

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM NEUROLOGIA

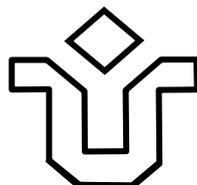
**AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR DAS
CRIANÇAS COM HIV/AIDS DO HUGG**

ALBERTINA VARANDAS CAPELO

Prof. Dr. Carlos Alberto Morais de Sá
ORIENTADOR

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

2007



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM NEUROLOGIA

Dissertação apresentada ao término do Curso de Pós-Graduação *Stricto-Sensu* em Neurologia, Área de Concentração Neurociências, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

2007

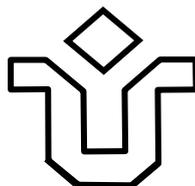
616.8 Capelo, Albertina Varandas,
C238a Avaliação do Desenvolvimento Neuropsicomotor das crianças com HIV/AIDS
do HUGG. Rio de Janeiro, 2007.

IX, 123f.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Morais de Sá.

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Mestrado em Neurologia, 2007.

1. HIV-1+ - Desenvolvimento neuropsicomotor. 2. HIV-1+ - Teste Denver II.
3. Neuro-Atraso. I. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. II. Sá,
Carlos Alberto Morais de.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO
NEUROPSICOMOTOR DAS CRIANÇAS
COM HIV/AIDS DO HUGG**

Por

ALBERTINA VARANDAS CAPELO

Dissertação de Mestrado

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Alberto Morais de Sá
Profa. Dra. Regina Maria Papais Alvarenga
Prof. Dr. Eduardo Jorge Custódio da Silva

Conceito: _____.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil
2007.

À DEUS
Aos meus queridos pais pelos
Ensinamentos e amor
Ao meu amável filho Alexandre pela
sua compreensão e paciência nos seus
7 anos.

AGRADECIMENTOS

- Às crianças, com sua inocência, alegria, graça e curiosidade, foram o elemento principal para a realização desta dissertação, minha eterna gratidão.
- Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Morais de Sá pelo seu incentivo, confiança, dedicação, disposição e entusiasmo nesta jornada inesquecível e vitoriosa, meu eterno agradecimento.
- A Profa. Dra. Norma de Paula Rubini, pelo seu estímulo, amizade, oportunidade e ensinamentos responsáveis pelo meu crescimento profissional e pessoal.
- Ao Emérito Prof. Hécio Alvarenga, Decano da Neurologia do HUGG minhas homenagens e meus respeitos.
- A Profa. Dra. Regina Maria Papais Alvarenga, coordenadora da Pós-Graduação *Stricto-Sensu*, em Neurologia, pelo seu espírito inovador, incansável e pelo aprendizado alcançado, meus sinceros agradecimentos.
- Ao Corpo Docente do Curso de Mestrado em Neurologia da UNIRIO, por todos os conhecimentos adquiridos.
- Aos companheiros do Curso de Mestrado em Neurologia da UNIRIO, pela amizade e companherismo.
- Ao Prof. Adilson José de Almeida pela amizade e pelo empenho no tratamento estatístico dos dados encontrados no estudo.
- Ao Prof. Dr. Fernando Sion pela sua amizade e pronta atenção a mim dispensada.
- Ao Prof. Jorge Pinto pela sua amizade, pelos seus conhecimentos, conselhos e incentivo na realização desta dissertação.
- A amiga Dra. Eliane Miranda que confiou e me apoiou na realização desta dissertação.
- A amiga Dra. Flavia Recarey que esteve sempre pronta a me ajudar, acreditando na conclusão desta dissertação.
- A Dra. Ivete Auto Espindola, amiga e companheira de curso de Mestrado, que me ajudou com seus conhecimentos.
- Ao eficiente secretário do Curso de Mestrado, Luiz Eduardo da Cruz Veiga pela atenção e colaboração dispensadas.

- A todos, enfermeiros, atendentes, biomédicos, amigos que indiretamente contribuíram para a realização desta dissertação, recebam a minha gratidão.

**“APRENDER É A ÚNICA COISA DE
QUE A MENTE NUNCA SE
CANSAR, NUNCA TEM MEDO E
NUNCA SE ARREPENDE.”**

(Leonardo da Vinci)

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	- Características sócio-demográficas de uma amostra de pacientes com infecção por HIV.....	68
Tabela 2	- Análise exploratória de uma amostra de pacientes com infecção por HIVe sororevertores	69
Tabela 3	- Percentual de linfócitos TCD4 e carga viral plasmática no diagnóstico e no momento do DDST II	71
Tabela 4	- Análise exploratória das idades de uma amostra de pacientes com infecção por HIV com desempenho normal e anormal no teste de Denver II.....	73
Tabela 5	- Análise exploratória da idade de início de TARV de uma amostra de pacientes com infecção por HIV com desempenho normal e anormal no teste de Denver II.....	74
Tabela 6	- Análise exploratória da duração de TARV de uma amostra de pacientes com infecção por HIV com desempenho normal e anormal no teste de Denver II	75
Tabela 7	- Comparação de valores plasmáticos de carga viral e percentuais de linfócitos TCD4 (Classificação proposta pela OMS) no diagnóstico e no desfecho com o desempenho no teste de Denver II	78

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1	- Categorias imunológicas baseadas em contagem de linfócitos CD4 e porcentagem de linfócitos totais ajustada pela idade.....	25
Quadro 2	- Classificação da infecção pelo HIV em crianças menores de 13 anos de idade segundo a ausência de alteração imunológica e a classificação clínica.....	26
Quadro 3	- Classificação da infecção pelo HIV em crianças menores de 13 anos de idade segundo a categoria imunológica moderada e a classificação clínica.....	26
Quadro 4	- Classificação da infecção pelo HIV em crianças menores de 13 anos de idade segundo a categoria imunológica grave e a classificação clínica.....	27
Quadro 5	- Classificação imunológica proposta pela Organização Mundial de Saúde, descrita no guia de atendimento a criança com HIV/AIDS, da Coordenação Nacional de DST e AIDS, do Ministério da Saúde (2006)	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	- Número de casos de AIDS por transmissão vertical em menores de 13 anos no Brasil de 1980 – 2006.....	6
Figura 2	- Seleção dos pacientes incluídos no estudo	58
Figura 3	- Comparação da média das idades (em meses) e o desempenho no teste de Denver II	73
Figura 4	- Comparação de valores plasmáticos de carga viral em menores de 24 meses no diagnóstico e no desempenho do teste de Denver II.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS - Acquired Immunodeficiency Syndrome ou Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida.

AVE- Acidente vascular encefálico

BHE – Barreira hêmato-encefálica

CCR5 - Chemokine Receptor 5 ou Receptor 5 de quimiocina

CDC - Centers for Disease Control and Prevention ou Centro de Prevenção e Controle de Doenças

CMV- Citomegalovírus

CV – Carga viral

CXR4 - Chemokine Receptor 4 ou Receptor 4 de quimiocina

DDST- Denver Developmental Screening Test

DDST II – Denver Developmental Screening Test II

DNA - Deoxiribonucleic Acid ou Ácido Desoxiribonucleico

DST – Doenças sexualmente transmissíveis

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EMC - Escola de Medicina e Cirurgia

EUA - Estados Unidos da América

GP - Glicoproteína

HAART - Terapia Anti-retroviral de Alta Atividade

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HSV – Vírus do herpes simples

ICAM – Intracellular Adhesion Molecule 1 ou Moléculas de Adesão Intercelular

L1 β - Interleukin 1 β ou Interleucina 1 β

LAPIA - Laboratório de Pesquisa em Imunologia e AIDS

LAV - Lymphadenopathy-Associated Vírus ou Vírus Associado a Linfadenopatia

LIP – Pneumonia intersticial linfocítica

LMP – Leucoencefalite multifocal progressiva

MS - Ministério da Saúde

NMDA - N-metil-D-aspartame

OMS - Organização Mundial da Saúde

OPAS - Organização Panamericana de Saúde

RNA – Ácido ribonucleico

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

TARV – Terapia anti-retroviral

T CD4 - Linfócito T-auxiliar

TR – Transcriptase reversa

TNF - Fator de Necrose Tumoral

UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro

UNAIDS - Programa de AIDS das Nações Unidas

UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

VCAM - Moléculas de adesão celular vascular

RESUMO

Introdução: O atraso do neurodesenvolvimento está claramente associado com a infecção pelo HIV e a exposição ao vírus intra-útero. O teste de Denver II é um teste de triagem, com alta especificidade, podendo contribuir de forma econômica e prática para a detecção de suspeita de atraso de neurodesenvolvimento

Objetivos: Avaliar o neurodesenvolvimento de crianças infectadas por transmissão vertical, utilizando o teste de Denver II e exame clínico neurológico, analisando o desempenho e comparando-o com contagens de linfócitos T CD4 e taxa de replicação viral e avaliar o desempenho das crianças expostas ao HIV-1 no teste Denver II. **Desenho do Estudo:** Estudo prospectivo, observacional com delineamento transversal. **Pacientes e Métodos:** Foram incluídos 17 pacientes infectados e 26 pacientes expostos ao HIV-1 de acordo com critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Os pacientes infectados pelo HIV-1 e os sororevertores foram submetidos ao teste de Denver II. Os pacientes infectados foram, também, submetidos a avaliação clínica neurológica completa e o seu desempenho no teste foi comparado com o percentual de linfócitos T CD4 e carga viral.

Resultados: Ao final, dentre os 26 pacientes expostos ao HIV, 14 tiveram confirmação de sororevertores, 50% do sexo masculino, 57% de brancos, com média de idade de $30,71 \pm 15,16$ meses, e 14% apresentaram desempenho anormal no teste de Denver II. Dos 16 pacientes com infecção pelo HIV-1, 50% eram do sexo masculino, 56,3% não-brancos, com média de idade de $49,18 \pm 22,23$ meses. Segundo a classificação clínica, 25% são "N", 50% "B" e 25% "C". Quanto a classificação imunológica no momento do diagnóstico 37,5% leve, 25% moderado e 37,5% grave. Segundo a nova classificação proposta pela OMS, 25% não significativa, 6% leve, 31% avançado e 38% grave. O exame clínico neurológico revelou 38% de anormalidades. No desempenho do teste de Denver II, 62,5% dos pacientes apresentaram desempenho anormal. Houve associação estatisticamente significativa do desempenho anormal no teste de Denver II com a classificação inicial imunológica avançada/grave segundo a proposta pela OMS. Houve associação com início mais precoce dos sintomas e da TARV, com o desempenho normal no teste. **Conclusões:** Neste estudo, o grupo de crianças infectadas e expostas ao HIV-1 é de alta frequência para a suspeita de atraso de neurodesenvolvimento. Crianças infectadas com desempenho anormal no DDST II apresentaram, inicialmente valores percentuais de linfócitos T CD4 mais baixos, incluídos na categoria imunológica avançada/grave, de acordo com a classificação proposta pela OMS.

Palavras Chaves: HIV-1 +, desenvolvimento neuropsicomotor, atraso de neurodesenvolvimento, Denver II.

ABSTRACT

Background: The neurodevelopmental delay has been clearly associated with HIV infection and the virus exposure in in- utero life. The Denver II test is a screening test ,with high specificity, which can in an easy and economical way detect neurodevelopmental delay. **Objectives:** To study vertically infected children neuropsychomotor development with Denver II test and neurological examination, describing the performance and comparing with CD4 T-lymphocyte counts and viral load and to detect HIV sororeverters children's neurodevelopmental manifestations through Denver Developmental Screening Test. **Study Design:** Prospective, observational study with cross-sectional design. **Patients and Methods:** There were included 17 infected children and 26 children born from HIV-infected women. The sororeverters children's performance in Denver II test was evaluated and the infected children's evaluation consisted by neurological examination and Denver II test and the performance compared with CD4 T- lymphocyte counts and viral load. **Results:** Fourteen sororeverters were included, 50% male, 57% white, mean age $30,71 \pm 15,16$ months and 14% had an abnormal performance in Denver II test. Sixteen vertically infected children were included, 50% male and 56,3% not white, mean age $49,18 \pm 22,23$ months. The clinical classification included 25% "N", 50% "B", and 25% "C". The immunological classification at the time of the diagnosis was 37,5% mild, 25% moderate and 37,5% severe. The new classification of OMS divided as: 25% not significative, 6% mild, 31% advanced and 38% severe. The neurological examination detected 38% of abnormal neurological signs. Out of 16 patients, 10(62,5%) had an abnormal performance. There was statistical significance with the abnormal performance and the immunological classification of OMS as moderate/severe. The association of early beginning of the symptoms and ARVT with the normal performance of the test, revealed statistical significant results. **Conclusion:** In this study, a significant proportion of infected HIV children and sororeverters show development delays. Infected children with abnormal performance in Denver II test, had lower CD4 T lymphocyte counts at the beginning, the time of diagnosis, when we use the OMS immunological classification. The DDST II may help in detect neurodevelopmental delay, leading to treatment more urgently and efficiently.

Keywords: HIV (human immunodeficiency virus), neuropsychomotor development, neurodevelopment delay, DENVER II.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HIV-1.....	4
2.2	ASPECTOS VIROLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HIV-1.....	7
2.3	ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HIV-1 EM CRIANÇAS	10
2.4	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL, DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV-1 EM CRIANÇAS.	13
2.4.1	Diagnóstico laboratorial: métodos diretos e indiretos	13
2.4.2	Definição da infecção pelo HIV-1 na criança	19
2.4.3	Classificação da infecção pelo HIV-1 na criança	21
2.5	NEUROPATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO HIV-1 NA CRIANÇA.	28
2.6	COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO PELO HIV-1 NA CRIANÇA.....	35
2.6.1	Manifestações neurológicas primárias da infecção pelo HIV na criança	35
2.6.2	Manifestações neurológicas secundárias da infecção pelo HIV-1 na criança.	41
2.7	DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR E AIDS PEDIÁTRICA	43
2.8	MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR.....	51
3	OBJETIVOS	56
3.1	OBJETIVO GERAL.....	56
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	56
4	METODOLOGIA	57
4.1	MÉTODOS.....	57
4.1.1	Desenho do estudo	57
4.1.2	População do estudo	57
4.1.3	Critérios de inclusão	59
4.1.4	Critérios de exclusão	59
4.1.5	Diagnóstico laboratorial	60
4.1.6	Classificação clínica	60
4.1.7	Avaliação imunológica	61
4.1.8	Avaliação do Neurodesenvolvimento	61
4.1.9	Instrumento para exame neurológico	61
4.1.10	Instrumento e método de aplicação do teste de triagem de Denver II	62
4.1.11	Coleta de dados	65
4.1.12	Aspectos éticos	66
4.1.13	Análise estatística	66

5	RESULTADOS	67
5.1	CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS.....	67
5.1.1	Pacientes com HIV/AIDS	67
5.1.2	Pacientes não-infectados ou sororevertores	68
5.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMUNOLÓGICAS DAS CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV-1.....	69
5.2.1	Características clínicas	69
5.2.2	Características imunológicas	70
5.3	EXAME NEUROPEDIÁTRICO.....	72
5.4	AVALIAÇÃO DO TESTE DE DENVER II.....	72
5.5	AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	75
5.6	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	79
6	DISCUSSÃO	80
7	CONCLUSÕES	87
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
ANEXOS		
Anexo I	Teste de Denver II	103
Anexo II	Teste de Denver III traduzido	104
Anexo III	Ficha de identificação	105
Anexo IV	Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Universitário Graffrée e Guinle	106
Anexo V	Consentimento Livre e Esclarecido para Participação da Pesquisa	107

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros casos da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em adultos e crianças foram relatados no início da década de 80 nos Estados Unidos da América (EUA) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1982). Atualmente estima-se que existam no mundo cerca de 39,5 milhões de pessoas infectadas com o vírus de imunodeficiência humana (HIV-1) ou com AIDS (UNAIDS, 2005). No Brasil, desde o início da década de 80 até Junho de 2006, foram notificados ao Ministério da Saúde 433.067 casos de AIDS. O primeiro registro de caso de AIDS em crianças menores de 13 anos de idade, no Brasil, foi documentado em 1984 (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DST/AIDS, 1998).

Hoje, dados da UNAIDS relatam que a AIDS atinge mais de 2,3 milhões de crianças no mundo, ocorrendo cerca de 500 mil óbitos ao ano (UNAIDS, 2005). No Brasil, foram registrados, no último ano, 648 novos casos de AIDS em crianças menores de 13 anos de idade, sendo aproximadamente 80% dos casos diagnosticados antes dos 6 anos de idade e infectados por transmissão vertical (BRASIL, 2006).

Nos últimos anos, vem ocorrendo um grande progresso na redução da taxa de transmissão perinatal, através da identificação precoce da infecção pelo HIV-1, utilização da quimioprofilaxia durante a gestação com anti-retrovirais e contra-indicação ao aleitamento materno, resultando na redução dos casos de AIDS em crianças (BRASIL, 2006).

Atualmente com o emprego da “*Highly Active Anti-retroviral Therapy*” (HAART), ou seja, terapia anti-retroviral de alta atividade, as crianças infectadas com o vírus HIV-1, sobrevivem em média 10 anos, quatro vezes a média de idade

que elas conseguiam alcançar até dez anos atrás, antes da era HAART, conferindo à infecção uma evolução crônica (LAUFER and SCOTT, 2000).

Desde os primeiros relatos da AIDS pediátrica na década de 80, as anormalidades do neurodesenvolvimento, são consideradas uma complicação freqüente da infecção pelo HIV-1 em crianças, contribuindo de forma decisiva, para o aumento da morbidade e mortalidade (EPSTEIN et al., 1985). Diferentemente dos adultos, em que a infecção acomete o cérebro desenvolvido, levando à demência, na criança a infecção comprometendo o cérebro imaturo em desenvolvimento, causa encefalopatia, podendo as lesões do Sistema Nervoso Central (SNC) representar uma manifestação inicial da AIDS em até 18% das crianças infectadas, independente da imunossupressão (TARDIEU et al., 2000).

Antes da era HAART, 13-35% das crianças infectadas pelo HIV-1 e 35-50% das crianças com diagnóstico de AIDS apresentavam encefalopatia, hoje esses números diminuíram expressivamente, graças ao tratamento com esquemas associados de anti-retrovirais (BLANCHE et al., 1997; TARDIEU et al., 2000).

Hoje, a prevalência exata das complicações neurológicas em crianças infectadas com HIV-1, é desconhecida, variando de 8% a mais de 60% incluindo: atraso no neurodesenvolvimento, alterações cognitivas e atrasos de linguagem, que aumentam com a idade do paciente (SMITH et al., KNIGHT et al., 2000; NOZYCE et al., 2006).

Portanto, o atraso no neurodesenvolvimento está claramente associado à infecção pelo HIV-1, e a exposição do vírus intra-útero pode influenciar no desenvolvimento da criança.

Os mecanismos da neuropatogênese na infecção pelo HIV-1 em crianças infectadas por transmissão vertical e fatores associados às anormalidades do

neurodesenvolvimento ainda não estão bem compreendidos. O HIV-1 penetra no SNC logo após a infecção e pode permanecer durante todo o curso da doença. O sistema nervoso da criança apresenta um dinamismo evolutivo muito intenso nos primeiros anos de vida, em virtude da mielinização progressiva de estruturas centrais e periféricas e de vias de associação (LEFÈVRE,1990; GODOY, 2000; HADDERS-ALGRA, 2004). Portanto, encontramos dificuldades na tentativa de avaliar o desenvolvimento, pois, ele vai além de uma determinação biológica.

Vários são os testes que podem ser aplicados na avaliação do desenvolvimento da criança. Neste trabalho foi utilizado o teste de Triagem de Denver II (FRANKENBURG,1992,1994). O teste de Denver, conhecido como “Denver Developmental Screening Test” (DDST), publicado em 1967, revisado em 1990, passando a ser denominado de teste de Denver II, utilizado em mais de 20 países dos cinco continentes, já repadronizado e validado em muitos deles, como Japão, Singapura, e em nosso país em 1992, em crianças de Porto Alegre, Rio Grande do Sul (DRACHLER, 1992). Sua utilidade reside no fato de ser validado, oferecer medida qualitativa, ter baixo custo, de execução simples e rápida, e poder ser aplicado por profissionais da área de saúde com treinamento prévio e em lugares comuns como consultórios e escolas (FREIBERG, 1992).

O teste de Denver II pode instrumentalizar neurologistas, pediatras e imunologistas na difícil tarefa de precocemente detectar o atraso do desenvolvimento de crianças com infecção pelo HIV-1, orientando-a no processo de alfabetização e estimulando, quando necessário, para que o seu desenvolvimento neuropsicomotor progrida de maneira satisfatória e que a criança recupere a perda dos marcos (estádios) de desenvolvimento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HIV-1

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foi descrita inicialmente em 1981, pelo “*Centers for Disease Control and Prevention*”, como uma doença que ocorria em homossexuais e bissexuais do sexo masculino, bem como em usuários de drogas injetáveis (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1981).

A AIDS foi reconhecida com o surgimento em adultos homossexuais saudáveis do sexo masculino, de manifestações até então raras, como o sarcoma de kaposi, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, hoje identificado como *Pneumocystis jiroveci*, e comprometimento do sistema imune (SÁ e COSTA, 1994). Em dezembro de 1983, Luc Montagner e colaboradores (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983), em Paris, identificaram um retrovírus (lentivírus) em linfonodos de doentes denominando-o de vírus associado à linfadenopatia (Lymphadenopathy-Associated ou LAV). Robert Gallo e colaboradores, nos EUA (GALLO et al., 1984), meses depois, detectaram o vírus em pacientes com AIDS, denominando-o de vírus linfotrópico para células T humanas (HTLV-III), por acharem ser um novo retrovírus.

Após dois anos o vírus passou a ser denominado de vírus da imunodeficiência humana (HIV), denominação mantida até a presente data (SÁ e COSTA, 1994). A transmissão do HIV pode ocorrer através do contato sexual, contaminação através do sangue ou seus produtos (hemotransfusão, uso de drogas endovenosas) e perinatal, também chamada de vertical. A transmissão

vertical pode ocorrer intra-útero, peri-parto ou no pós-parto. Nem todas as crianças, filhas de mulheres infectadas pelo HIV, irão adquirir a infecção.

Hoje, no mundo estima-se, aproximadamente 2,3 milhões de crianças com HIV/AIDS, ocorrendo a cada dia 2000 novos casos de infecção pelo HIV em crianças e mais de 1500 óbitos de crianças por dia, devido a infecção pelo HIV (UNAIDS, 2005).

Em 1982, foram descritos os primeiros casos de AIDS em crianças (RUBINSTEIN et al., 1983).

