211516309502?casa_token=GiGwoyqT9yUAAAAA:QkriZhj16wL3ZJTq62qE6v0SfsaJZoJeh5PAs49INOuJIR8BpcsyNeAZPaTABG1OQO0IKP1V8w. Acesso em: 5 abr. 2024.

GRANGEIRO, Y. de A., et al. Reprodução Humana Assistida no Brasil: uma análise epidemiológica. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, vol. 8, n. 1. 30 Mar. 2020. Disponível em:
<https://interfaces.unileao.edu.br/index.php/revista-interfaces/article/view/717>.
 Acesso em: 16 mar. 2024.

HANSON, B. M.; DORAIS, J. A. Reproductive considerations in the setting of chronic viral illness. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, vol. 217, n. 1. Jul. 2017. Disponível em:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937817302521?casa_token=LI5Y7nCM4AAAAA:QzE7MLxxD1ILdHLrRtiFwCKxRq839X089b2uBp_ul2FXfomfeLJVAPmMKhZZR_KZmT6PY4-yZw. Acesso em: 25 mai. 2024.

LIU, W., et al. Viral threat to male fertility. **First International Journal of Andrology**, vol. 50, n. 11. 20 Dez. 2018. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi7/full/10.1111/and.13140>. Acesso em: 11 mai. 2024.

LO, J. C.; SCHAMBELAN, M. Reproductive Function in Human Immunodeficiency Virus Infection. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, vol. 86, n. 6. 1 Jun. 2001. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/6/2338/2848317?login=false>. Acesso em: 10 mai. 2024.

MADIGAN, M. T., et al. **Microbiologia de Brock**. 14. Ed. Porto Alegre : Artmed, 2016. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582712986/>. Acesso em: 12 mai. 2024.

MARTINS, A. P. G. **Transferência de embriões: transferir ou criopreservar?**. Dissertação de Mestrado de Biologia Celular e Molecular, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Portugal, 2019. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/125319/2/374691.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2024.

MELO, B. de O., et al. Epidemiologia e aspectos imunopatológicos do vírus da imunodeficiência humana (HIV): revisão de literatura. **Revista Ceuma Perspectivas**, vol. 31, n. 1. Jan.-Jul. 2018. Disponível em: <http://www.ceuma.br/portalderevistas/index.php/RCCP/article/view/184/0>. Acesso em: 4 mai. 2024.

MONTEIRO, L. C. R. **Técnicas de Reprodução Assistida: Taxa de sucesso da ICSI**. Dissertação de Mestrado de Biologia Celular e Molecular, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Portugal, 2023. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/156030/2/653068.pdf>. Acesso em: 17 mai. 2024.

O'NEILL, C. L., et al. Development of ICSI. **Society for Reproduction and Fertility**, vol. 156, n. 1. Jul. 2018. Disponível em: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/156/1/REP-18-0011.xml>. Acesso em: 17 mai. 2024.

PALERMO, G. D., et al. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. **Society for Reproduction and Fertility**, vol. 154, n. 6. Dez. 2017. Disponível em: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/154/6/REP-17-0374.xml>. Acesso em: 17 mai. 2024.

PRATAMA, G., et al. Intrauterine insemination and in vitro fertilization in serodiscordant couples with HIV-negative female partners. **Bali Medical Journal**, vol. 13, n. 3. 20 Abr. 2024. Disponível em: <https://6www.balimedicaljournal.org/index.php/bmj/article/view/4926>. Acesso em: 25 mai. 2024.

REIS, R. K.; NEVES, L. A. DE S.; GIR, E. O desejo de ter filhos e o planejamento familiar entre casais sorodiscordantes ao HIV. **Ciência, Cuidado e Saúde**, vol. 12, n. 2. 29 Ago. 2013. Disponível em: <https://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/16393>. Acesso em: 18 mar. 2024.

Reproducción Asistida ORG. **La inseminación artificial (IA): ¿Qué es y cuál es su precio?**. 2023. Disponível em: <https://www.reproduccionasistida.org/inseminacion-artificial-ia/>. Acesso em: 20 abr. 2024

Reproducción Asistida ORG. **La reproducción asistida: tipos, precio y Seguridad Social**. 2021. Disponível em: <https://www.reproduccionasistida.org/reproduccion-asistida/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

SAFIER, L. Z.; SAUER, M. V. Fertility care interventions should be provided as the first line options for HIV+ serodiscordant couples who desire children in settings with affordable access to care, regardless of their fertility status. **Journal of the International AIDS Society**, vol. 20. n. 1. 8 Mar. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.7448/IAS.20.2.21294>. Acesso em: 25 mai. 2024.

