

# 1 INTRODUÇÃO

Desde 1981, com a descrição do primeiro caso de AIDS e posterior identificação do HIV por cientistas franceses e americanos, em muito evoluiu a pesquisa sobre a infecção pelo vírus e a abordagem terapêutica.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Programa para HIV/AIDS da Organização das Nações Unidas, calcula-se que 34,3 milhões de pessoas no mundo estejam contaminadas pelo HIV (estimativa feita no final de 1999) e que, a cada dia, 15.000 novas pessoas são infectadas (GAYLE, 2001). No Brasil, há notificação de 540 mil pessoas infectadas pelo HIV (MS, 2001).

Os primeiros casos mundiais de AIDS em crianças foram descritos em 1982 e 1983. A história natural da infecção pelo HIV em crianças inicia-se pelo comprometimento da imunidade humoral e posteriormente da imunidade celular.

A infecção pelo HIV afeta todos os órgãos e sistemas. Dentre estes, o Sistema Nervoso Central (SNC) freqüentemente está acometido, podendo ser o atraso do neurodesenvolvimento um dos primeiros sintomas da doença.

Achados anátomo-patológicos demonstrando atrofia cortical e subcortical, encefalite, apoptose neuronal, leucoencefalopatia difusa e calcificação dos gânglios da base evidenciam as conseqüências da infecção pelo HIV no SNC. Alguns destes achados podem ser observados em exames de neuroimagem (tomografia axial computadorizada) ou em testes específicos para triagem e acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

Analisar o perfil clínico - laboratorial dos pacientes pediátricos com infecção pelo HIV acompanhados no Hospital de Clínicas da UFPR, com ênfase no neurodesenvolvimento.

### **Objetivos específicos**

- Avaliar a evolução da infecção pelo HIV em crianças e a resposta ao tratamento anti-retroviral por meio de dados clínicos e laboratoriais.
- Avaliação clínica multissistêmica seqüencial com ênfase no padrão neurológico de desenvolvimento neuropsicomotor avaliado por meio do Teste CAT/CLAMS e/ou Teste de Denver I ou II e exames de neuroimagem (TAC de crânio).
- Verificar os resultados dos testes de neurodesenvolvimento nas diversas fases da infecção pelo HIV, visando determinar se atrasos no neurodesenvolvimento estão relacionados com a evolução da doença, uso de medicamentos e/ou fatores sócio-econômicos e culturais.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Estima-se que 40 milhões de pessoas e 4 milhões de crianças estejam infectadas pelo HIV no mundo, o que corresponde a aproximadamente 1% da população mundial. A pandemia tem sua maior concentração nos países em desenvolvimento, ou seja, na África (Central), na Ásia (Setentrional) e na América Latina (WHO, 2001).

No Brasil, dados do Ministério da Saúde até junho de 2001 relatam um total de 7088 crianças infectadas pelo HIV (casos notificados) (MS, 2001). No Paraná, até junho de 2001, o total de casos notificados entre adultos e crianças foi de 8634, sendo 4011 em Curitiba.

As infecções pelo HIV já existiam na África Central há várias décadas, sendo a prevalência entre homens e mulheres igual. No entanto, o primeiro relato de AIDS ocorreu nos Estados Unidos em junho de 1981, mostrando-se inicialmente prevalente entre homossexuais e hemofílicos (SCHÜPBACH e GALLO, 2000).

Atualmente sabe-se que a transmissão do HIV ocorre através do contato com fluidos corporais infectados, tais como sangue, sêmen, secreções vaginais e leite materno. Estes fluidos corporais são mais efetivos na transmissão do HIV do que os fluídos corporais que apresentam baixa celularidade como a saliva, a lágrima e a urina. A transmissão ocorre através da mucosa ou da pele lesada, quer durante a relação sexual (heterossexual ou homossexual), ou através da inoculação de sangue contaminado como no uso de drogas intravenosas, transfusão sanguínea ou acidentes pérfuro-cortantes (SCHWARTZ, 1999).

A transmissão materno-fetal do HIV é estimada em 15 a 35% e pode ocorrer intra-útero, intra-parto, ou pós-parto (aleitamento materno). Múltiplos fatores influenciam a transmissão vertical do HIV, tais como: gestante com alta carga viral, baixo número de linfócitos CD4+ (diminuição da imunidade mediada por células), ruptura prematura das membranas amnióticas, parto prematuro, recém nato de baixo peso, co-infecções principalmente devido a doenças sexualmente transmissíveis não tratadas e trabalho de parto prolongado (GAYLE, 2001).

Em virtude dos grandes investimentos mundiais em pesquisas, houve uma sensível melhora nos recursos diagnósticos e terapêuticos da doença, sendo um marco o advento da terapia anti-retroviral combinada potente (HAART ou “coquetel”), que permitiu o aumento da sobrevivência e da qualidade de vida para pacientes infectados pelo HIV também na faixa etária pediátrica.

## 2.1 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida é causada por um retrovírus, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), descrito por MONTAGNIER, *et al.* (1984), como um novo tipo de retrovírus, semelhante aos vírus linfotrópicos humanos HTLV-I e HTLV-II, mas com características morfológicas, biológicas e imunológicas próprias. Foi denominado como HTLV-III pela equipe de pesquisa americana (GALLO, 1984) e LAV (vírus associado à linfadenopatia) pelo grupo de pesquisa francês, liderado pelo pesquisador Luc Montagnier. Posteriormente, uniformizou-se a nomenclatura internacional denominando-o HIV, isto é, vírus da imunodeficiência humana (LEVY *et al.*, 1984).

O HIV é conhecidamente um vírus linfotrópico e neurotrópico, pois apresenta afinidade pelos receptores CD4 presentes tanto em linfócitos TCD4 quanto em várias células do SNC, como monócitos, macrófagos, micróglia e células gigantes multinucleadas, além de células de origem glial como astrócitos e oligodendrócitos.

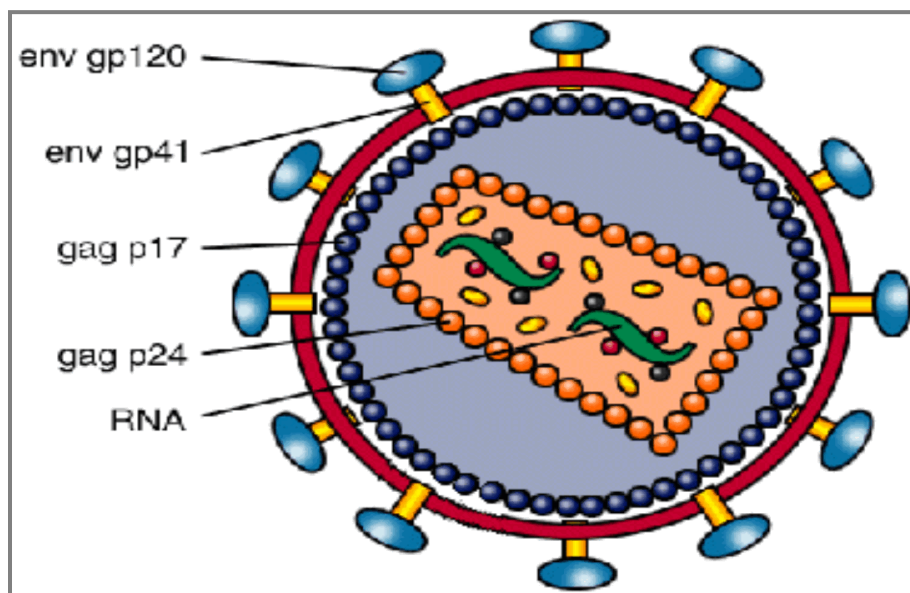
O HIV é formado por um capsídeo viral composto pelo antígeno p24 (Ag p24) e que na superfície apresenta uma camada lipídica contendo as glicoproteínas gp41 e gp120. Além das fitas de RNA viral, existem ainda as enzimas necessárias para a replicação do vírus dentro das células, que são: a enzima transcriptase reversa (que transforma o RNA viral em uma fita de DNA que se acopla ao DNA da célula), a enzima integrase (que integra o DNA viral ao celular para que haja replicação viral) e a enzima protease (que auxilia na formação do novo capsídeo viral).

## Características moleculares e biológicas do HIV

O HIV pertence ao gênero Lentivirinae da família Retroviridae. A variabilidade do HIV deve-se à sua alta taxa de mutações e recombinações, ocorrendo uma grande variação da distribuição geográfica dos diferentes grupos e subtipos. Até o momento foram identificados dois tipos relacionados de HIV, designados HIV-1 e HIV-2. Esses dois tipos diferem quanto à estrutura genômica e antigenicidade, apresentando apenas 40% de homologia na seqüência de ácidos nucléicos. O HIV-2 é endêmico na África Ocidental e menos virulento que o HIV-1 (CLAVEL, 1998). O HIV-1 é classificado em três grupos: M, O e N. O grupo M do HIV-1 é dividido em 10 subtipos (de A até J). Para o HIV-2 foram descritos 5 subtipos (de A até E) (SCHÜPBACH e GALLO, 2000).

## Estrutura e genes do HIV

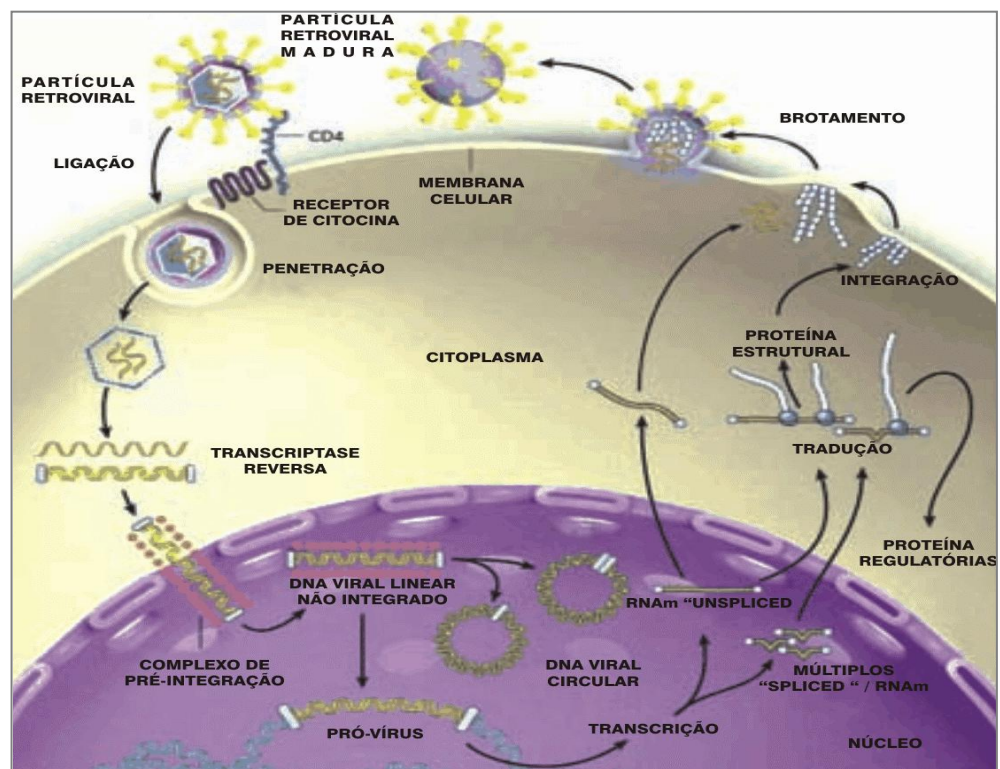
O HIV-1 tem um diâmetro de aproximadamente 1,000 Å. O genoma consiste em 2 fitas simples idênticas não complementares, de ácido ribonucléico (RNA), cada uma com aproximadamente 9,2 kb, localizada dentro de um capsídeo protéico, circundado por um envelope lipoprotéico (Figura 1).



FONTE: [www.media.clarkson.Edu/health\\_topica/aíses12/page3.htm](http://www.media.clarkson.Edu/health_topica/aíses12/page3.htm)

**FIGURA 1 ESTRUTURA DO HIV**

Todos os retrovírus, inclusive o HIV-1, possuem três genes principais: gag, pol, e env. O gene gag é o gene que codifica as proteínas estruturais do core, enquanto que o gene env (envelope) codifica o precursor da glicoproteína do envelope viral, gp 160 que é clivada em gp120 e gp41, duas glicoproteínas importantes na ligação do vírus com os linfócitos CD4+. O gene pol (polimerase) codifica várias enzimas (protease, integrase, ribonuclease e transcriptase reversa) envolvidas com a integração e replicação viral (SCHWARTZ & NAIR, 1999). A enzima transcriptase reversa (RT) tem três distintas funções enzimáticas: após a infecção da célula hospedeira, a RT começa a agir, primeiramente sintetizando o cDNA a partir da fita de RNA, em seguida degradando o RNA do híbrido cDNA-RNA e, finalmente, duplicando a fita de cDNA. Esta fita dupla de DNA migra para dentro do núcleo celular onde é integrada ao genoma do hospedeiro por uma enzima viral específica, a integrase. O retrovírus integrado ao genoma do hospedeiro é denominado de pró-vírus (SCHÜPBACH E GALLO, 2000).



FORTE FURTADO, 1999

**FIGURA 2 CICLO DA REPLICAÇÃO DO HIV**

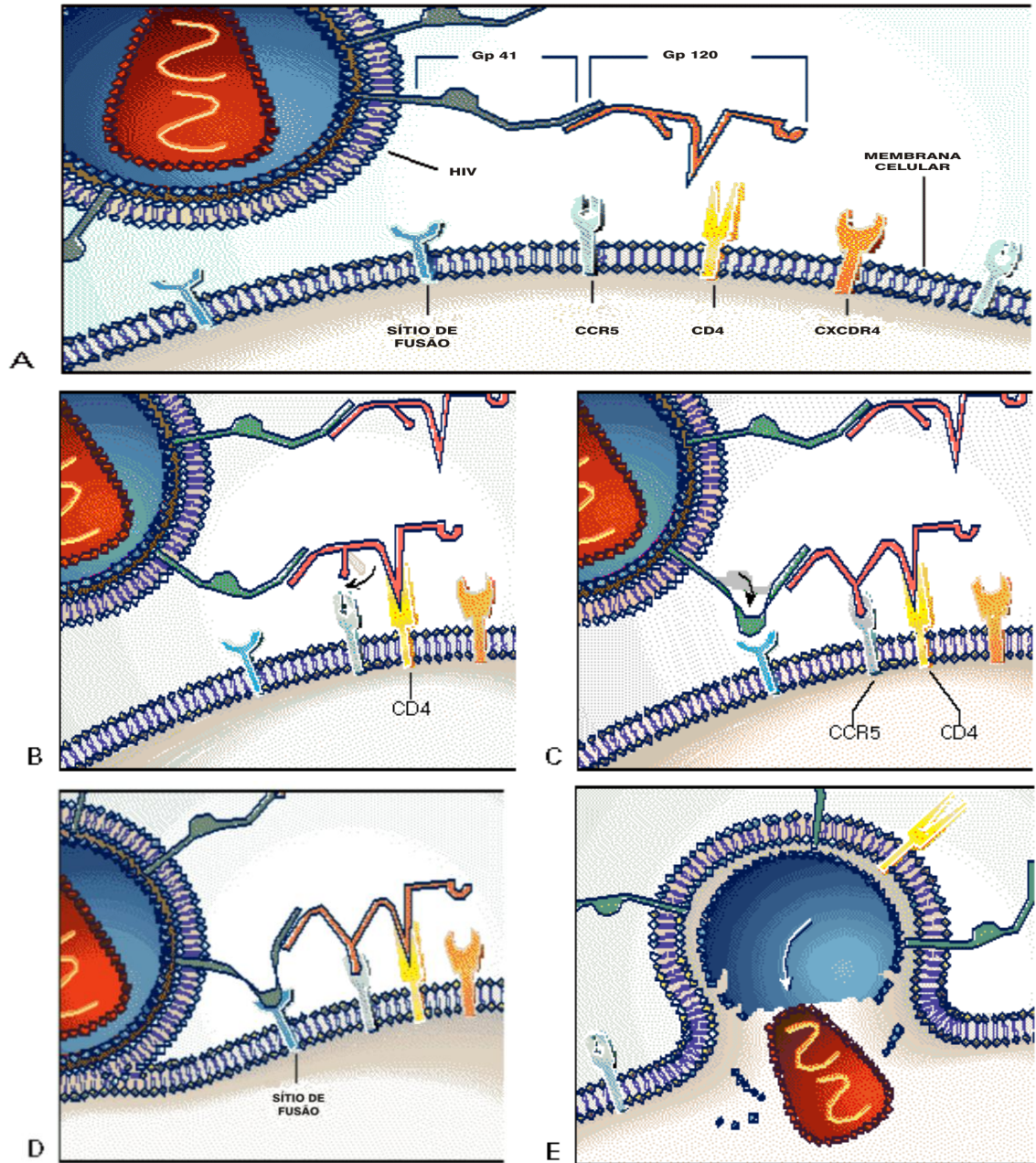
## **Ciclo de infecção do HIV**

O HIV penetra na célula pela ligação da sua glicoproteína 120 (gp120) ao receptor CD4 da célula hospedeira, levando a uma mudança conformacional e interação do complexo CD4 e gp 120 com receptores de quimiocinas (ALKHATIB, 1996; DENG, 1996; FENG, 1996). Em seguida, a glicoproteína 41 (gp 41) se insere dentro da membrana da célula hospedeira, levando à fusão das membranas celular e viral (FIGURA 3).

Os linfócitos T, macrófagos, células dendríticas e outras células apresentadoras de antígenos expressam a molécula CD4 primariamente. As células de Langerhans ou monócitos/ macrófagos expressam o co-receptor CCR5 de quimiocinas e permitem a infecção por cepas com tropismo por monócitos (M-Tropic). Já os linfócitos T CD4<sup>+</sup> expressam o co-receptor CXCR4, que se liga somente em cepas virais com tropismo para células T (T-Tropic). As células T CD4<sup>+</sup> primárias exibem ambos co-receptores (CCR5 e CXCR4), podendo ser infectadas tanto pelas cepas virais M quanto T (FAUCI, 1996). A afinidade do HIV-1 a co-receptores específicos é um fator determinante para o tropismo celular das diferentes cepas do vírus. A importância fisiopatológica destes co-receptores é demonstrada pelo fato de que indivíduos que possuem mutações nos genes *ccr5* e *cxcr4* são resistentes à infecção pelo HIV-1 (HAROUSE, 1991), talvez porque estes co-receptores se ligam às quimiocinas controladoras da ativação e migração de vários leucócitos aos sítios de infecção.

Cabe ressaltar que nem todas as células que são infectadas pelo HIV expressam moléculas CD4. Em células como os astrócitos e as células epiteliais do intestino e vagina o receptor para a gp 120 é a galactosil ceramida (HAROUSE, 1991).

- A: Vírus HIV e células hospedeiras com seus receptores.  
 B: Ligação da gp120 ao receptor CD4 e mudança conformacional.  
 C: Interação do complexo CD4 e gp 120 com receptores de quimiocinas.  
 D: Gp 41 se insere dentro da membrana da célula hospedeira = fusão.  
 E: Entrada do material genético viral no citoplasma da célula hospedeira.