No Brasil, em 1984, foram diagnosticados os primeiros casos pediátricos por transfusão sanguínea, e em 1985, foram descritos os primeiros casos por transmissão vertical (BRASIL, 1996).

É cada vez menor o número de crianças contaminadas por transfusão pelo maior controle dos doadores de sangue, embora, possa ocorrer em casos de infecção recente, sem que se tenha detectado o vírus através de sorologias.

No ano de 2005, no Brasil, foram notificados nove casos novos de AIDS em menores de 13 anos de idade por transmissão sanguínea, três casos a mais que em 2004, sendo a transmissão por transfusão sanguínea responsável por 1,4% das infecções pelo HIV-1.

O uso precoce de drogas ilícitas vem atingindo a população pediátrica, o que contribui para o aumento da transmissão da infecção pelo HIV-1.

A transmissão sexual oscilou muito nos últimos anos, tendo o Boletim Epidemiológico de AIDS/DST do Ministério da Saúde de 2006, totalizado 70 casos no último ano, sendo 67 casos entre heterossexuais. Outro fato que preocupa, é o aumento da prostituição infantil, da gestação precoce e dos meninos de rua.

A transmissão vertical é hoje a forma mais freqüente de transmissão da AIDS em crianças em todos os países. No Brasil, é responsável por 79% da transmissão do vírus, tendo sido notificados 513 novos casos no ano de 2005, de acordo com Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde de 2006.

Ao longo dos últimos dez anos houve quedas nas taxas de transmissão vertical do HIV (Figura 1), devido às estratégias na prevenção da transmissão perinatal, que incluem: uso de anti-retrovirais durante a gestação, e no recém-nascido, parto cesáreo e contra-indicação ao aleitamento materno. Porém, no mundo somente 10% das mulheres grávidas tem acesso aos anti-retrovirais, o que está resultando no aumento da epidemia em crianças (USAID, UNAIDS, WHO, UNICEF, POLICY Project, 2003,2004).

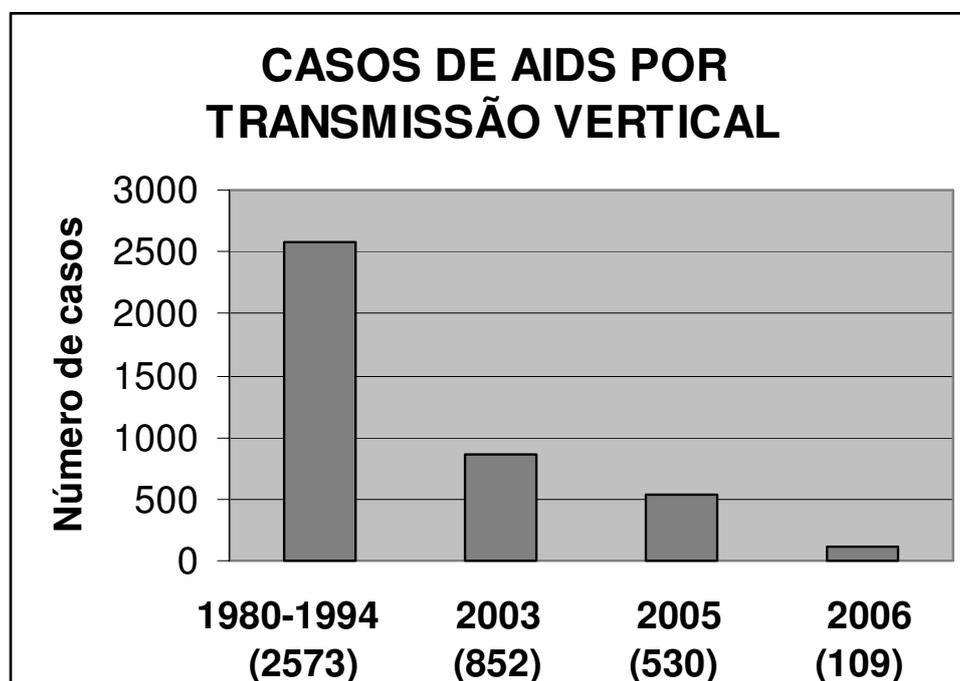


FIGURA 1: Número de casos de Aids por transmissão vertical em menores de 13 anos no Brasil de 1980-2006.
Fonte: Boletim do Ministério da Saúde, 2006.

Alguns fatores são correlacionados com maior risco de transmissão vertical pelo HIV: estágio da doença materna, alta taxa de replicação viral materna, ausência de anticorpos neutralizantes, infecção placentária ou de membranas amnióticas, trabalho de parto prolongado, exposição maciça ao sangue materno durante o parto, ruptura prolongada de membranas e aleitamento materno, entre outros (EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1991).

A contaminação pelo HIV no feto pode ocorrer em qualquer momento da gestação e acredita-se que a gravidade e precocidade da doença estejam relacionadas ao momento da infecção do feto. Sendo assim, as infecções intra-uterinas desenvolveriam uma evolução mais rápida e grave, enquanto as infecções peri-parto e pós-natais evoluiriam menos agudamente (SMITH et al., 2000).

2.2 ASPECTOS VIROLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HIV-1

O HIV-1 e HIV-2 são vírus de RNA (ácido ribonucléico), classificados na família dos retrovírus, sub-família dos lentivírus, por apresentar propriedades morfológicas, biológicas e moleculares semelhantes a outros lentivírus de animais, prevalecendo, no nosso meio, o HIV-1.

Os retrovírus são partículas esféricas, envoltas por um envelope lipídico, de 80 a 120 µm de diâmetro, contendo um núcleo denso. Os genes dos retrovírus podem ser divididos em dois grupos: estruturais e reguladores. Utilizam a enzima transcriptase reversa (TR) para codificar ácido desoxirribonucleico (DNA) a partir do seu RNA.

Os genes estruturais são três (O' BRIEN, 1994).

- GAG , que codifica as proteínas do core viral (p53, p7,p9,p17 e p24), são proteínas muito antigênicas com produção precoce de anticorpos no curso da doença pelo HIV (GRANATO, 1990; O'BRIEN, 1994);
- POL , que codifica a produção da atividade enzimática no genoma viral denominados de transcriptase reversa (TR) e integrase (O'BRIEN,1994);
- ENV, responsável pela codificação das glicoproteínas (gp) externas do envelope (gp160 e gp120) e da proteína transmembrana (gp41). A função da gp120 é interagir com a molécula CD4 da superfície celular, permitindo a ligação do vírus (GRANATO,1990; O'BRIEN, 1994).

Os genes reguladores são capazes de codificar proteínas com papel importante no seu ciclo de vida:

- TAT ,codifica a proteína p14, ativadora da transcrição viral;
- REV, codifica a proteína p19,reguladora da síntese de proteínas estruturais do vírus;
- NEF, codifica a proteína p27, inibidora da replicação viral;
- VIF, codifica a proteína p23, aumenta a infectividade viral;
- VPR,codifica a proteína 18, aumenta a eficácia da liberação viral;
- VPU, codifica a proteína 15, relacionada ao brotamento viral junto à membrana da célula infectada.

Seqüências específicas da gp 120 do envelope do vírus ligam-se ao receptor CD4 celular (linfócitos T CD4) do hospedeiro, que normalmente funciona

como um receptor para moléculas do complexo maior de histocompatibilidade classe II (MHC-II). O receptor CD4 não é suficiente para a entrada do vírus, há co-receptores ou receptores secundários, como o CCR5 e CXCR4(fusina). Dentro da célula, ocorre a liberação (além do RNA viral) de enzimas como TR e integrase no citoplasma celular. O processo de transcrição reversa tem a finalidade de integrar o genoma do HIV-1 na forma de ácido desoxirribonucleico (DNA) no núcleo celular, constituindo o que é conhecido por provírus (ALBRIGHT, SOLDAN and GONZALEZ-SCARANO, 2003).

O HIV-1 é capaz de ligar-se aos receptores CD4 de grande variedade de células, como células da glia cerebral, macrófagos do cérebro, macrófagos alveolares, células cromóafins do intestino, células do timo, linfonodos, medula óssea e linfócitos T CD4 no sangue, sêmen e fluido vaginal, mas infecção produtiva ocorre em um número restrito delas. Na verdade, cepas distintas de HIV-1 apresentam tropismo celular diferente e utilizam receptores celulares secundários diferentes.

Grande quantidade do vírus é produzida de forma contínua em todos os estádios da doença. Estima-se que cerca de 10 bilhões de cepas virais são geradas e eliminadas diariamente, com meia-vida de cerca de quatro horas. De forma semelhante, grande quantidade de células T-CD4 são produzidas e eliminadas diariamente, sendo que a meia-vida de um linfócito infectado é de cerca de 2,4 dias. Não há, portanto, período de latência virológica, e mesmo no período de infecção crônica assintomática se observa que acontece uma enorme batalha entre o sistema imune do hospedeiro e o vírus. Em última análise, o que aconteceria é que ao longo do tempo o HIV-1, de forma insidiosa, terminaria por desestruturar a arquitetura dos órgãos linfáticos do hospedeiro, e comprometeria

a reposição das células T-CD4. Pouco, entretanto, realmente se sabe da cinética de produção e destruição de células T-CD4, posto que os linfócitos periféricos refletem somente 2% da quantidade total de linfócitos existentes (DIAZ, 1997).

2.3 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HIV-1 NA CRIANÇA

O colapso do sistema imune na infecção pelo HIV-1 é o intrincado resultado da destruição das células CD4 e alteração das funções imune celular e humoral. O HIV destrói diretamente as células CD4 no momento da infecção, sendo que existe uma correlação entre a taxa de replicação viral em um indivíduo infectado e a velocidade de destruição das células CD4. Provavelmente também exista, de forma independente, uma correlação entre a citopatogenicidade da cepa de HIV-1 e o nível de destruição das células CD4. Algumas cepas mais citopáticas, como as indutoras de sincício, teriam capacidade de destruir um número maior de células do que cepas não-indutoras de sincício. Além da destruição celular direta pelo HIV, alguns fenômenos indiretos, como fenômenos auto-imunes ou mediados por citocinas, podem contribuir para a diminuição das células CD4. Mc Coig e et al. sugerem que MCP-1 e MMP-9 têm papel importante na patogênese das anormalidades do SNC nas crianças infectadas pelo HIV-1, observando-se sua redução com o tratamento anti-retroviral (MC COIG et al., 2004). A apoptose, ou morte celular programada, pode ser desencadeada pela proteína gp 120 do HIV-1, e este mecanismo é uma explicação potencial para a perda acelerada de células CD4 do plasma de forma desproporcional à carga viral. O aumento da diversidade genética do HIV-1 provavelmente também tem papel na progressão da doença. É sabido que a diversidade genética do vírus é elevada o que

proporciona alta taxa de mutações. Estas mutações no vírus funcionam como um estímulo antigênico que será controlado pelo sistema imune do hospedeiro. O controle da replicação é perdido quando a diversidade antigênica do HIV-1 em um hospedeiro infectado excede a capacidade do sistema do indivíduo responder eficazmente. Quando este limiar da diversidade é ultrapassado, a viremia aumenta, a contagem de linfócitos T-CD4 diminui, caracterizando o colapso do sistema imune, e a doença progride.

Os mecanismos etiopatogênicos da infecção pelo HIV/AIDS em crianças são semelhantes aos observados em adultos, mas a evolução das alterações imunológicas e sua repercussão clínica são diferentes, apresentando particularidades.

As crianças infectadas por transmissão vertical apresentam, principalmente durante os dois primeiros anos de vida, taxas de replicação do HIV bem mais altas do que as observadas em adultos. Esta alta replicação do HIV detectada em crianças é decorrente, provavelmente da imaturidade imunológica, do maior percentual de linfócitos T CD4 circulantes e da ativação imunológica relacionada ao desenvolvimento da resposta imune.

O pico de viremia plasmática ocorre por volta dos 2 meses de idade frequentemente atinge valores superiores a 1 milhão de cópias/mm³, com taxas de declínio mais lentas do que as apresentadas em adultos, principalmente no primeiro ano de vida. A viremia plasmática declina lentamente, mesmo sem terapia anti-retroviral nos primeiros dois anos de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Nas crianças o quadro de imunodeficiência celular ocorre mais tardiamente. Nos estádios iniciais e intermediários da infecção, as principais alterações

imunológicas detectadas são aquelas relacionadas à imunidade humoral: aumento do número de linfócitos B, hipergamaglobulinemia policlonal e diminuição da produção de anticorpos específicos contra infecções bacterianas. Isto ocorre, provavelmente, em função da inexistência de um repertório de anticorpos a patógenos bacterianos no momento em que a função dos linfócitos B tornou-se comprometida pela infecção viral. As anormalidades nos linfócitos B são determinadas pela função T-auxiliador deficiente, mas também podem ser decorrentes da estimulação direta do linfócito B pelo HIV (RUBINI, 1997).

A progressão da doença em crianças infectadas verticalmente segue padrão bimodal: precoce, com mediana de idade de início dos sintomas aos 4 meses e tardia, com mediana de idade de início dos sintomas aos 6 anos. Estima-se que cerca de 20% dos lactentes, na ausência de terapia anti-retroviral efetiva, tenham progressão precoce da doença (BRASIL, 2006).

Em uma meta-análise, que reuniu dados de cerca de 4.000 crianças seguidas longitudinalmente em estudos de coorte, ou em ensaios clínicos nos EUA e Europa, na era pré-HAART (Terapia anti-retroviral de alta atividade), percentual de linfócitos T CD4 e taxas de replicação viral ou carga viral (CV) foram preditores independentes de risco para progressão da doença, exceto no primeiro ano de vida, sendo o percentual de linfócitos T CD4, preditor de risco de progressão/morte mais importante que a CV. Níveis baixos de linfócitos T CD4 e CV acima de 1.000.000 cópias /mm³ para crianças abaixo de 36 meses indicaram risco de progressão da doença em 12 meses superior a 10% (HIV PAEDIATRIC COLLABORATIVE STUDY, 2003).

A contagem absoluta de linfócitos CD4 varia muito nos primeiros cinco anos de vida, o que não é observado com os valores percentuais. Portanto, variações

na contagem percentual de linfócitos CD4 são parâmetros mais estáveis que variações na contagem absoluta para avaliar a progressão da doença em crianças na faixa etária de 0 a 5 anos. A interpretação das variações da contagem de linfócitos CD4 deve ser cuidadosa, lembrando que flutuações transitórias podem ocorrer devido a doenças intercorrentes leves, imunizações e métodos laboratoriais.

Portanto, a decisão sobre quando iniciar a terapia anti-retroviral (TARV) deve levar em consideração os sinais clínicos e os parâmetros imunológicos e virológicos, adequados à idade da criança (BRASIL, 2006).

2.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL, DEFINIÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV E CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV NA CRIANÇA

2.4.1 Diagnóstico Laboratorial: métodos diretos e indiretos

Os anticorpos contra o HIV aparecem no soro de indivíduos infectados, em média, 3 a 12 semanas após a infecção. Em crianças com até 18 meses, o resultado dos testes sorológicos é de difícil interpretação. Frequentemente os anticorpos detectados contra o vírus são decorrentes da transferência passiva de anticorpos maternos. Nesses casos, os testes imunológicos não permitem a caracterização da infecção.

Os métodos para detecção da infecção pelo HIV podem ser divididos basicamente em métodos diretos e indiretos. Os métodos indiretos compreendem

testes que detectam anticorpos antivírus HIV e os diretos são de detecção de antígenos, cultura viral e amplificação do genoma do vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

a) Métodos Indiretos:

São métodos que detectam anticorpos contra o vírus e compreendem:

1. Testes Imunoenzimáticos:

Os testes sorológicos mais comuns são os imunoenzimáticos como ELISATM (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) e ELFATM (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*). Estes testes que pesquisam anticorpos circulantes anti HIV utilizam antígenos, adsorvidos em fases sólidas, que podem ser de origem sintética, peptídeos sintéticos, geralmente gp 41 e p24 para o HIV-1 e gp 36 para HIV-2 ou o próprio vírus inativado. Os testes imunoenzimáticos, licenciados e comercializados atualmente, apresentam sensibilidade e especificidade que ultrapassam 98%. Os testes imunoenzimáticos para HIV-1 detectam 40 a 90% de infecção cruzada para HIV-2, e testes de Elisa, licenciados para HIV-2 divulgam a sensibilidade de 99%. Os métodos mais utilizados atualmente são os testes imunoenzimáticos, que detectam simultaneamente, anticorpos contra HIV-1 e HIV-2.

2. Western-Blot:

O método western-blot é amplamente utilizado como teste confirmatório dos resultados obtidos em testes imunoenzimáticos. O western-blot utiliza antígenos do HIV obtidos em cultura de linhagem celular, separadas eletroforeticamente em bandas distintas, posteriormente transferidas para membrana de nitrocelulose. A reação ocorre entre os antígenos em contato com os anticorpos, presentes no soro de indivíduos infectados. Padrões específicos de reação podem ser identificados, e embora a definição de testes positivos seja controvertida, a ausência de reação específica para os diferentes antígenos do HIV confirma a reação negativa. Os testes de Western-Blot são desenvolvidos por diferentes laboratórios de produção de kits e reativos para diagnóstico. Isso origina a possibilidade de diferentes critérios de interpretação que devem estar sempre sujeitos a avaliações comparativas com aqueles recomendados por instituições de referência, tais como o CDC (*Centers for Disease Control*). Este teste é considerado “padrão ouro” para confirmação do resultado reagente na etapa de triagem. Tem alta especificidade e sensibilidade e comparativamente aos demais testes, um custo elevado.

3. Testes Rápidos e testes simples:

São testes que dispensam a utilização de equipamentos para a sua realização, sendo de fácil execução e leitura visual. Sua aplicação é voltada para locais de testagem de um número reduzido de amostras, em inquéritos epidemiológicos e em acidentes com material biológico e no parto, quando não se tem resultado prévio na gestação. Apresentam sensibilidade comparável à dos

testes por métodos imunoenzimáticos como ELISA. Os testes rápidos são executados em tempo inferior a 30 minutos.

Segundo recomendação do Ministério da Saúde, a liberação de um teste sorológico anti-HIV positivo só pode ser caracterizado se pelo menos dois testes forem realizados em paralelo, com a mesma amostra, por metodologia de diferente procedência (outro fabricante, outro tipo de antígeno ou diferente princípio metodológico). Se os resultados forem positivos ou discordantes, necessita-se da realização de um teste confirmatório, sendo o western-blot o utilizado na rotina da maioria dos laboratórios privados. Caso após estas duas etapas, o resultado final se caracterize como positivo, uma segunda amostra deve ser solicitada para a repetição do procedimento realizado na primeira amostra. Havendo discordância entre os resultados da primeira amostra com os obtidos na segunda amostra, solicita-se uma nova coleta.

b) Métodos Diretos

Outras três técnicas detectam o vírus ou suas partículas e são utilizadas em situações específicas, tais como: diagnóstico na criança menor 18 meses de idade, esclarecimento de exames sorológicos indeterminados ou duvidosos, acompanhamento laboratorial de pacientes, mensuração da carga viral para controle de tratamento, etc.

1. Técnica de cultura viral:

A cultura de células mononucleares de sangue periférico para isolamento do HIV foram inicialmente utilizadas para caracterizar o HIV como agente causador da AIDS. Atualmente esse teste tem sua utilidade restrita a ensaios clínicos de pesquisa.

2. Teste de detecção de antígeno viral:

Este teste quantifica a concentração da proteína do core viral, p24, presente no plasma ou no sobrenadante de cultura de tecido. Embora, esta proteína esteja presente no plasma de pacientes em todos os estádios da infecção pelo HIV, sua maior prevalência ocorre antes da soroconversão e nas fases mais avançadas da doença. O teste é feito utilizando-se a técnica de Elisa. Atualmente, este teste tem sua utilidade em pesquisa, e quando não se dispõe da Reação de Polimerização em Cadeia ("*Polimerase Chain Reaction*"- PCR), pode ser usado para a detecção de infecção perinatal.

3. Testes de Detecção de ácidos nucleicos do HIV (RNA /DNA):

A análise quantitativa direta da carga viral é realizada por meio de técnicas baseadas na amplificação de ácidos nucleicos, tais como a reação de polimerase em cadeia (PCR) quantitativa, amplificação de DNA em cadeia ramificada (Branched-chain DNA ou bDNA) e amplificação seqüencial de ácidos nucleicos

(nucleic acid sequence-based amplification ou NASBA). Embora as duas técnicas sejam distintas, elas apresentam alta sensibilidade, permitindo o acompanhamento da resposta terapêutica antiretroviral. Além disso, valores elevados de partículas virais, definido em número de cópias do genoma viral por mililitro de plasma (em cópias de RNA/ml) detectados nessas técnicas parecem estar relacionados com um maior risco de progressão da doença, independente da contagem de células T CD4. As metodologias de biologia molecular podem apresentar diferentes sensibilidades. A RT-PCR apresenta sensibilidade da ordem de 200 cópias de RNA viral e a RT-PCR ultra-sensível, da ordem de 50 cópias. Sugere-se que sejam utilizados sempre a mesma metodologia e o mesmo laboratório. Sugere-se uma monitorização a cada 3 a 4 meses. Em caso de início ou mudança de terapia antiretroviral, alguns autores recomendam uma dosagem de carga viral após 1 a 2 meses de tratamento, para avaliação da resposta ao esquema terapêutico utilizado.

O DNA pró-viral surge após a entrada do vírus na célula e utiliza a TR para fazer cópias DNA do genoma RNA. O teste é realizado com a lise de células mononucleares periféricas e o material genético, é então amplificado através do processo de replicação que é repetido de 20 a 30 vezes. Através da amplificação, a região selecionada pode ser amplificada mais de milhões de vezes. O DNA pró-viral pode ser detectado em células replicando ou não o vírus ativamente.

2.4.2 Definição da infecção pelo HIV na criança

O diagnóstico laboratorial em crianças deve ser dividido de acordo com a faixa etária em que se iniciou a pesquisa do diagnóstico, com as seguintes orientações, da Coordenação Nacional de DST/AIDS do Ministério da Saúde (2006):

Crianças com idade menor ou igual a 18 meses:

INFECTADA:

A criança com menos de 18 meses será considerada infectada quando obtido resultado detectável em duas amostras obtidas em momentos diferentes, testadas pelos seguintes métodos:

- Quantificação do RNA viral plasmático – carga viral;ou
- Detecção do DNA pró-viral.