SANTOS, A. O.; PEREIRA, A. G. D.; DELDUQUE, M. C. Reprodução Humana Assistida: Regulamentação no Brasil e em Portugal. **Revista Jurídica da Escola Superior do Ministério Público de São Paulo**, vol. 16. n. 2. 23 Out. 2019. Disponível em: https://es.mpsp.mp.br/revista_esmp/index.php/RJESMPSP/article/view/397. Acesso em: 6 abr. 2024.

SANTOS, N. S. de O., et al. **Virologia Humana**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738354/>. Acesso em: 11 mai. 2024.

SHEN, R.; RICHTER, H. E.; SMITH, P. D. Interactions between HIV-1 and Mucosal Cells in the Female Reproductive Tract. **American Journal of Reproductive Immunology**, vol. 71, 1. Abr. 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aji.12244>. Acesso em: 10 mai. 2024.

SILVA, C. H. M.; SABINO, S. M.; CRUZEIRO, I. K. D. C. **Manual SOGIMIG – Reprodução assistida**. 1. Ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2018. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786557830123/>. Acesso em: 17 mai. 2024.

SOUSA, V., et al. Que fatores influenciam o sucesso da inseminação intrauterina intraconjugal?. **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, vol. 11. n. 2. Jun. 2017. Disponível em: <https://scielo.pt/pdf/aogp/v11n2/v11n2a06.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2024.

SOUZA, A. O. S. G de., et al. Alcance de gametas seguros através de técnicas de processamento seminal para casais soro discordantes para HIV: revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11. n. 16. 14 Dez. 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/38579>. Acesso em: 25 mai. 2024.

SOUZA, K. K. P. C.; ALVES, O. F. As Principais Técnicas de Reprodução Humana Assistida. **SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**. vol. 2. n. 1. 17 Out. 2016. Disponível em: <http://www.revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/182>. Acesso em: 6 abr. 2024.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 12. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2017. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582713549/>. Acesso em: 11 mai. 2024.

UNC Fertility. **Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI)**. 2024. Disponível em: <https://uncfertility.com/treatment-options/in-vitro-fertilization/intracytoplasmic-sperm-injection/>. Acesso em: 18 mai. 2024.

VANKERKEM, P., et al. In vitro fertilization when men, women, or both partners are positive for HIV: a case–control study. **Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine**, vol. 295. Jun. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-017-4374-0#citeas>. Acesso em: 25 mai. 2024.

VIANNA, A. V., et al. Comparison of in vitro fertilization cycles in couples with human immunodeficiency virus type 1 infection versus noninfected couples through a retrospective matched case-control study. **F&S Reports**, vol. 2. n. 4. Dez. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666334121000416>. Acesso em: 25 mai. 2024.

YAMAKAMI, L. Y. S., et al. **Condutas Práticas em Infertilidade e Reprodução Assistida - Mulher**. 1. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595153509/>. Acesso em: 16 mai. 2024.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me guiado e proporcionado essas oportunidades e experiências de vida acadêmica.

Agradeço eternamente a minha mãe, Stefanie, por sempre ter me incentivado e apoiado nos momentos de incerteza e de difíceis decisões, ao meu pai, Marco, por me apoiar e possibilitar aprender com esse incrível curso e a minha tia, Marlane, meu primo, Victor, e ao meu tio, Gustavo, por me incentivarem durante esta jornada.

Agradeço enormemente ao orientador, Bruno Milagres, que se disponibilizou para me orientar e forneceu um excelente direcionamento para a realização desse trabalho. Agradeço também a todos os incríveis professores durante a graduação, as professoras Fernanda Nomiya, Fabíola Castro, Maria Creuza, Kelly Simi, Anabele Azevedo, Manuela Lousada, Tania Andrade e Vanessa Carvalho e aos professores Cláudio Cerri, Milton Rego e Danilo Avelar, por todos os ensinamentos e lições.

Agradeço também a todos os colegas e todas as amizades incríveis que foram desenvolvidas ao longo desses anos, em especial, Ana, Thaís, Rachel, Yôle, Amanda, Katrine, Beatriz, Joyce e Cecília, sou grato pela influência que me trouxeram e momentos de alegria.

A todos serei infinitamente grato por todas as experiências e memoráveis momentos que para sempre irei recordar e apreciar. Obrigado a todos.