FONTE: LEVY *et al.*, 1996

**FIGURA 3** INTERAÇÕES SEQUENCIAIS ENTRE AS MOLÉCULAS DE SUPERFÍCIE DOS LINFÓCITOS T CD4+ E O HIV.



## ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HIV

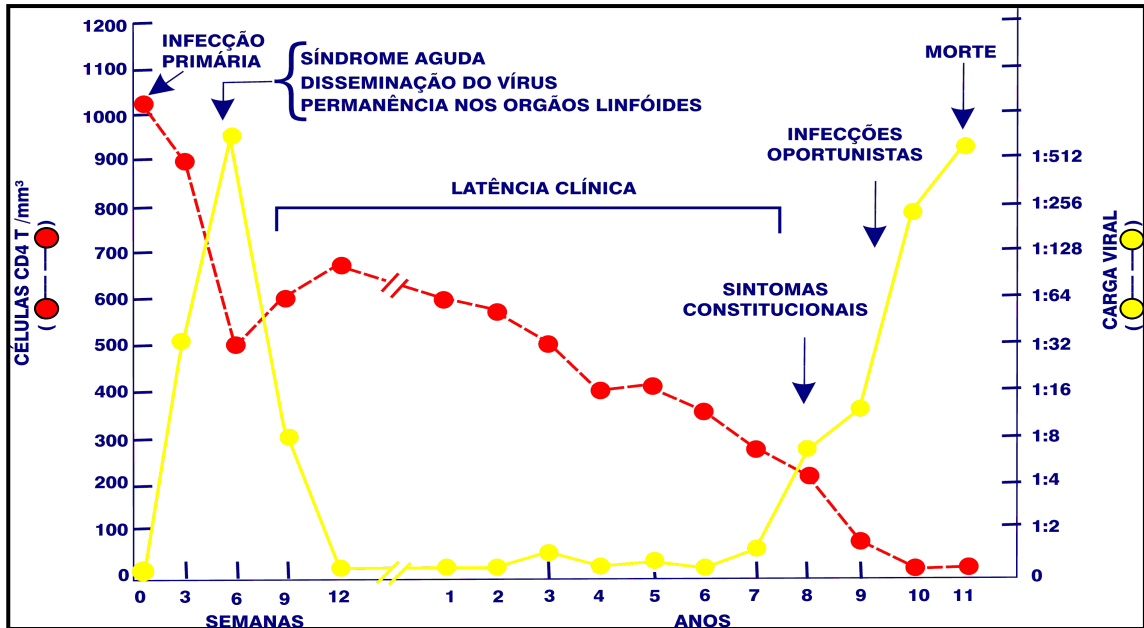
A infecção crônica pelo HIV leva a uma constante produção dos antígenos irais, como a gp 120, que é capaz de ativar as células CD4<sup>+</sup> pela sua ligação a molécula CD4. O efeito dessa permanente estimulação é a hiperativação crônica do sistema imunológico, com múltiplos eventos tais como: proliferação dos linfócitos, aumento da secreção de citocinas, ativação dos monócitos e ativação das células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>. Estes eventos resultam na hiperplasia dos linfonodos (FAUCI, 1996). O marco da progressão da doença induzida pelo HIV-1 é a diminuição progressiva do número de células T CD4<sup>+</sup> no sangue periférico, as quais estão presentes normalmente numa concentração de 1000 céls/mm<sup>3</sup> e diminuem para menos de 100 céls/mm<sup>3</sup> nos pacientes com sintomas graves da AIDS (ABBAS et al., 1999). A maioria das manifestações da imunodeficiência, incluindo infecções e tumores, é devida a uma deficiência de células T CD4<sup>+</sup>.

Contudo, algumas manifestações da doença são decorrentes de distúrbios funcionais do sistema imunológico, independentemente da depleção de linfócitos. Isto porque a replicação do HIV é influenciada por citocinas que regulam o sistema imunológico, tais como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 6 (IL-6). Baixos níveis de citocinas são continuamente secretados mesmo na fase de latência, mas esta quantidade aumenta quando ocorre um aumento da replicação do vírus. Isto significa que o nível de carga viral aumenta quando o sistema imunológico é ativado, tanto através de infecções oportunistas como pela imunização através de antígenos vacinais (FAUCI, 1996).

Sub-populações de linfócitos T CD4<sup>+</sup> auxiliares (Th) como Th-1 e Th-2 influenciam na produção de certas citocinas. Quando ativadas, as células Th-1 produzem citocinas como interferon gama ( $\gamma$ -IF), IL-2 e IL-12 que induzem a imunidade mediada por células. Já as citocinas produzidas por células Th-2 como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 induzem a resposta humoral. Recentes estudos têm sugerido que a mudança de sub-populações Th-1 para Th-2 está associada com a progressão da doença (SCHUPBACH e GALLO, 2000).

## HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV

Apesar do curso da infecção pelo HIV poder variar de indivíduo para indivíduo, há um modelo comum a todos (FIGURA 4).



FONTA: PANTALEO, 1993

**FIGURA 4 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV**

Cerca de 50-70% dos pacientes desenvolvem uma síndrome aguda três a seis semanas após a infecção primária, caracterizada por uma alta viremia e uma queda do número de células CD4<sup>+</sup> no sangue periférico. A viremia aguda é seguida pela ativação das células CD8<sup>+</sup>, que são responsáveis pelo controle da replicação viral, através da citotoxicidade e da produção de citocinas. Durante este estágio, o HIV dissemina-se nos linfonodos (SCHWARTZ, 1999), resultando na resposta imunológica específica com um declínio da viremia. Entretanto, esta resposta é inadequada para suprimir a replicação viral completamente e a expressão do HIV persiste nos linfonodos durante a fase de latência da doença (PANTALEO, 1999).

Portanto, após a infecção primária com disseminação viral e aparecimento da imunidade específica, a maioria dos pacientes tem um período de latência clínica que pode persistir vários 10-12 anos. Entretanto, apesar do termo latência, nesta fase ocorre uma gradual deterioração do sistema imunológico, manifestado por uma depleção progressiva das células CD4<sup>+</sup>. Embora esta diminuição do número de células CD4<sup>+</sup> ocorra sem aumento da concentração da carga viral plasmática, a taxa de replicação viral continua alta nos linfonodos (PANTALEO, 1993). Esta replicação viral contínua nos linfonodos resulta na ruptura dos centros germinativos e das células dendríticas dos linfonodos, com a liberação de virions para a circulação. Nesta fase ocorre uma maciça produção de citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF), fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e IL-6, com uma mudança de predomínio de linfócitos Th-2 sobre Th-1 e declínio das células CD4<sup>+</sup> para menos de 50cél/μl. Com a deterioração do sistema imunológico ocorre o aparecimento das manifestações clínicas da doença, assim como infecções oportunistas, neoplasias, caquexia e demência (SCHWARTZ; NAIR 1999).

## **2.2 AIDS NA INFÂNCIA**

A infecção pelo HIV na infância ocorre em mais de 95% dos casos por transmissão vertical intra-útero, no momento do parto (grande maioria, devido à exposição ao sangue materno) e pós-parto pelo aleitamento materno. Outras formas de infecção pelo HIV para a criança são: abuso sexual, relação sexual entre adolescentes, transfusão sanguínea por bolsa contaminada e uso de drogas endovenosas.

A profilaxia da transmissão vertical do HIV é o meio mais eficaz de evitar a AIDS pediátrica, visto que mais de 90% das crianças adquiriram o HIV por transmissão perinatal. O protocolo ACTG 076 (que se refere ao uso de AZT na gestação, parto e para o recém nato) associado à cesárea eletiva tem demonstrado resultados extremamente satisfatórios no bloqueio da transmissão do HIV (de 35% para 3%). Estas crianças expostas ao HIV que não se infectaram são denominadas sororevertoras ao HIV.

## **Manifestações Clínicas**

A criança infectada pelo HIV terá, inicialmente, alteração no sistema imune humoral (hipergamaglobulinemia não funcionante) que se manifesta clinicamente por infecções bacterianas de repetição. Em seguida ocorre a destruição das células que possuem o receptor CD4 (linfócitos T auxiliares CD4+, macrófagos do SNC, dentre outras) ocasionando as doenças oportunistas e tumorais. As manifestações clínicas da criança infectada pelo HIV são classificadas em leves (linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, parotidite ou infecções recorrentes de vias aéreas superiores), moderadas (pneumonia, candidíase persistente, miocardiopatia, diarréia crônica, infecções herpéticas, etc.) ou graves (doenças oportunistas, manifestações neurológicas, infecções bacterianas graves, caquexia, linfomas, entre outros) (CDC, 1994).

Sabe-se, pela história natural da AIDS pediátrica, que a evolução varia desde crianças rapidamente progressoras até não-progressoras. Múltiplos são os fatores que contribuem para os diferentes padrões de progressão da doença em crianças, incluindo época da infecção, genótipo e fenótipo viral, carga viral, resposta imune e constituição genética individual. Portanto, acompanhamento clínico, avaliação imunológica e virológica seriados são fundamentais para avaliar o prognóstico e orientar decisões terapêuticas.

## **Diagnóstico**

O diagnóstico laboratorial específico faz-se por meio de detecção de anticorpos e detecção do vírus.

Testes de triagem: ELISA e MEIA que são exames de alta sensibilidade

- *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA): é um teste acessível, de fácil realização e de alta sensibilidade e especificidade em pacientes de risco; sua especificidade diminui muito quando a prevalência da infecção é baixa. Nesses casos deve ser feito um teste mais específico como o da imunofluorescência indireta ou o Western-Blot. Consiste em incubar o soro do paciente com antígenos virais e se anticorpos estiverem presentes ligam-se aos antígenos formando complexos antígenos-anticorpos, que são revelados (SCHELUPNER, 1990; DENNY & PALUMBO, 1992; ROGERS *et al.*, 1994).

O ELISA identifica IgG, não sendo suficiente para detectar a infecção em crianças nascidas de mães HIV + porque a IgG materna cruza livremente a placenta e persiste no recém-nascido. Estudos sugerem que 100% das crianças terão anticorpos no nascimento, mas apenas 30% estarão infectadas. (DENNY & PALUMBO, 1992; ROGERS *et al.*, 1994).

- *Microparticle Enzyme Immunoassay* (MEIA): é um método de detecção de anticorpos automatizado, mais recente, comparado com o ELISA e de maior especificidade que o mesmo na detecção de anticorpos. (WEBER *et al.*, 1997).

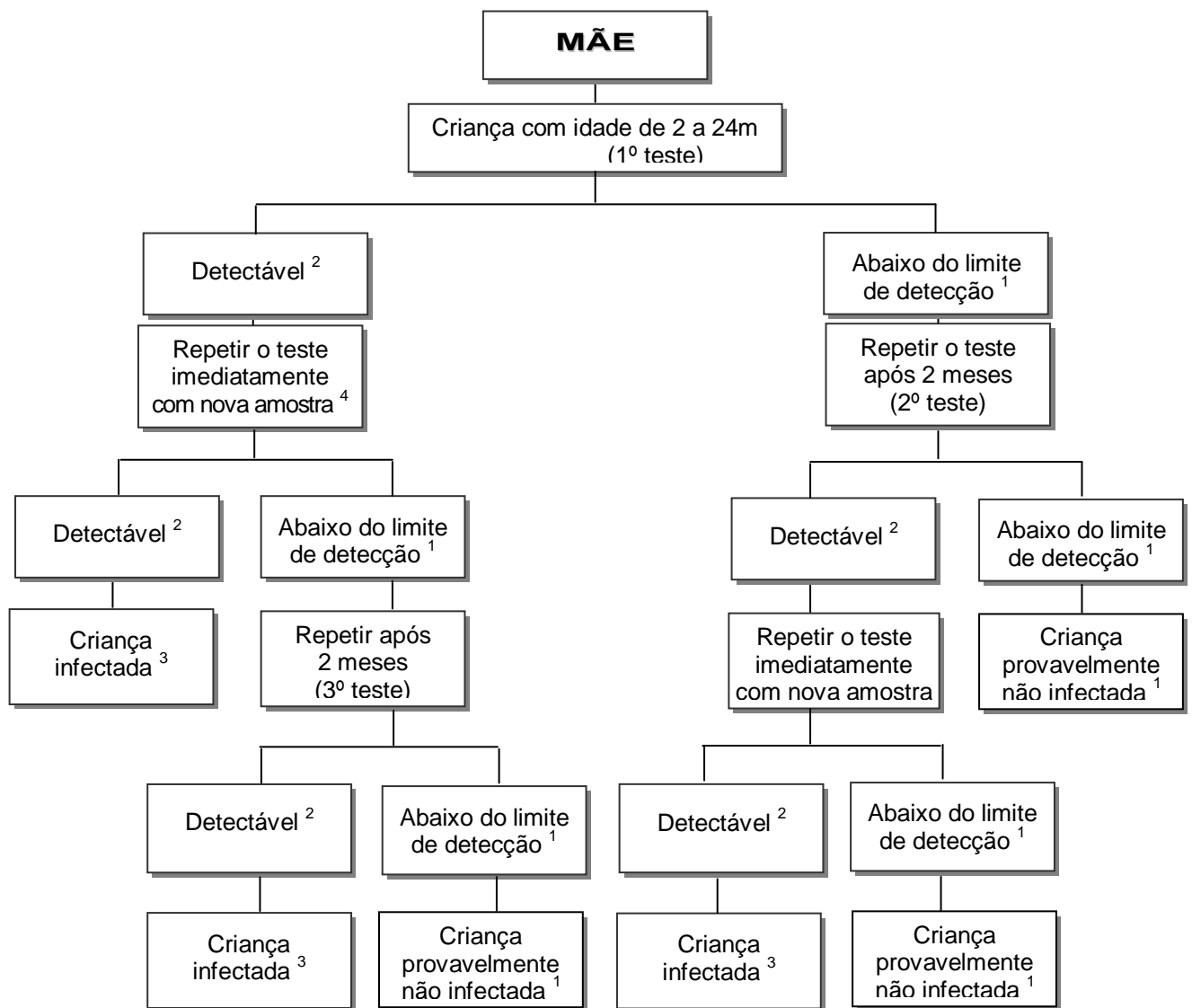
Testes confirmatórios: Imunofluorescência e Western Blot que são exames de alta especificidade.

- *Western-Blot* (WB): é um teste dispendioso, tecnicamente difícil e sujeito à interpretação de quem o realiza; tem alta especificidade. Consiste em incubar o soro do paciente em tiras impregnadas com várias proteínas virais. Se anticorpos anti-HIV estiverem presentes ligam-se aos antígenos fixados na tira e esse complexo antígeno-anticorpo é revelado. (SCHLEUPNER, 1990; DENNY & PALUMBO, 1992).
- *Imunofluorescência Indireta* (IFI): é um teste rápido, tão sensível e específico quanto o WB e mais acessível (GRANATO, 1990; SCHELUPNER, 1990; DENNY & PALUMBO, 1992; ROGERS *et al.*, 1994).

Os métodos utilizados para detecção do vírus são: PCR qualitativo, PCR quantitativo (carga viral), Cultura viral (realizada somente em laboratórios de pesquisa) ou pesquisa do Ag p24.

- *Polimerase Chain Reaction* (PCR) identifica e amplifica porções específicas de ácido nucleico (DNA ou RNA) de um agente infeccioso. O princípio baseia-se na síntese *in vitro* de DNA pela DNA polimerase (ROGERS *et al.*, 1989, 1994; DENNY & PALUMBO, 1992; PETRU *et al.*, 1992). Assim podemos identificar uma célula infectada entre  $10^5$  a  $10^6$  células. Já foi determinada toda a seqüência do genoma do HIV (aproximadamente, 10.000 nucleotídeos) e teoricamente, é possível amplificar qualquer parte do vírus usando uma porção do gene onde a seqüência exata de nucleotídeos é conhecida. Na prática amplifica-se porções do GAG por ser a região do vírus que sofre menor mutação. Quando executada adequadamente, esta técnica tem muitas vantagens: é um teste rápido, levando um a dois dias; requer pequena quantidade de sangue (2 a 4 ml) e detecta material genético viral, evitando as dúvidas geradas pela pesquisa de anticorpos. (ROGERS *et al.*, 1994; ROSSI *et al.*, 1991; DENNY & PALUMBO, 1992; PETRU *et al.*, 1992; KRONE *et al.*, 1990).

Com base nestes testes para chegar ao diagnóstico em uma criança deve-se levar em conta a idade. Para crianças expostas ao HIV materno que tenham menos de 18 até 24 meses (idade limite para depuração de anticorpos maternos que possam estar circulando nas crianças); considera-se infectada se esta apresentar duas cargas virais detectáveis acima de dois meses de idade; e considera-se não infectada aquela que apresente cargas virais indetectáveis aos dois e quatro meses de idade e que aos 18-24 meses apresente sorologia (ELISA e MEIA) não reagentes. Portanto, considera-se infectada a criança que apresentar resultado positivo em duas amostras testadas pelos seguintes métodos: cultivo de vírus, quantificação de RNA viral plasmático (ver fluxograma da Figura 5), detecção do DNA pró-viral ou antigenemia p24 após dissociação ácida de imunocomplexos. Em crianças com idade  $\geq 18$  meses, o diagnóstico será confirmado por meio de dois testes sorológicos de triagem com princípios metodológicos e/ou antígenos diferentes, e um teste confirmatório positivo. Além disso, o fluxograma do Ministério da Saúde deverá ser seguido.



- (1) Manter o acompanhamento clínico nas crianças consideradas como provavelmente não infectadas, de acordo com as recomendações estabelecidas, e fazer sorologia anti-HIV entre 18 e 24 meses de idade, conforme Portaria n. 488/98/SVS/MS. Caso a criança tenha sido amamentada, o presente algoritmo deve ser iniciado 2 meses após a suspensão do aleitamento materno, visando minimizar a ocorrência de resultados falso-negativos.
- (2) Este fluxograma foi elaborado para o uso de testes de detecção quantitativa de RNA, e o resultado do exame deve expressar o valor de carga viral encontrado na amostra. Valores até 10.000 cópias/ml sugerem resultados falso-positivos e devem ser cuidadosamente analisados dentro do contexto clínico, demandando nova determinação em um intervalo de quatro semanas.
- (3) Iniciar o tratamento, considerando os parâmetros clínicos e laboratoriais, de acordo com as recomendações estabelecidas.
- (4) Para garantir a qualidade dos procedimentos e considerando a possibilidade de contaminação e/ou troca de amostra, bem como a necessidade de confirmação do resultado obtido, recomenda-se a coleta de nova amostra e a priorização da repetição do teste no menor espaço de tempo possível.

**FIGURA 5 FLUXOGRAMA PARA UTILIZAÇÃO DE TESTES DE QUANTIFICAÇÃO DE RNA VISANDO A DETECÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 2 MESES E 2 ANOS, NASCIDAS DE MÃES INFECTADAS PELO HIV**

### **Criança provavelmente não infectada:**

- Duas amostras negativas, por meio dos seguintes métodos: cultivo do vírus e detecção de RNA ou DNA viral, entre 1 e 6 meses, sendo uma delas após o 4º mês de vida.
- Idade  $\geq$  18 meses = uma amostra negativa em testes de detecção para anticorpos anti-HIV, utilizando fluxograma do Ministério da Saúde.

**Observação:** Os critérios para exclusão da infecção indicados aplicam-se às crianças que não estejam sendo amamentadas pela mãe HIV-positiva. A amamentação, em qualquer período, é considerada como nova exposição ao HIV e, se ela acontecer, a criança deve ser submetida a nova rotina de diagnóstico da infecção pelo HIV.

### **Classificação**

A classificação da infecção pelo HIV utiliza sistema alfa-numérico baseando-se em parâmetros clínicos e imunológicos, respectivamente, proposto pelo *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, em 1994 (QUADRO 1).

#### **CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV NA CRIANÇA (MENORES DE 13 ANOS)**

<b>Imunos-supressão</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>N assintomático</b>	<b>A leve</b>	<b>B moderado</b>	<b>C grave</b>
Ausente ( 1 )		N1	A1	B1	C1
Moderada ( 2 )		N2	A2	B2	C2
Grave ( 3 )		N3	A3	B3	C3

A categoria imunológica é averiguada por meio dos valores de linfócitos T CD4+ e depende da faixa etária; sendo imunossupressão ausente quando TCD4+ maior que 25%, moderada quando entre 15-24% e grave menor que 15% do valor de linfócitos CD4 em relação à contagem de linfócitos totais.