Estes testes deverão ser realizados a partir de 1 mês de vida. Caso a primeira quantificação de RNA viral plasmática tenha resultado detectável, deve ser repetida imediatamente. Se a segunda carga viral também for detectável, deve-se considerar a criança infectada com o HIV. Níveis de carga viral abaixo de 10.000 cópias /ml devem ser cuidadosamente analisados porque podem ser resultados falso-positivos.

NÃO-INFECTADA:

Considera-se não-infectada a criança com idade inferior a 18 meses, que tiver como resultado duas amostras abaixo do limite de detecção, por meio dos seguintes métodos:

- Quantificação do RNA viral plasmático –carga viral;ou
- Detecção do DNA pró-viral e carga viral entre 1 e 6 meses, sendo uma delas após o 4º mês de vida: e
- Teste de detecção de anticorpos anti-HIV não reagente após os 12 meses

Crianças com idade maior ou igual a 18 meses:

INFECTADA:

Em crianças com idade superior a 18 meses, o diagnóstico será confirmado por meio da realização de um teste de triagem para detecção de anti-HIV-1 e anti-HIV-2 e pelo menos um teste confirmatório. Em caso de resultado positivo, uma nova amostra deverá ser coletada para confirmar a positividade da primeira amostra.

NÃO-INFECTADA:

Quando houver uma amostra não reagente em testes de detecção para anticorpos anti-HIV.

2.4.3 Classificação da infecção pelo HIV-1 em crianças

A classificação da infecção pelo HIV utiliza sistema alfanumérico, baseando-se em parâmetros clínicos e imunológicos, respectivamente, propostos pelo *Centers for Disease Control and Prevention*, em 1994, conforme os quadros reproduzidos abaixo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Esta classificação foi adaptada à realidade brasileira, incluindo a tuberculose pulmonar como um critério para a categoria clínica B, devido às suas características epidemiológicas (conforme o manual “Critérios de definição de casos de Aids em adultos e crianças”), revisada e publicada recentemente em 2006 pelo Ministério da Saúde em Brasília, no guia do tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria.

Classificação da Infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos de idade:

CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV SEGUNDO AS CATEGORIAS CLÍNICAS:

Categoria N – Assintomática:

- Ausência de sinais e/ou sintomas ou com apenas uma das condições da categoria A.

Categoria A – Sinais e/ou sintomas leves:

➤ Presença de 2 ou mais das condições abaixo, porém sem nenhuma das condições das categorias B e C.

- Linfadenopatia (maior que 0,5cm em mais de 2 cadeias diferentes);
- Hepatomegalia;
- Esplenomegalia;
- Parotidite
- Infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

Categoria B – Sinais e/ou sintomas moderados:

- Anemia (Hb <8g/dl), neutropenia (<1000/mm³) ou trombocitopenia (<100.000/mm³), por mais de 30 dias.
- Meningite bacteriana, pneumonia ou sepse
- Tuberculose pulmonar (critérios CDC modificados pelo Ministério da Saúde)
- Candidíase oral persistindo por mais de 2 meses
- Miocardiopatias
- Infecção por citomegalovírus (CMV), antes de 1 mês de vida)
- Diarréia recorrente ou crônica
- Hepatite

- Estomatite pelo vírus do herpes simples (HSV) recorrente (mais do que 2 episódios/ano).
- Pneumonite ou esofagite pelo HSV, com início antes de 1 mês de vida
- Herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermatomo.
- Pneumonia intersticial linfocítica (LIP)
- Nefropatia
- Nocardiose
- Febre persistente (>1 mês)
- Toxoplasmose antes de 1 mês de vida
- Varicela disseminada ou complicada

Categoria C – Sinais e/ou sintomas graves:

- Crianças com quaisquer das condições listadas abaixo:
 - Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): sepse, pneumonia, meningite, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos.
 - Candidíase esofágica ou pulmonar
 - Coccidioidomicose disseminada
 - Criptococose extra-pulmonar
 - Criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (>1 mês)

- CMV em locais além do fígado, baço, ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida.
- Encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses), em razão de:
 - a) déficit do desenvolvimento neuropsicomotor;
 - b) evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro cefálico ou atrofia cortical mantida em tomografias computadorizadas ou ressonâncias magnéticas sucessivas de crânio:
 - e
 - c) déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos, ataxia e outros:
- Infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior do que 1 mês ou
pneumonia ou esofagite (crianças > 1 mês de vida).
- Histoplasmose disseminada.
- *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extrapulmonar
- *Mycobacterium*, outras espécies ou não identificadas, disseminadas;
- *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii* disseminados;
- Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*;
- Salmonelose disseminada recorrente
- Toxoplasmose cerebral com início após o 1º mês de vida.
- Síndrome da caquexia, manifestada por:
 - A. perda de peso > 10% do peso anterior;ou

B. queda de dois ou mais percentis nas tabelas de peso para a idade;

ou

C. peso abaixo do percentil 5, em duas medidas sucessivas;e

D. diarreia crônica (duração maior que 30 dias);ou

E. febre por 30 dias ou mais, documentada.

- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma primário do cérebro ou outros linfomas

Classificação imunológica de acordo com a contagem de linfócitos T CD4 em crianças e adolescentes menores de 13 anos de idade.

Alteração Imunológica	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	>1500 (>25%)	≥1000 (≥25%)	≥500 (≥25%)
Moderada (2)	750-1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200-499 (15-24%)
Grave (3)	<750 (<15%)	<500 (<15%)	<200 (<15%)

QUADRO 1: Categorias imunológicas baseadas em contagem de linfócitos T CD4 e porcentagem de linfócitos totais ajustada pela idade

Alteração imunológica – Ausente (1)

N1	Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos
A1	Sinais e/ou sintomas clínicos leves
B1	Sinais e/ou sintomas clínicos moderados
C1	Sinais e/ou sintomas clínicos graves

QUADRO 2: Classificação da infecção pelo HIV em crianças menores de 13 anos de idade segundo a ausência de alteração imunológica e classificação clínica.

Alteração imunológica – Moderada (2)

N2	Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos
A2	Sinais e/ou sintomas clínicos leves
B2	Sinais e/ou sintomas clínicos moderados
C2	Sinais e/ou sintomas clínicos graves

QUADRO 3: Classificação da infecção pelo HIV em crianças menores de 13 anos de idade segundo a categoria imunológica moderada e classificação clínica.

Alteração imunológica – Grave (3)

N3	Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos
A3	Sinais e/ou sintomas clínicos leves
B3	Sinais e/ou sintomas clínicos moderados
C3	Sinais e/ou sintomas clínicos graves

QUADRO 4: Classificação da infecção pelo HIV em crianças menores de 13 anos de idade segundo a categoria imunológica grave e classificação clínica.

Classificação	CD4	CD4	CD4	CD4
Imunodeficiência	≤ 11m (%)	12-35 m(%)	36-59 m(%)	≥5a (cél/m ³)
Não significativa	> 35	> 30	> 25	> 500
Leve	30-35	25-30	20-25	350-499
Avançada	25-30	20-25	15-20	200-349
Grave	< 25	< 20	< 15	<200 ou <15%

QUADRO 5: Classificação imunológica proposta pela organização mundial de saúde, descrita no guia de atendimento a criança com HIV/AIDS, da coordenação nacional de DST e AIDS do Ministério da Saúde (2006).

2.5 Neuropatogênese da infecção pelo HIV-1 na criança

As crianças quando comparadas aos adultos apresentam maior comprometimento do SNC, porém, a grande maioria dos estudos que investigam os mecanismos da neuropatogênese do HIV-1 foi realizada em adultos com quadros de demência.

Os mecanismos celulares e moleculares da neuropatogênese da infecção pelo HIV são extremamente complexos, porém, observam-se diferenças na patogênese da infecção do sistema nervoso central na criança (VAN RIE et al., 2007).

O HIV-1 para penetrar na célula necessita ligar-se a 2 receptores de superfície na célula alvo. O receptor primário, a molécula CD4, é expressado na superfície de linfócitos T, células dendríticas e monócitos/macrófagos. O vírus deverá ligar-se, também, a um co-receptor, podendo ligar-se ao CCR5 ou CXCR4. A ligação do co-receptor indica um tropismo a uma cepa de vírus em particular, o que influenciará na progressão da doença ou no desenvolvimento de doenças oportunistas. O vírus que se liga exclusivamente ao CCR5, infecta os macrófagos, e também é chamado de R5 ou vírus "M-tropic", e as cepas que se ligam ao CXCR4 crescem em células T e são chamadas de "T-tropic" ou vírus X4. O vírus com tropismo para CCR5 é tipicamente transmitido durante a infecção primária do HIV-1, indicando aumento potencial de transmissão desta cepa. Entretanto, mesmo que um paciente tenha sido infectado por uma cepa HIV R5, pode, seletivamente, transformar esta população viral em HIV X4, que parece mais patogênica que o vírus R5.

Portanto, o tropismo viral pode influenciar a neuropatogênese do HIV-1. Os linfócitos T e monócitos/macrófagos podem expressar CCR5, CXCR4 ou ambos, enquanto células da microglia expressam somente CCR5. A maioria das cepas HIV-1 isoladas do SNC são cepas que usam o coreceptor CCR5 (ALBRIGHT, SOLDAN and GONZALEZ-SCARANO, 2003).

As cepas virais X4 são conhecidas por induzirem formação de sincício, o que resulta, em células gigantes multinucleadas que rapidamente perdem sua função e morrem. Diferentes tipos de células podem formar sincício, incluindo as que expressam receptor CCR5 em indivíduos infectados com HIV-1. Embora, as cepas virais indutoras de sincício foram, primariamente, consideradas as com tropismo para CXCR4, cepas com afinidade aumentada para CCR5 podem também induzir sincício e serem altamente patogênicas (ALBRIGHT SOLDAN and GONZALEZ-SCARANO, 2003).

A encefalite pelo HIV-1, apresenta uma característica distinta, em que ocorre a fusão da microglia e macrófagos cerebrais, resultando em células multinucleadas no SNC (ALBRIGHT, SOLDAN and GONZALEZ-SCARANO, 2003). Embora, o mecanismo patogênico não esteja bem compreendido, a neurotoxicidade pelo HIV-1 pode estar associada com a sua capacidade de induzir sincício em macrófagos (SIMPSON and CIKUREL, 2006).

Características patológicas da infecção do SNC incluem: infiltrado perivascular de células imunes, alterações da substância branca, astrocitose reativa (proliferação de astrócitos), nódulos de microglia, inflamação do plexo coróide e vários graus de perda neuronal e lesão de células dendríticas (PRICE et al., 1988; BUDKA, 1991; MASLIAH et al., 1997).

As alterações são principalmente de estruturas subcorticais, incluindo a substância branca profunda e gânglios da base, podendo ocorrer, em menor extensão no córtex cerebral, encontrando-se maiores cargas virais, em autópsias, nos gânglios da base e hipocampo (WILEY et al.,1998).

A maior parte das alterações patológicas detectadas em adultos são semelhantes às que ocorrem em crianças, existindo, porém diferenças importantes (SHARER, 1998).

As crianças infectadas apresentam calcificações na substância branca e nos gânglios da base do cérebro, observando-se em mais de 90% das autópsias em crianças, e detectadas em tomografias computadorizadas cranianas. A inflamação vascular é freqüentemente encontrada nas crianças e é caracterizada por lesões consistindo de infiltrado de linfócitos, monócitos e células multinucleadas gigantes nas paredes de pequenos e médios vasos do parênquima cerebral (SHARER, 1998).

O HIV-1 não é capaz de infectar todos os tipos de células do SNC. A habilidade do HIV de infectar múltiplos tipos de células do SNC e a capacidade dessas células de se replicar e se desenvolver não está bem compreendida até o momento (GARTNER and LIU, 2002).

O que sabemos é que os alvos celulares do HIV-1 no SNC são células fagocíticas como macrófagos/microglia e células nervosas (RAUSCH AND STOVER, 2001).

Estudos demonstram, que os astrócitos, as células mais prevalentes do SNC, parecem ser alvos somente de infecção restrita nos adultos, o que, por si, pode contribuir para disfunção neuronal. Astrócitos são células importantes para a atividade neuronal, uma vez que são responsáveis pela regulação do

neurotransmissor extracelular e de concentrações iônicas envolvendo neurônios (BRACK-WERNER,1999).

As interações virais com astrócitos parecem ter papel mais significativo na encefalopatia pelo HIV-1 na população pediátrica, uma vez que os astrócitos fetais estão mais suscetíveis à infecção pelo HIV-1 e pelo fato de que o SNC em desenvolvimento pode estar mais suscetível a alterações na função de astrócitos (TORNATORE et al., 1994).

Embora, existam evidências que partículas virais do HIV-1 possam penetrar a barreira hemato-encefálica (BHE), é mais provável, que o HIV-1 entre no SNC, através de monócitos infectados, os quais são capazes de atravessar a BHE, como o conhecido modelo (“*Trojan Horse*”) “cavalo de tróia” (LIU, 2000). A penetração do HIV no SNC pode ocorrer durante a infecção primária. Após entrar, os monócitos diferenciam-se em macrófagos (macrófagos do plexo coróide e meninge) e microglia (microglia perivascular), capazes de manter o crescimento e replicação contínua do HIV (RAUSCH and STOVER, 2001).

Infecção direta e produtiva de neurônios “in vivo” ainda é controversa, embora estudos “in vitro” tenham demonstrado que células neuronais imaturas possam ser infectadas diretamente pelo HIV. Em pacientes pediátricos com encefalopatia pelo HIV-1, células cerebrais infectadas analisadas expressaram RNA HIV-1, a maioria células gliais, porém em dois pacientes com encefalopatia progressiva, também encontraram neurônios infectados pelo HIV-1. Estes resultados podem demonstrar que o HIV-1 pode ativamente infectar neurônios “in vivo” em crianças (CANTO-NOGUÉS et al., 2005).

As células infectadas secretam uma série de citocinas pro-inflamatórias e outros fatores solúveis, incluindo proteínas virais, que em altas concentrações são neurotóxicos.

As proteínas virais neurotóxicas liberadas no SNC pela microglia e macrófagos cerebrais infectados pelo HIV levam a lesão e morte do neurônio (KAUL and LIPTON, 1999). Os componentes virais tóxicos incluem o envelope glicoprotéico do HIV, o gp 160 e seus produtos de clivagem gp 120 e gp 41, e proteínas regulatórias do HIV como Tat, Nef, e Vrp. "In vitro", há evidências que indicam que o gp 120 do HIV, exerce seu efeito citotóxico indiretamente, através de intermediários neurotóxicos, chamados de citocinas inflamatórias e metabólitos do ácido aracdônico, embora recentemente tenham surgido evidências sugerindo que gp 120 possa agir diretamente como uma neurotoxina (LI and et al., 2005).

O HIV-1 também pode induzir a síntese de óxido nítrico, prejudicando a função de proteção dos astrócitos (NATH et al., 1999). A intensa expressão de citocinas, proteínas celulares, e outros produtos tóxicos da infecção do SNC pelo HIV podem lesar neurônios e células gliais e alterar a integridade da BHE. Com a lesão da BHE e o enfraquecimento das junções endoteliais, poderá haver a entrada de partículas virais no SNC.

As proteínas regulatórias do HIV, Tat e Vrp podem induzir neurotoxicidade diretamente ou indiretamente, através da indução da apoptose. O efeito direto é mediado pelos intermediários do metabolismo oxidativo e ativação da caspase, enquanto o efeito indireto parece ser mediado pela matriz metaloproteinase produzida por macrófagos ativados. Tanto Tat quanto Nef do HIV aumentam a produção de ácido quinolínico, um agonista neurotóxico do receptor do N-metil-D-aspartato (NMDA), que pode levar ao influxo de alta concentração de íons de

cálcio, que desencadeiam morte celular pela excitotoxicidade (LIPTON and ROSEMBERG, 1994,1998; SMITH et al., 2001).

Outros estudos da neuropatogênese do HIV-1 atribuem os efeitos da lesão e morte neuronal a efeitos indiretos da microglia e macrófagos infectados pelo HIV-1 (RAUSCH and STOVER, 2001). Macrófagos e microglia infectados no SNC liberam citocinas e outras moléculas solúveis como parte da resposta da infecção pelo HIV. Estas citocinas e proteínas solúveis do HIV-1 ativam a microglia e macrófagos não-infectados, o que produz e libera citocinas adicionais e outras neurotoxinas potenciais, incluindo citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina 1(IL-1), beta-quimocinas como MIP-1 alfa, MIP-1 beta, e RANTES, e proteína indutora de gama-interferon (IP-10), ácido aracdônico, fator ativador de plaqueta, ácido quinolínico, óxido nítrico e ânions superóxidos (KOLSON et al.,1998). Normalmente, a produção e liberação desses fatores durante outras infecções virais são de curta duração, com efeitos protetores importantes.

Na infecção pelo HIV, a liberação prolongada desses fatores pelas células infectadas ou por células do sistema imune ativadas não infectadas provoca danos aos neurônios.

Astrócitos também liberam citocinas inflamatórias e fatores solúveis após ativação imune, mesmo sem infecção direta (CONANT and MAJOR, 1998).

Altas concentrações de quimocinas como TNF-alfa foram associadas à preservação da função cognitiva. Portanto, o TNF-alfa parece mediar neuroproteção, ao mesmo tempo em que, em outras circunstâncias pode exercer efeito neurotóxico. A capacidade do TNF de ligar-se a diversos subtipos de

receptores com diferentes afinidades nos neurônios cerebrais, poderia promover lesão, morte e ou mesmo neuroproteção (SAHA and PAHAN, 2003).

Logo, a produção desregulada de citocinas, quimocinas e partículas virais pode, eventualmente, ativar vários mecanismos de citotoxicidade, além de induzir outras funções irregulares da resposta imune celular, inclusive neuroproteção (RAUSCH and STOVER, 2001).

Estudos durante a era pré-HAART indicavam a correlação positiva clara entre a carga viral no líquido e o grau de comprometimento neurocognitivo (BREW et al., 1997). Já na era pós-HAART, alguns estudos não indicam esta correlação (SEVIGNY et al., 2004).

O HIV no SNC sofre mutações genéticas caracterizadas por suas células alvo específicas e baixa penetração dos agentes anti-retrovirais, o que resulta na emergência de reservatórios virais. Em adultos tem-se caracterizado estes reservatórios através das diferenças das seqüências genéticas ou dos padrões de resistência aos anti-retrovirais entre o sangue, líquido e tecidos cerebrais de necrópsias (RITOLA et al., 2005). Porém, em crianças estes estudos são limitados, embora já se tenha encontrado padrões discordantes de mutações de resistência dos medicamentos entre o sangue e o líquido, sugerindo que os reservatórios virais sejam semelhantes no SNC das crianças (MC COIG et al., 2002).

Necessitamos de mais estudos que esclareçam os mecanismos de lesão, morte neuronal e mutações genéticas virais, objetivando-se o melhor entendimento da evolução do neurodesenvolvimento da criança após HAART, considerando-se o desequilíbrio do controle periférico da infecção e o controle dos quadros neurológicos, embora saibamos que a natureza invasiva de métodos de

diagnóstico e detecção da infecção do HIV no SNC como biópsia cerebral e punção lombar, dificulta a melhor caracterização da infecção.

2.6 COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO PELO HIV-1 NA CRIANÇA

2.6.1 **Manifestações neurológicas primárias da infecção pelo HIV-1 na criança**

Antes da introdução da HAART, a demência associada ao HIV-1 desenvolvia-se em 20-30% dos pacientes adultos, e aproximadamente 50% das crianças apresentavam encefalopatia conferindo à infecção um prognóstico mais reservado e aumento da mortalidade (SCOTT et al., 1989).

Com o início da HAART houve um declínio importante da incidência de encefalopatia associada ao HIV-1, estando hoje em torno de 2% nos E.U.A., bem como de doenças oportunistas do SNC (CHIRIBOGA et al., 2005).

Entretanto, condições mais diretamente associadas ao HIV-1, como distúrbios cognitivos, motoras, demência, neuropatias sensoriais continuam responsáveis pela alta morbidade da doença (SIMPSON and CIKUREL, 2006).

O início precoce e a progressão mais rápida nas crianças é resultado da infecção pelo HIV-1 durante os estádios de desenvolvimento fetal do cérebro (MINTZ, 1998). A infecção de crianças, na grande maioria dos casos, como já mencionado, ocorre pela transmissão placentária ou intraparto da mãe para o filho (transmissão vertical), ao contrário, dos adultos e adolescentes que se infectam, predominantemente através da transmissão sexual e do uso de drogas endovenosas.

Provavelmente, as crianças sejam mais vulneráveis a lesões precoces, pelo fato de que os neurônios e células da glia imaturas, diferem na sua capacidade de replicação e de infecção do HIV-1 ou que os neurônios imaturos sejam mais lesados por diferentes citocinas (ENSOLI and FIORELLI, 2000).

A prevalência das manifestações neurológicas em crianças com infecção pelo HIV, ainda não está bem definida, pois varia muito, por exemplo, de menos de 8% a acima de 60% nos diversos estudos (VAN RIE et al.,2007). As manifestações neurológicas primárias nos pacientes infectados pelo HIV-1 são devidas a mecanismos patogênicos virais diretos, nos quais o HIV-1 ou seus componentes são implicados como agente etiológico principal. Essas complicações neurológicas primárias do HIV-1 podem afetar o cérebro, a medula espinhal, e as meninges. Embora não se saiba a prevalência exata das manifestações neurológicas em crianças, a maioria dos trabalhos estima que 13-23% das crianças infectadas pelo HIV-1 apresentem encefalopatia associada ao HIV-1 (WOLTERS and BROUWERS, 1998). A encefalopatia progressiva é diagnosticada, através dos critérios estabelecidos pela Academia Americana de Neurologia (WORKING GROUP, 1991) que pode representar uma das primeiras manifestações da infecção pelo HIV-1 em crianças (WOLTERS and BROUWERS, 1998). A encefalopatia progressiva é caracterizada por um ou mais dos seguintes achados: 1) crescimento cerebral retardado (microcefalia adquirida e/ou atrofia cerebral demonstrada por tomografia computadorizada ou ressonância magnética); 2) défices motores simétricos progressivos manifestos por dois ou mais dos seguintes achados: paresia, tônus anormal, reflexos patológicos, ataxia ou distúrbio de marcha; 3) perda ou aquisição inadequada de marcos (estádios) de desenvolvimento ou habilidade intelectual (MINTZ,1998). A doença também

pode ter apresentação estática, com déficit neurológico não-progressivo. A tomografia computadorizada de crânio geralmente mostra atrofia cortical, ocasionalmente com calcificações de gânglios da base e substância branca.