**CATEGORIA IMUNOLÓGICA DA CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV NA CRIANÇA (<13 ANOS)**

Alteração Imunológica	Contagem de Linfócitos TCD4+		
	Idade		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	> 1500 ( $\geq$ 25%)	$\geq$ 1000 ( $\geq$ 25%)	$\geq$ 500 ( $\geq$ 25%)
Moderada (2)	750 – 1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200 - 499 (15-24%)
Grave (3)	< 750 (< 15%)	< 500 (<15%)	<200 (<15%)

### Tratamento

O Ministério da Saúde (MS, 2001) sugere iniciar tratamento anti-retroviral específico para todas as crianças das às categorias clínicas e imunológicas graves (N3, A3, B3, C1, C2, C3), assim como na imunossupressão moderada com sintomas clínicos leves (A2) ou moderados (B2). Não está indicada terapêutica anti-retroviral nos pacientes classificados como N1 e A1 e deve-se considerar tratamento no caso de N2 e B1.

Até o presente, os esquemas terapêuticos potentes não resultaram na erradicação da infecção pelo HIV. Portanto, os objetivos do tratamento são, por meio do controle da replicação viral, preservar ou restaurar a integridade imunológica e impedir, postergar ou diminuir as conseqüências da infecção, proporcionando maior sobrevida com qualidade. Esses objetivos podem ser alcançados mesmo quando não se consegue uma redução da carga viral a níveis indetectáveis.

Os parâmetros para indicação do início da terapia anti-retroviral baseiam-se na classificação da infecção pelo HIV em criança, conforme critério do *CDC*. Nas categorias N1 e A1, a recomendação é de acompanhamento clínico e laboratorial regulares, sem tratamento. Nas categorias N2 e B1, pode-se considerar que o tratamento e a introdução da terapia dependerá da evolução clínica e laboratorial. Portanto, recomenda-se o acompanhamento clínico-laboratorial em intervalos inferiores a três meses. Nas demais categorias está indicado o início imediato da terapia.

Atualmente estão liberadas para uso pediátrico, de acordo com o FDA (*Food and Drug Administration*), as seguintes drogas anti-retrovirais e sua ação nas enzimas do HIV:

- 1) Grupo dos inibidores da transcriptase reversa, análogos nucleosídeos: zidovudina (AZT), didanosina (DDI), estavudina (D4T), lamivudina (3TC) e abacavir.
- 2) Grupo dos inibidores da transcriptase reversa, análogos não nucleosídeos: efavirenz e nevirapina.
- 3) Grupo dos inibidores da protease: ritonavir, nelfinavir, amprenavir e associação ritonavir/lopinavir.

No esquema anti-retroviral devem ser incluídos dois inibidores da transcriptase reversa (sendo que AZT, D4T ou Abacavir devem sempre estar presentes, devido sua penetração e atuação efetiva no Sistema Nervoso Central) associados a um análogo não-nucleosídeo ou inibidor de protease (McCOIG *et al* 2002).

Os efeitos colaterais referentes aos anti-retrovirais são diversos incluindo distúrbios hematológicos ocasionados pela mielossupressão devido a zidovudina, quadros de neurite periférica decorrentes de didanosina, síndrome de lipodistrofia (CARR *et al.*, 1999) ocasionado pelos inibidores de protease e outros. Esses efeitos devem ser monitorizados adequadamente por meio de exames clínicos e laboratoriais. Casos de baixa adesão e intolerância aos medicamentos, também interferem substancialmente na efetividade da terapêutica. A resposta ao tratamento é monitorizada por vários fatores, como: ganho pômdero-estatural, desenvolvimento neuropsicomotor adequado, diminuição da incidência de infecções recorrentes, diminuição da carga viral (>0,7 log) e aumento dos linfócitos TCD4+ (GUIA DE TRATAMENTO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS - MS, 2001).

## **Profilaxias**

Além do uso de anti-retrovirais, a profilaxia de agravos infecciosos quer sejam doenças oportunistas ou infecções bacterianas de repetição devem ser cuidadosamente efetuadas.

## PROFILAXIA PRIMÁRIA PARA INFECÇÕES OPORTUNISTAS EM CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV

Patógeno	Indicação	Regime	
		1ª Escolha	Alternativo
<i>P. carinii</i>	Crianças de 6 semanas a 12 meses de idade <sup>1</sup> Crianças 1-5 anos: CD4 < 500 (15%) Crianças 6-12 anos: CD4 < 200	SMX-TMP 750mgSMX/m <sup>2</sup> /dia 2 doses, 3x semana	Crianças > 5 anos: pentamidina aerosol 300mg, 1x/mês ou Dapsona 1mg/kg/dia; ou pentamidina 4mg/kg, IV, a cada 2-4 semanas
<i>M. tuberculosis</i>	Contato intradomiciliar com doença ativa	Isoniazida 10mg/kg/dia, por 9 meses.	
Varicela Zoster / Herpes Zoster	Exposição, sem história de varicela.	VZIG <sup>2</sup> 1,25ml/10kg IM, até 96h do contágio	Aciclovir 20 mg/Kg/dose, VO, 6/6 h., do 9 <sup>o</sup> ao 14 <sup>o</sup> dia da exposição <sup>3</sup>
Sarampo	Exposição, paciente suscetível.	IMIG <sup>4</sup> a 16%, 0,5 ml/kg, IM, até 6 dias do contato.	
<i>T. gondii</i>	Sorologia positiva (IgG) para toxoplasmose e CD4 < 100.	SMX-TMP 750mg SMX/m <sup>2</sup> /dia, 12/12h, diariamente.	Sulfadiazina 75mg/kg/dia, VO, 2x/dia + Pirimetamina 1 mg/kg/dia, 1x/dia + ácido folínico 5-10mg/dia, 3x/semana. ou Dapsona 2mg/kg/dia, 1x/dia + pirimetamina 1 mg/kg/dia, 1x/dia + ácido folínico 5-10mg/dia, 3x/ semana
Doença bacteriana invasiva (diversos agentes)	Hipogamaglobulinemia ou déficit funcional de produção de anticorpos	IVIG <sup>5</sup> 400mg/kg/mês	SMX-TMP 750mg SMX/m <sup>2</sup> /dia, duas doses diariamente.
<i>MAI</i>	<12 meses: CD4 < 750 1 –2 anos: CD4 < 500 2 – 6 anos: CD4 < 75 ≥ 6 anos: CD4 < 50	Claritromicina 15mg/kg/dia, 2x/dia; ou azitromicina 20mg/kg/dia, 1x/semana.	

1. Crianças verticalmente expostas devem receber profilaxia até 12 meses de idade, independentemente dos níveis de T-CD4+, exceto aquelas nas quais a infecção pelo HIV for afastada definitivamente.
2. VZIG: Imunoglobulina hiperimune para varicela-zoster está disponível nos Centros de Imunobiológicos Especiais, para onde o paciente deve ser encaminhado.
3. Sem evidência conclusiva de eficácia.
4. IMIG: Imunoglobulina humana intramuscular.
5. IVIG: Imunoglobulina humana intravenosa.

Quanto à imunização, é feito o calendário básico exceto a vacina BCG para crianças sintomáticas ou com imunossupressão e uso da Salk na substituição da Sabin. As vacinas antipneumocócica (23 valente) e antiinfluenza devem ser indicadas após o segundo ano de vida. Atualmente dispõe-se da vacina anti-pneumocócica 7 valente já no primeiro ano de vida, além de vacina antimeningocócica C e anti-Hepatite A para ser realizada no primeiro ano de vida. A vacina anti-Varicela somente é indicada aos doze meses de idade em crianças com ausência de imunossupressão.

#### CALENDÁRIO DE IMUNIZAÇÕES PARA CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV

Idade (meses)	Vacina (nº da dose)
RN	Hep B(1), BCGid
1	Hep B (2)
2	DPT (1), Hib (1), Pólio (1), P7 (1)
4	DPT (2), Hib (2), Pólio (2), P7 (2)
6	DPT (3), Hib (3), Hep B (3), Pólio (3), P7 (3), Influenza (1)
7	Influenza (2)
12	P7 (4), Hep A (1), Tríplice Viral, Varicela *
15	DPT (4), Pólio (4),
18	Hep A (2)
24	Pneumocócica (23 valente)

Hep B = hepatite B;

Hib = *H. influenzae* tipo b,

Hep A = hepatite A,

P7 = anti-pneumocócica heptavalente

\* Varicela somente em classes N1 e A1

## 2.3 COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO NA AIDS PEDIÁTRICA

A infecção pelo HIV na infância quando envolve o Sistema Nervoso Central e acarreta manifestações neurológicas e de neurodesenvolvimento é denominada neuro-AIDS (BELMAN, 1992; WACHTEL *et al.*, 1994; TELLECHEA *et al.*, 1997).

A prevalência de manifestações neurológicas da infecção pelo HIV é muito variável de acordo com as séries estudadas. As alterações podem chegar de 8% a 90% (BELMAN, 1992; TARDIEU, 1998).

As manifestações neurológicas na criança contaminada com HIV podem ser divididas em 2 grandes grupos: doença neurológica primária e complicações secundárias relacionadas ao HIV.

A doença neurológica primária está associada à ação do retrovírus no SNC, por mecanismos diretos ou indiretos e a secundária principalmente em decorrência das afecções oportunistas da AIDS, bem como os efeitos colaterais da terapêutica anti-retroviral (BELMAN, 1992; KOCH; 1994).

Cabe ressaltar que fatores extrínsecos que acometem o Sistema Nervoso Central da população em geral, também podem ocorrer na criança infectada pelo HIV; como os riscos da prematuridade e fatores psicossociais.

Foram padronizados pela Academia Americana de Neurologia critérios diagnósticos para as alterações neurológicas primárias do HIV definindo como “encefalopatia progressiva associada ao HIV” (AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY AIDS TASK FORCE, 1991).

A encefalopatia relacionada com a infecção pelo HIV é um importante problema nas crianças infectadas. As manifestações podem ocorrer precocemente e os atrasos do neurodesenvolvimento podem ser os primeiros sintomas da AIDS (BELMAN, 1992; TARDIEU, 1998; CHASE *et al.*, 1995; WACHTEL *et al.*;1994)

Ocorrem vários graus de complicações que apresentam-se como diminuição do crescimento encefálico, anormalidades motoras e disfunções cognitivas, dentre outros (BELMAN, 1992; BROWER *et al.*, 1994; MINTZ, 1996).

Ênfase importante tem-se dado às crianças infectadas pelo HIV em relação ao neurodesenvolvimento, com análise do desenvolvimento neuropsicomotor por avaliação neurológica dirigida, integral e específica. Autores demonstraram atrasos em testes de desenvolvimento neuropsicomotor como os testes CAT/CLAMS e de Denver em crianças infectadas pelo HIV (CHASE *et al.*, 1995; WACHTEL *et al.*; 1994; BRUCK *et al.*, 2001).

As formas clínicas da encefalopatia pelo HIV baseadas na velocidade da progressão e severidade do envolvimento do SNC em crianças infectadas pelo HIV são (TARDIEU, 1998):

- **Encefalopatia rapidamente progressiva:** acomete aproximadamente 20% das crianças infectadas pelo HIV em seu curso natural, com as manifestações neurológicas iniciando-se nos três primeiros anos de vida, sendo associada a baixo nível de linfócitos TCD4+ e alta carga viral (POLLACK, 1996). É caracterizada por deterioração progressiva das funções cerebrais iniciando-se por alterações das funções motoras no primeiro ano de vida como postura distônica e perda de aptidões do neurodesenvolvimento motor. Em 50% dos casos pode ocorrer dispraxia buco-lingual. Na evolução ao redor de 3 anos ocorre diminuição gradativa do perímetro cefálico proporcionalmente associado a tetraparesia espástica severa. Evoluindo para paralisia cerebral tetraplégica, podendo ocorrer óbito antes dos cinco anos de idade.

Outros autores subdividem a encefalopatia rapidamente progressiva em subaguda e curso em platô. Sendo esta última caracteriza-se por períodos de melhora e outras vezes de deterioração neurológica; enquanto que a forma subaguda estabelece-se de maneira progressiva, sem platôs sendo a forma mais severa (BELMAN, 1992; BROUWERS *et al.*, 1994).

- **Encefalopatia lentamente progressiva:** ocorre em torno de 80% das crianças infectadas pelo HIV, sendo que estas apresentam-se com deficiência imunológica ausente ou moderada e com baixa carga viral. O nível cognitivo e de escolaridade são normais. Nesta apresentação a criança pode ter as funções neurológicas normais e até mesmo, sintomas reversíveis. Podem ocorrer dificuldades viso-espaciais e de orientação temporal na faixa escolar mais freqüentes que na população normal. É o tipo predominante das encefalopatias relacionadas ao HIV onde os sintomas podem ser imperceptíveis mesmo ao exame neurológico normal, necessitando de testes mais específicos para detecção precoce dos sintomas. Nesta apresentação na grande maioria dos casos não ocorre alteração tomográfica. Aplicando-se testes de neurodesenvolvimento, mesmo sem evidências de comprometimento clínico imunológico pelo HIV os escores de neurodesenvolvimento das crianças HIV positivas são menores que os soro-revertores, principalmente na área de linguagem

As formas clínicas secundárias de acometimento do sistema nervoso nas crianças infectadas pelo HIV são: encefalites, retinites, lesões tumorais e lesões focais agudas decorrentes da AIDS (co-infecção com citomegalovírus, toxoplasmose, micobactérias, herpes simples, entre outros). A principal lesão tumoral associada ao SNC na criança infectada pelo HIV é o linfoma não Hodgkin, mas que ocorre raramente (VERGARA *et al.*, 1986).

A variação na severidade do comprometimento neurológico depende da carga viral materna, momento de transmissão materno fetal e época de penetração do vírus no SNC, além de fatores intrínsecos ao vírus, como potencialidade gênica de infecção e resistência (TARDIEU, 1998; POLLACK, 1996).

Sintomas similares do complexo AIDS-demência em adultos podem ocasionalmente ocorrer em adolescentes com AIDS avançada. As doenças oportunistas como a toxoplasmose e a leucoencefalopatia progressiva multifocal são menos comuns em crianças que em adultos (MITCHELL, 2001).

A infecção pelo HIV compromete principalmente a substância branca cerebral e os gânglios da base, sendo relatada ainda a morte neuronal por apoptose (BELMAN, 1992; TARDIEU, 1998).

A célula mais freqüente acometida é o macrófago do SNC o qual possui receptores CD4 e mecanismos por meio de citocinas que os tornam susceptíveis ao vírus. Existem diferentes categorias de macrófagos no SNC, sendo a mais freqüente a que está presente na substância branca e gânglios da base caracterizando-se como células da micróglia que também podem ser ativadas por citocinas tornando-se suscetíveis ao vírus. Astrócitos também podem ser infectados pelos vírus através de ativação de citocinas e conseqüente expressão de receptores virais (TARDIEU, 1998).

Neurônios e oligodendrócitos não são infectados diretamente pelo vírus, porém a doença quando compromete o SNC é caracterizada por morte neuronal. Este fato foi demonstrado por diversos autores como sendo apoptose neuronal desencadeada por reações imunológicas ao vírus. A apoptose neuronal é, portanto decorrente da ação indireta e multifatorial durante a infecção pelo HIV (COTTON *et al.*, 1996; TARDIEU, 1998; MITCHELL, 2001).

Portanto, variados são os mecanismos patogênicos atuantes do vírus no SNC. Dentre eles, imunodeficiência, auto-imunidade, efeitos diretos e indiretos sobre o sistema nervoso, e efeitos tóxicos e metabólicos. As infecções oportunistas decorrem da imunodeficiência causada pela ação do vírus sobre células T CD4+ e células da linhagem monocítico-macrofágica. Polirradiculoneuropatias desmielinizantes e quadros similares como poliomiosite idiopática em geral relacionam-se a mecanismos auto-imunes envolvendo provavelmente a aloestimulação inespecífica de células T por proteínas virais. A ação primária do vírus provoca quadros de meningite asséptica, disfunção cognitiva, demência, mielopatia vacuolar e polineuropatias sensitivas, provavelmente através da liberação de produtos neurotóxicos por macrófagos infectados. Drogas anti-retrovirais e outras adjuvantes no tratamento da SIDA podem, por sua vez, ser neurotóxicas (ARAÚJO *et al.*, 1996).

Pacientes tratados com inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos podem desenvolver vários graus de miopatia e neuropatia após terapia prolongada. Zidovudina (AZT) pode causar miopatia; didanosina (ddl) e lamivudina (3TC) causando neuropatia; e estavudina (d4T) causando miopatia, neuropatia e acidose láctica (DALAKAS, 2001).



Por outro lado, uso de anti-retrovirais (ARV) que atravessam a barreira deve ser sempre indicado. O AZT penetra no SNC ativamente e é preferencialmente ativo contra monócitos e macrófagos, terapia combinada de 3TC e AZT, bem como 3TC e d4T têm mostrado redução efetiva de carga viral no líquido. Abacavir (ABC) tem mostrado penetração ativa semelhante ao AZT. Nevirapina também penetra ativamente na barreira hemato-liquórica, sendo que o efavirenz tem menor penetração na barreira. Os inibidores de protease por terem menor solubilidade em água e alta ligação protéica não atingem boas concentrações líquóricas, por não penetrarem adequadamente a barreira (MCCOIG, *et al.*, 2002).

TARDIEU *et al.* (2000) observou que o AZT intragestacional previne a transmissão materno- infantil do HIV, porém naquelas crianças que se infectam pelo HIV, apesar do uso do AZT, este não previne contra a encefalopatia. Também relata que na encefalopatia precoce por transmissão intraútero ocorre manifestação precoce.

Estudos recentes terapêutica anti-retroviral agressiva pode até reverter a encefalopatia (ROSENFELDT, 2000).

Devido a fisiopatologia da infecção pelo HIV no SNC na criança e pelo fato de que o encéfalo está em desenvolvimento na criança, diversos são os achados anátomo-patológicos, que incluem (BELMAN, 1992; BROUWERS, 1994; TARDIEU, 1998):

- Diferentes graus de atrofia cortical e sub-cortical;
- Encefalite à microscopia;
- Lesões difusas de substância branca (leucoencefalopatia);
- Calcificação dos gânglios da base é um dos achados mais comuns e exclusivo de crianças por transmissão vertical dentre outros.

Refletindo os achados anatomo-patológicos decorrentes da fisiopatologia do vírus no SNC, em exames de neuro-imagem encontra-se: lesões de substância branca, atrofia cortical, dilatações ventriculares e calcificações de gânglios da base (BELMAN, 1992; CARLI, 1993; TARDIEU, 1998).

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

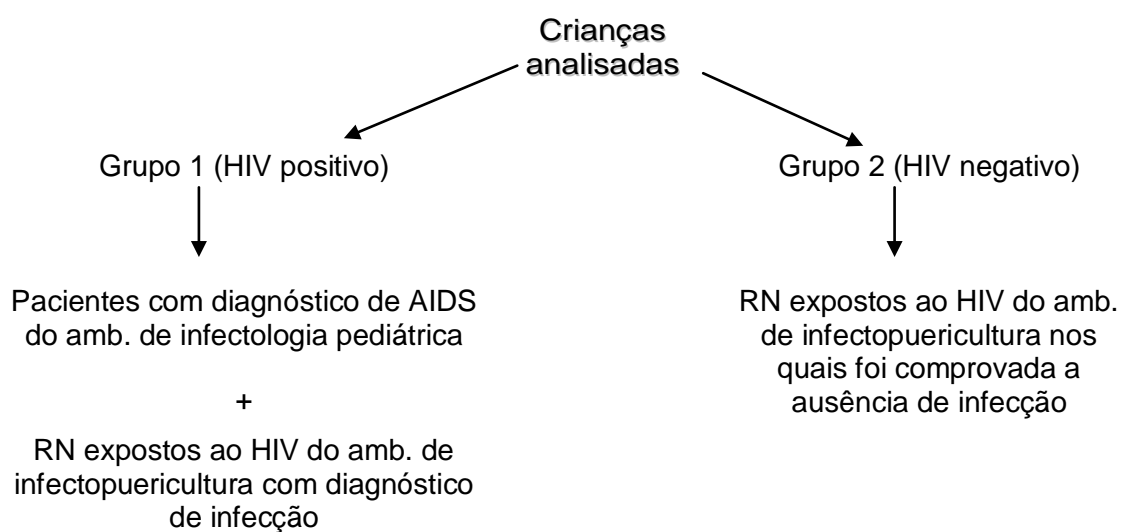
Estudo prospectivo aplicado a dois grupos de pacientes com acompanhamento clínico e neurológico nos ambulatórios de infectologia pediátrica e infectopuericultura do Hospital de Clínicas da UFPR nos últimos 10 anos.