Existem muitas variações nas manifestações da encefalopatia, dependendo de quando ocorreu a penetração do HIV-1 no SNC e sua relação com o desenvolvimento craniano, virulência e fatores do hospedeiro, ocorrendo uma maior incidência nos primeiros dois anos de idade, e menos de 1% a partir dos 3 anos de idade (TARDIEU et al., 2000; EPSTEIN et al., 1986). O diagnóstico da encefalopatia, como já discutido, é baseado fundamentalmente no atraso ou nas perdas dos marcos de desenvolvimento normal, o que dificulta a caracterização da etiologia, uma vez que muitas dessas crianças têm outros fatores de risco médicos ou ambientais (por exemplo, uso de drogas pela mãe) que também podem prejudicar o desenvolvimento normal (WOLTERS and BROUWERS, 1998). A encefalopatia é diagnosticada através de testes psicológicos que levam em consideração: linguagem, inteligência, visão espacial, memória e aprendizado, atenção, conceito de formação, função motora e comportamento (WOLTERS and BROUWERS, 1998).

Aproximadamente, 20% das crianças infectadas são acometidas da doença infantil grave, caracterizada por encefalopatia progressiva e doenças oportunistas com início nos primeiros três anos de idade. Isto também, está associado com diminuição de linfócitos TCD4 circulantes e taxas elevadas de partículas virais no sangue presentes desde as primeiras semanas de vida. Os outros 80% das crianças têm um curso de progressão lenta da doença, durante o qual, por vários anos, ficam assintomáticas ou têm sintomas reversíveis. Paralelamente, essas

crianças não têm deficiência imune intensa e as taxas de replicação viral são baixas.

Tardieu et al. (2000) estudaram crianças com encefalopatia diagnosticada durante o estudo francês SOROCO. Afirmaram que a encefalopatia precoce, dentro do primeiro ano de vida, é decorrente de eventos do período fetal tardio, provavelmente, pela pouca proteção dada pelo AZT prescrito tardiamente na gravidez.

As alterações comportamentais da infecção pelo HIV-1, incluem principalmente perda de interesse nas pessoas e atividades, e falta de objetivo. O grau de comportamento anormal se correlaciona com a intensidade das alterações no exame de tomografia computadorizada craniana, sugerindo que estas alterações são o resultado direto da infecção pelo HIV-1 (BROUWERS et al., 1995).

As doenças da medula espinhal associadas ao HIV-1 como mielopatia vacuolar (MV) estão geralmente associadas à demência pelo HIV-1. A MV é rara abaixo dos 13 anos de idade.

A mielopatia vacuolar da infecção do HIV-1 se assemelha a mielopatia encontrada em desordens imunossupressoras não-HIV-1 e também são encontradas na deficiência de vitamina B12. Além disso, não existe correlação entre a presença do vírus e mielopatia vacuolar. Portanto, não sabemos se a mielopatia vacuolar é uma consequência direta da infecção pelo HIV-1 ou manifestação secundária (NAVIA et al., 1986).

O acometimento do sistema nervoso periférico (SNP) é descrito em 5 a 20% dos pacientes adultos, mas é raro em crianças.

No início da doença, a manifestação mais freqüente do comprometimento do SNP é a polineuropatia desmielinizante inflamatória (PDI), na forma de polirradiculoneurite aguda, configurando a síndrome de Guillain Barré (SGB) ou a polirradiculoneuropatia crônica. Araújo (1999) estudou no Rio de Janeiro, a velocidade de condução nervosa em 39 crianças infectadas pelo HIV-1, maiores de 5 anos. Constatou sinais e sintomas de neuropatia periférica do tipo axonal em 34% dos casos, semelhante aos achados em adultos.

A miopatia pelo HIV, no adulto, ainda não está bem definida, é rara e ocorre em menos de 1% dos casos, também não foi bem descrita em crianças, mas existe a miopatia pela zidovudina que pode confundir-se com a do HIV-1. Pode existir uma fraqueza muscular proximal nos quatro membros, progressiva, sem relato de mialgias (SIMPSON and BENDER, 1988; SIMPSON AND WOLFE, 1991).

Crianças, com infecção adquirida via materna (infecção vertical), costumam ser mais afetadas do ponto de vista motor e cognitivo, comparadas as expostas ou infectadas no período intraparto, provavelmente pela longa exposição aos efeitos intra-útero do HIV-1. Sabemos, ainda que esses pacientes provêm de gestação de risco pela condição materna da infecção pelo HIV-1, independente dessas mães terem feito uso de terapia anti-retroviral corretamente. Os fatores ambientais negativos e outras co-morbidades desfavoráveis são igualmente importantes nesse contexto.

Araújo, em 1992, relatou as seguintes alterações neurológicas em 26 crianças com AIDS: retardo do desenvolvimento psicomotor (53,9%), fraqueza muscular (30,8%), microcefalia (27%), hipertonia muscular e distúrbio de comportamento (19,2%), perda de marco de desenvolvimento e convulsões

(15,4%), dificuldade da fala (11,5%), hiporreflexia profunda, síndrome frontal, desaceleração do crescimento do perímetro cefálico e coma (7,7%), disfagia, cefaléia, parestesia, dificuldade de aprendizado, amiotrofia, estrabismo, hipoacusia e distúrbio cognitivo (3,9%).

As manifestações sistêmicas da doença nem sempre cursam com comprometimento simultâneo do SNC e a expressão clínico-neurológica é bastante variável. As conseqüências do envolvimento do SNC na infecção do HIV-1 em crianças podem estar evidentes desde o início do quadro clínico ou demorar muitos anos para se manifestar e, nesse caso, associadas à piora do estado clínico-imunológico do paciente, o que aumenta a importância de um diagnóstico precoce.

Belman e Brew destacam a microcefalia, rebaixamento cognitivo, encefalopatia, sinais piramidais, distúrbios do humor e do comportamento como as manifestações neurológicas da infecção pelo HIV-1 mais freqüentes, além de complicação pelo uso da terapia anti-retroviral (BELMAN, 2002; BREW, 2003).

Aproximadamente 10% das crianças com AIDS podem apresentar como primeiro sintoma da infecção uma manifestação neurológica; 40 a 60% desenvolvem sinais e sintomas neurológicos significativos durante sua vida, e 80% apresentam alguma forma de lesão neuropatológica na autópsia (BURNS et al., 1991). Na tomografia computadorizada e ressonância magnética cerebral, encontramos graus variáveis de atrofia cerebral (CAMPOS, 1993).

Rocha et al. (2005), no Brasil, observaram que 67% das crianças estudadas expostas e infectadas assintomáticas ou sintomáticas apresentaram alguma alteração no exame neurológico, sendo que as crianças sintomáticas apresentaram mais manifestações neurológicas (80%). Os achados anormais

mais comuns entre crianças avaliadas foram: hiporreflexia(35,6%),retardo do desenvolvimento neuro-psicomotor (19%), atraso da linguagem (19%), deficiência mental (9,5%), síndrome piramidal (9,5%) e paralisia cerebral (3,5%).

Tellechea-Rotta e Legido, em nosso meio, acompanharam 340 crianças infectadas pelo HIV-1 por transmissão vertical e encontraram que 57% apresentavam algum tipo de sintoma neurológico. Estudo prospectivo de Bruck et al. (2001), em Curitiba, acompanharam durante 5 anos, 83 crianças expostas ao HIV-1. Observaram alterações neurológicas moderadas em 55% das crianças infectadas. No grupo de crianças expostas ao vírus e não- infectadas (ou soro-revertidas), esse comprometimento chegou a 40%.

2.6.2 Manifestações neurológicas secundárias da infecção pelo HIV-1 na criança

O HIV-1 causa uma grave imunossupressão, tornando as crianças mais suscetíveis às infecções por outros microrganismos e à neoplasias, além de acidentes vasculares encefálicos (AVE).

Durante o curso da infecção pelo HIV-1, muitas lesões secundárias do SNC, podem ser clinicamente observadas: retinite aguda e encefalite, cujo agente etiológico mais freqüentemente implicado é o citomegalovírus; lesões “tumoral-simile”, como linfomas, sarcomas e toxoplasmose; lesões agudas focais, algumas vezes associadas a múltiplos infartos cerebrais devido a lesões de aneurisma de

grandes vasos e áreas múltiplas de obstrução vascular de pequenos vasos corticais; encefalopatia progressiva com substância branca normal na ressonância magnética, a qual pode se dar devido a infecções secundárias com papovavírus, micobactérias, micoplasma, e vírus como citomegalovírus e vírus varicella-zoster, desencadeando um processo de leucoencefalite multifocal progressiva.

As infecções oportunistas mais freqüentes encontradas nas crianças com infecção pelo HIV-1 são meningite por *Cândida albicans*, meningite por *Criptococcus neoformans* e encefalite por citomegalovírus. Encontramos outras infecções como: meningoencefalite por *Escherichia coli*, *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, pelo vírus Epstein-Barr, varicela zoster e infecção pelo *Toxoplasma gondii* (SILVA, 1995). A meningite asséptica pelo HIV-1 pode ocorrer mesmo antes da soroconversão, com pleocitose mononuclear de até 200 células /mm³ e proteína elevada de até 100mg% com glicorraquia normal. O citomegalovírus (CMV) é o agente oportunista mais freqüente em pacientes com AIDS a comprometer o SNC. A retinite citomegálica é a causa mais comum de perda de visão nestes pacientes (HOLLAND et al., 1994). A neurotoxoplasmose é a causa mais freqüente de massa expansiva intracraniana em pacientes adultos com AIDS. Na patologia encontramos arterite com lesões isquêmicas “salpicadas” (PORTER and SANDE, 1992). A criptococose é o tipo mais freqüente de micose cerebral nos pacientes com HIV/AIDS, e como meningite e/ou criptococoma é a terceira infecção oportunista após a citomegalovirose e toxoplasmose. A infecção pelo vírus papovavírus leva à leucoencefalite multifocal progressiva (LMP). A estimativa é que 4% dos pacientes com AIDS, desenvolvam LMP, sendo que em 29% desses casos esta possa ser o primeiro sinal da AIDS (BERGER and CONCHA, 1995).

Os linfomas primários do SNC são a segunda causa mais freqüente de lesões expansivas intracranianas em adultos com AIDS, e são encontrados em 2 a 7 % dos casos de AIDS necropsiados.

Em crianças o linfoma primário do SNC é a causa mais comum encontrada de massa expansiva intracraniana (EPSTEIN et al., 1988). No adulto a primeira causa é a toxoplasmose.

Os acidentes vasculares encefálicos (AVE) hemorrágicos associados à trombocitopenia e os AVE isquêmicos decorrentes de miocardiopatia ou alterações dos vasos cerebrais ou à infecção do SNC também são descritos em pacientes com AIDS em crianças (BELMAN, 1992).

2.7 DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR E AIDS PEDIÁTRICA

A avaliação do desenvolvimento de um indivíduo depende do referencial teórico que se queira adotar e quais aspectos abordar. É muito complexo avaliar o desenvolvimento, pois, vai além da determinação biológica, necessitando de abordagem multiconceitual. O desenvolvimento está relacionado com a maturidade do sistema nervoso central, e, conseqüentemente, com a integridade dos reflexos.

A criança percebe o mundo pelos sentidos, agindo sobre eles e comportando-se com maior precisão praxica, à medida que domina seu corpo e elabora suas idéias. O cérebro infantil está em constante evolução através de sua inter-relação com o meio.

O organismo humano é um complexo sistema de ação. No diagnóstico evolutivo deve-se levar em consideração todos os campos de conduta representativos dos diferentes aspectos do desenvolvimento, a saber: conduta motora, adaptativa, da linguagem e pessoal-social (DIAMENT, 1996).

- A conduta motora apresenta particular importância clínica, pois a capacidade motora da criança constitui ponto de partida para a estimativa de amadurecimento, devendo ser considerados, para esta finalidade, os grandes movimentos corporais e os mais finos de coordenação motora.
- A conduta adaptativa está relacionada com as mais delicadas adaptações sensório-motoras ante objetos e situações.
- A conduta de linguagem funciona como chave da organização do sistema nervoso central, fornecendo informações a respeito da linguagem no seu sentido mais amplo, incluindo toda forma de expressão e comunicação visível e/ou audível, como gestos, movimentos de postura, vocalizações, palavras, frases e orações. Inclui ainda a imitação e compreensão do que expressam outras pessoas. A linguagem articulada é função socializada que requer a existência de integridade das estruturas corticais e sensório-motoras.
- A conduta pessoal-social compreende as reações pessoais da criança ante a cultura social do meio em que vive. Essas reações são múltiplas, variadas, relacionadas com o ambiente que parecem até fora do alcance do diagnóstico evolutivo. Como outros aspectos, esta conduta é determinada fundamentalmente pelos fatores intrínsecos do crescimento. Por exemplo, o controle da micção e defecação são exigências culturais do meio, porém

sua aquisição depende primariamente do amadurecimento neuromotor. O mesmo ocorrendo com a capacidade de alimentar-se, de higiene, para independência no jogo e colaboração ou reação adequadas às convenções sociais.

Piaget e Inhelder (1971), que estudaram a criança desde o nascimento, descreveram o desenvolvimento da inteligência em três estádios principais:

- Período sensório-motor: que vai do nascimento até os 2 anos de idade, quando a inteligência se inicia com operações elementares que irão se transformar progressivamente em operações lógicas à medida que a criança vai interagindo com o ambiente;
- Período das operações concretas: que vai dos 2 até os 11 anos, sendo que dos 2 aos 4 anos há o período pré-conceptual, dos 4 aos 7 anos o período intuitivo e dos 7 aos 11 anos, o período propriamente dito das operações concretas. Nessa época os processos cerebrais se tornam mais autônomos e a criança não mais centrada só na sua percepção e ação, conseguindo classificar, ordenar, seriar e numerar. Ainda segundo, Piaget, a criança começa a ter sucesso para copiar formas topológicas que indicam ordem, proximidade, separação, envolvimento e continuidade entre os 3 anos e meio e 4 anos de idade. Depois dos 4 anos é que acontece a diferenciação das formas euclidianas, além de indicá-las perfeitamente, distinguindo ângulos e dimensões, as figuras são copiadas sem erros. A criança aos 4 anos comete distorção e simplificação, aos 5 anos os erros são de proporção das figuras e/ou invenções. Aos 6 anos, tanto a cópia como o trabalho da memória são perfeitos. Se uma criança com mais de 7

anos comete inversões e/ou distorções, isso pode indicar um distúrbio na integração visuomotora.

- Período das operações formais: entre os 11 e 12 anos de vida, é quando a criança sistematiza as operações concretas, resolvendo tarefas mais complexas. Já aos 15 anos há pensamento adulto capaz de fazer análise, críticas e usar procedimentos hipotéticos dedutivos do pensamento científico. Esses sucessivos estádios do pensamento incorporam processos que os antecedem (Piaget and INHELDER, 1971).

Na avaliação do desenvolvimento é necessário que se levem em conta todos os conhecimentos referentes às praxias, gnóscias e fala, respeitando-se a faixa etária, e interação entre as condições internas da criança e suas relações com a família e a escola, evitando-se o artificialismo de algumas provas, para que a criança possa se sentir à vontade.

É difícil, medir com precisão, o desenvolvimento, por não existir uma idade absoluta de desenvolvimento. Não podemos quantificá-lo em gramas, ohms, calorias, porém, podemos especificar níveis e graus de desenvolvimento (GESELL and AMATRUDA, 1952).

Quando a AIDS foi identificada, pensava-se que o mais grave eram as infecções oportunistas. Os pacientes apresentavam pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, sarcoma de kaposi, mas vários apresentavam raciocínio lento ou déficit cognitivo.

O CDC começou a considerar a demência no diagnóstico de AIDS em pacientes HIV em 1987. Na AIDS, o sistema nervoso central é freqüentemente afetado, e crianças podem apresentar atraso dos marcos de neurodesenvolvimento como primeira manifestação da doença.

Chase et al. (2000) e Wachtel et al. (1994), sugerem que o atraso do neurodesenvolvimento em crianças com HIV/AIDS pode ser detectado antes dos 6 meses de idade. A prevalência de manifestações de neurodesenvolvimento da infecção HIV varia entre 8% e 62%, incluindo atraso cognitivo, na função motora, fala e linguagem, aumentando com a idade da criança (BELMAN, 1992; WACHTEL et al., 1994; SMITH et al., 2000; NOZYCE et al., 2006).

O déficit de desenvolvimento associado à infecção pelo HIV em crianças incluem alterações motoras e de linguagem, déficit cognitivo, alteração na integração visual-espacial, e nas funções de execução (EPSTEIN et al., 1986; KNIGHT et al., 2000; TARDIEU et al., 1995).

O atraso no desenvolvimento motor, especialmente, nas habilidades motoras grosseiras, diferenciam crianças infectadas das expostas e estão mais presentes em crianças infectadas na idade pré-escolar (EPSTEIN et al., 1986; KNIGHT et al., 2000; ENGLUND et al., 1996). As crianças com disfunção motora, incluindo alterações no tônus muscular, na massa e força muscular, parecem ter um maior risco de progressão da doença (PEARSON et al., 2000).

Atrasos no desenvolvimento mental ocorrem mais tardiamente e se apresentam como déficit cognitivo (EPSTEIN et al., 1986; BROUWERS et al., 1995).

Recentemente, destacou-se grande proporção de crianças infectadas pelo HIV, apresentando precocemente atraso ou retardo cognitivo e motor que pode ser um indicador precoce de progressão da doença. Essas anormalidades não dependem de outros fatores de risco para atraso de desenvolvimento, como fatores sócio-econômicos (CHASE et al., 2000; KNIGHT et al., 2000).

Há associação entre a gravidade da infecção pelo HIV e risco de alterações no neurodesenvolvimento nos primeiros 2 anos de idade (TARDIEU et al., 2000). A função motora das crianças com infecção HIV/AIDS, estava mais comprometida, quando comparada com as habilidades de comunicação e sensorial, particularmente em crianças com infecção avançada pelo HIV-1. Foster (2006) destaca o pequeno número de pacientes e o desenho de estudo. Porém, existem poucos trabalhos analisando o neurodesenvolvimento em crianças com infecção pelo HIV-1 em uso de HAART.

Tamula et al. (2003) selecionaram a partir de 107 crianças com infecção pelo HIV, em uso de anti-retrovirais, 4 crianças que aparentemente encontravam-se clínica e imunologicamente estáveis, traduzidos pelos níveis altos de células T CD4, carga viral plasmática indetectável e tomografia craniana do cérebro normal, em que observaram declínios significativos na função neurocognitiva, que sugere replicação viral no SNC não controlada, mesmo quando tratados com regimes de HAART eficientes, talvez pelo fato dos anti-retrovirais não penetrarem adequadamente no líquido.

Várias teorias foram propostas para explicar alterações significativas no neurodesenvolvimento de crianças com infecção HIV-1. Crianças com infecção pelo HIV-1 precoce são infectadas em fase de início de desenvolvimento dos sistemas orgânicos, quando comparamos com crianças infectadas mais tardiamente. Quanto maior o tempo de infecção, maior a probabilidade de mutação viral, que pode aumentar a patogenicidade das cepas virais e permitir desenvolvimento de cepas com tropismo especial para o SNC (SMITH et al., 2000). Precisamos de trabalhos que determinem se as diferenças neurológicas e neuropsicológicas persistem com o tempo e se as diferenças ficam mais

acentuadas em domínios específicos de desenvolvimento, como linguagem, memória, atenção, e sensitivo-motor.

As crianças com infecção HIV-1, apresentaram mais falhas nos testes de neurodesenvolvimento quando comparadas com não-infectadas nascidas de mães soro-positivas, principalmente na função motora como manifestação precoce da infecção pelo HIV-1 (MC GRATH, 2005). Estes resultados são semelhantes aos observados nos EUA, e África, que sugerem o atraso no neurodesenvolvimento como conseqüência da infecção pelo HIV-1, a despeito da geografia (CHASE et al., 2000).

Os níveis de linfócitos T CD4 de crianças infectadas pelo HIV-1 por transmissão vertical nos primeiros anos de vida, parecem influenciar, mostrando ser fator preditivo de adaptação futura na escola e habilidades cognitivas (TARDIEU et al., 1995). Outros fatores que podem estar associados a alta prevalência e maior gravidade das doenças do SNC incluem, carga viral elevada no sangue e no líquido, idade da infecção, tipo de transmissão e tratamento mais precoce. O risco de encefalopatia é maior em crianças nascidas de mães com contagem de células TCD4 mais baixas e cargas virais mais altas no momento do parto (BLANCHE et al., 1997). As crianças com cargas virais mais elevadas e imunossupressão precoce, apresentam maior risco de desenvolver encefalopatia (BLANCHE et al., 1994; BROUWERS et al., 1995). Aumento da carga viral no líquido está associado com o atraso neurocognitivo (PRATT et al., 1996).

Fatores ambientais, como abuso materno de drogas ilícitas, álcool, pobreza, educação materna baixa, e ambiente domiciliar precário também estão associados a atrasos no neurodesenvolvimento dessas crianças (COSCIA et al., 2001).

As alterações na linguagem ocorrem comumente em crianças com infecção pelo HIV-1, observando-se, mesmo na ausência de anormalidades no exame neurológico ou nos exames de imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética craniana) e podem preceder da deterioração global cognitiva (COPLAN et al., 1998).

Ao avaliar possíveis fatores de risco, como prematuridade, exposição a drogas no período prenatal e nível sócio-econômico, no atraso do desenvolvimento de crianças com infecção pelo HIV-1, Chase et al. (2000), apontam proporção significativa de crianças com atrasos motor e cognitivo precoces e significativos, independente da exposição aos fatores de risco relatados.

O tratamento com anti-retrovirais resulta em declínio da carga viral no plasma e líquido, podendo reverter manifestações do SNC, e reduzir o risco de gravidade de encefalopatia pelo HIV (TOZZ et al., 2005), aumentando o risco de complicações do SNC quando se observa anormalidades moderadas na tomografia computadorizada craniana e contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 500 células (MARTIN et al., 2006).

Com o advento da HAART, a encefalopatia progressiva nos E.U.A. caiu de 21-35% para menos de 2% e na Espanha também houve diminuição de 9,3% para 0-1,5% (CHIRIBOGA et al., 2005). Infelizmente, os anti-retrovirais não eliminam as manifestações do SNC associadas ao HIV-1, persistindo quadros de problemas comportamentais, neurológicos, cognitivos, atrasos de rendimento escolar e risco de recorrência da encefalopatia progressiva (TOZZI et al., 2005), além de efeitos neurológicos adversos desencadeados pelos próprios anti-

retrovirais, significando que a replicação do SNC está evoluindo, mesmo quando ocorre controle virológico efetivo da infecção (MARTIN et al., 2006).