#### 3.1 PERÍODO

Dados coletados desde a primeira consulta de cada paciente até julho de 2002 (data do término da coleta de dados).

#### 3.2 PACIENTES

O grupo 1 (HIV positivo) consta de crianças com diagnóstico de infecção pelo HIV. O grupo 2 (HIV negativo) é composto por recém-nascidos expostos ao HIV (intra-útero ou peri-natal) nos quais a infecção foi excluída por meio de testes sorológicos e/ou virológicos.



A análise do grupo 1 (crianças HIV-positivas) constou da coleta de dados familiares, sócio-econômicos, história clínica, exame físico, exames laboratoriais e terapêutica referentes à monitorização das crianças com AIDS. O acompanhamento clínico do primeiro paciente deste grupo ocorreu em agosto de 1992. Já as avaliações neurológicas periódicas iniciaram-se em março de 1998, visando à detecção de alterações neurológicas e com isso possibilitando intervenção precoce nos pacientes com neuroaids.

A avaliação neurológica sistemática dos recém-nascidos expostos ao HIV iniciou em dezembro de 1995 no ambulatório de infectopuericultura do Hospital de Clínicas da UFPR. A introdução do protocolo de avaliação neurológica teve o intuito de detectar precocemente a infecção pelo HIV por meio de alterações neurológicas e de neurodesenvolvimento, visto que até final de 1999 a exclusão da infecção pelo HIV em recém-nascidos expostos baseava-se na negatificação da sorologia anti-HIV que ocorria por volta dos 12 aos 15 meses de idade. Portanto, até 1999 o diagnóstico da infecção em recém-nascidos expostos ao HIV e assintomáticos ocorria apenas após os 18 – 24 meses de idade pela persistência da sorologia positiva, pois até então não se dispunha de carga viral sistemática para a detecção precoce do vírus. Estas crianças eram acompanhadas clínico e laboratorialmente, visando ser definido o diagnóstico da infecção pelo HIV ou a exclusão desta por soro-reversão (negatificação dos testes anti-HIV por ELISA e MEIA). A análise deste grupo 2 (crianças HIV negativas) constou também da coleta de dados familiares, sócio-econômicos, história clínica, exame físico, exames laboratoriais e as avaliações neurológicas e de neurodesenvolvimento.

### **3.2.1 Critérios de inclusão:**

Pacientes acompanhados pelo serviço de infectologia pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR que tenham no mínimo uma avaliação neurológica supervisionada pelo mesmo professor de neuropediatria.

### 3.2.2 Critérios de exclusão:

Pacientes que apresentaram meningite neonatal ou comprometimento do sistema nervoso central por outras causas (toxoplasmose congênita, encefalopatias hipóxico-isquêmicas ou traumatismo crânio-encefálico).

## 3.3 VARIÁVEIS EM ESTUDO

### 3.3.1 Perfil clínico-laboratorial

Dados de prontuário segundo o protocolo geral (Apêndice 1), incluindo a história clínica, exame físico, perfil laboratorial e terapêutico dos pacientes do grupo 1 (HIV positivo) e grupo 2 (HIV negativo), assim como a classificação clínico-imunológica (conforme CDC 1994) e evolução dos pacientes do grupo 1 (HIV positivo) conforme itens abaixo citados:

- Desenvolvimento pôndero-estatural pelo gráfico NCHS (Anexo 1).
- Exames laboratoriais:
  - ✓ Sorologia anti-HIV pelos métodos ELISA e MEIA, como triagem; e Western Blot ou Imunofluorescência para confirmação.
  - ✓ PCR quantitativo (carga viral pelos métodos de NASBA<sup>®</sup> ou PCR Roche<sup>®</sup>) com intervalo ideal a cada 4 - 6 meses.
  - ✓ Dosagem de linfócitos T CD4 e CD8, com intervalo ideal a cada quatro meses.
  - ✓ Hemograma completo a cada quatro meses.
  - ✓ Perfil bioquímico a cada quatro meses: eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, glicose, fósforo e magnésio), provas de função renal (uréia e creatinina), função hepática (transaminases, bilirrubinas, GGT, LDH e fosfatase alcalina), amilase, proteinograma e lipidograma (colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos).

- ✓ Exame parasitológico de fezes.
- ✓ Sorologias para sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, hepatite B e C, e outras, quando indicado.
- ✓ PPD
- ✓ Dosagem de imunoglobulinas séricas (IgA, IgG e IgM)

### **3.3.2 Avaliação neurológica**

Dados neurológicos resultantes de exame neurológico geral, neuroimagem (TAC crânio) e testes de neurodesenvolvimento. Os grupos 1 (HIV positivo) e 2 (HIV negativo) foram subdivididos por faixas etárias conforme as fases do neurodesenvolvimento, possibilitando ainda a oportunidade de avaliar aquisições motoras e de linguagem/pessoal-social por subgrupos de maneira mais pormenorizada. Os subgrupos de acordo com as faixas etárias são: 1-12 meses, 12,1-24 meses, 24,1-36 meses, 36,1-72 meses e >72 meses de idade.

#### **3.3.2.1 Exame Neurológico**

Dados do protocolo neurológico (Apêndice 2) que engloba:

- Função Cognitiva e Psíquica;
- Pares Cranianos;
- Função Motora - tônus, trofismo, força, reflexos tendinosos e superficiais;
- Reflexos primitivos e evolutivos;
- Coordenação motora;
- Sensibilidade,
- Marcha;
- Fundo de olho;
- Perímetro Cefálico conforme gráfico de NELLHAUS (Anexo 2).

### 3.3.2.2 Tomografia Axial Computadorizada (TAC) de Crânio

As tomografias computadorizadas de crânio foram realizadas no serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UFPR em todas as crianças do grupo 1 (HIV positivo) para detecção de possíveis alterações estruturais.

### 3.3.2.3 Teste CAT/CLAMS (Anexo 3)

O teste CAT / CLAMS (*Clinical Adaptive Test / Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale*) consiste numa escala de 100 itens aplicada de maneira padronizada de acordo com a idade e visa à avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor entre 0 a 36 meses. O teste é dividido em duas partes: o CAT (*Clinical Adaptive Test*) e o CLAMS (*Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale*).

Os dados obtidos para o CAT são por observação direta do examinador em relação à área viso-motora. Os dados obtidos para o CLAMS dependem da observação direta do examinador por relatos do cuidador e consistem na avaliação da aquisição da linguagem (compreensão e expressão). A cada item avaliado que a criança apresenta a aptidão determinada é dada uma pontuação, gerando um escore separado em cada teste, sendo este escore dividido pela idade cronológica e multiplicado por 100. Da média obtida a partir dos escores do CAT e do CLAMS gera o valor do CAT/CLAMS, também conhecido como quociente de desenvolvimento (QD), sendo considerado desenvolvimento normal QD acima de 85, limítrofe o QD entre 70-85, e déficit mental os escores abaixo de 70 (CAPUTE *et al*, 1986; ROSSMAN *et al*, 1994; WACHTEL *et al*, 1994a; CAPUTE & ACCARDO *et al*, 1996; KUBE *et al*, 2000).

Justifica-se a escolha deste teste para triagem de neurodesenvolvimento, por ser um teste de fácil aplicação, prático e de alta sensibilidade para avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor (PITTOCK *et al.*, 2002).

#### **3.3.2.4 Testes de Denver I e II (Anexos 4 e 5)**

O assim denominado teste de Denver I (FRANKENBURG & DODDS, 1967) era inicialmente conhecido como DDST (*Denver Developmental Screen Test*), e dele derivou uma versão mais completa chamada de teste de Denver II (FRANKENBURG *et al.*, 1991). O teste de Denver I e o teste de Denver II consistem na avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor em categorias de linguagem, pessoal-social, motricidade fina e motricidade grossa, variando os quesitos de aptidão de acordo com as faixas etárias, podendo ser aplicado de 0 até 6 anos de idade.

Os testes de Denver I e II são utilizados para avaliar crianças de risco para atrasos de desenvolvimento psico-motor (DPM) como recém-nascidos prematuros, pacientes com seqüelas de asfixia neonatal e infecções congênitas. Por isso optou-se em realizar os testes de Denver na avaliação neurológica das crianças expostas ao HIV infectadas e não-infectadas. O teste CAT/CLAMS foi o padrão ouro para comparação com os testes Denver I e II utilizados neste estudo.

As crianças podem ser aprovadas ou reprovadas na aptidão avaliada pelos testes de Denver. A aprovação consiste na capacidade de realizar uma tarefa, tendo como referência a faixa etária na qual 90% das crianças a realizam. As reprovações questionáveis consistem na não realização de uma tarefa na faixa etária em que 75% das crianças as realizam. A criança é considerada reprovada (reprovação obrigatória) quando não realiza tarefas que mais de 90% das crianças são aptas. A reprovação na categoria (motricidade grossa, motricidade fina, linguagem ou pessoal-social) ocorre quando houver mais de duas tarefas com reprovações obrigatórias.

O teste de Denver II veio suprir as falhas que o teste de Denver I (DDST) apresentava especificamente quanto à área de linguagem. O teste de Denver II reforça a os itens da linguagem, permitindo maior fidedignidade da triagem de atrasos desta área (FRANKENBURG *et al.*, 1991; GLASCOE *et al.*, 1992). O teste de Denver II começou a ser realizado no serviço de Neuropediatria do HC-UFPR no final de 1999, portanto não foi aplicado nas avaliações neurológicas realizadas antes deste período.

Cabe ressaltar que nos recém-nascidos prematuros (menores de 37 semanas de idade gestacional), os testes CAT/CLAMS, Denver I e II foram aplicados até os 24 meses de idade, tanto da idade cronológica quanto da idade corrigida, sendo usados para análise dos resultados os valores obtidos da idade corrigida. A partir dos 24 meses todas as crianças prematuras foram avaliadas segundo a idade cronológica.

Com relação ao cruzamento de testes e faixas etárias, de 1-12 / 12,1-24 / 24,1-36 meses foram aplicados testes CAT/CLAMS, Denver I e II, exame neurológico e TAC de crânio. Na faixa etária de 36,1-72 meses foram aplicados os Testes de Denver I e II, exame neurológico e TAC de crânio. E na faixa etária de mais de 72 meses foi aplicado o exame neurológico e TAC de crânio.

### **3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística e os resultados estão apresentados em tabelas e figuras.

- Estatística descritiva: média, mediana, desvio padrão e coeficiente de variação
- Estatística inferencial: teste *t* de Student, nova, teste exato de Fisher e o teste do qui-quadrado



Para a verificação da significância estatística das diferenças entre médias foram utilizadas a análise da variância (ANOVA) e o teste *t* de Student.

Para a verificação de associação significativa entre variáveis foram utilizados o teste exato de Fisher e o teste do qui-quadrado.

Para verificação das correlações entre variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson.

Toda esta análise estatística foi realizada utilizando-se o programa “Statística versão 5.0”, no qual foi confeccionada uma planilha de dados gerais. Em todas as análises foi estabelecido o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

### **3.5 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humano do Hospital de Clínicas da UFPR (Apêndice 3).

## 4 RESULTADOS

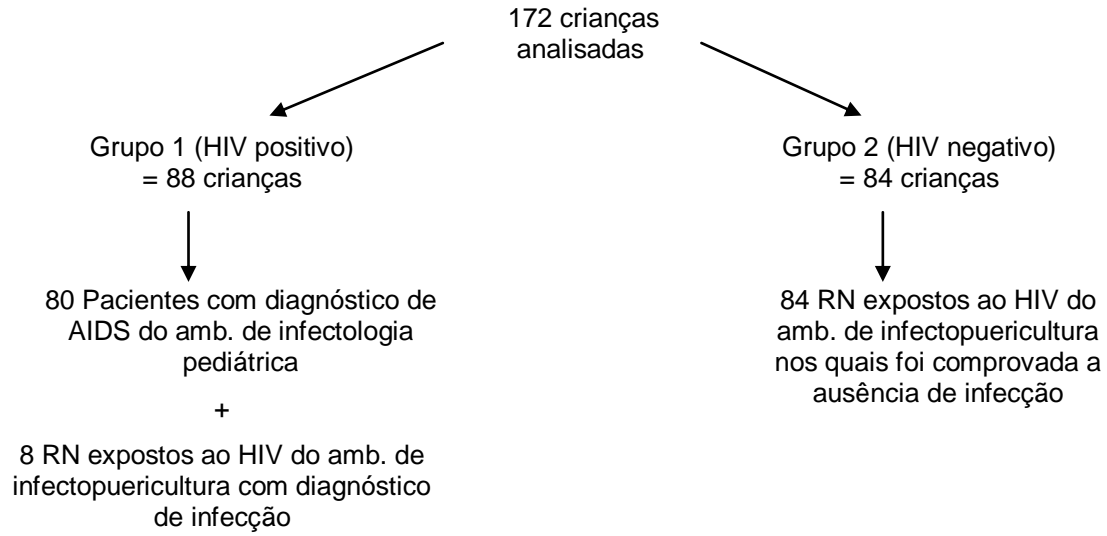
De um total de 115 pacientes infectados pelo HIV que acompanham no ambulatório de AIDS do Serviço de Infectologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR, foram submetidos à avaliação neurológica 88 pacientes (GRUPO 1 → HIV positivo), escolhidos de maneira aleatória.

No grupo 1 (HIV pos), as avaliações clínicas no serviço de infectologia pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR iniciaram-se em agosto de 1992 e terminaram em julho de 2002. As avaliações neurológicas específicas para rastreamento de alterações neurológicas da criança infectada pelo HIV foram iniciadas em março de 1998 pelo serviço de neuropediatria do mesmo hospital, sob a supervisão direta do mesmo professor de neurologia.

Quanto ao grupo de crianças expostas ao HIV materno e que não apresentam infecção pelo HIV, que são acompanhadas no Ambulatório de Infectopuericultura, de um total de aproximadamente 300 crianças, foram selecionados de maneira aleatória para avaliação neurológica 84 pacientes (GRUPO 2 → HIV negativo).

No grupo 2 (HIV neg, n=84), as avaliações neurológicas sistemáticas começaram a ser realizadas em setembro de 1995, pela mesma equipe de neuropediatria e em conjunto com a infectopediatria. O intuito era de detectar precocemente atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor que poderiam ser os primeiros marcadores clínicos de infecção pelo HIV, sugerindo investigação molecular para AIDS nos casos com atraso, visto que naquela época não havia ainda a disponibilidade de realizar a carga viral no sistema público de saúde como método de auxílio diagnóstico para detecção do HIV.

Portanto, os dados descritos no presente trabalho serão referentes aos grupos 1 (HIV pos, n=88) e grupo 2 (HIV neg, n=84) (FIGURA 6).

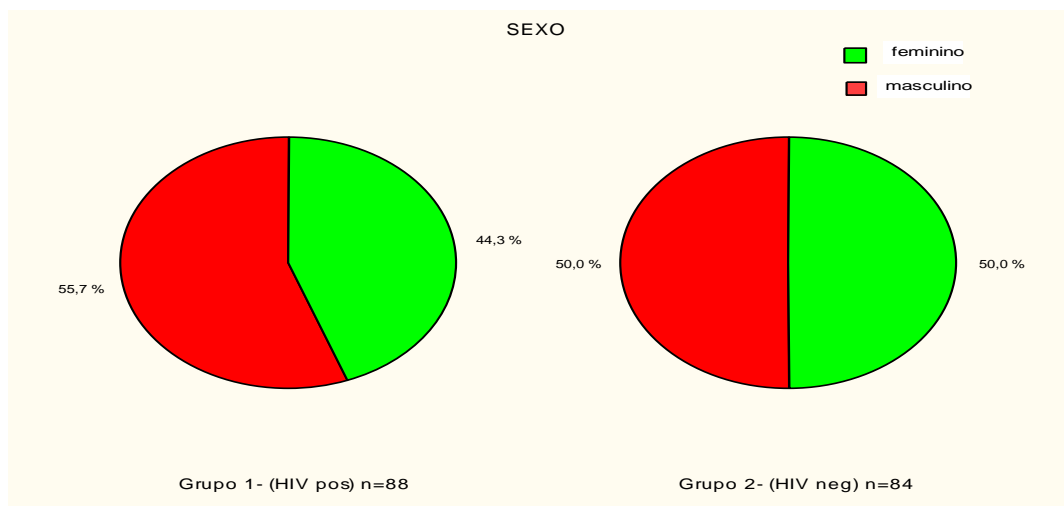


**FIGURA 6 FLUXOGRAMA DA DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA**

**4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS:**

**SEXO**

Quanto ao sexo, no grupo das crianças infectadas pelo grupo 1 (HIV pos) 49 (55,7%) eram do sexo feminino, e no grupo 2 (HIV neg) 42 (50%) eram do sexo feminino (FIGURA 7).



**FIGURA 7 DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS QUANTO AO SEXO**

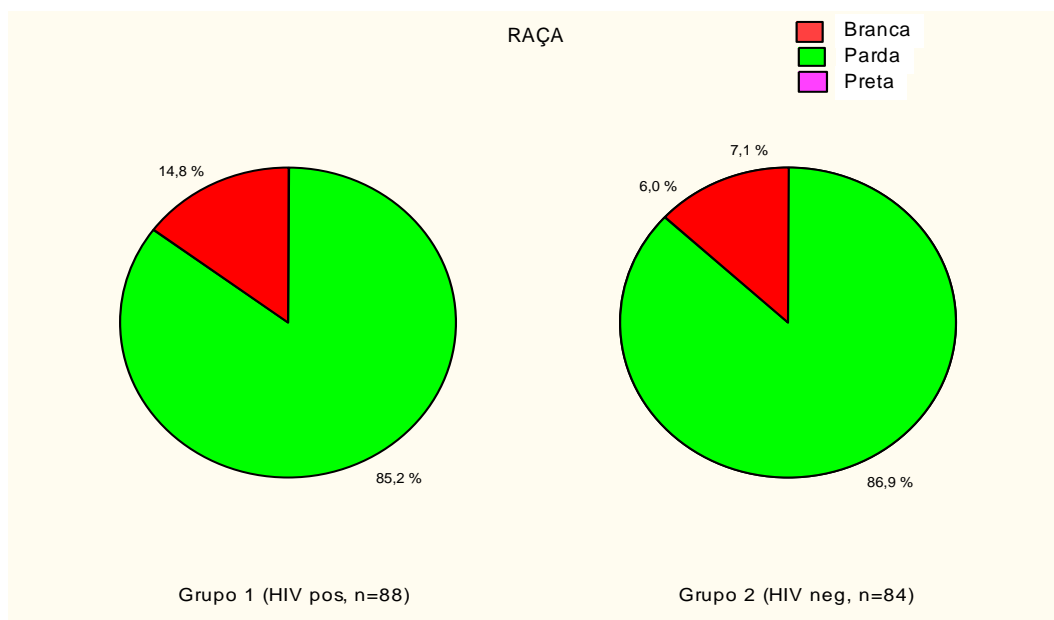
## IDADE

A idade média dos pacientes do grupo 1 (HIV pos) por ocasião do término da coleta de dados (julho de 2002) foi de seis anos e cinco meses, com desvio padrão de três anos e mediana de seis anos e um mês. A idade mínima foi de um ano de idade e a máxima de 13 anos e 11 meses. O tempo de seguimento clínico foi de 1 a 10 anos.