Uma proporção significativa de crianças com infecção pelo HIV-1 apresenta atraso motor e cognitivo precoce, os quais podem ser importantes indicadores de progressão da doença pelo HIV (CHASE et al., 2000). Assim, a avaliação do neurodesenvolvimento dessas crianças pode oferecer informações importantes, aliados aos parâmetros imunológicos e virológicos como marcadores biológicos da evolução da doença.

2.8 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

O exame neurológico evolutivo avaliando equilíbrio estático e dinâmico, coordenação apendicular, sensibilidade e gnosis, persistência motora e coordenação tronco-membros, reflexos cutâneos e miotáticos, tônus muscular e sincinesias, fornece subsídios importantes sobre o desenvolvimento da criança (LEFÈVRE, 2000).

O exame neurológico evolutivo pode traçar o perfil neurológico que indica se determinado setor encontra-se comprometido ou não. Permite ainda confrontar o resultado obtido com a idade cronológica da criança, viabilizando a elaboração de um quociente de desenvolvimento. No entanto, outras área ou setores, não são avaliados pelo exame neurológico evolutivo como o pessoal-social, que sofre influências do meio, da cultura, da sociedade, funcionando como marcos de desenvolvimento.

Uma avaliação segura deve incluir a história, exame clínico metuculoso, realizados por pessoa habilitada, observação da criança em seu contexto e o acompanhamento durante um curto período. Esse seria o padrão ouro de avaliação (DRACHLER, 1990).

Porém, em estudos epidemiológicos que envolvem a avaliação de grande número de crianças, a rapidez e o baixo custo tornam-se essenciais. Conseqüentemente, prefere-se, utilizar instrumentos simples, testes ou escalas, mesmo considerando sua incapacidade de abranger o desenvolvimento como totalidade dinâmica, simultaneamente coletiva e particular de cada indivíduo. Considera-se como “normal” sinônimo de estado ou qualidade mais comum.

Vários são os testes que podem ser aplicados na avaliação do desenvolvimento no período pré-escolar. Pode-se aplicar desde o mais simples de “*Goodenough*” que é baseado no desenho da criança, o de “*McCarthy, The Connors*”, até o Exame Neurológico evolutivo.

No entanto, todos requerem a avaliação do especialista em sua execução e se limitam a avaliar áreas específicas, ou só área motora, linguagem, etc., dificultando a avaliação do desenvolvimento global da criança, precisando, muitas vezes, de dois ou mais testes para este fim (NASS and KOCH, 1998).

O Teste de DENVER conhecido como, “*Denver Developmental Screening Test*” (DDST), publicado em 1967, usado como instrumento na avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor de crianças com HIV/AIDS, foi revisado em 1990 quando passou a ser denominado teste de Denver II, vem sendo largamente utilizado em vários países dos cinco continentes, foi repadronizado em muitos, como Japão, País de Gales, Turquia, Singapura, inclusive no Brasil (DRACHLER, 1992) em 1992, em crianças de Porto Alegre (Rio Grande do Sul).

O teste de triagem de Denver se utiliza de medida qualitativa e escala dicotômica, onde “sim” e “não” referem-se, respectivamente, à manifestação ou não do comportamento com um mínimo de complexidade avaliada. As medidas das populações ou grupos de populações em estudo são então relacionadas às da população de referência por meio das medidas de posição ou percentis. Os índices de desenvolvimento das crianças são descritos em termos da posição ocupada pelo indivíduo ou grupo em relação a um ponto de corte – um percentil específico do desenvolvimento do comportamento na população de referência. Os índices de desenvolvimento são utilizados como indicadores das condições relativas do desenvolvimento dos indivíduos ou grupos: atraso ou não em termos do considerado normal na população de referência (Anexo I).

É desejável que o teste tenha sido validado para o uso pretendido, sendo o Denver um dos poucos testes validado e padronizado no Brasil. Igualmente importante, é a confiabilidade do teste, ou seja, ele deve proporcionar os mesmos resultados e conclusões se a situação for a mesma, independente de ser aplicado e interpretado por pessoas diferentes em momentos diferentes. Estudos mostram que a concordância entre diferentes examinadores e a estabilidade do teste-reteste aproxima-se de 90 a 97%, podendo-se dizer que a variação nos resultados reflete as diferenças entre as crianças e não erros de mensuração (FRANKENBURG, 1967, 1970).

É o teste mais utilizado por profissionais da área da saúde para triagem em populações assintomáticas (HALPERN et al., 1996).

O teste de triagem de Denver, traduzido para o português, foi delineado para ser utilizado em crianças de 15 dias até 6 anos de idade, é teste de triagem e não de diagnóstico de anormalidades do desenvolvimento, tendo como objetivo

a detecção de algum possível desvio e utilizado para o acompanhamento do desenvolvimento de todas as crianças, sejam ou não de risco (AnexoII).

No estudo de Halpern et al.(1996), os autores utilizaram o teste de triagem de Denver para avaliar a prevalência de suspeita de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor aos 12 meses de crianças nascidas em Pelotas, Rio Grande do Sul, em 1993, encontrando 34% de crianças com suspeita de atraso no desenvolvimento.

Hallioçen na Turquia, em seu estudo publicado em 2001, avaliou crianças aos 6 meses de idade que apresentaram encefalopatia hipóxica-isquêmica ao nascer, através do teste de Denver II. Quando comparou os resultados com alterações no exame de ultrassonografia transfontanela e ocorrência de convulsões e seu desfecho aos 2 anos de idade quanto a possíveis seqüelas do comprometimento neurológico dessas crianças (mortalidade e alterações neurológicas graves), obteve sensibilidade 100% e especificidade de 95% do teste de Denver II.

Crianças com cardiopatia congênita também foram avaliados por Chen, YI and Wang (2004), através do teste de Denver II, comparando crianças não cardiopatas em idade pré-escolar, encontrando maior suspeita de atraso de neurodesenvolvimento em crianças cardiopatas, com resultados significativamente mais baixos quando considerou os itens de avaliação no setor de linguagem (33% de suspeita nas crianças cardiopatas contra 11% no grupo controle) e motor grosseiro (26% em crianças com cardiopatia e 4% de atraso nas crianças não cardiopatas).

Crianças infectadas com o HIV-1, foram avaliadas prospectivamente, no estudo de Bruck (2001), onde também foram submetidos ao teste de Denver II,

entre outros testes de “*screening*” de neurodesenvolvimento e, observando-se que o grupo de crianças infectadas pelo HIV apresentou maior número de falhas no exame de triagem comparadas com um grupo de crianças expostas, não infectadas pelo vírus HIV.

O teste de Denver II, permite que um examinador determine o grau de desenvolvimento de uma criança nos setores de linguagem, pessoal-social, motor e adaptativo (FRANKENBURG, 1967; DRACHLER, 1992).

O teste de Denver pode alertar os profissionais para a possibilidade de estar diante de um caso com atraso de desenvolvimento, sem, contudo, fornecer quociente de inteligência e desenvolvimento. Sua utilidade reside no fato de ser de baixo custo, de execução relativamente simples, rápido e de poder ser aplicado por profissionais da área de saúde com um mínimo de treinamento.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar o neurodesenvolvimento de crianças infectadas e expostas ao vírus de imunodeficiência adquirida (HIV-1), por transmissão vertical, em acompanhamento ambulatorial no serviço de AIDS pediátrica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Descrever o desempenho de crianças com HIV/AIDS, e crianças expostas ao HIV-1 ou sororevertoras, acompanhadas no HUGG, nos 4 setores de avaliação do Teste de triagem de Denver II.
2. Descrever as alterações encontradas no exame clínico neurológico completo das crianças infectadas com HIV-1, no ambulatório de AIDS do HUGG.
3. Analisar o desempenho das crianças com HIV/AIDS no teste de triagem de Denver II, comparando-o com dosagens de linfócitos TCD4 e taxa de replicação viral.

4 METODOLOGIA

4.1 MÉTODOS

4.1.1 Desenho do estudo

Estudo descritivo, observacional, de corte transversal.

4.1.2 População do estudo

O presente estudo foi realizado no período de setembro de 2006 a junho de 2007, quando foram atendidas cerca de 250 crianças infectadas e expostas ao HIV-1 no ambulatório de imunologia e AIDS pediátrica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, centro nacional de referência em AIDS, da clínica médica B do Departamento de Medicina Geral da Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro — UNIRIO.

Das 250 crianças atendidas durante o período do estudo, 60 crianças apresentavam história de exposição vertical ao HIV-1, e o restante, crianças infectadas, por transmissão vertical, em tratamento com anti-retrovirais, em acompanhamento ambulatorial. Do total das crianças infectadas, somente 21 crianças infectadas pelo HIV-1, incluíam-se, na faixa etária pretendida pelo estudo (15 dias a 6 anos e 4 meses de idade), e dessas, 17 crianças incluíam-se nos critérios de inclusão e não apresentavam critérios de exclusão. Das 60 crianças, com história de exposição ao HIV-1, atendidas no período do estudo, foram incluídas 26 crianças, considerando-se que o restante das crianças não preenchiam os critérios de inclusão ou apresentavam critérios de exclusão.

Todas as crianças infectadas tiveram confirmação da infecção pelo HIV-1 por dois testes de ensaio imunoenzimático. As crianças expostas ao HIV-1 por transmissão vertical selecionadas, para serem incluídas ao final no estudo, deveriam apresentar dois exames de carga viral com resultados abaixo de 80 cópias/mm³, o que determina resultado negativo, e uma sorologia negativa para HIV-1 e 2 após 12 meses, conferindo-as o diagnóstico de não-infectadas. O processo de seleção dos pacientes, obedecendo-se os critérios de inclusão e exclusão, é demonstrado na figura 2.

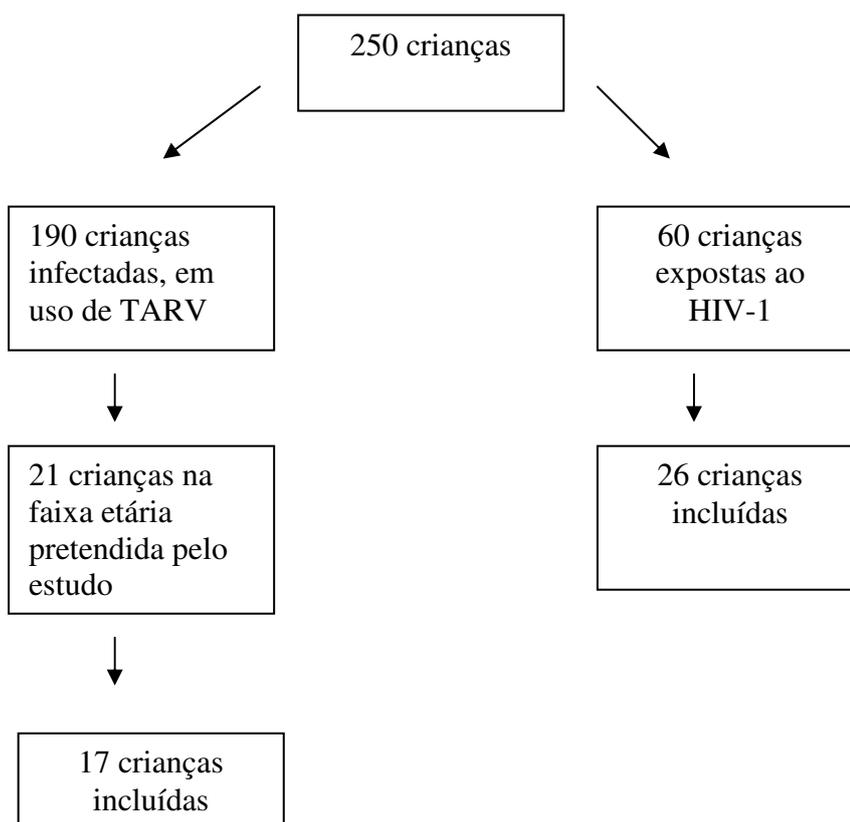


FIGURA 2: Seleção dos pacientes incluídos no estudo.

4.1.3 Critérios de inclusão

1. Diagnóstico de infecção pelo HIV de acordo com a normatização do Ministério da Saúde;
2. Infecção adquirida por transmissão vertical;
3. Exposição ao HIV-1 por transmissão vertical;
4. Pacientes na faixa etária elegíveis para o teste de Denver II;
5. Pacientes acompanhados há pelo menos seis meses;
6. Concordância, pelos responsáveis, dos termos do consentimento livre e esclarecido.

4.1.4 Critérios de exclusão

1. História de doenças primárias ou secundárias do SNC anterior ao estudo;
2. Prematuridade;
3. História de traumatismo craniano;
4. História de asfixia neonatal;
5. Uso de drogas com ação no sistema nervoso central;
6. História de doenças crônicas associadas ao HIV;
7. Outras doenças congênitas adquiridas;
8. Intercorrências clínicas durante o estudo.

4.1.5 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial confirmando a infecção pelo HIV-1 foi realizado nas mães e nas crianças, através de dois testes de ensaio imunoenzimático (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* ou ELISA- Vidas[®] HIV DUO Ultra, Biomérieux[®] AS, Marcy l'Etoile, França; Access⁺ HIV-1/2, New, Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, França), e um *Western Blot* (*New Lav Blot I*, Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, França) realizados no Laboratório de Pesquisa em imunologia e AIDS (LAPIA) da clínica médica B do Departamento de Medicina Geral da Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro — UNIRIO.

A determinação da carga viral (HIV), foi realizada pelo método da amplificação baseada nas seqüências de ácidos nucléicos (*Nucleic Acid Amplification Based Assay* ou NASBA) (NucliSens[®] HIV-1 QT, Biomérieux, Boxtel, Holanda) e branched DNA (bDNA), ensaio de hibridização em fase sólida tipo sanduíche em ácidos nucléicos usando moléculas de DNA ramificadas, fornecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil.

4.1.6 Classificação clínica

Todos os pacientes foram classificados clinicamente de acordo com as normas do “*Centers for Disease Control and Prevention*” (CDC) de 1994, revisado e adaptado à realidade brasileira, em conformidade com o manual “Critérios de Definição de Casos de Aids em adultos e crianças”, publicado em 2006.

4.1.7 Avaliação imunológica

A avaliação imunológica foi realizada, através das contagens de linfócitos TCD4 e TCD8

por citometria de fluxo com reagente BD FACSCount™ Controls (BD Biosciences Immunocytometry Systems, San Jose, Califórnia, Estados Unidos da América).

4.1.8 Avaliação do neurodesenvolvimento

Os pacientes selecionados foram submetidos aos seguintes instrumentos para avaliação do neurodesenvolvimento:

- I. Exame físico neurológico completo.

- II. Teste de triagem de Denver II [publicado e adquirido junto a “Denver Developmental Materials Incorporated”, em Colorado, edição 1996, elaborado por William K. Frankenburg e Josiah B. Dodds].

4.1.9 Instrumento para exame neurológico

O exame físico neurológico seguiu o roteiro de exame neuropediátrico, atualizado e revisado por Aron Diament, baseado nos escritos de Antonio Lefèvre, fundador da Escola Neuropediátrica Brasileira.

4.1.10 Instrumento e método de aplicação do teste de triagem de Denver II

O “*kit*” do teste de Denver II, foi adquirido junto a “*Denver Developmental Materials, Incorporated*”, uma vez que não existe representante no Brasil.

O “*kit*” contém fita de vídeo, com demonstrações na aplicação das tarefas, e testes práticos de proficiência, além de um manual de treinamento, um manual técnico com testes de proficiência, cem fichas do teste, e uma bolsa com dez cubos coloridos, um rolo de lã vermelha, um frasco pequeno, uma sineta, uma bola de tênis, uma boneca, um chocalho, uma mamadeira de boneca e um lápis vermelho. Os manuais e a ficha do teste foram traduzidos para o português.

O teste de DENVER II abrange 125 itens subdivididos em 4 setores. Para a realização da pesquisa, foram selecionados os itens cuja aplicação correspondia ao desempenho esperado para a faixa etária, conforme instruções do manual , que serão descritas a seguir.

Esses itens estão divididos em 4 setores específicos: pessoal-social, adaptativo, linguagem e motor (Anexo I). No setor de linguagem, a prova da definição das palavras: “O que é um lago?” foi substituída por “O que é um rio?” e “O que é um teto?” por “O que é um telhado?”, pelo fato das palavras lago e teto serem pouco conhecidas, por não fazerem parte da cultura das crianças na região.

A aplicação do teste foi realizada em uma sala de ambulatório, de aproximadamente 4m², contendo uma mesa para a pesquisadora e duas cadeiras.

A pesquisadora avaliou todas as crianças individualmente, pelo menos uma vez. A aplicação do teste ocorreu no dia do atendimento ambulatorial, e após esta avaliação, quando os resultados foram classificados como anormais, foi

marcada uma nova avaliação, através de telefonemas. Esta reavaliação, nem sempre pode ocorrer em 2 semanas, uma vez que os pacientes não compareciam às consultas reagendadas.

Aplicação do teste de Denver II

- 1) Calculou-se a idade da criança pela diferença entre a data do exame e a data de nascimento e o resultado foi convertido em idade decimal em anos, conforme manual do teste, nos casos de prematuridade, a idade da criança é ajustada se o seu nascimento ocorreu 2 semanas antes da data esperada, e nas crianças com menos de 2 anos de idade, reduzindo-se a idade da criança em relação a data do nascimento das semanas de prematuridade.
- 2) Em seguida, localizou-se na parte superior da ficha de Denver, o ponto correspondente à idade calculada;
- 3) Utilizando o ponto da idade, traçou-se uma linha vertical abarcando toda a ficha, a linha da idade, do topo ao final da ficha;
- 4) Todas as provas intersectadas pela linha da idade da criança eram aplicadas (pelo mínimo três de cada setor);
- 5) Para cada prova aplicada havia três possibilidades: **passa** (P) quando realizou a tarefa corretamente, **falha** (F), quando falhou na realização da tarefa, **recusa** (R) quando se recusou a realizar a tarefa.
- 6) Cada falha foi avaliada de acordo com a posição da prova;
- 7) Se a falha ocorria em uma prova situada totalmente a esquerda da linha da idade, ou seja acima do percentil (p) 90 do teste de Denver II, era

- considerada como atraso, significando que a criança avaliada falhou em uma prova realizada com sucesso por mais de 90% das crianças de Denver naquela idade e o resultado foi codificado como uma linha vertical no final da barra da prova;
- 8) Se a falha ocorria em uma prova intersectada pela linha da idade entre os percentis 75 e 90 (inclusive), era considerado como **cautela ou atenção**, codificada pela letra C, significando dizer que a criança avaliada falhou em uma prova que 75 a 90% das crianças de Denver conseguiam fazer, porém ainda havia tempo (idade) para a realização da prova. Por exemplo, a prova “nomeia as quatro cores: azul-amarelo-verde-vermelho, que tem como limite para a sua realização a idade de 4 anos e 2 meses e 12 dias (p75) até 4 anos 9 meses e 18 dias (p90), se uma criança de 4 anos e 6 meses não consegue realizá-la, ou seja, falha, isso é considerado cautela e é codificada com a letra C no final da barra da prova, porque, apesar de sua idade ser superior a de 75% das crianças de Denver que passaram na prova, ela não ultrapassava a idade limite do percentil 90 e era possível que nesse intervalo de tempo (neste caso 3 meses), essa mesma criança ao ser reavaliada fosse capaz de passar na prova e por isso seria no mínimo precoce, codificá-la como apresentando um retardo;
- 9) Cada prova foi aplicada individualmente e após a avaliação dos quatro setores, calculou-se o número total de acertos e de falhas. De acordo com esse cálculo, elaborou-se o escore e a classificação do desempenho de cada criança;
- 10) Após a 1ª ou 2ª avaliação, as crianças foram classificadas como tendo um desempenho:

NORMAL - aquela que não havia apresentado nenhum atraso ou apenas uma cautela em todas as provas realizadas nos quatro setores.

QUESTIONÁVEL – aquela com apenas um atraso ou duas ou mais cautelas em todas as provas realizadas nos quatro setores.

ANORMAL - aquela com dois ou mais atrasos em um ou mais setores avaliados.

A variável do desfecho, suspeita de atraso de desenvolvimento, foi tratada como variável dicotômica: suspeita de atraso ou normal, sendo portanto, pacientes com resultados questionáveis classificados como tendo desempenho com suspeita de atraso de desenvolvimento.

4.1.11 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada através da revisão de prontuários dos pacientes selecionados, considerados os critérios de inclusão e exclusão e das informações colhidas com o responsável, utilizando-se uma ficha de investigação, destacando-se dados sócio-demográficos (Anexo III).

4.1.12 Aspectos éticos

O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HUGG em 05 de Maio de 2006, por meio do MEMO CEP, número 46 de 2006 (Anexo IV). Todos os responsáveis dos pacientes leram e assinaram espontaneamente o Consentimento Informado (Anexo V), de acordo com as normas vigentes e estabelecidas pelo Ministério da Saúde, e foram esclarecidos quando necessário sobre a avaliação do neurodesenvolvimento a que seriam submetidos.

4.1.13 Análise estatística

Os dados coletados referentes a anamnese, aos resultados de exames complementares e ao teste de triagem de Denver II, foram codificados através de números e armazenados em banco de dados criado no programa Access 97 (versão 6.0). Com base na análise univariada (estatística descritiva), foram determinados os valores para média, desvio-padrão, mediana, faixa de variação, amplitude e realizadas análises das tabelas de contingência pelo teste de Fisher para verificar as associações, definindo como nível de significância um α de 5%. A análise estatística foi realizada utilizando-se o pacote *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS for Windows, release 12.0; SPSS Inc., Chicago, IL; Serial 567160228192385493296298776446256310995174 e InStat GraphPad®.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

5.1.1 Pacientes com HIV/AIDS

Foram avaliados 17 pacientes infectados pelo HIV-1 por transmissão vertical, diagnosticados conforme a definição do “Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria” publicado em 2006, selecionados segundo os critérios de exclusão e inclusão estabelecidos previamente e em acompanhamento há pelo menos 6 meses no ambulatório de AIDS pediátrica do HUGG. Dos 17 pacientes avaliados, um paciente foi excluído pela recusa na realização do DDST II e na ausência para sua reavaliação. A média de idade foi de $49,18 \pm 22,23$ meses (variando de 10 a 72 meses), sendo 50% do sexo masculino, predominando não-brancos em 56,3% dos pacientes. Das crianças avaliadas, 75% nasceram de parto transpélvico e 93,75% não fizeram prevenção de transmissão vertical (Tabela 1).

Dentre as famílias investigadas, considerando-se a escolaridade da mãe, 70% apresentam escolaridade até o primeiro grau. A média de filhos entre as famílias foi de 2,8. Analisou-se, também, a presença dos pais na educação dos filhos, e 40% vivem somente com um dos pais, 33,3% vivem com os dois, e 26,7% são adotados por familiares (tios e avós).

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES COM INFECÇÃO POR HIV.

Características	Infectados (n=16)
Média (Idade=meses)	49,1875
Não-brancos	56,3%
Sexo masculino	50%
Parto transpélvico	75%
Prevenção T.vertical	6,25%
Escolaridade Materna (1º.Grau)	70%

5.1.2 Pacientes não-infectados ou sororevertores

Foram selecionados 26 pacientes expostos ao HIV-1, seguindo critérios de inclusão e exclusão, estabelecidos previamente para a realização do DDST II. Ao final das avaliações, 14 pacientes foram incluídos no estudo pelo estabelecimento do diagnóstico criterioso e definitivo de não-infectados prospectivamente, ou seja, sororevertores, segundo “Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria” de 2006. A média de idade foi de $30,78 \pm 15,16$ meses (Tabela 2), sendo 50% do sexo masculino, predominando brancos em 57% (8/14) dos casos. Dois pacientes (14%) nascidos de parto transpélvico, e 79% (11/14) fizeram prevenção de transmissão vertical.

TABELA 2. ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES COM INFECÇÃO POR HIV E SOROREVERTORES.

PARÂMETROS	Infectados n=16 (Idade=meses)	Sororevertores n=14 (Idade=meses)
Média	49,1875	30,7857
Mediana	60,0000	26,0000
Desvio Padrão	22,2357	15,162
Variância	494,429	229,873
Mínimo	10,00	11,00
Máximo	72,00	60,00
IC < 95%	37,341	22,033
IC > 95%	61,034	39,538

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMUNOLÓGICAS DAS CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV-1

5.2.1 Características clínicas

Segundo os critérios do CDC de 1994, adaptado à realidade brasileira, que divide os sinais e sintomas clínicos das crianças infectadas pelo HIV em 4 classificações diferentes, os pacientes infectados pelo HIV-1 deste estudo dividiram-se em 3 categorias: N,B e C, sendo que 25% dos encontravam-se na classificação “N” , 50% na classificação “B”, e 25% na classificação “C”.

5.2.2 Características imunológicas

Quanto a classificação imunológica, os valores percentuais de linfócitos T CD4, foram divididas em três categorias imunológicas atualmente vigentes e consideradas como critérios de classificação de imunodeficiência, e, também de acordo com a nova classificação recentemente proposta pela OMS. Os valores percentuais de linfócitos T CD4 avaliados foram os primeiros valores registrados nos prontuários e no momento ou próximos da avaliação do teste de Denver II. A contagem inicial percentual de linfócitos T CD4+, anterior a avaliação do teste de Denver II, segundo a classificação em vigor, foi em 37,5% dos pacientes considerada como ausente (1), 25% considerada como imunodeficiência moderada (2), e 37,5% grave (3). Quando consideramos a classificação imunológica no momento da avaliação do DDST II, encontramos 81% dos pacientes com contagem percentual de linfócitos T CD4 com valores incluídos na categoria de ausência de imunodeficiência, 6,5% classificados dentro da categoria de imunodeficiência moderada e 12,5% na categoria de imunodeficiência grave (Tabela 3).

Considerando-se a nova classificação imunológica proposta pela O.M.S., os pacientes foram divididos em 4 categorias distintas e em 4 faixa etárias diferentes, uma a mais que a classificação vigente, sendo que 25% foram classificados com alteração imunológica não-significativa, 6% alteração imunológica leve, 31% avançada, e 38% grave. No momento da avaliação do DDST II, os pacientes se dividiam em 75% na categoria imunológica não significativa, 6,25% na categoria de imunodeficiência leve, 6,25% na avançada e 12,5% na categoria grave.

O número de cópias de RNA viral por mm^3 no início do seguimento ambulatorial e na data da avaliação do desempenho no DDST II, foi também analisada, obtendo-se uma média de carga viral de $507.341 \pm 626.923,20$ cópias/ mm^3 (variando de 440 a 2.000.000 cópias/ mm^3) em pacientes abaixo de 24 meses e de $302.333,30 \pm 387.763,20$ cópias/ mm^3 (variando de 71.000 a 750.000 cópias/ mm^3) naqueles acima de 24 meses. Em contrapartida, observou-se, também, níveis séricos da carga viral no momento da avaliação do DDST II, obtendo-se uma média significativamente menor de $56.051,67 \pm 66.513,69$ cópias/ mm^3 (4400 a 131.103 cópias/ mm^3) para os menores de 24 meses e de $40.398,33 \pm 88.520,72$ cópias/ mm^3 (80 a 310.000) para os maiores de 24 meses de idade, sendo que 37,5% permaneceu indetectável, e 25% apresentavam níveis plasmáticos de HIV RNA/ml abaixo de 10.000 cópias/ml (Tabela 3).

TABELA 3. PERCENTUAL DE LINFÓCITOS TCD4 E CARGA VIRAL PLASMÁTICA NO DIAGNÓSTICO E NO MOMENTO DO DDST II.

	Diagnóstico	Teste DDST II (Follow-up)
CD4 % $\geq 25\%$ Ausência de imunodeficiência	37,5%	81%
CD4% 15-24% Imunodeficiência Moderada	25,0%	6,5%
CD4% < 15% Imunodeficiência Grave	37,5%	12,5%
Cópias de HIV RNA/ml em menores de 24 meses (média)	507.341	56.051
Cópias de HIV RNA/ml em maiores de 24 meses (média)	302.333	40.398

5.3 Exame neuropediátrico

O exame neurológico revelou 38% (6) com anormalidades, sendo encontrada hiperreflexia em 4 pacientes, grau leve de hipotonia em 1 paciente, e um paciente com sinais e sintomas sugestivos de hiperatividade.

5.4 Avaliação do Teste de Denver II

O teste de triagem de Denver II foi aplicado em 17 pacientes infectados pelo HIV-1 por transmissão vertical e em 26 pacientes em acompanhamento no ambulatório regularmente com exposição perinatal ao HIV-1.

Dos 16 pacientes que foram submetidos ao teste de triagem de Denver, 10 (62,5%) pacientes apresentaram desempenho anormal, considerado como suspeita de atraso de neurodesenvolvimento. Quando o resultado do teste foi questionável, ou houve falha, o mesmo foi repetido em uma nova avaliação. Dos resultados dos testes anormais na primeira avaliação, todos permaneceram anormais na segunda avaliação. Um paciente que inicialmente apresentou desempenho questionável, após a repetição do teste, foi definido como anormal.

A distribuição das idades entre os pacientes com desempenho normal e anormal foi homogênea (Figura 3), com média de idade em $49,16 \pm 24,75$ meses entre os pacientes que passaram no teste, e de $49,20 \pm 21,98$ meses entre os pacientes que falharam no teste (Tabela 4).

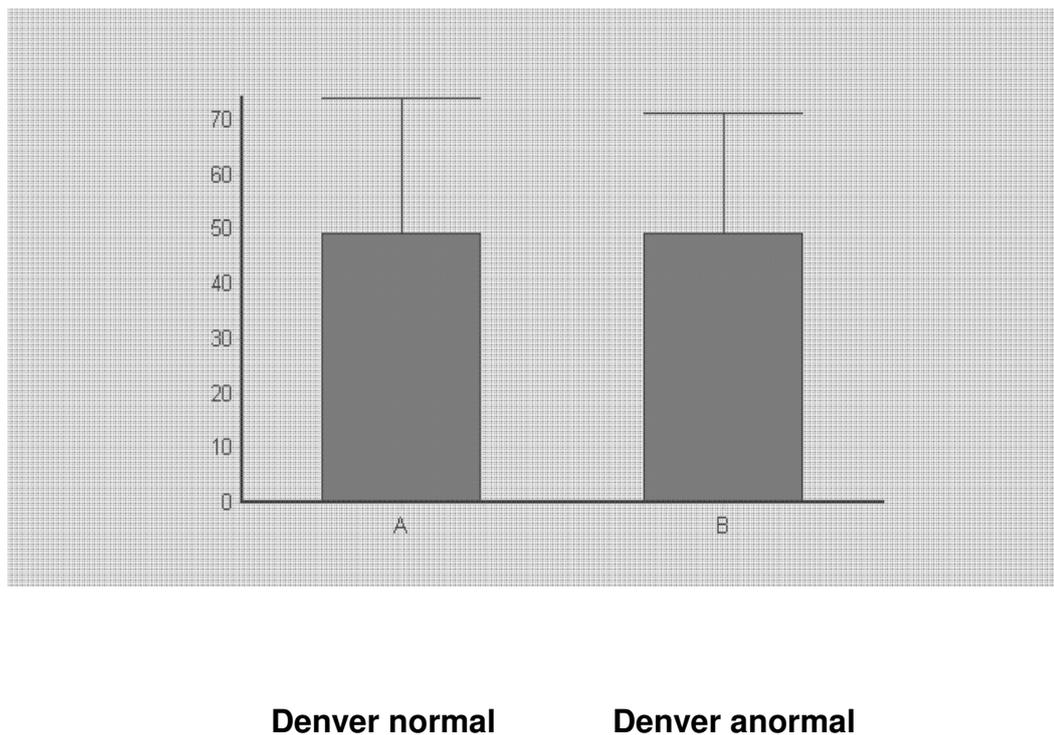


FIGURA 3: Comparação da média das idades (em meses) e o desempenho no teste de Denver II.

TABELA 4. ANÁLISE EXPLORATÓRIA DAS IDADES DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES COM INFECÇÃO POR HIV COM DESEMPENHO NORMAL E ANORMAL NO TESTE DE DENVER II.

Parâmetros	Denver II Normal	Denver II Anormal
Média	49.1666	49.2
Mediana	62.00	55.00
Desvio Padrão	24.758	21.989
Mínimo	17.00	10.00
Máximo	69.00	72.00
Variância	612,966	483,511
Valor p Normalidade	0,0529	> 0.10

O grupo dos pacientes infectados que apresentou desempenho anormal no teste de Denver II iniciou sintomas mais tardiamente, com média de idade $6,66 \pm 4,5$ meses, enquanto que os pacientes com desempenho normal apresentaram início de sintomas em média aos $1,83 \pm 2,22$ ($p=0,0443$). O tratamento anti-retroviral no grupo de pacientes com desempenho normal no teste de Denver II foi também iniciado precocemente $6 \pm 1,00$ meses, e aqueles com desempenho anormal iniciaram TARV com média de $24,777 \pm 21,580$ meses de idade, havendo correlação estatisticamente significativa entre o início mais precoce de TARV com o melhor desempenho no DDST II, $p= 0,0417$ (Tabela 5).

TABELA 5. ANÁLISE EXPLORATÓRIA DA IDADE DE INÍCIO DE TARV DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES COM INFECÇÃO POR HIV COM DESEMPENHO NORMAL E ANORMAL NO TESTE DE DENVER II (P 0,0417)

Parâmetros	Denver II Normal	Denver II Anormal
Média	6	24.77
Desvio Padrão	1.00	21.58
Mínimo	5.00	6.0
Máximo	7.00	70.0
Variância	1	465,69

Quando analisamos os pacientes com desempenho normal e anormal no DDST quanto a classificação clínica, não encontramos diferença estatisticamente significativa, ao dividirmos os pacientes em sintomáticos (“B” e “C”) e assintomáticos ($p=0,1181$), embora 75% (3/4) dos assintomáticos, tenham tido desempenho normal, sendo que somente no grupo com desempenho anormal estavam os pacientes com 2 ou mais trocas de esquema antiretroviral.

Quando se avalia a duração da TARV nos dois grupos, não se encontra diferença significativa ($p=0,9484$). O grupo com desempenho normal apresentou média de duração de TARV de 43.666 ± 27.465 meses, enquanto que o grupo com desempenho anormal teve duração de TARV de 30.888 ± 17.947 meses (Tabela 6).

TABELA 6. ANÁLISE EXPLORATÓRIA DA DURAÇÃO DE TARV DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES COM INFECÇÃO POR HIV COM DESEMPENHO NORMAL E ANORMAL NO TESTE DE DENVER

Parâmetros	Denver II Normal	Denver II Anormal
Média	43.666	30.888
Desvio Padrão	27.465	17.947
Mínimo	12.0	7.0
Máximo	61.0	60.0

Dos 14 pacientes sororevertidos ou não infectados, 14% dos pacientes apresentaram desempenho anormal no teste de triagem de Denver II.

Na análise do desempenho nos 4 setores do teste de Denver II, tanto as crianças infectadas quanto as sororevertoras, apresentaram menores percentuais de acertos registrados nos setores adaptativo e linguagem.

5.5 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Quando, compara-se, o resultado da avaliação do teste de Denver II com a contagem percentual de linfócitos T CD4, segundo a classificação imunológica vigente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006), no início do acompanhamento

ambulatorial (antes da HAART), dividindo-os em dois grupos: alteração imunológica ausente (1) ou moderada e grave, observa-se que não houve estatisticamente diferença significativa entre os grupos com desempenho normal e anormal no DDST II ($p = 0,1181$), em que 50% tiveram desempenho anormal e imunodeficiência moderada ou grave.

Se considerarmos a nova classificação imunológica proposta pela OMS, que divide os valores percentuais de linfócitos T CD4 em 4 categorias imunológicas e quatro faixas etárias diferentes e dividindo-se os pacientes em 2 grupos, os com imunodeficiência classificada como não-significativa ou leve e um segundo grupo com imunodeficiência avançada ou grave no momento do diagnóstico, comparando-os com o desempenho no DDST, observa-se diferença estatisticamente significativa ($p=0,03557$).

Quando os níveis iniciais de carga viral acima e abaixo de 100.000 cópias/mm³ dos pacientes menores de 24 meses, totalizando a sua maioria (12) são comparados com o desempenho no DDST II, não se observa associação estatisticamente significativa ($p=0,5105$), destacando-se que não se encontra neste grupo associação com aumento da replicação plasmática viral inicial acima de 100.000 cópias/ml e suspeita de atraso de neurodesenvolvimento, havendo, entretanto, taxas médias de replicação viral iniciais mais elevadas em pacientes menores de 24 meses ($721.571,42 \pm 681.433$ cópias/mm³) com desempenho anormal no DDST II, comparado com o grupo de pacientes com desempenho normal (249.928 ± 418.080 cópias/mm³), porém a diferença, não é considerada estatisticamente significativa, $p=0,2024$ (Figura 4).

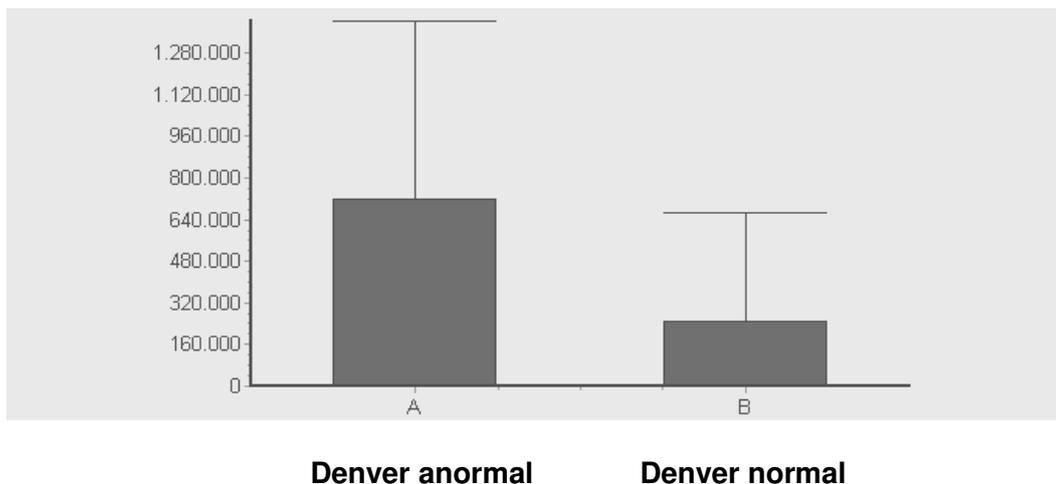


FIGURA 4: Comparação dos valores plasmáticos de carga viral em menores de 24 meses no diagnóstico e o desempenho no teste de Denver II.

No momento da aplicação do DDST II, todos os pacientes com desempenho normal apresentavam valores percentuais plasmáticos de linfócitos T CD4 classificados como ausência de imunodeficiência de acordo com a classificação vigente e como imunodeficiência não significativa ou leve de acordo com a classificação proposta pela OMS. Porém, não se obteve resultado estatisticamente significativo ($p= 0,25$), quando se compara a classificação imunológica vigente ou a classificação da OMS com o desempenho no teste de Denver II, como pode ser observado na tabela 7.

No grupo de pacientes com desempenho normal, quando comparamos o percentual de linfócitos T CD4 no momento do diagnóstico e no desfecho com o teste de Denver II, não foram encontrados diferenças significativas ($p=0,4545$), uma vez que neste grupo encontram-se 3 crianças assintomáticas (3/6), com evolução clínica e imunológica estáveis. No entanto, no grupo de pacientes com desempenho anormal, encontra-se uma boa evolução imunológica, ($p= 0,0198$), quando comparam-se os valores percentuais de linfócitos T CD4 tanto segundo a

classificação vigente quanto a proposta pela OMS, no diagnóstico e na data da avaliação do teste de DDST II, evidenciando-se que 70% dos pacientes encontravam-se com ausência de imunodeficiência ou imunodeficiência não-significativa, ver Tabela 7.

A carga viral, no momento da realização do DDST II, também foi comparada em relação ao seu desempenho, e embora demonstre que houve redução da carga viral nesses pacientes, ainda assim alguns mantêm replicação viral, destacando-se que no grupo dos pacientes com desempenho normal havia replicação viral mais baixa, não sendo estatisticamente significativo (p 0,4857).

TABELA 7: Comparação de valores plasmáticos de carga viral e valores percentuais de linfócitos TCD4 (classificação proposta pela OMS) no diagnóstico e no desfecho com o desempenho no teste de Denver II.

	Teste DDST II Normal DDST II	Teste DDST II Anormal DDST II
	Diagnóstico	
Imunodeficiência não significativa ou leve	4 (67%)	6 (100%)
Imunodeficiência Avançada ou Grave	2 (33%)	0 (0%)
Cópias de HIV RNA/ml < 80	0	2 (33%)
80-10.000	3 (50%)	2 (33%)
10.000-100.000	0	2 (33%)
> 100.000	3 (50%)	0

5.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- As recusas na realização das tarefas foi uma limitação para a inclusão de um número maior de pacientes, principalmente, no grupo de sororevertores, uma vez que são crianças de faixas etárias menores, dificultando a avaliação, mesmo na presença de seus familiares.
- Como comentado anteriormente, nem sempre foi possível a reavaliação dos pacientes em 15 dias, conforme orientação do manual do teste de triagem de Denver II, quando faltavam às consultas agendadas, mesmo sendo o pagamento com as despesas de locomoção dos pacientes garantidos pela pesquisadora.
- Encontramos, grande dificuldade, em localizar os pacientes, uma vez, que seus endereços e telefones não correspondiam aos verdadeiros.
- Vários pacientes, no grupo dos sororevertidos, foram retirados do estudo por não apresentarem dois resultados de taxas de replicação viral e/ou sorologias negativas, que permitisse a definição de sororevertores ou não-infectados, conforme orientação do Ministério da Saúde (2006), até o término do estudo.
- O número reduzido de pacientes, também, foi uma limitação para a avaliação das associações.

6 DISCUSSÃO

As anormalidades no neurodesenvolvimento associadas à infecção pelo HIV-1 são descritas desde os primeiros relatos de casos de AIDS em crianças (EPSTEIN et al.,1985). Segundo Macmillan et al. (2001), o cérebro é o primeiro alvo da infecção pelo HIV-1, o que leva a redução do crescimento cerebral, podendo ocorrer envolvimento do SNC precocemente na infância.

Estudos revelam que a prevalência de manifestações no neurodesenvolvimento da criança infectada pelo HIV-1, varia de 8-62%, sendo poucos prospectivos (BELMAN, 1992).

As anormalidades neurológicas, no nosso estudo, foram diagnosticadas em 38% de infectados pelo HIV-1 predominando as alterações leves como hiperreflexia, graus leves de hipotonia e sinais e sintomas sugestivos de hiperatividade, encontrando-se alterações também em pacientes assintomáticos. Entretanto, não foi possível estabelecer relação com a gravidade clínica nos sintomáticos, uma vez que o número de pacientes (n=6) não o permitiu. Estudos realizados no Brasil como os de Rocha (2005) e de Bruck et al. (2001), revelam elevada prevalência de alterações no exame neurológico em infectados pelo HIV-1, variando de 53,7 a 80%, predominando anormalidades neurológicas leves como hiperatividade, hiporreflexia, graus leves de hipotonia e irritabilidade, sendo os mais acometidos aqueles classificados clinicamente como moderados ("B") e graves ("C").

No Brasil, a diminuição da prevalência de encefalopatia pelo HIV-1 e das doenças oportunistas do SNC em crianças infectadas, se deve ao diagnóstico precoce e ao acesso a terapia antiretroviral. No entanto, anormalidades do

neurodesenvolvimento associadas ao HIV-1, ocorrem em grande número de crianças infectadas e podem ser importante indicação de evolução da doença.

Embora, crianças com infecção por transmissão vertical intra-útero, sejam mais afetadas do ponto de vista motor e cognitivo, provavelmente pela longa exposição aos efeitos do vírus, as crianças expostas (sororevertoras) ou infectadas no período intraparto também o são (TARDIEU et al., 2000; ROCHA et al., 2003). Esses pacientes em geral provêm de uma gestação de risco pela própria condição materna da infecção pelo HIV-1, independente dessas mães terem feito uso de terapia antiretroviral corretamente. Os fatores ambientais negativos e outras co-morbidades desfavoráveis são igualmente importantes nesse contexto. Além disso, a falta de estímulo social e alimentação saudável para a criança no primeiro ano de vida, contribui ainda mais para a morbidade geral (GAY et al., 1995). Isto poderia explicar os resultados anormais na avaliação do neurodesenvolvimento de sororevertores. Portanto, fica claro que mesmo os pacientes sororevertores devem ser mantidos em acompanhamento e avaliados regularmente por serem população de risco para atraso de neurodesenvolvimento.