No grupo 2 (HIV neg) a idade média até maio de 2002 foi de 3 anos e 10 meses, com desvio padrão de 2 anos e mediana de 3 anos e 9 meses de idade. A idade máxima de sete anos e seis meses e mínima de seis meses de idade.

## COR DA PELE

Houve predomínio (maior que 80%) da cor branca em ambos os grupos (FIGURA 8).

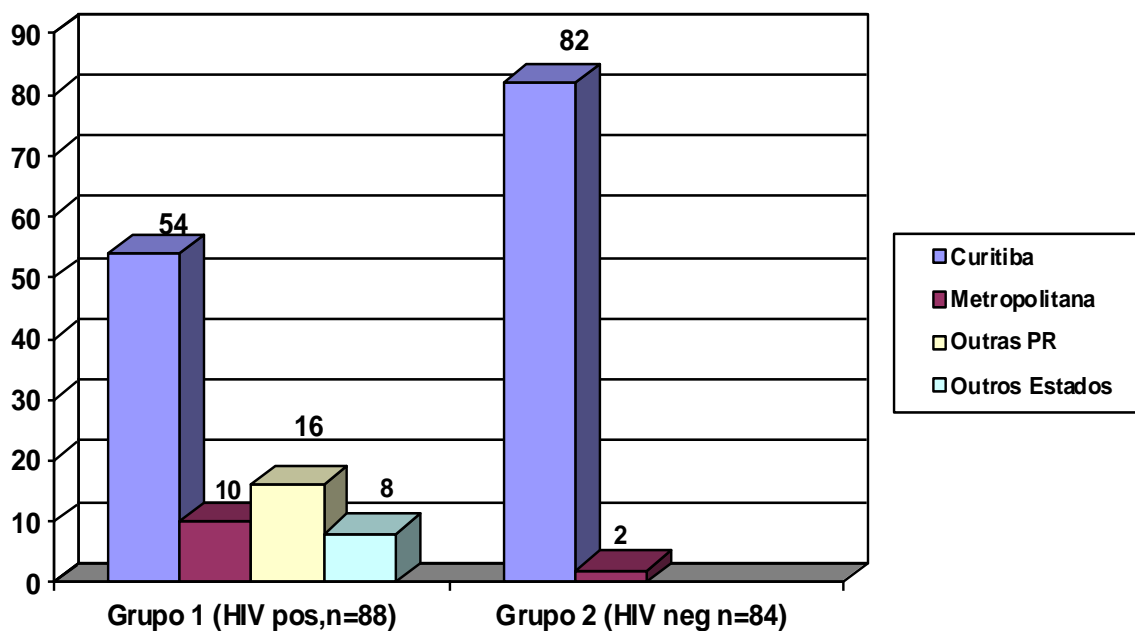


**FIGURA 8** DISTRIBUIÇÃO QUANTO À COR DA PELE

## NATURALIDADE

Quanto à naturalidade pôde-se constatar um predomínio dos pacientes de ambos os grupos na Cidade de Curitiba (FIGURA 9). Foram consideradas as seguintes divisões quando ao local da naturalidade:

- Curitiba: 54 pacientes (62%) do grupo 1 (HIV pos) e 82 pacientes (97%) do grupo 2 (HIV neg).
- Região metropolitana de Curitiba: 10 pacientes (11%) do grupo 1 (HIV pos) e 2 pacientes (3%) do grupo 2 (HIV neg).
- Outras cidades do Paraná: 16 pacientes (18%) do grupo 1 (HIV pos)
- Cidades de outros Estados do Brasil: 8 pacientes (9%) do grupo 1 (HIV pos).

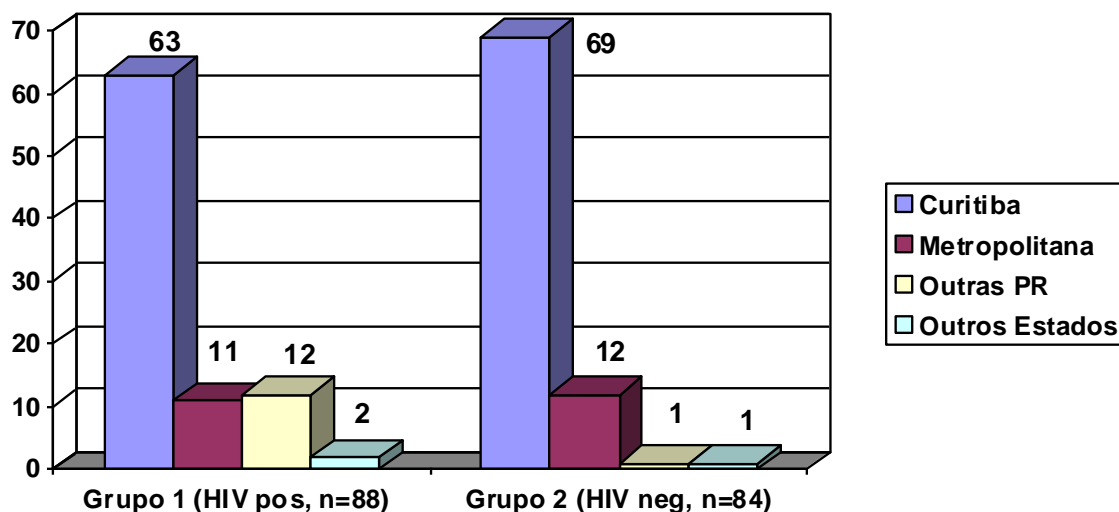


**FIGURA 9 DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS QUANTO A NATURALIDADE**

## PROCEDÊNCIA

Com relação à procedência dos pacientes, foi observado também um predomínio da cidade de Curitiba nos grupos 1 (HIV pos) e 2 (HIV neg) (FIGURA 10). A divisão quanto à procedência foi de:

- Curitiba: 63 pacientes (72%) do grupo 1 (HIV pos) e 69 pacientes (83%) do grupo 2 (HIV neg).
- Região metropolitana de Curitiba: 11 pacientes (12%) do grupo 1 (HIV pos) e 12 pacientes (15%) do grupo 2 (HIV neg).
- Outras cidades do Paraná: 12 pacientes (14%) do grupo 1 (HIV pos) e 1 paciente (1%) do grupo 2 (HIV neg).
- Cidades de outros Estados do Brasil: 2 pacientes (2%) do grupo 1 (HIV pos) e 1 paciente (1%) do grupo 2 (HIV neg).



**FIGURA 10 DISTRIBUIÇÃO QUANTO A PROCEDÊNCIA**

## INSTITUIÇÃO

Do grupo 1 (HIV pos), 27 crianças (30,7%) vivem em instituições especializadas no atendimento a crianças com AIDS. Das 61 (69,3%) crianças que têm convívio familiar, 19 moram com mãe e pai, 18 moram com a mãe ou pai e 24 foram adotadas quer seja por familiares (como tias, primos) ou por família adotiva perante meios legais.

Do grupo 2 (HIV neg) 4 crianças (4,8%) vivem em instituições especializadas no atendimento a crianças com AIDS e expostos ao HIV. Das 80 (95,2%) têm convívio familiar, 48 moram com mãe e pai, 27 moram com a mãe ou pai e cinco foram adotadas quer seja por familiares (como tias, primos) ou por família adotiva perante meios legais.

## IRMÃOS

Quanto ao número de irmãos dos pacientes do grupo 1 (HIV pos) e 2 (HIV neg) houve um predomínio de menos de 2 irmãos por paciente (TABELA 1).

**TABELA 1 DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS DE ACORDO COM AS FREQUÊNCIAS DO NÚMERO DE IRMÃOS**

GRUPO	0 IRMÃO	1 IRMÃO	2 IRMÃOS	3 IRMÃOS	>3 IRMÃOS	TOTAL
1 (HIV pos)	14 (19%)	16 (22%)	21 (28%)	11 (15%)	12 (16%)	74
2 (HIV neg)	31 (38%)	28 (34%)	11 (13%)	9 (11%)	3 (4%)	82
<b>TOTAL</b>	<b>45</b>	<b>44</b>	<b>32</b>	<b>20</b>	<b>15</b>	<b>146</b>

## ANTECEDENTES FAMILIARES

Dos 88 pacientes do grupo 1 HIV (pos) pôde-se constatar alterações em antecedentes familiares – em mãe e/ou pai, relevantes, em 27 casos:

- História familiar de tuberculose: 1 caso
- Estrongiloidíase: 1 caso
- Lues: 3 casos
- Toxoplasmose cerebral: 1 caso
- Hepatite B: 1 caso
- Drogadição (paterna ou materna): 10 casos
- Doença Psiquiátrica: 4 casos
- Anemia/Broncopneumonia: 1 caso
- Óbito paterno e/ou materno: 5 casos referidos

Dos 84 pacientes do grupo 2 (HIV neg), houve 14 casos de antecedentes mórbidos maternos ou paternos relatados:

- Hepatite C: 1 caso
- Lues: 3 casos
- Drogadição (pai e/ou mãe): 4 casos
- Óbito materno e/ou paterno: 3 casos
- *P. carinii*: 1 caso
- Doença psiquiátrica: 1 caso
- Toxoplasmose: 1 caso
- Tuberculose: 1 caso



## ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS

Por ser a transmissão vertical a principal via de transmissão do HIV às crianças, compilou-se os dados de acordo com os antecedentes gineco-obstétricos da população estudada. No grupo 1 (HIV pos) constatou-se que 57% das mães fizeram pré-natal, enquanto no grupo 2 (HIV neg) um total de 88% das mães fizeram em média 6 consultas de pré-natal. Quanto ao tipo de parto, no grupo 1 (HIV pos) predominou o parto vaginal em 38 dos casos (43%), enquanto no grupo 2 (HIV neg) houve predomínio de cesáreas em 53 casos (63%). Com relação à prematuridade, 10 recém-nascidos do grupo 1 (HIV pos) e 13 do grupo 2 (HIV neg) eram pré-termos. Referente ao peso, estatura e perímetro cefálico ao nascimento, os resultados foram semelhantes em ambos os grupos. A mediana do APGAR do 1º e 5º minutos foi de 8 e 9, respectivamente, em ambos os grupos (QUADRO 1).

**QUADRO 1 DISTRIBUIÇÃO QUANTO AOS ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS.**

ANTECEDENTES	GRUPO 1 (HIV POS, N=88)	GRUPO 2 (HIV NEG, N=84)
<b>PRÉ-NATAL</b>	Sim: 50 (57%) Não: 6 (7%) Desconhecido: 32 (36%) <sup>[1]</sup>	Sim: 74 (88%) Não: 5 (6%) Desconhecido: 5 (6%)
Número de consultas de pré-natal (mediana)	4 (n=19)	6 (n=64)
Drogadição	12 pacientes	8 pacientes
Tipo de parto	Vaginais: 38 (43%) Cesáreas: 29 (33%) Desconhecidos: 21(24%) <sup>[1]</sup>	Vaginais: 30 (36%) Cesáreas: 53 (63%) Desconhecido: 1 (1%)
Termo x Pré-Termo	Termo: 56 (64%) Pré-termo: 10 (11%) Desconhecido: 22 (25%) <sup>[1]</sup>	Termo: 70 (83%) Pré-termo: 13 (16%) Desconhecido: 1 (1%)
Gemelaridade	2 pacientes <sup>[2]</sup>	5 pacientes
Peso de Nascimento (mediana)	2885 (n=68)	3085 (n=84)
Estatura (mediana)	48 (n=27)	48 (n=74)
Perímetro Cefálico (mediana)	34 (n=20)	34 (n=76)
APGAR do 1º. minuto (mediana)	8 (n=27)	8 (n=80)
APGAR do 5º. minuto (mediana)	9 (n=27)	9 (n=80)

**Nota:** <sup>[1]</sup>O alto número de desconhecidos no grupo 1 (HIV pos) deve-se ao número de crianças que estão institucionalizados ou adotados, sendo a referência gestacional desconhecida.

<sup>[2]</sup>Os gemelares do Grupo 1 (HIV pos) são duas gemelares A, sendo que uma é univitelínica e sua gemelar B está no grupo 2 (HIV neg) A outra é bivitelínica e seu gemelar B também está no grupo 2.

## DIAGNÓSTICO MATERNO

O diagnóstico materno da infecção pelo HIV foi no grupo 1 (HIV pos) na maioria pós-gestacional ( 57 de 70 pacientes que sabiam o dado), e no grupo 2 (HIV neg) pré-gestacional ( 42 de 84 pacientes) (QUADRO 2).

Quanto ao uso de AZT na gestação, grupo 2 (HIV neg) teve maior índice de uso (59 mães das 74 que havia referência do dado) (QUADRO 2).

**QUADRO 2 DIAGNÓSTICO MATERNO DE HIV POSITIVO**

ANTECEDENTES	GRUPO 1 (HIV POS, N=88)	GRUPO 2 (HIV NEG, N=84)
Diagnóstico Materno Pré-Gestacional	$\frac{N=86^{[1]*}}{\text{Sim: 8}}$ Desconhecido: 78	$\frac{N=84}{\text{Sim: 42}}$ Desconhecido: 42
Diagnóstico Materno Gestacional	$\frac{N=86^{[1]}}{\text{Sim: 5}}$ Desconhecido: 73	$\frac{N=84}{\text{Sim: 32}}$ Desconhecido: 10
Diagnóstico Materno Pós-Gestacional	$\frac{N=86^{[1]}}{\text{Sim: 57}}$ Desconhecido: 16	$\frac{N=84}{\text{Sim: 8}}$ Desconhecido: 2
Uso de AZT gestacional	$\frac{\text{Conhecidos}=13}{\text{Sim: 7}}$ Não: 6	$\frac{\text{Conhecidos}=74}{\text{Sim: 59}}$ Não: 15

NOTA: <sup>[1]</sup> O n = 86, pois foram excluídos os caso por transfusão sanguínea (1) e aleitamento cruzado (1)

## LEITE MATERNO

Em relação ao tempo de aleitamento materno, este ocorreu por uma média de 5,78 meses, com mediana de dois meses no Grupo 1 (HIV pos) com desvio padrão de 7,94 (dados obtidos de 71 do total de 88). Das 71 crianças das quais se tinham referências 16 não tiveram aleitamento materno neste grupo.

Quanto ao grupo 2 (HIV neg) cinco crianças foram amamentadas por no máximo 4 meses ( duas crianças até um mês, uma criança até dois meses, uma criança até três meses e uma criança até quatro meses).

## **TRANSMISSÃO**

Quanto ao modo de transmissão do vírus HIV, no grupo 1 (HIV pos) houve apenas 1 caso de transmissão por transfusão sanguínea e 1 caso por aleitamento cruzado (neste caso o paciente foi amamentado pela sua avó que foi a óbito por AIDS), todos os outros 86 casos (97,7%) foram provavelmente por transmissão vertical.

### **IDADE DE DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO POR HIV – GRUPO 1 (HIV POS)**

Os pacientes apresentaram a média de idade de diagnóstico de infecção pelo HIV de 24,7 meses, com mediana de 18 meses e desvio padrão de 22,2 meses, com mínimo de dois meses e máximo de 125 meses (10 anos e cinco meses) no grupo 1 (HIV pos). Importante ressaltar que a idade de início de acompanhamento foi semelhante à idade do diagnóstico.

### **IDADE DE SORO-REVERSÃO – GRUPO 2 (HIV NEG)**

O grupo 2 (HIV neg) (n=73) teve a seguinte apresentação quanto a idade de soro-reversão: média de 15, 3 meses, com mediana de 15 meses e desvio padrão de 3 meses com mínimo de 9 meses e máximo de 24 meses.

Setenta e três pacientes são comprovadamente sororevertores (Testes Anti-HIV-ELISA e MEIA negativos após 15 meses de idade). E 11 têm duas cargas virais indetectáveis - já caracterizando como não infectado aos cinco a seis meses de idade.

## IDADE MATERNA E PATERNA

Obteve-se a referência da idade materna em 70 crianças do grupo 1 (HIV pos) e 81 do grupo 2 (HIV neg). A média da idade materna do grupo 1 (HIV pos) foi de 26,9 anos com desvio padrão de 4,9 anos e mediana de 26 anos. A idade mínima foi de 14 anos e a máxima de 40 anos neste grupo. Já no grupo 2 (HIV neg) a média foi de 25,5 anos com desvio padrão de 5,2 anos e mediana de 25 anos, com mínima de 14 anos e máxima de 37 anos.

Obteve-se a referência da idade paterna em 56 crianças do grupo 1 (HIV pos) e 61 do grupo 2 (HIV neg). A média da idade paterna do grupo 1 (HIV pos) foi de 30,8 anos com desvio padrão de 7,7 anos e mediana de 32 anos, com mínima de 20 anos e máxima de 52 anos. Já no grupo 2 (HIV neg) a média foi de 30 anos com desvio padrão de 8 anos e mediana de 28 anos, com mínima de 17 e máxima de 61 anos.

Cabe ressaltar que a idade materna e paterna do grupo 1 (HIV pos) se refere às idades por ocasião do diagnóstico de AIDS na criança enquanto que no grupo 2 (HIV neg) é a idade por ocasião do nascimento da criança exposta.

## INSTRUÇÃO

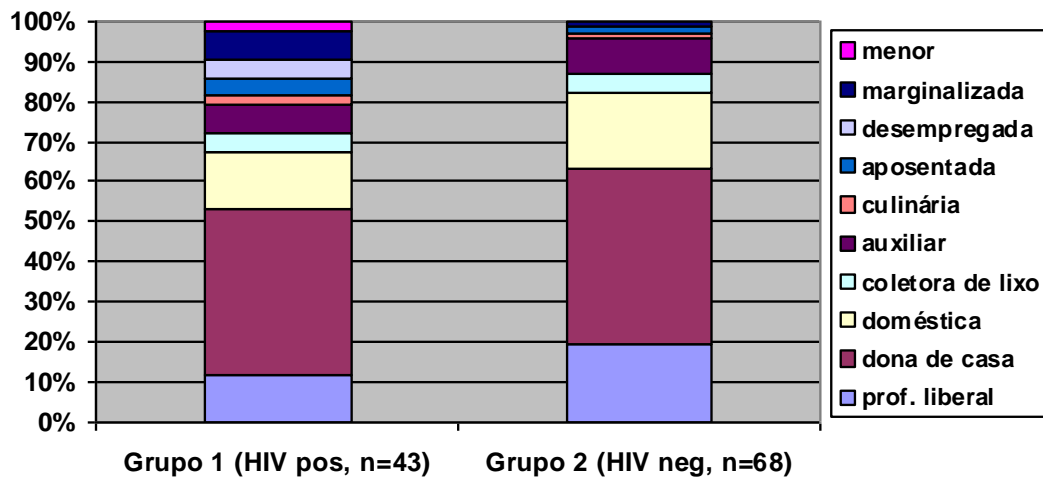
Nas instruções materna e paterna houve uma predominância do primeiro grau incompleto em ambos os grupos (TABELA 2).