No nosso estudo, as avaliações do teste de triagem de Denver II revelaram suspeita de atraso de neurodesenvolvimento em 62,5% dos infectados e em menor proporção, porém significativa, nos sororevertores (14%), valores percentuais bem acima da população normal infantil, em torno de 3% (DRACHLER, 1992; SOUZA, 2004).

Bruck et al. (2001), em estudo prospectivo, também utilizaram o teste de Denver II para avaliação do neurodesenvolvimento de crianças infectadas e sororevertores e compararam com outros testes de "screening". Resultados

anormais no desempenho do teste de Denver II foram mais freqüentes no grupo de crianças infectadas (50-80%) comparado ao grupo de não-infectados (20-40%), revelando elevada prevalência de acometimento também neste grupo de pacientes. Neste mesmo estudo, ao comparar o teste de Denver II com outros testes de “*screening*” de neurodesenvolvimento, o autor identificou boa correlação entre os testes. Portanto, o teste de triagem de Denver pode ser útil na detecção da suspeita de atraso de desenvolvimento em crianças infectadas pelo HIV-1 nos primeiros meses de vida até 6 anos de idade.

No nosso estudo, os dois setores mais comprometidos no teste de Denver II tanto no grupo de pacientes infectados quanto no grupo dos expostos ao HIV-1 foram o setor adaptativo ou motor fino e o setor de linguagem. Coplan et al.(1998), ao avaliarem a linguagem de pacientes infectados e não-infectados, utilizando testes específicos, observaram que crianças infectadas apresentavam significativamente mais alterações na linguagem comparadas com crianças expostas, destacando que alterações na linguagem ocorriam, mesmo na ausência de anormalidades no exame neurológico e revertidas com o tratamento antiretroviral.

As alterações de atraso de neurodesenvolvimento nas crianças com infecção pelo HIV neste estudo, podem indicar o surgimento de uma forma mais indolente de encefalopatia pelo HIV após a HAART, talvez resultado da variabilidade da penetração das drogas antiretrovirais através da barreira hematoencefálica e da diferença na evolução de mutações de resistência dos medicamentos no líquido e no plasma (MITCHELL, 2006).

No nosso estudo, os pacientes com desempenho normal no teste de Denver II, também apresentaram boa evolução, três deles mantendo-se assintomáticos e

os três restantes em tratamento antiretroviral, apresentando baixas taxas de replicação viral e ausência de imunodeficiência na data da avaliação, podendo significar que o tratamento antiretroviral pode reverter atraso do neurodesenvolvimento. No entanto, os pacientes com desempenho anormal no teste de Denver II, apresentaram inicialmente, tanto taxas de replicação viral mais elevadas quanto níveis percentuais de Linfócitos T CD4 mais baixos, classificados com imunodeficiência moderada/ grave e avançada/grave, segundo, respectivamente, os critérios de classificação de imunodeficiência vigentes e a classificação proposta pela OMS, obtendo-se resultados estatisticamente significativos, utilizando-se esta última, quando se associa valores percentuais mais baixos de CD4 inicialmente com o desempenho anormal no teste de DDST II. Já no momento da realização do DDST II, após o início ou não da TARV, quando comparam-se valores de carga viral e valores percentuais de linfócitos T CD4 com o desempenho do teste, não se observa associação significativa.

Portanto, valores iniciais médios de replicação viral mais elevados e, principalmente percentual de linfócitos T CD4 mais baixos, foram preditores de suspeita de atraso de neurodesenvolvimento.

Uma meta-análise publicada em 2003, que reuniu dados de aproximadamente 4000 crianças seguidas longitudinalmente na era pré-HAART, revelou que a contagem percentual de linfócitos T CD4 (CD4%) e carga viral foram preditores independentes de risco para progressão da doença, sendo o percentual de linfócitos T CD4 preditor de risco de progressão/morte mais significativo que a carga viral (HIV PAEDIATRIC PROGNOSTIC MARKERS COLLABORATIVE STUDY GROUP, 2003). Neste estudo o risco de progressão da doença ou morte em 12 meses superior a 10% ocorre com níveis mais

elevados de percentual de linfócitos T CD4 para crianças abaixo de 36 meses, e, portanto, crianças menores de 2 anos tiveram pior prognóstico com as mesmas taxas de percentual de linfócitos T CD4. A carga viral acima de 1.000.000 cópias/mm³ em menores de 12 meses e acima de 250.000 cópias/mm³ na faixa etária entre 1-12 anos foi também preditor de risco de progressão da doença. Tanto a carga viral quanto contagens percentuais de Linfócitos T CD4 foram marcadores preditores de evolução da doença, sendo os valores percentuais de linfócitos T CD4 o marcador mais significativo.

Pearson et al. (2000), também revelaram, em seu estudo, que a contagem baixa de linfócitos T CD4 e carga viral alta, além de alterações na função neurocognitiva foram preditores significativos de progressão da doença.

Gurbindo et al. (1999), em estudo prospectivo, correlacionaram carga viral com o desenvolvimento neurológico em crianças infectadas pelo HIV-1 verticalmente, e concluíram que carga viral acima de 100.000 cópias por mililitro oferece maior risco de desenvolver alterações neurológicas. Destaca-se, também, nestes estudos que o atraso do neurodesenvolvimento em crianças infectadas está diretamente relacionado às classificações clínicas e imunológicas mais graves da doença. Observa-se, também, que todos os pacientes que apresentaram desempenho normal na avaliação, valores de linfócitos T CD4 retornaram rapidamente a valores normais após o início do tratamento ou permaneceram normais, o que não ocorreu com todos os pacientes com desempenho anormal, isto poderia se refletir na falta de adesão ao tratamento ou na falha terapêutica. Porém, dois pacientes com desempenho anormal no teste de Denver II apresentaram supressão sustentada da carga viral e valores percentuais de Linfócitos T CD4 normais para a idade, durante mais de 3 anos de

acompanhamento, mantendo-se clinicamente estáveis. Isto poderia significar que a replicação viral no SNC pode não estar bem controlada. Tamula et al.(2003) ao avaliarem 107 crianças com infecção pelo HIV-1 retrospectivamente em tratamento com HAART, destacam quatro pacientes com supressão da carga viral sustentada, parâmetros imunológicos e clínicos estáveis, porém com declínio cognitivo significativo, podendo significar penetração inadequada dos medicamentos antiretrovirais no SNC.

É possível que com a HAART, esteja surgindo uma forma mais insidiosa de encefalopatia, podendo se apresentar em idades mais tardias, manifestando-se como atraso de neurodesenvolvimento ou este poderia ser resultado de fatores culturais, psicológicos entre outros. Enquanto HAART pode ser eficaz em diminuir a incidência das formas mais severas de encefalopatia, ela pode não ser eficaz na prevenção de doenças do SNC leve a moderada. O SNC permanece como “santuário” para a replicação viral latente e lenta, mantendo-se replicação viral mais baixa no SNC, barreira para a completa erradicação do vírus, sendo responsável pelas alterações cognitivas de atraso de neurodesenvolvimento que permanecem, a despeito, da TARV e redução da encefalopatia na criança (MITCHELL, 2006).

O início mais precoce dos sintomas apresenta correlação com alterações de neurodesenvolvimento, resultado de infecção intra-útero mais precoce (SMITH et al., 2000). No entanto, neste estudo, as crianças com desempenho normal no DDST II apresentaram início dos sintomas e início mais precoce da TARV. Isto, provavelmente, se deve ao fato de que muitas destas crianças são oriundas do próprio hospital, onde são internadas e realizam de imediato a investigação da infecção pelo HIV, mantendo o acompanhamento clínico do serviço de imunologia

e AIDS pediátrica. Portanto, o diagnóstico e o início do tratamento mais precocemente, poderia ter resultado na reversão das alterações de neurodesenvolvimento.

7 CONCLUSÕES

Neste estudo, o grupo de crianças infectadas pelo HIV-1, é um grupo com alta frequência de suspeita de atraso de neurodesenvolvimento, comprometendo mais da metade da população. Destaca-se, que o grupo de crianças sororevertoras, também, apresentou suspeita de atraso de desenvolvimento, bem acima do estabelecido para a população normal, o que reforça a necessidade de avaliação e seguimento destes pacientes.

Os dois grupos de pacientes, infectados e sororevertores, apresentaram frequência aumentada de falhas na realização de tarefas compreendidas nos setores de linguagem e motor fino ou adaptativo.

As crianças infectadas, submetidas ao exame neuropediátrico, apresentaram anormalidades neurológicas, consideradas como menores, como hiperreflexia, hipotonia leve e suspeita de hiperatividade.

Quando, comparamos a replicação viral e os valores percentuais de linfócitos T CD4 no momento do estudo, ou seja, no momento da aplicação do teste de triagem de Denver II, não encontramos diferenças entre o grupo com desempenho normal e o anormal.

Porém, valores percentuais de linfócitos T CD4 mais baixos, inicialmente (no momento do diagnóstico), de acordo com a nova classificação imunológica proposta pela OMS, foram encontrados no grupo de pacientes com desempenho anormal no DDST II, com significância estatística, sendo, provavelmente, esta nova classificação, mais eficaz para definição de critérios de imunodeficiência e orientação de introdução de TARV.

As crianças com desempenho normal no DDST II foram, particularmente, as que apresentavam-se clínica, imunológica e virologicamente estáveis. Porém, no grupo de pacientes com desempenho anormal, dois apresentaram pronta resposta a TARV, estabilização imunológica e supressão sustentada de carga viral, podendo significar replicação viral latente do SNC, bem como penetração inadequada dos medicamentos antiretrovirais no SNC.

Quando comparamos as taxas de replicação viral, no momento do diagnóstico, em crianças menores de 24 meses de idade, com o desempenho do teste de triagem de Denver II, não encontramos diferença, estatisticamente significativa, porém, observamos frequência aumentada de taxas de replicação viral, inicialmente, no grupo de crianças com desempenho anormal no DDST II.

Portanto, o teste de triagem de Denver II, aliado aos níveis percentuais de contagem de linfócitos T CD4 no sangue periférico e concentrações plasmáticas de RNA viral, pode contribuir de forma mais econômica e prática para a detecção de anormalidades de neurodesenvolvimento precocemente, acelerando a intervenção e reabilitação dos pacientes

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As crianças avaliadas, que apresentaram desempenho anormal no teste de triagem de Denver II e alterações no exame neuropediátrico, serão referenciadas ao neurologista pediátrico para esclarecimento do diagnóstico e serão submetidas a exames complementares, como exames de imagem, incluindo tomografia computadorizada e ressonância magnética craniana.

A AIDS pediátrica é considerada uma doença crônica e sistêmica, e a infecção do SNC apresenta características particulares e, portanto, deve ser regularmente monitorizada, com exame neurológico completo, incluindo a avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor.

A detecção precoce de alterações de atraso de neurodesenvolvimento e/ou sinais neurológicos anormais pode melhorar o impacto da Neuro-AIDS na infância, diminuindo a morbidade da doença, proporcionando melhor aprendizado escolar e qualidade de vida, e, portanto, o atraso no neurodesenvolvimento, deveria ser incluído como indicador de progressão de doença, não sendo considerado somente um critério para o diagnóstico de encefalopatia pelo HIV.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBRIGHT AV, Soldan SS, Gonzalez-Scarano. Pathogenesis of human immunodeficiency vírus-induced neurological disease. *J Neurovirol* 2003; 9:222-27.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS – Developmental surveillance and screening of infants and young children. *Pediatrics* 2001; 108:192-5.

ARAÚJO APQ. Aspectos neurológicos das crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) acompanhadas no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG). [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro (RJ): Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1992.

ARAÚJO APQ. Peripheral neuropathy in immunodeficiency virus (HIV) infected children. *Arq. Neuropsiquiatr* 1999; 57:709.

BARRÉ-SINOUSSE F, Chermann IC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:868-9.

BELMAN AL. Acquired immunodeficiency syndrome and the child's central nervous system. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39:691-714.

BELMAN AL, Ultman MH, Horoupian D, Novick B, Spiro AJ, Rubstein A, et al. Neurological complications in infants and children with acquired immune deficiency syndrome. *Ann. Neurol* 1995; 18:560-6.

BELMAN AL. Pediatric Neuro-AIDS:update. Syllabus of American Academy of Neurology 2002.

BERGER JR, Concha M. Progressive multifocal leukoencephalopathy: the evolution of a disease once considered rare. *J. Neurovirol* 1995; 1:5-18.

BLANCHE S, Newell ML, Mayaux MJ, et al. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndro* 1997; 14:442-50.

BOROWITZ KC, Glascoe F. P. Sensitivity of the Denver Developmental screening test in speech language screening. *Pediatrics* 78(6):1075-1078.

BRACK-WERNER R. Astrocytes: HIV cellular reservoirs and important participants in neuropathogenesis. *AIDS* 1999; 13:1-22.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. Boletim Epidemiológico – AIDS 2006; ano XI(4). Disponível em <http://www.aids.gov.%Obr/final/dados/bol_aids1.htm> Acesso em 15 de Novembro de 2007.

BREW BJ, Pemberton L, Cunningham P, et al. Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlated with AIDS dementia stage. *J.Infect Dis* 1997; 175:963-66.

BREW JB. HIV Neurology update. Syllabus of American Academy of Neurology, 2003.

BROUWERS P, Decarli C, Civitello L, et al. Correlation between computed tomographic brain scan abnormalities and neuropsychological function in children with symptomatic human immunodeficiency virus disease. *Arch. Neurol* 1995; 52(1):33-44.

BRUCK I, Tahan TT, Cruz CR, et al. Developmental milestones of vertically HIV infected and seroreverters children – Follow up of 83 children. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(3-B):691-95.

BUDKA H, Wiley CA, Kleihues P. Neuropathology of Human Immunodeficiency Vírus Infections. *Brain Pathology* 1991; 1:163-75.

BURNS DK, Risser RC, White III CL, et al. The neurophatology of human immunodeficiency virus infection. *Arch. Pathol Lab Med* 1991; 115:1112-1124.

CAMPOS JMS, Oliveira MCB, Pone MVS, et al. Tomografia computadorizada cerebral em crianças com AIDS. *J Pediatr* 1993; 69:371-74.

CANTO-NOGUES C, Sanchez-Ramon S, Alvarez S, et al. HIV-1 infection of neurons might account for progressive HIV-1 associated encephalopathy in children. *J. Mol. Neurosci* 2005; 27:79-90.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Pneumocystis pneumonia. Los Angeles. *MMWR* 1981; 30:250-56.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) – United States. *MMWR* 1982; 31:507-8, 513-4.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Revised classification system of human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43, p.1-10.

CHASE C, Ware J, Hittelman J, et al. Early cognitive and motor development among infants born to woman infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 2000; 106:1-10.

CHEN CW, Yi C., Wang JK. Growth and development of children with congenital heart disease. *J. Advanced Nursing* 2004; 47,260-269.

CHIRIBOGA CA, Fleishman S, Champion S, et al. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J. Pediatr* 2005; 146:402-7.

CONANT K, Major E.O. Astrocytes as mediators of CNS Injury in AIDS. In: *The Neurology of AIDS*. Chapman and Hall, New York, N. Y., 1998; p. 147-155.

COPLAN J, Contello KA, Cunningham CK, Weiner LB, Dye TD, Roberge L, et al. Early language development in children exposed to or infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 1998;102:8.

COSCIA JM, Christensen BK, Henry RR, et al. Effects of home environment, socioeconomic status, and health status on cognitive functioning in children with HIV-1 infections. *J. Pediatr. Psychol* 2001; 26:321-9.

DIAMENT AJ. Introdução à semiologia neurological infantil. In Diament AJ e Cypel S.,eds, *Neurologia infantil*, 3ª. Ed. São Paulo: Livraria Atheneu,1996; p63-74.

DIAZ R. Fisiopatologia da infecção pelo HIV. A verdadeira face da AIDS no Brasil. *Jornal Brasileiro de Medicina*, Edição especial, Dezembro de 1997.

DRACHLER ML. Estudo do desenvolvimento das crianças de Porto Alegre: uma contribuição a abordagem epidemiológica. [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre (RS): Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1992.

DRACHLER ML. Medindo o desenvolvimento infantil em estudos epidemiológicos: dificuldades subjacentes [editorial]. *J Pediatr (Rio J)*, 76(6):401-403, 2000.

ENGLUND JA, Baker CJ., Raskino C, McKinney RE, Lifschitz M H, Petrie B, et al. Clinical and laboratory characteristics of a large cohort of symptomatic, human immunodeficiency virus-infected infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:1025-36.

ENSOLI F, Fiorelli V. HIV infection and the developing CNS. *NeuroAids* 3(1), January. <www.sciencemag.org/NAIDS>.

EPSTEIN LG, Sharer LR, Joshi VV, et al. Progressive encephalopathy in children with acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol* 1985; 17:488-96.

EPSTEIN LG, Sharer LR, Oleske JM, Connor EC, Goudsmit J, Bagdon L, et al. Neurologic manifestations of human immunodeficiency virus infection in children. *Pediatrics* 1986; 78:678-87.

EPSTEIN LG, Broucher CAB., Morrison SH, Connor EM, Oleske J.M, Lange JMA, et al. Persistent human immunodeficiency virus type 1 antigenemia in children correlates with disease progression. *Pediatrics* 1988; 82:919-924.

EPSTEIN LG, Gelbard H. HIV-1 induced neuronal injury in the developing brain. *J. Leukocyte biology* 1999; 65: 453-457.

EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Risk factor for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet*, 1991; 339:1007-1012.

FOSTER CJ, BIGGS RL, MELVIN MD, et al. Developmental outcomes in children with HIV infection under 3 years of age. *Developmental medicine & child neurology* 2006; 46:677-682.

FRANKENBURG WK, Goldestein AD, Camp BW. The revised Denver Developmental screening Test. Its accuracy as a screening instrument. *J Pediatr* 1971; 79(6):988-995.

FRANKENBURG WK, Dick NP, Carland J. Development of preschool-aged children of different social and ethnic groups: implications for developmental screening. *J Pediatr* 1975; 87:125-132.

FRANKENBURG WK, Dodds JB, eds. Denver II technical manual. Denver – Colorado: Denver Developmental Materials Incorporated, 1990a.

FRANKENBURG WK, Dodds JB, eds. Denver II training manual. Denver – Colorado: Denver Developmental Materials Incorporated, 1990b.

FRANKENBURG WK, Dodds JB, eds. Denver II training video. Denver – Colorado: Denver Developmental Materials Incorporated, 1990c.

FRANKENBURG WK, Dodds J, Archer P, Shapiro M, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver developmental screening test. *Pediatrics* 1992; 89:91-97.

FRANKENBURG WK, Sciarillo W., Burgess D. The newly abbreviated and revised Denver developmental Screening Test. *J. Pediatr* 1981; 99:995-999.

FRANKENBURG WK, Dodds JB. The Denver developmental screening test. *J Pediatr* 1967; 71:181-191.

FREIBERG KL. Early Childhood. In: *Human development a life-span approach*. Boston- London: Jones and Bartlett Publishers; 1992

GALLO RC, Slahuddin S, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of citopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 244:500-504.

GARTNER S, Liu Y. Insights into the role of immune activation in HIV neuropathogenesis. *J Neurovirol* 2002; 8:69-75.

GAY CL, Armstrong FD, Cohen D, Lai S, Hardy MD, Swales TP, et al. The effects of HIV on cognitive and motor development in children born to HIV-seropositive women with no reported drug use: birth to 24 months. *Pediatrics* 1995; 96:1078-82.

GESELL A, Amatruda CS. *Diagnostico del desarrollo: normal y anormal del nino; métodos clínicos y aplicaciones practicas*. 2a. ed. Buenos Aires: Editorial Paids, 1952.

GLASCOE FP, Martin ED, Humphrey S. – A comparative review of developmental screening tests. *Pediatrics* 1989; 86:547-554.

GLASCOE FP, Foster ME, Wolraich ML. An economic analysis of developmental detection methods. *Pediatrics* 1997; 99:830-837.

GODOY AJ. Desenvolvimento Neuromotor. In: Ricco RG, coordenador. *Puricultura: princípios e práticas: atenção integral à saúde da criança*. 1ª. Ed. São Paulo: Atheneu; p21-7, 2000.

GRANATO C. Diagnóstico laboratorial. In: LACAZ, C.S.; MARTINS, J.E.C. & MARTINS, E.L. *AIDS-SIDA*. São Paulo: Sarvier, 1990; 234-9.

GURBINDO D., Resino S., Sánchez-Ramón, León JÁ, et al. Correlation of viral load and CD8 T- lymphocytes with development of neurological manifestations in vertically HIV-1 infected infants. A prospective longitudinal study. *Neuropediatrics* 1999; 30:197-204.

HADDERS-ALGRA M. General movements: a window for early identification of children at high risk for developmental disorders. *J Pediatr* 2004; 145.

HALLIOGLU O, Topaloglu AK, Zenciroglu A. Denver developmental screening test II for early identification of the infants who will develop major neurological deficit as a sequela of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics Intern* 2001; 43:400-404.

HALPERN R., Giugliani ERJ, Victora CG, et al. Fatores de risco para suspeita de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor aos 12 meses de vida. *J.Pediatr* 2000; 76:421-428.

HALPERN R, Barros FC, Horta BL, et al. Desenvolvimento neuropsicomotor aos 12 meses de idade em uma coorte de base populacional no Sul do Brasil: diferenciais conforme peso ao nascer e renda familiar. *Cad Saúde Públ* 1996; 12:73-78.

HIV PAEDIATRIC PROGNOSTIC MARKERS COLLABORATIVE STUDY GROUP. Short-term risk of disease progression in HIV-1 infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet*, 2003; 362:1605-1611.

HOLLAND NR, Power C, Mathews VP, e al. Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Neurology* 1994; 44:507-514.

JEREMY JR, Kim S, Nozyce M, Nachman S, Mc Intosh K, Pelton SI, et al. Neuropsychological functioning and viral load in stable antiretroviral therapy – experienced HIV-infected children. *Pediatrics* 2005; 115:380-387.

KAUL M, Lipton SA. Chemokines and activated macrophages in HIV gp 120-induced neuronal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 8212-8216.

KNIGHT WG, Mellins CA, Levenson RJ, et al. Brief report: Effects of pediatric HIV infection on mental and psychomotor development. *J Pediatr Psychol* 2000; 25 (8),583-587.