**TABELA 2 DISTRIBUIÇÃO DA INSTRUÇÃO MATERNA E PATERNA**

INSTRUÇÃO	MÃE GRUPO 1 (N= 26)	MÃE GRUPO 2 (N= 68)	PAI GRUPO 1 (N=13)	PAI GRUPO 2 (N= 47)
Analfabeto	4	0	1	0
1º. grau incompleto	13	38	8	27
1º. grau completo	4	15	1	11
2º. grau incompleto	3	4	1	2
2º. grau completo	2	8	2	6
3º. grau incompleto	0	0	0	1
3º. grau completo	0	3	0	0

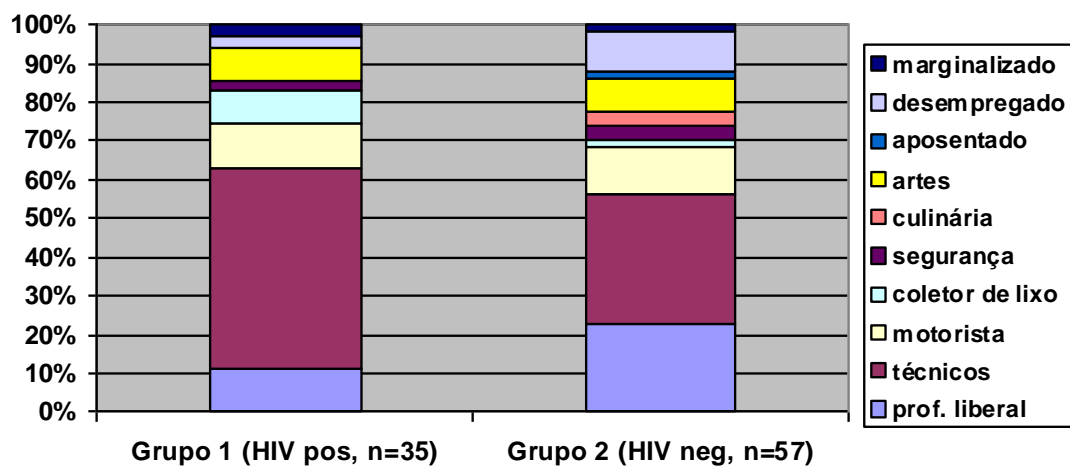
## PROFISSÕES MATERNA E PATERNA

Quanto às profissões maternas, houve predomínio do lar 30% no grupo 1 (HIV pos) e 44% no grupo 2 (HIV neg) (FIGURA 11)



**FIGURA 11 DISTRIBUIÇÃO QUANTO À PROFISSÃO MATERNA**

Quanto às profissões paternas, houve predomínio nos cargos técnicos em 18 (51%) dos pais do grupo 1 (HIV pos) e em 19 (33,3%) dos pais do grupo 2 (HIV neg) nos quais havia referência (FIGURA 12).



**FIGURA 12 DISTRIBUIÇÃO CONFORME PROFISSÃO PATERNA**

## NÍVEL ECONÔMICO

A classificação do nível econômico encontrado seguiu critérios de acordo com o salário e foi dividida em:

- Menos de 1 salário
- Entre 1 e 5 salários
- Maior que 5 salários (incluindo instituições)

Houve um predomínio da renda maior que cinco salários no grupo 1 (HIV pos) em 49 pacientes (56%). Já no grupo 2 (HIV neg) houve predomínio na categoria entre 1 a 5 salários com 58 pacientes (69%) relatados (TABELA 3).

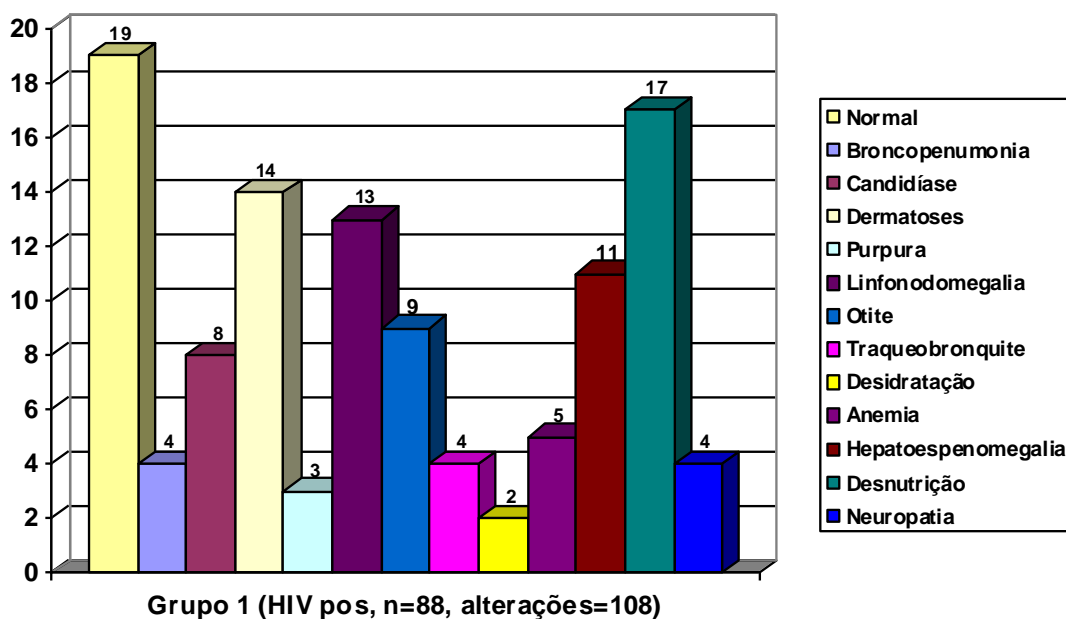
**TABELA 3 DISTRIBUIÇÃO CONFORME A RENDA**

<b>RENDA (salários mínimos)</b>	<b>GRUPO 1 (HIV POS, N=88)</b>	<b>GRUPO 2 (HIV NEG, N=84)</b>
< 1 salário	16 (18%)	8 (9%)
Entre 1 e 5 salários	23 (26%)	58 (69%)
> 5 salários	49 (56%) <sup>[1]</sup>	18 (22%)

NOTA: <sup>[1]</sup> Inclui 27 crianças institucionalizadas e 12 adotadas, que provavelmente vieram de origens mais baixas.

## QUADRO CLÍNICO E IMUNOLÓGICO

O quadro clínico da 1ª. consulta dos pacientes do grupo 1 (HIV pos, n=88) foi variável, desde crianças assintomáticas (19 casos) a crianças com vários sinais e sintomas relacionadas ao HIV (FIGURA 13).



**FIGURA 13 QUADRO CLÍNICO NA PRIMEIRA CONSULTA DO GRUPO 1 (HIV POS)**

No grupo 2 (HIV neg) todas crianças tiveram a primeira consulta como rotina de acompanhamento de puericultura, portanto estavam assintomáticas, visto que são crianças não infectadas pelo HIV.

Importante também para a avaliação clínica do Grupo 1 (HIV pos) é o canal pondero-estatural inicial (aferição no momento do diagnóstico) e o final (aferição no término da coleta).

Quanto ao canal de peso, no grupo 1 (HIV pos) havia referência de 87 pacientes (1 não havia referência) e no grupo 2 houve a referência de todos os 84. Observa-se que há predomínio abaixo do percentil 50 no grupo 1 (HIV pos). E também, que houve melhora do grupo 1 (HIV pos) que apresentava 27 pacientes de percentil menor que 5 e que no término da coleta neste grupo haviam somente 11 pacientes (TABELA 4).

Feita análise estatística entre o canal de peso <5º. percentil inicial e final do grupo 1 (HIV pos), por teste exato de Fisher e observou-se que houve diferença significativa com  $p=0,0055$ .

**TABELA 4 FREQUÊNCIA DA AMOSTRA X CANAL DE PESO**

GRUPO	NÚMERO DE PACIENTES POR CANAL DE PERCENTIL DE PESO								
	< 5	5-10	10-25	25-50	50-75	75-90	90-95	> 95	SEM DADO
1 (HIV pos) Inicial (n=88)	27 <sup>[1]</sup>	14	16	14	12	2	1	1	1
1 (HIV pos) Final (n=88)	11 <sup>[1]</sup>	12	19	21	17	5	1	1	1
2 (HIV neg) Inicial (n=84)	10	9	15	20	21	6	3	0	0
2 (HIV neg) Final (n=84)	8	5	13	19	18	8	7	6	0

NOTA: [1] Diferença entre canal < 5 ° percentil de  $p=0,0055$

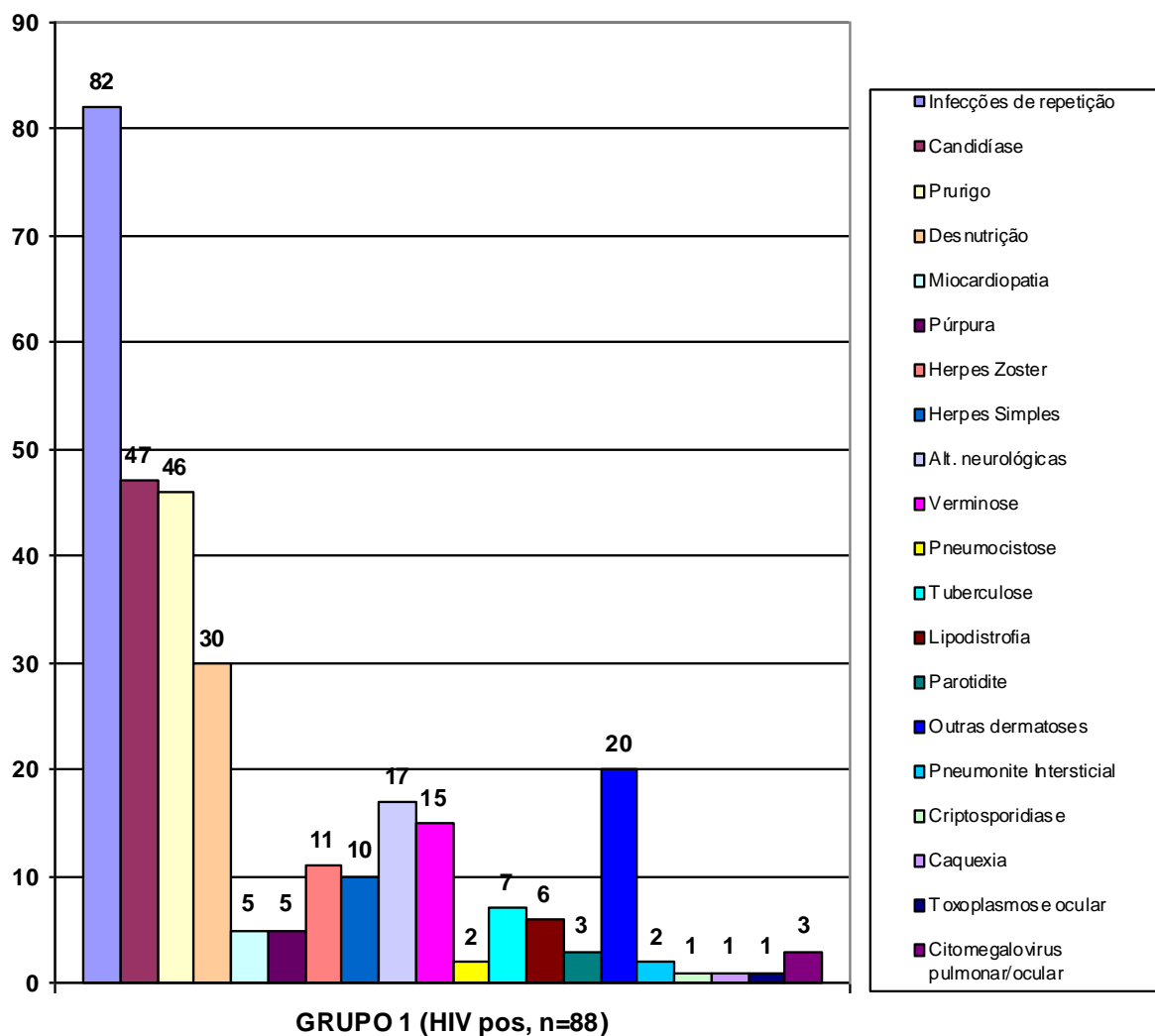
Com relação à disposição do canal da estatura em ambos os grupos, pôde-se notar também que há um predomínio de pacientes abaixo do percentil 50 nos dois grupos. Importante ressaltar também a melhora do canal do percentil menor que 5 em ambos os grupos para canais maiores (TABELA 5).

**TABELA 5 FREQUÊNCIA DA AMOSTRA X CANAL DE ESTATURA**

GRUPO	NÚMERO DE PACIENTES POR CANAL DE PERCENTIL ESTATURA								
	< 5	5-10	10-25	25-50	50-75	75-90	90-95	> 95	SEM DADO
1 (HIV pos) Inicial (n=88)	1	4	14	17	7	3	1	0	1
1 (HIV pos) Final (n=88)	1	6	17	21	8	2	2	0	1
2 (HIV neg) Inicial (n=84)	2	2	16	24	12	5	3	0	0
2 (HIV neg) Final (n=84)	3	5	18	23	18	13	3	1	0



Quanto à história mórbida pregressa a apresentação dos pacientes do grupo 1 (HIV pos) foi variada sendo que as principais manifestações clínicas encontradas no decorrer do acompanhamento dos 88 pacientes foram: Infecções bacterianas de repetição (otites, sinusites, pneumonias, amigdalites, gastroenterocolites, infecções urinárias e traqueobronquites) em 82 pacientes, candidíase muco-cutânea em 47 pacientes e prurigo estrófulo em 45 pacientes (FIGURA 14).



**FIGURA 14 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NO GRUPO 1 (HIV POS)**

A classificação clínico imunológica conforme os critérios do CDC, no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV (inicial) e no término da coleta de dados (atual) no grupo 1 (HIV pos) apresentou-se conforme TABELA 6. Observa-se que há maior concentração atual de pacientes nas classificações B3 (22 pacientes) e C3 (26 pacientes).

**TABELA 6 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA-IMUNOLÓGICA – GRUPO 1 (HIV POS)**

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA-IMUNOLÓGICA	FREQUÊNCIA DA CLASSIFICAÇÃO	
	INICIAL	ATUAL
N1	12	2
N2	5	7
N3	2	3
TOTAL N	19	12
A1	6	4
A2	5	4
A3	4	4
TOTAL A	15	12
B1	3	2
B2	13	10
B3	18	22
TOTAL B	34	34
C1	3	0
C2	3	4
C3	14	26
TOTAL C	20	30

NOTA: a classificação inicial é referente a primeira classificação ao diagnóstico e a atual é referente à última consulta antes do término da coleta dos dados (julho de 2002).

## INTERNAMENTOS

Vinte e três pacientes (27%) não apresentaram internamentos. Dos 65 pacientes (73%) que necessitaram de internamento a média foi de quatro internamentos/paciente. A principal causa de internamento foi broncopneumonia. Cinquenta e três pacientes (81%) tiveram de um a cinco internamentos, sendo que um paciente necessitou de apresentou 21 internamentos por complicações diversas (TABELA 7).

**TABELA 7 FREQUÊNCIA DE INTERNAMENTOS NO GRUPO 1 (HIV POS)**

INTERNAMENTO GRUPO 1 (HIV POS, n=88)	FREQUENCIA DE INTERNAMENTOS															
	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	13	14	17	18	21	TOTAL
Número	23	15	8	12	10	8	2	2	2	1	1	1	1	1	1	88
Porcentagem	27%	17%	9%	14%	12%	9%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	100%

## FUNDO DE OLHO

O exame oftalmológico foi realizado em 30 pacientes do total de 88 do grupo 1 (HIV pos) e obteve-se que foi normal em 26 pacientes e alterado em 4 pacientes. As alterações encontradas foram de coriorretinite em três pacientes (dois por citomegalovírus e um por toxoplasmose).

## EVOLUÇÃO DO ACOMPANHAMENTO

Do total das 88 crianças do grupo 1 (HIV pos), encontram-se em acompanhamento até o término da coleta de dados (julho de 2002) 79 pacientes.

Das outras 9 crianças:

- Duas foram a óbito ( um menino por Síndrome de caquexia aos 7 anos de idade em 1998 e uma menina por pneumopatia associada a cardiopatia congênita (estenose aórtica severa) aos 9 anos de idade em 2000).
- Quatro foram transferidos a outro serviço de Infectologia
- Três abandonaram o tratamento.

## **TERAPÊUTICA ANTI-RETROVIRAL**

Em relação ao número de medicamentos anti-retrovirais já utilizados pelos pacientes obteve-se a média de 4 medicamentos distintos por paciente do início do acompanhamento geral (1992) até o término da coleta (2002).

Do número total (n=88) de crianças do grupo 1 (HIV pos) encontram-se em acompanhamento 79 crianças.

Quanto ao tratamento atual encontra-se a seguinte disposição:

- 2 crianças sem indicação de terapia anti-retroviral.
- 16 crianças com terapia dupla com dois inibidores da transcriptase reversa análogo nucleosídeo.
- 11 crianças com terapia tripla com 2 inibidores da transcriptase reversa análogo nucleosídeo e 1 inibidor da transcriptase reversa análogo não nucleosídeo.
- 46 crianças com terapia tripla com 2 inibidores da transcriptase reversa análogo nucleosídeos e 1 inibidor da protease.
- 4 crianças com terapia de resgate com 4 drogas.

Dos 84 pacientes do grupo 2 (HIV neg) 61 (73%) fizeram uso de AZT nos primeiros 45 dias de vida conforme protocolo do Ministério da Saúde.

## 4.2 AVALIAÇÕES NEUROLÓGICAS

As avaliações neurológicas procederam-se de acordo com os grupos de faixas etárias de várias maneiras em ambos os grupos 1 (HIV pos) e 2 (HIV neg). Os parâmetros neurológicos utilizados nas avaliações foram: os testes de neurodesenvolvimento CAT/CLAMS e Denver I e II, exame neurológico completo. A TAC de crânio foi realizada no grupo 1 (HIV pos) principalmente nos casos mais graves.

No que se refere ao número de avaliações obteve-se um total de 141 avaliações no grupo 1 (HIV pos) e 228 avaliações no grupo 2 (HIV neg), dispostos da seguinte maneira de acordo com as faixas etárias (TABELA 9).

No grupo 1 (HIV pos) as avaliações neurológicas ocorreram mais nas faixa etárias maiores. Com relação à distribuição das avaliações neurológicas, todas as crianças do grupo 2 (HIV neg) tiveram uma avaliação na primeira faixa etária (1 a 12 meses) e o número de avaliações foi diminuído de acordo com a idade (TABELA 8).

**TABELA 8 DISTRIBUIÇÃO DAS AVALIAÇÕES NEUROLÓGICAS DE ACORDO COM OS GRUPOS E AS FAIXAS ETÁRIAS**

<b>IDADE NA AVALIAÇÃO (MESES)</b>	<b>GRUPO 1 (HIV POS, N=88)</b>	<b>GRUPO 2 (HIV NEG, N=84)</b>
1 a 12	16	84
12,1 a 24	23	71
24,1 a 36	30	46
36,1 a 72	44	25
> 72	28	2
<b>TOTAL de Avaliações</b>	<b>141</b>	<b>228</b>

Quando dividiu-se os grupos de acordo com o número de avaliações de cada criança obteve-se que no grupo 1 (HIV pos) predominou 1 avaliação (51 crianças), enquanto que no grupo 2 houve uma homogeneidade de crianças com 2, 3 e 4 avaliações (28, 21 e 23 crianças, respectivamente). (TABELA 9).

**TABELA 9 GRUPOS DE ACORDO COM O NÚMERO DE AVALIAÇÕES NEUROPSICOMOTORAS**

<b>NÚMERO DE AVALIAÇÕES POR PACIENTE</b>	<b>GRUPO 1 (HIV POS, N=88)</b>	<b>GRUPO 2 (HIV NEG, N=84)</b>
1	51 (58%)	11 (13%)
2	24 (27%)	28 (34%)
3	11 (12,5%)	21 (25%)
4	2 (2,5%)	23 (27%)
5	0	1 (1%)

Os testes de neurodesenvolvimento aplicados também variam de acordo com a idade, recordando que o teste CAT/CLAMS é aplicado até os 3 anos de idade e o teste Denver I e II até os 6 anos (ressaltando que a aplicação do teste Denver II iniciou-se tardiamente). Portanto a distribuição da realização dos testes apresentou-se conforme a TABELA 10.

**TABELA 10 NÚMERO DE PACIENTES COM AVALIAÇÃO POR CAT/CLAMS E/OU DENVER E/OU EXAME NEUROLÓGICO.**

<b>AVALIAÇÃO</b>	<b>GRUPO 1 (HIV POS)</b>	<b>GRUPO 2 (HIV NEG)</b>
<b>CAT/CLAMS + Denver + Exame Neurológico</b>	45 (51%)	84 (100%)
<b>Denver + Ex. Neurológico</b>	25 (29%)	-
<b>Exame Neurológico</b>	18 (20%)	-

Os resultados da avaliação neurológica serão dispostos nesta ordem:

- CAT/CLAMS
- Teste Denver
- Exame Neurológico
- Tomografia de Crânio

## TESTE CAT/CLAMS

Com relação aos dados obtidos do escore médio dos CAT e CLAMS isoladamente e da sua relação CAT/CLAMS, houve diferença significativa entre os grupo 1 (HIV pos) e 2 (HIV neg) nas três faixas etárias, quando aplicado o teste *t* de Student. As médias encontradas sempre foram menores no grupo 1 (HIV pos) (TABELAS 11,12,13).

**TABELA 11 ESCORE MÉDIO DO CAT/CLAMS DE ACORDO COM AS FAIXAS ETÁRIAS - 1a 12 MESES, COMPARANDO GRUPOS 1 E 2**

IDADE (MESES)	CAT/CLAMS	GRUPO 1 (HIV POS) (N=16)	GRUPO 2 (HIV NEG) (N=84)	P
1-12	CAT	71,24 +/- 14,8	88,75 +/-12,4	0,000002
	CLAMS	79,69 +/- 17,8	92,56 +/-13,4	0,001
	CAT/CLAMS	75,45 +/- 11,9	91,03+/-10,2	0,000000

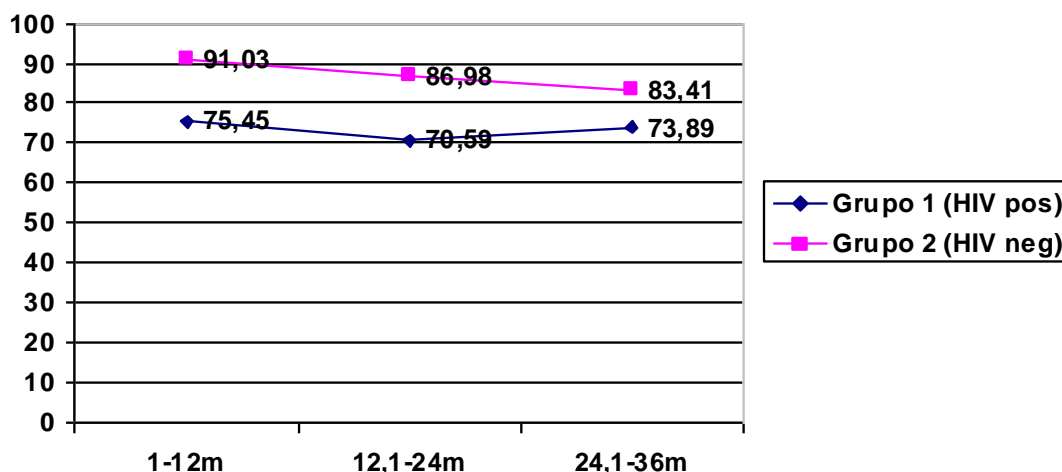
**TABELA 12 ESCORE MÉDIO DO CAT/CLAMS DE ACORDO COM AS FAIXAS ETÁRIAS - 12,1-24 MESES COMPARANDO GRUPOS 1 E 2**

IDADE (MESES)	CAT/CLAMS	GRUPO 1 (HIV POS) (N=23)	GRUPO 2 (HIV NEG) (N=71)	P
12,1-24	CAT	74,87 +/- 19	89,54 +/-13,5	0,0001
	CLAMS	66,27 +/- 19,5	84,36 +/-15,6	0,00002
	CAT/CLAMS	70,59 +/- 16,3	86,98+/-11,1	0,000000

**TABELA 13 ESCORE MÉDIO DO CAT/CLAMS DE ACORDO COM AS FAIXAS ETÁRIAS - 24,1-36 MESES COMPARANDO GRUPOS 1 E 2**

IDADE (MESES)	CAT/CLAMS	GRUPO 1 (HIV POS) (N=30)	GRUPO 2 (HIV NEG) (N=46)	P
24,1-36	CAT	72,10 +/- 10,4	80,17+/-8,8	0,005
	CLAMS	75,70 +/- 20,8	87,06+/-13,4	0,0005
	CAT/CLAMS	73,89 +/- 14,4	83,41+/-8,8	0,0006

Comparando-se somente as médias finais de CAT/CLAMS nas três faixas etárias entre os grupos 1 e 2 obteve-se que o grupo 1 (HIV pos) atingiu escores menores que o grupo 2 (FIGURA 15).



**FIGURA 15 ESCORE MÉDIO DE CAT/CLAMS ENTRE OS GRUPOS 1 E 2 NAS FAIXAS ETÁRIAS**

Quando analisada a porcentagem de crianças com escore de CAT/CLAMS menor que 70 observou-se que houve diferença estatisticamente significativa com maiores índices de crianças com déficit mental no grupo 1 (HIV pos), pelo teste Qui-quadrado (TABELA 14).



TABELA 14 ESCORES DE CAT/CLAMS &gt; 70

FAIXA ETÁRIA (MESES)	ESCORE GRUPO 1 (HIV POS)			ESCORE GRUPO 2 (HIV NEG)			P
	<70	70-85	>85	<70	70-85	>85	
1-12	<b>5/16</b> 31%	7/16 44%	4/16 25%	<b>1/84</b> 1%	23/84 27%	60/84 72%	0,00000
12,1-24	<b>12/23</b> 52%	6/23 26%	5/23 22%	<b>4/71</b> 6%	22/71 31%	45/71 63%	0,000000
24,1-36	<b>11/30</b> 37%	11/30 37%	8/30 26%	<b>3/46</b> 6%	21/46 46%	22/46 48%	0,00341

NOTA: Escores CAT/CLAMS - <70: Deficit Mental; 70-85: Limítrofe; >85: Desempenho Normal

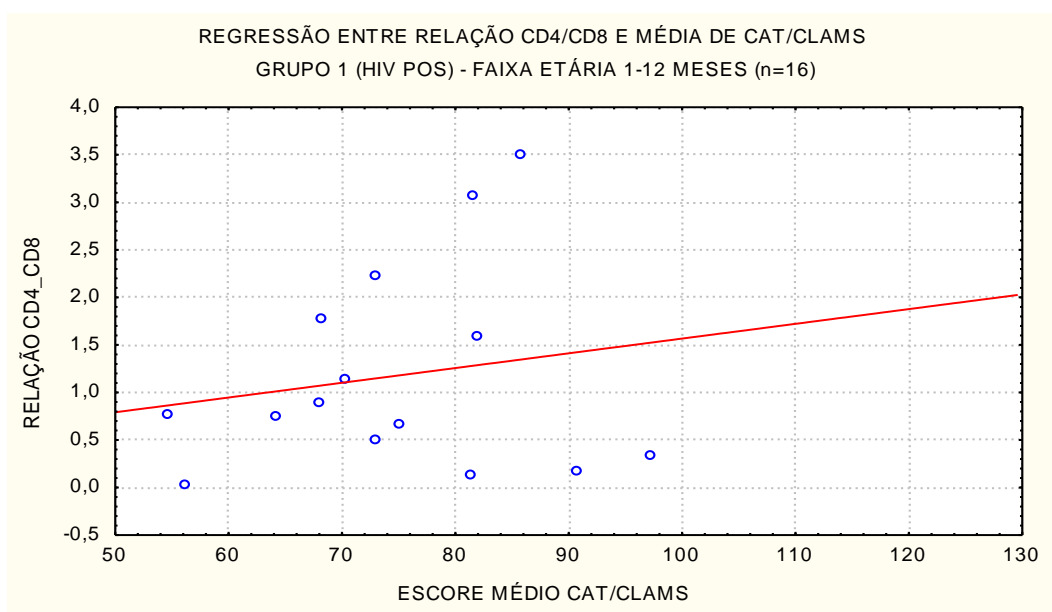
Em relação ao escore médio obtido, analisando de acordo com a institucionalização ou vivência familiar do paciente, obteve-se resultados de um menor quociente (escore médio) inferior no grupo de crianças institucionalizadas, e que somente demonstrou diferença estatística de acordo com o teste t de Student na faixa etária de 24,1 a 36 meses, denotando um pior desempenho nas crianças institucionalizadas (TABELA 15).

TABELA 15 QUOCIENTE MÉDIO DE CAT/CLAMS DE ACORDO COM A INSTITUIÇÃO X FAMÍLIA NO GRUPO 1 (HIV POS)

IDADE DE AVALIAÇÃO CAT/CLAMS (MESES)	GRUPO 1 HIV (POS) INSTITUCIONALIZADO (N=19)	GRUPO 1 HIV (POS) NÃO INSTITUCIONALIZADO (N=50)	P
1-12	73,91 (n=6)	76,37 (n=10)	p=0,71
12,1-24	64,01 (n=7)	73,46 (n=16)	p=0,21
24,1-36	60,87 (n=6)	77,13 (n=24)	p=0,011

Os resultados obtidos da influência da renda sobre o CAT/CLAMS demonstraram que as médias foram variáveis não existindo correlação entre renda mais baixa e pior desempenho Também salienta-se que os n foram variáveis nas diferentes faixas etárias, o que impossibilitou não podendo fazer uma análise mais acurada. Para este dado foi aplicada à análise estatística ANOVA (TABELA 16), não informando diferença estatística.

Também foi averiguado se existia correlação entre a relação CD4/CD8 e a média de CAT/CLAMS, calculando o coeficiente de correlação de Pearson e que informou que a correlação nas três faixas etárias foi próxima a 1, não havendo correlação entre baixas relações CD4/CD8 com baixos escores de CAT/CLAMS. Para exemplificar esta análise FIGURA 16, que informa índice de correlação de 0,68 na faixa etária de 1-12 meses. Nas demais faixas etárias esta correlação foi idêntica.



**FIGURA 16** ESCORE MÉDIO DE CAT/CLAMS X RELAÇÃO CD4/CD8

Para verificar a influência do uso de AZT neonatal foi realizada análise no grupo 2 (HIV neg) dividindo-o em subgrupo que usou AZT nos primeiros dias de vida e um que não usou e obteve-se que o grupo que usou AZT apresentou quocientes maiores em média que o grupo que não usou, sendo as diferenças estatisticamente significativas (TABELA 16).

**TABELA 16 USO DE AZT NEONATAL X CAT/CLAMS NO GRUPO 2 (HIV NEG)**

<b>FAIXA ETÁRIA (MESES)</b>	<b>CAT/CLAMS COM USO DE AZT NEONATAL</b>	<b>CAT/CLAMS SEM USO DE AZT NEONATAL</b>
1-12	90,2 +/- 11,7 (N=61)	84,86 +/-13,4 (N=23)
12,1-24	88,2 +/-10,53 (N=52)	83,4 +/- 12,06 (N=19)
24,1-36	84,14 +/- 7,5 (N=28)	82,26 +/- 10,5 (N=18)

## **TESTE DENVER**

Os Testes de avaliação neuropsicomotora Denver I e II foram aplicados nos dois grupos, porém variando tanto pelas faixas etárias como pelos testes aplicados, visto que o teste Denver II começou a ser realizado posteriormente, sendo assim muitas avaliações somente constaram do teste Denver I. Os resultados obtidos com relação à aplicação destes testes apresentaram-se como aprovados ou reprovados nos quesitos:

- Denver I Motor Grosso e Adaptativo (DI - M)
- Denver I Linguagem e Pessoal-Social (DI - PL)
- Denver II Motor Grosso e Adaptativo (DII - M)
- Denver II Linguagem e Pessoal-Social (DII - PL).

Para análise das variáveis e comparação entre os grupos foi utilizado o teste de exato de Fisher, com significância menor de 5% e obteve-se que em vários níveis etários e quesitos houve diferença estatística, com maiores índices de reprovações no grupo 1 (HIV pos) (TABELA 17, 18, 19, 20 e FIGURA 16).

**TABELA 17 TESTE DENVER I E II DE ACORDO COM AS FAIXAS ETÁRIAS - 1 A 12 MESES - COMPARANDO GRUPOS 1 (HIV POS) E 2 (HIV NEG).**

TESTE DENVER 1-12 MESES	GRUPO 1 HIV(POS) APROVADO	GRUPO 1 HIV (POS) REPROVADO	GRUPO 2 HIV(NEG) APROVADO	GRUPO 2 HIV (NEG) REPROVADO	P
DI – M	8/16	8/16	70/84	14/84	0,007
DI – PL	13/16	3/16	80/84	4/84	0,08
DII – M	3/7	4/7	30/37	7/37	0,05
DII – PL	4/7	3/7	32/37	5/37	0,10

**TABELA 18 TESTE DENVER I E II DE ACORDO COM AS FAIXAS ETÁRIAS - 12,1 A 24 MESES - COMPARANDO GRUPOS 1 (HIV POS) E 2 (HIV NEG).**

TESTE DENVER 12,1-24 MESES	GRUPO 1 HIV(POS) APROVADO	GRUPO 1 HIV (POS) REPROVADO	GRUPO 2 HIV(NEG) APROVADO	GRUPO 2 HIV (NEG) REPROVADO	P
DI - M	15/23	8/23	65/71	6/71	0,005
DI - PL	19/23	4/23	66/71	5/71	0,22
DII - M	4/10	6/10	29/32	3/32	0,03
DII - PL	7/10	3/10	27/32	5/32	0,37

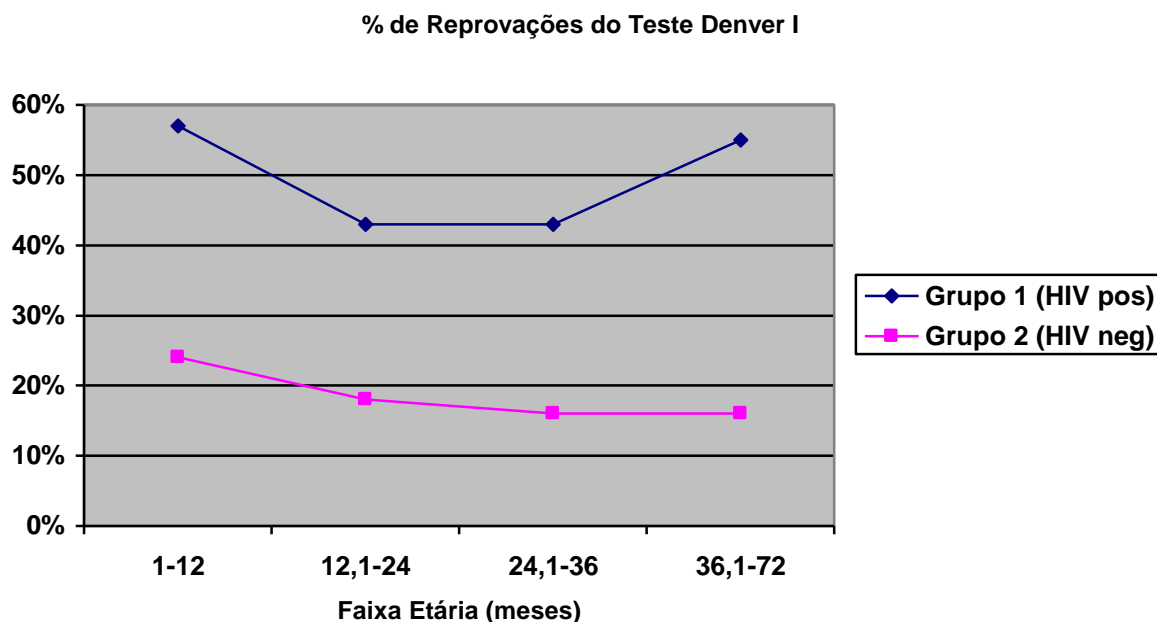
**TABELA 19 TESTE DENVER I E II DE ACORDO COM AS FAIXAS ETÁRIAS - 24,1 A 36 MESES - COMPARANDO GRUPOS 1 (HIV POS) E 2 (HIV NEG).**

TESTE DENVER 24,1-36 MESES	GRUPO 1 HIV(POS) APROVADO	GRUPO 1 HIV (POS) REPROVADO	GRUPO 2 HIV(NEG) APROVADO	GRUPO 2 HIV (NEG) REPROVADO	P
DI – M	21/30	9/30	40/46	6/46	0,08
DI – PL	21/30	9/30	40/46	6/46	0,08
DII – M	6/13	7/13	19/20	1/20	0,03
DII – PL	7/13	6/13	14/20	6/20	0,47

**TABELA 20 TESTE DENVER I E II DE ACORDO COM AS FAIXAS ETÁRIAS - 36,1 A 72 MESES - COMPARANDO GRUPOS 1 (HIV POS) E 2 (HIV NEG).**

TESTE DENVER 36,1-72 MESES	GRUPO 1 HIV(POS) APROVADO	GRUPO 1 HIV (POS) REPROVADO	GRUPO 2 HIV(NEG) APROVADO	GRUPO 2 HIV (NEG) REPROVADO	P
DI – M	22/44	22/44	22/25	3/25	0,002
DI – PL	29/44	15/44	23/25	2/25	0,02
DII – M	15/26	11/26	7/10	3/10	0,71
DII – PL	12/26	14/26	9/10	1/10	0,03

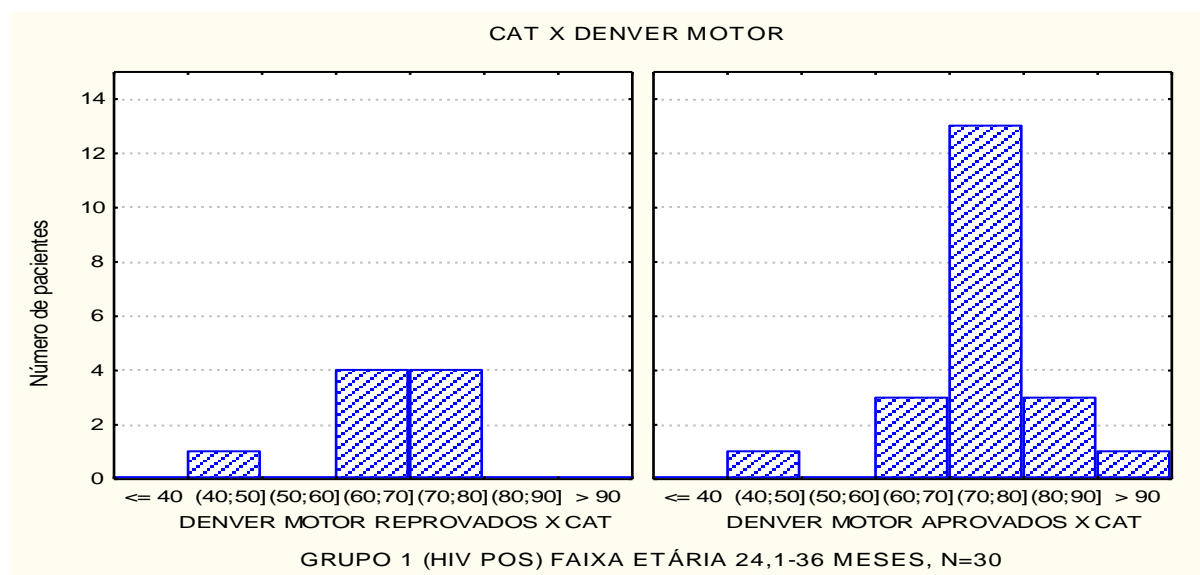
Observou-se que quanto às reprovações no Teste Denver I como um todo (somando-se as reprovações no teste Denver I motor e pessoal-social/linguagem), obteve-se diferença significativa nas faixas etárias com maiores índices de reprovações no grupo 1 (HIV pos) (FIGURA 17).