KOCH S., Henning S., Vocks M, et al. Infants of women infected with HIV-1: neurology symptoms and cognitive and psychomotor development in the first two years. *Pediatr Aids and HIV infec fetus to adolescent* 1994; 5.

KOLSON DL, Lavi E, and Gonzalez-Scarano F. The effects of Human Immunodeficiency Virus in the Central Nervous System. *Adv.Virus Res* 1998; 50:1-47.

LAUFER M and Sott GB Medical management of HIV disease in children. *Pediatr Clin North América* 2000; 47: 127-153.

LEFÈVRE AB. Exame neurológico evolutivo. In: Diament AJ, Cypel S, eds. Neurologia infantil. 2a. ed. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, p.111-142,1990.

LIPTON SA, Rosenberg P.A. Excitatory Amino Acids as a Final Common Pathway for Neuologic Disorders. N Engl J Med 1994; 330: 613-622.

LIPTON SA. Neuronal Injury Associated with HIV-1: Approaches to treatment. Annu Rev. Pharmacol Toxicol 1998; 38:159-77.

LIU Y, Tang XP, McArthur JC, et al. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 gp 160 sequences from a patient with HIV dementia: evidence for monocyte traffickin into brain J. Neurovirol 2000; 6:S70-81.

LI W, Galey D, Mattson M.P, et al. A molecular and cellular mechanisms of neuronal cell death in HIV dementia. Neurotox Res 2005; 8:119-134.

MACMILLAN C, Magder LS, Brouwers P, Chase C, Hittelman J, Lasky T, et al. Head growth and neurodevelopment of infants born to HIV-1 infected drug-using women. Neurology 2001; 57:1402-1411.

MARQUES HHS.and Grumach AS. AIDS em crianças. J Pediatr 1992; 68:81-86.

MARTIN SC, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, et al. Cognitive functioning in school-aged children with vertically acquired HIV infection being treated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). Dev Neuropsychol 2006; 30:633-57.

MASLIAH E, Heaton RK, Marcotte TD, Ellis RY, Wiley CA, Mallory M, et al. Dendritic Injury is a Pathological Substrate for Human Immunodeficiency Virus-related Cognitive Disorders, HNRC Group. The HIV Neurobehavioral Research Center. Ann. Neurol 1997; 42 :963-72.

MC COIG C, Castrejon MM, Castano E, De Suman O, Baez C, Redondo W, Mc Clernon D, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. J. Pediatr 2002; 141:36-44.

MC COIG C, Castrejon MM, Saavedra-Lozano J, Castaño E, Báez C., Lanier ER, Sáez-Llorens X, et al. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of proinflammatory mediators in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:114-8.

McGRATH N, Fawzi WW, Bellinger D, Robins J, Msamanga GI, Manji K, et al. The timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus infection and the neurodevelopment of children in Tanzania. *Pediatr Infect Dis J*, 2006; 25:47-52.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Guia de tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em crianças. Série manuais, no. 18. Brasília, DF, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Área técnica. Diagnóstico e acompanhamento da infecção pelo HIV-1. Disponível em <http://www.aids.gov.br>. Acesso em: 10 fev 2007.

MINTZ M. Clinical features of HIV infection in children. In: *The Neurology of AIDS*, H. E. Geldemna, S.A., Lipton, L. Epstein, and S. Swindells (Eds), pp.385-407. Chapman and Hall, New York, N.Y., 1998.

MISSMER SA, Spiegelman D, Gorbach SL, et al. Predictors of change in the functional status of children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 106(2):1-7.

MITCHELL CD. HIV-1 encephalopathy among perinatally infected children: neuropathogenesis and response to highly active antiretroviral therapy. *MRDD Research reviews* 2006; 12:216-222.

NASS RD, Koch D. The neurologic examination of the young child. In: David R.B. ed. *Child and adolescent neurology*. St. Louis, Missouri: Mosby Year Book. Inc.;1998.

NATH A., Conant K, Chen P, et al. Transient exposure to HIV Tat protein results in cytokine production in macrophages and astrocytes. A hit and run phenomenon. *J Biol Chem* 1999; 274:17098-102.

NAVIA BA, Jordan BD, Price W. The AIDS Dementia Complex: I. Clinical Features. *Ann. Neurol* 1986; 19: 517-24.

NAVIA BA, Cho ES, Petito CK, et al. The AIDS Dementia Complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986; 19: 525-35.

NEWELL ML., Cortina-Borja M, Thorne C, et al. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics* 2003; 111:52-60.

NOZYCE ML, Lee SS, Wiznia A, et al. A behavioral and cognitive profile of clinically stable HIV-infected children. *Pediatrics* 2006; 117:763-70.

O'BRIEN, WA. Genetic and biologic basis of HIV-1 neurotropism. In: PRICE, RW. & PERRY, SW, HIV, AIDS and the brain. New York: Raven Press; 1994; p. 47-70.

PAEDIATRIC EUROPEAN NETWORK FOR TREATMENT OF AIDS (PENTA) – HIV-1 viral load and CD4 cell count in untreated children with vertically acquired asymptomatic or mild disease. *AIDS*, 1998; 12:f1-f8.

PAUL E, Raskino C, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector AS, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4 lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA* 1998; 279:756-61.

PEARSON DA, McGrath NM, Nozyce M, Nichols SL, Raskino C, Brouwers P, et al. Predicting HIV disease progression in children using measures of neuropsychological and neurological functioning. *Pediatric AIDS clinical trials 152 study team. Pediatrics* 2000; 106,1-10

PIAGET J, Inhelder B. O desenvolvimento das quantidades físicas na criança. Rio de Janeiro: Zahar 1971; p. 360p.

PORTER SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1643-8.

PRATT RD, Nichols S, McKinney N, et al. Virologic markers of human immunodeficiency virus type 1 in cerebrospinal fluid of infected children. *J Infect Dis* 1996; 174:288-93.

PRICE RW, Brew B, Sidtis J. The Brain in AIDS: Central Nervous system HIV-1 Infection and AIDS Dementia Complex. *Science* 1988; 239:586-592.

RASKINO C, Pearson DA, Baker CJ, et al. Neurologic, neurocognitive, and brain growth outcomes in human immunodeficiency virus-infected children receiving different nucleoside antiretroviral regimens. *Pediatrics* 1999; 104:1-10.

RAUSCH DM, Stover ES. Neuroscience research in AIDS. *Prog Neuro-psychopharmacol.&Biol. Psychiat* 2001; 25:231-257.

RITOLA K, Robertson K, Fiscus SA, et al. Increased human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) env compartmentalization in the presence of HIV-1 associated dementia. *J. Virol* 2005; 79:10830-4

ROCHA C, Gouvêa A, Machado D, et al. Manifestações neurológicas em crianças e adolescentes infectados e expostos ao HIV-1. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63:828-831.

RUBINI N. Fisiopatologia da infecção pelo HIV. *Jornal Brasileiro de Medicina, Edição Especial*; 1997. p.27-30.

RUBINSTEIN A, Sicklick M, Gupta A, Bernstein L, Klein N, Rubinstein E, Spigland I, et al. Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. *JAMA* 1983; 249: 2350-56.

SÁ CAM, Costa T. *Corpo a corpo contra a AIDS*. Rio de Janeiro: Revinter, 1994. p. 3-9.

SAHA RN e Pahan K. Tumor necrosis factor- At the crossroad of neural life and death during HIV-associated dementia. *J Neurochemistry* 2003; 86:1057-71.

SCOTT GB, Hutto C, Makuch RW, Mastrucci M T, O'Connor, Mitchell CD, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989; 321:1791-1796.

SHARER LR. Neuropathologic Aspects of HIV-1 Infection in Children. In: *Neurology of AIDS*. New York, Chapman and Hall: 1998. p.408-418.

SEVIGNY JJ, Albert SM, McDermott MP, McArthur JC, Sacktor N, Conant K, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology* 2004; 63:2084-2090.

SIMPSON DM, Cikurel K. Pathogenesis of Neurologic Complications of HIV. Clinical Care Options, 2006. Disponível em:Info@clinicaloptions.com. Acesso em setembro de 2006.

SIMPSON DM, Bender A.N. Human immunodeficiency virus-associated myopathy: analysis of 11 patients. Ann Neurol 1988; 24:79-84.

SIMPSON DM, Wolfe DE. Neuromuscular complications of HIV infection and its treatment. AIDS 1991; 5:917-926.

SILVA CLO. Avaliação neurológica de criança HIV positiva. Dissertação de Mestrado (Medicina). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 1995.

SMITH R, Malee K, Charurat M, et al. Timing of perinatal human immunodeficiency virus type 1 infection and rate of neurodevelopment. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:862-871.

SMITH DC, Guillemin GJ, Pemberton L, Kerr S, Nath A, Smythe GA, et al. Quinolinic acid is produced by macrophages stimulated by platelet activating factor, Nef and Tat. J Neurovirol 2001; 7:56-60.

SOUZA CS. Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor do pré-escolar de creches públicas de Cuiabá-MT. Doutorado (Departamento de Pediatria). São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2004.

TAMULA TOLEDO MA, Wolters PL, Walsek C, et al. Cognitive decline with immunologic and virologic stability in four children with human immunodeficiency virus disease. Pediatrics 2003; 112:679-684.

TARDIEU M, Mayaux MJ, Seibel N, et al. Cognitive assessment of school-age children infected with maternally transmitted human immunodeficiency virus type 1. J Pediatr 1995; 126: 375-379.

TARDIEU M, Lê Chenadec J, Persoz A, et al. HIV-1-related encephalopathy in infants compared with children and adults. French Pediatric HIV infection Study and the SEROCO group. Neurology 2000; 54:1089-95.

TELLECHEA-ROTTA N, Legido A. Acquired immunodeficiency syndrome by vertical transmission: neurological disorders. *Rev Neurol* 2003; 36:256-263.

TORNATORE C, Chandra R., Berger JR, et al. HIV-1 infection of subcortical astrocytes in the pediatric central nervous system. *Neurology* 1994; 44:481-7.

TOZZI V, Balestra P, Lorenzini P, et al.. Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus associated neurocognitive impairment, 1996-2002: results from an urban observational cohort. *J Neurovirol* 2005; 11:265-73.

UNAIDS. AIDS epidemic update.2005. Joint United Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. UNAIDS/WHO, 2005. <http://www.onubrasil.org.br/agencias_unaids.php>

USAID, UNAIDS, WHO, UNICEF POLICY Project. Coverage of services of HIV/AIDS prevention, care and support in low and middle income countries in 2003,2004.

VAN RIE A, Harrington PR, Dow A, et al. Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: A global perspective. *E. Journal of Paed. Neurol. Society* 2007; 11:1-9.

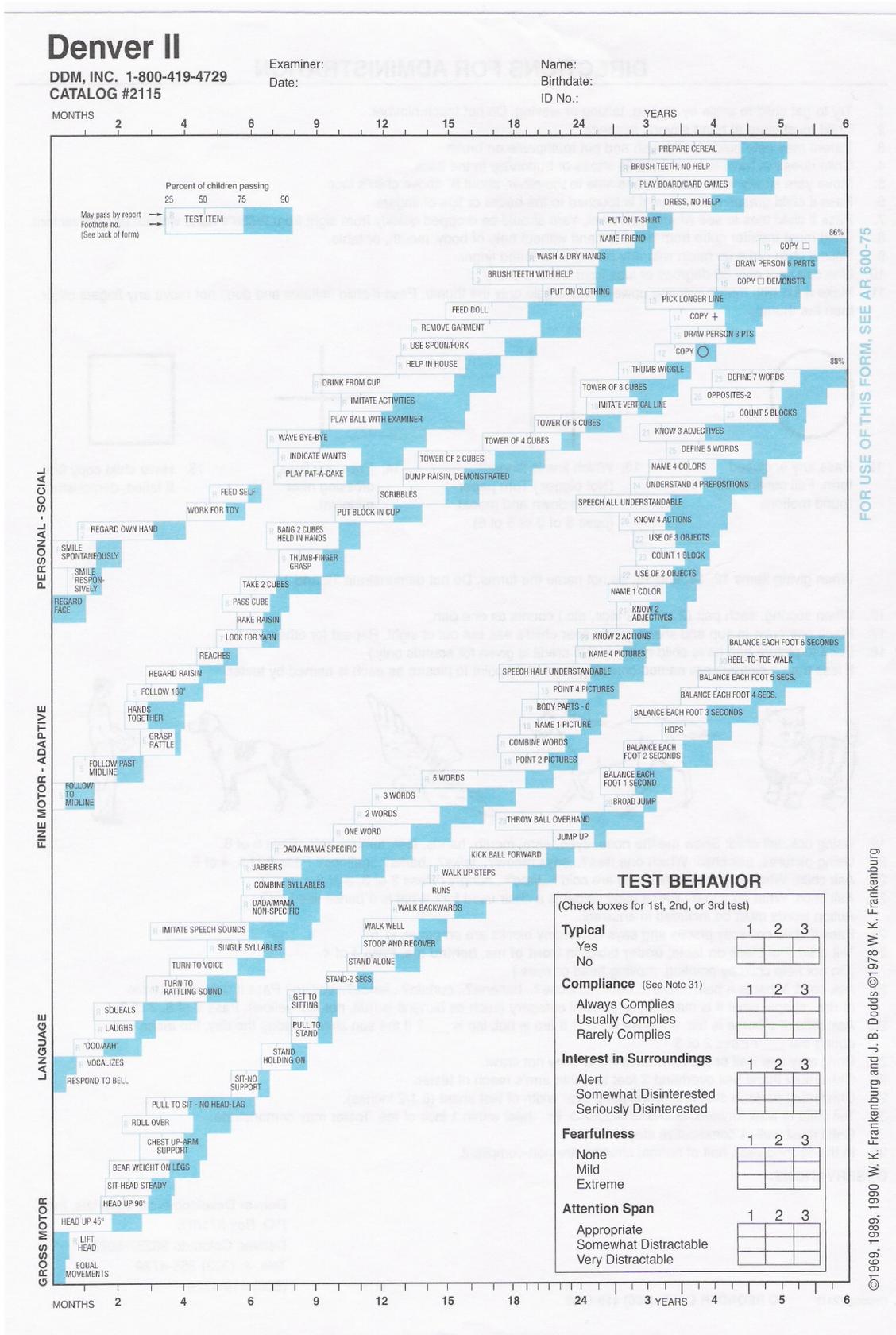
WACHTEL RC, Tepper VJ, Houck D, et al. Neurodevelopment in pediatric HIV infection- The use of CAT/CLAMS. *Clin. Pediatr* 1994; 33:416-420.

WILEY CA, Soontornniyomkij V, Radhakrishnan L, Masliah E, Mellors J, Hermann SA, et al. Distribution of Brain HIV Load in AIDS. *Brain Pathol* 1998; 8:277-284.

WOLTERS PL, Brouwers P. Evaluation of neurodevelopmental deficits in children with HIV infection. In: *The Neurology of AIDS*, H> E> Gendelmna, S.A. Lipton (Eds) pp 425-442, New York, Chapman and Hall, New York, 1998.

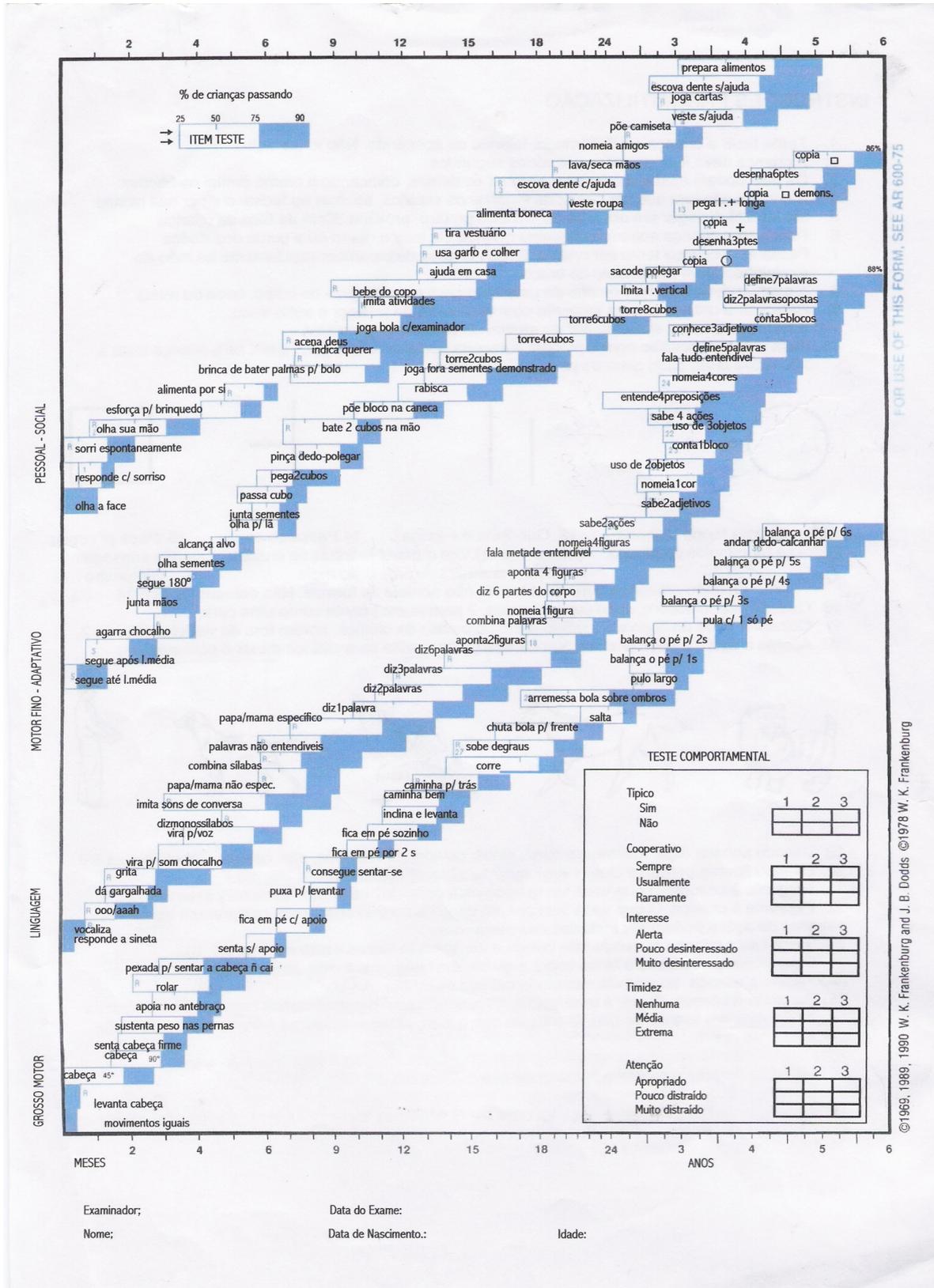
WORKING GROUP. Nomenclature and Research Case Definition for Neurologic Manifestations of Human ImmunodeficiencyVirus-type 1 (HIV-1) Infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*, 1991; 41:768-775.

ANEXO I



ANEXO II

DENVER II TRADUZIDO



Examinador: _____ Data do Exame: _____
 Nome: _____ Data de Nascimento: _____ Idade: _____

ANEXO III**FICHA DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES**

Nome:

Registro:

Data do teste:

Data do nascimento:

Idade:

Endereço:

Telefone:

Mora dentro dos limites da cidade Sim Não Não sabeLocal da residência : rural cidade comunidade Não sabeRaça: branco Não branco outra nacionalidadeSexo: masculino feminino

Grau de escolaridade da mãe:

Estrutura da casa - com os 2 pais só com um dos pais adotado

Profissão de quem ganha mais na casa:

Tipo de parto: vaginal cesáreaA mãe e a criança usaram AZT Sim Não

Tratamento anti-retroviral da mãe durante a gestação:

Fuma, bebe ou usa drogas ilícitas:

Ordem de nascimento: 1º. 2º. 3º. 4º.Houve dificuldade no parto sim NãoPrematuridade sim, quantas semanas _____ Não

Carga viral materna antes do parto: _____ cópias

Idade do diagnóstico:

Início dos sintomas da criança:

1º.: Data: _____ CD4 _____ CD8 _____ CV _____

Último: Data: _____ CD4 _____ CD8 _____ CV _____

Esquema HAART atual:

Esquemas anteriores de HAART:

Manifestações clínicas: (classificação CDC)

ANEXO IV



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MEMO CEP / N° 46 / 2006

Rio de Janeiro, 05 de maio de 2006

A
Ilma Dr^a Albertina Varandas Capelo
Disciplina de Imunologia

Conforme determinação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em sua reunião de 04 de maio de 2006, o projeto **“Fatores de risco para o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças infectadas com o vírus de imunodeficiência adquirida – HIV-1”**, foi analisado e aprovado, de acordo com a Resolução 169/96.

Atenciosamente

Prof. Pedro Eder Portari Filho
Coordenador Interino da Comissão de Ética em Pesquisa do HUGG

ANEXO V**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você, como responsável da criança em acompanhamento no ambulatório de Imunologia –AIDS pediátrica, está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre a avaliação neurológica de seu filho, e fatores que interfiram no seu comprometimento. Esta avaliação constará de exame clínico, com exame neurológico completo, incluindo avaliação do neurodesenvolvimento, o qual será realizado, aplicando-se tarefas simples, do dia-a-dia, e fáceis de serem executadas pela criança, e será, então, avaliado o seu desempenho, para que se possa identificar alterações de suspeita de atraso de neurodesenvolvimento. Esta avaliação será realizada em um dos dias da consulta do paciente, e terá duração de aproximadamente 20(vinte) minutos, caso ocorra alguma dúvida, ou não se consiga realizar o teste integralmente, serão repetidas as tarefas em uma nova data, de acordo com as consultas, e se necessário fazê-lo em outra data, será oferecido pagamento do transporte pelo médico responsável pela pesquisa, sem nenhum ônus ao paciente. O paciente não será submetido a exame laboratorial algum, e nem tão pouco a procedimentos invasivos.

Serão, sim, coletados dados obtidos diretamente com os responsáveis e dados pesquisados nos prontuários, como resultados de exames colhidos de rotina durante o seu acompanhamento no ambulatório.

A participação neste estudo é livre. Se você não desejar participar do estudo não será interrompido o seu tratamento, porém a realização desses exames é importante para detecção e tratamento precoce de alterações de neurodesenvolvimento de seu filho.

Consentimento:

Eu li e entendi as informações acima. Eu, como responsável, dou meu consentimento livre e informado para que o menor abaixo seja participante deste estudo.

(Nome completo do paciente)

(Assinatura do responsável)

(Médico – responsável pela pesquisa)

(Data)