**FIGURA 17 PORCENTAGEM DE REPROVAÇÕES DO TESTE DENVER I**

Foi realizada uma comparação entre os testes CAT/CLAMS e teste Denver I para verificar se existe correlação entre as aprovações e reprovações do teste Denver e melhores ou piores escores no teste CAT/CLAMS. Para esta correlação foi escolhida a faixa de idade de 24,1 a 36 meses que é o nível com número total de avaliações mais semelhantes e que também é a faixa etária onde os quesitos dos testes são mais fidedignos, pois é a idade onde a criança fica com suas aptidões neurológicas mais desenvolvidas. Foi escolhida a comparação do CAT (aptidões motoras do CAT/CLAMS) com Denver I Motor grosso e fino (DI-M). Não optou-se pela análise do CLAMS (aptidões de linguagem e pessoais sociais do teste CAT/CLAMS) com Denver I linguagem e pessoal-social (DI-PL), pois o Denver I é deficitário com relação à linguagem sendo melhor o Denver II, porém não utilizamos o Denver II por ter uma amostra pequena, impossibilitando uma análise mais fidedigna.

Pôde-se observar que quanto às reprovações no teste Denver I houve uma similaridade com relação a menores escores obtidos no teste CAT. Todas as crianças reprovadas no teste Denver I motor, obtiveram menores quocientes de CAT, já nas crianças aprovadas no teste Denver I motor não houve tanta relação com as melhores médias nos teste CAT, observando que nas crianças aprovadas no teste Denver I muitas apresentam baixos scores. (FIGURA 18).



**FIGURA 18** RELAÇÃO ENTRE TESTE DENVER MOTOR E CAT NO GRUPO 1 (HIV POS) NA FAIXA ETÁRIA DE 24,1 A 36 MESES

Quando se compara os testes CAT/CLAMS e Denver I e II com os níveis de imunossupressão (% de CD4) pelo HIV (1. imunossupressão ausente, 2. imunossupressão moderada e 3 - imunossupressão grave), observa-se que as medianas de CAT/CLAMS independem do nível de imunossupressão. A idade foi desmembrada como em toda metodologia e as freqüências tornaram-se baixas, por isso não procedeu-se análise para significância estatística o que poderia conduzir a erros (TABELA 21).

**TABELA 21 IMUNOSSUPRESSÃO DE ACORDO COM A TABELA CDC, UTILIZANDO A % DO CD4 X MÉDIA DO CAT/CLAMS E TESTE DENVER NO GRUPO 1 (HIV POS)**

SUPRESSÃO	IDADE (MESES)	N	CAT/CLAMS (MEDIANA)	REPROVAÇÃO DENVER I	REPROVAÇÃO DENVER II
Ausente (1)	1-12	8	73,8	3 / 8	3 / 5
	12,1-24	3	71,9	6 / 13	3 / 4
	24,1-36	2	79,3	8 / 22	7 / 9
	36,1-72	7	-	9 / 17	6 / 10
Moderada (2)	1-12	5	72,88	1 / 5	1 / 2
	12,1-24	5	69,3	2 / 5	1 / 2
	24,1-36	5	72,83	4 / 5	1 / 2
	36,1-72	6	-	8 / 16	6 / 8
Grave (3)	1-12	3	81,4	3 / 3	/
	12,1-24	5	63,8	2 / 5	2 / 3
	24,1-36	3	72,3	1 / 3	2 / 2
	36,1-72	1	-	7 / 11	6 / 7

Com relação à clínica de acordo com o CDC (classificação clínica: N- sintomático, A- sinais e sintomas leves, B- sinais e sintomas moderados, C- sinais e sintomas graves), observa-se que houveram menores medianas dos quocientes de CAT/CLAMS no grupo grave nas faixa etárias (12,1-24 e 24,1-36 meses). Assim como pela supressão não avaliou-se estatisticamente pelo número baixo nas

diversas faixas etárias. Observa-se também que as médias de CAT/CLAMS vão diminuindo gradativamente com a idade (o que reforça a hipótese da manifestação neurológica ter um caráter lento, insidioso e progressivo). Quanto ao teste Denver as reprovações foram variadas com as faixas etárias e classificação clínica, não apresentando um caráter padrão (TABELA 22).

Das crianças classificadas como C (grave) quatro crianças são classificadas nesta categoria por paraparesia espástica pelo HIV, influenciando, portanto em menores quocientes de CAT/CLAMS e maiores taxas de reprovações no teste Denver.

**TABELA 22 IMUNOSSUPRESSÃO DE ACORDO COM A TABELA CDC, UTILIZANDO A CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA(N, A, B, C) X MÉDIA DO CAT/CLAMS E TESTE DENVER NO GRUPO 1 (HIV POS)**

CLÍNICA	IDADE (MESES)	N	CAT/CLAMS (MEDIANA)	REPROVAÇÃO DENVER I	REPROVAÇÃO DENVER II
Assintomático (N)	1-12	5	81,41	2 / 5	1 / 2
	12,1-24	2	85,5	-	-
	24,1-36	5	85,8	-	1 / 2
	36,1-72	4	-	2 / 4	1 / 2
Leve (A)	1-12	3	81,4	3 / 3	0 / 1
	12,1-24	3	74,7	1 / 3	/
	24,1-36	5	74,3	2 / 5	3 / 3
	36,1-72	0	-	4 / 10	5 / 6
Moderada (B)	1-12	4	71,5	2 / 4	3 / 3
	12,1-24	2	69,6	6 / 12	4 / 7
	24,1-36	2	77,8	4 / 12	2 / 4
	36,1-72	2	-	14 / 22	11 / 15
Grave (C)	1-12	5	84,9	2 / 5	2 / 2
	12,1-24	6	64,5	3 / 6	2 / 2
	24,1-36	8	64,8	5 / 8	1 / 3
	36,1-72	8	-	5 / 8	1 / 2



Também no que diz respeito a níveis de carga viral comparados com quocientes de CAT/CLAMS no grupo 1 (HIV pos) as medianas foram variadas não indicando um padrão e não possibilitando uma análise mais acurada (TABELA 23)

**TABELA 23 CARGA VIRAL X CAT/CLAMS E TESTE DENVER I E II**

FAIXA CARGAVIRAL	IDADE (MESES)	N	CARGA VIRAL (MEDIANA)	CAT/CLAMS (MEDIANA)	REPROVAÇÃO DENVER I	REPROVAÇÃO DENVER II
<10.000						
	1-12	5	3100	81,4	4 / 5	1 / 1
	12,1-24	7	2700	80,7	2 / 7	1 / 4
	24,1-36	12	2650	79	5 / 12	4 / 4
	36-72,1	19	1500	/	13 / 19	9 / 13
10.000-100.000						
	1-12	1	13000	54,5	/	1 / 1
	12,1-24	6	17000	70	4 / 6	1 / 1
	24,1-36	2	31000	69	6 / 12	4 / 5
	36-72,1	6	20000	/	5 / 16	6 / 9
>100.000						
	1-12	9	530000	72,9	4 / 9	2 / 5
	12,1-24	0	220000	66	4 / 10	4 / 5
	24,1-36	6	230000	77	2 / 6	2 / 4
	36-72,1	9	210000	/	6 / 9	3 / 4

O resultado observado quanto ao exame neurológico alterado foi de maior número nos pacientes do grupo 1 (HIV pos), nas faixas etárias. Nas faixas etárias de 12,1 a 24 meses e 36,1 a 72 meses encontrou-se uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) no que diz respeito a mais exames neurológicos alterados no grupo 1 (HIV pos) com relação ao grupo 2 (HIV neg) (TABELA 24).

**TABELA 24 EXAMES NEUROLÓGICOS POR FAIXA ETÁRIA NOS GRUPOS**

<b>IDADE DE AVALIAÇÃO (MESES)</b>	<b>GRUPO 1 (HIV POS) EXAME ALTERADO</b>	<b>GRUPO 2 (HIV NEG) EXAME ALTERADO</b>	<b>P</b>
1-12 meses	8/16 (50%)	20/84 (24%)	0,064
12,1-24 meses	14/23 (61%)	21/71 (30%)	0,012
24,1-36 meses	15/30 (50%)	15/46 (33%)	0,154
36,1-72 meses	25/44 (57%)	6/25 (24%)	0,017
> 72 meses	15/28 (54%)	1/2 (50%)	1,00

As alterações encontradas no exame neurológico foram diversas e classificadas da seguinte maneira (QUADRO 3).

- Alterações Cognitivas e Psíquicas:
  - Atrasos de linguagem; retardo mental; e distúrbios de comportamento (irritabilidade, hiperatividade e apatia/timidez).
- Alterações Motoras:
  - Hipotonia e hipertonia; hemiplegia e diplegia espásticas

**QUADRO 3 DISTRIBUIÇÃO DAS ALTERAÇÕES NO EXAME NEUROLÓGICO NO GRUPO 1 (HIV POS)**

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS		DISTRIBUIÇÃO DE ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS POR FAIXA ETÁRIA				
		1-12 MESES N=16	12,1-24 MESES N=23	24,1-36 MESES N=30	36,1-72 MESES N=44	>72 MESES N=28
Cognitivas e Psíquicas	Alt. Linguagem	1	1	1	1	0
	Retardo Mental	2	2	3	9	8
	Irritabilidade	0	2	1	0	0
	Hiperatividade	0	3	3	4	5
	Apatia / Timidez	0	2	3	4	0
TOTAL de alterações Cognitivas e Psíquicas		3/16	10/23	11/30	18/44	13/28
Motoras	Hipotonia	3	7	3	3	1
	Hipertonia	4	0	0	0	0
	Hemiplegia	1	3	0	3	3
	Diplegia Espástica *	0	1	3	3	2
TOTAL de alterações Motoras		8/16	11/23	6/30	9/44	6/28

NOTA: As alterações neurológicas foram analisadas por corte transversal, portanto uma criança pode ter mais de uma alteração na mesma faixa etária ou em faixas etárias diferentes.

\* Houve quatro crianças com diplegia espástica, destas duas apresentaram TAC com Calcificação de gânglios da base.

As Alterações neurológicas no grupo 2 (HIV neg) resultaram num predomínio de hiperatividade como principal alteração (QUADRO 4).

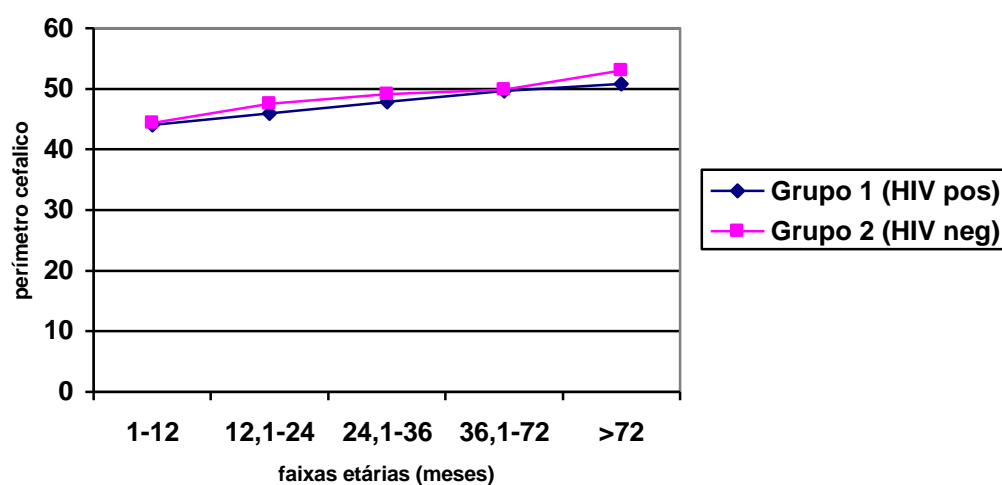
**QUADRO 4 DISTRIBUIÇÃO DAS ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS NO GRUPO 2 (HIV NEG)**

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS	DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA (MESES)					
	GRUPO 2 (HIV NEG)	1-12 n=20/84	12,1-24 n=21/71	24,1-36 n=15/46	36,1-72 n=6/25	>72 n=1/2
Atraso de linguagem		2	6	6	3	0
Diminuição Cognitivo		4	1	1	0	0
Irritabilidade		1	4	1	0	0
Hiperatividade		6	9	5	2	1
Hipotonia		3	1	1	1	0
Hipertonia		4	0	0	0	0

## PERÍMETRO CEFÁLICO

Outro dado importante referente ao exame neurológico é o perímetro cefálico.

Comparando-se os dois grupos nas faixas etárias pôde-se verificar que as médias são semelhantes e dentro da normalidade. (FIGURA 19)

**FIGURA 19 MÉDIAS DE PERÍMETRO CEFÁLICO NAS FAIXAS ETÁRIAS**

Fazendo uma análise mais específica quanto ao perímetro cefálico no grupo 1 (HIV pos) denota-se que houve uma baixa incidência de microcéfalos nas faixas etárias, predominando pacientes no percentil 50 e +/- 1 desvio padrão (TABELA 25).

**TABELA 25 DISTRIBUIÇÃO POR PERÍMETRO CEFÁLICO NO GRUPO 1 (HIV POS)**

FAIXAS ETÁRIAS (MESES)	AFERIÇÕES DO PERÍMETRO CEFÁLICO NO GRUPO 1 (HIV POS)					
	MICROCEFALIA (menor que menos 2DP)	-2 DP	-1 DP	P50	+ 1 DP	+ 2DP
1-12 (N=16)	1	4	4	3	4	0
12,1-24 (N=23)	1	8	6	6	2	0
24,1-36 (N=30)	3	6	10	7	3	1
36,1-72 (N=44)	1	2	24	6	9	2
>72 (N=28)	2	2	11	8	4	1
TOTAL	8	22	55	28	21	4

Das oito aferições de microcefalia, duas foram em mesmos pacientes em diferentes faixas etárias, totalizando seis pacientes com microcefalia. Dos pacientes microcéfalos nas faixas etárias:

- 1-12 meses: esta criança apresenta escore de CAT/CLAMS menor que 70, está classificada clínico-imunologicamente como C3.
- 12,1-24 meses: esta criança apresenta escore de CAT/CLAMS menor que 70, está classificada clínico-imunologicamente como B3 e apresenta hipotonia.

- 24,1-36 meses: as três crianças tinham grau de retardo mental com escores de CAT/CLAMS menor que 70 (uma delas é a mesma criança da faixa etária 1-12 meses). Nos três casos a TAC de crânio era normal. Dois são da classe C3 e um da B2.
- 36,1 a 72 meses: esta criança é um do grupo de 24,1-36 meses, mantendo escore de CAT/CLAMS menor que 70 indicando retardo mental, e está classificada como B2.
- Maiores de 72 meses: as duas crianças somente tiveram avaliação nesta idade, e uma delas apresenta retardo mental, e nas duas a tomografia está alterada (uma com calcificação de gânglios da base e outra com lesão retrátil de substância branca).

## **TOMOGRAFIA DE CRANIO**

As Tomografias Axiais Computadorizadas de Crânio (TAC de crânio), foram realizadas no Grupo 1 (HIV pos) em número total de 56 exames nas faixas etárias (sendo que sete crianças realizaram dois exames, e uma criança realizou três exames distribuídos nas faixas etárias).

Das oito crianças que realizaram mais de dois exames tomográficos, somente em uma delas a primeira tomografia foi normal na faixa etária dos 12,1 aos 24 meses e a segunda foi alterada, sendo encontrada calcificação de gânglios da base na faixa etária dos 24,1 aos 36 meses. Nas outras sete as tomografias evolutivas também foram normais.

Houve um total de 10 TAC alteradas e os resultados das TAC distribuíram-se de acordo com a TABELA 26.

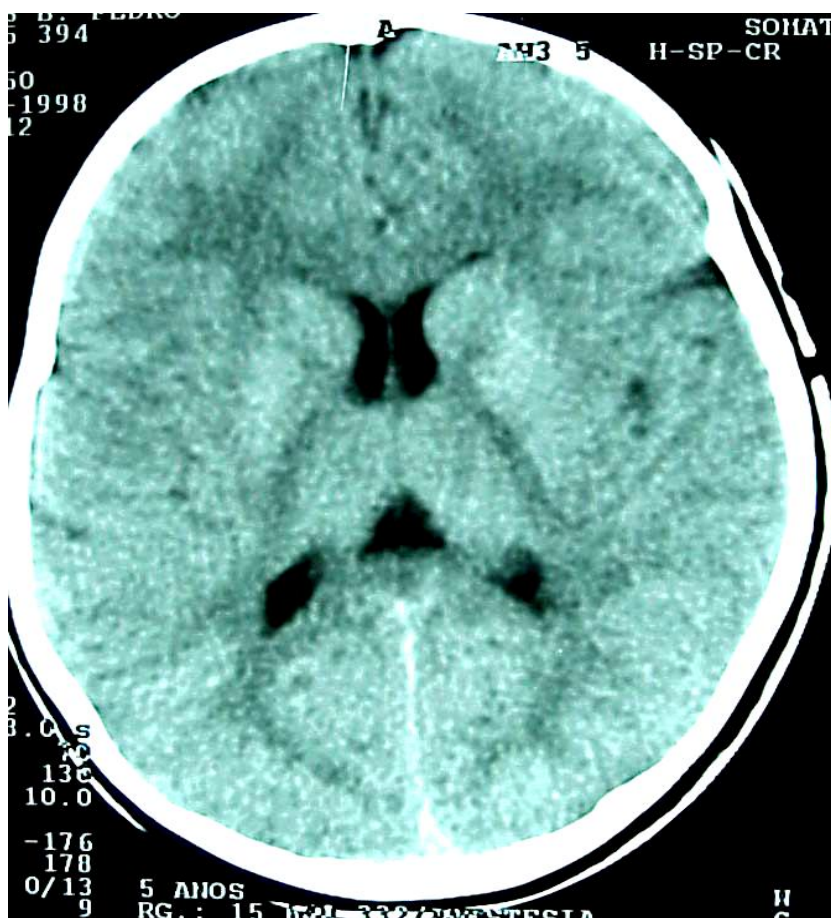
**TABELA 26 DISTRIBUIÇÃO DO RESULTADO DAS TACs DE CRÂNIO NO GRUPO 1 (HIV POS)**

<b>FAIXA ETÁRIA (MESES)</b>	<b>GRUPO 1 (HIV POS) TAC NORMAL</b>	<b>GRUPO 1 (HIV POS) TAC ALTERADO</b>
1-12	½	1/2
12,1-24	7/9	2/9
24,1-36	11/12	1/12
36,1-72	17/19	2/19
> 72	10/14	4/14
TOTAL	46/56 (82%)	10/56 (18%)

Os laudos alterados das TAC de crânio foram:

- 5 casos com calcificações dos gânglios da base (sendo que um destes apresentava também calcificações intraparenquimatosas) (FIGURA 20)
- 1 caso com lesão retrátil de lobo frontal esquerdo (hipodensidade de substância branca)
- 1 caso com atrofia cerebral.
- 1 caso com atrofia cerebral e coleção subdural esquerda
- 1 caso com assimetria de ventrículos e proeminência do espaço extra-axial
- 1 caso com cisto aracnóide temporal

Considerando-se que o achado de cisto aracnóide temporal não seja patológico, portanto nove são patológicos.



**FIGURA 20** CALCIFICAÇÃO DE GÂNGLIOS DA BASE NA TAC DE CRÂNIO

Comparando o achado tomográfico alterado com o quadro clínico, neurológico e de neurodesenvolvimento, tem-se:

Na faixa de 1-12 meses: O paciente com assimetria de ventrículos e proeminência do espaço extra-axial, apresenta um CAT/CLAMS menor que 70 e exame neurológico normal.

Na faixa de 12,1-24 meses: Os dois pacientes apresentam CAT/CLAMS menor que 70 refletindo em déficit mental.

Na faixa etária de 24,1-36 meses: O paciente com calcificação de gânglios da base apresenta também um escore menor que 70.

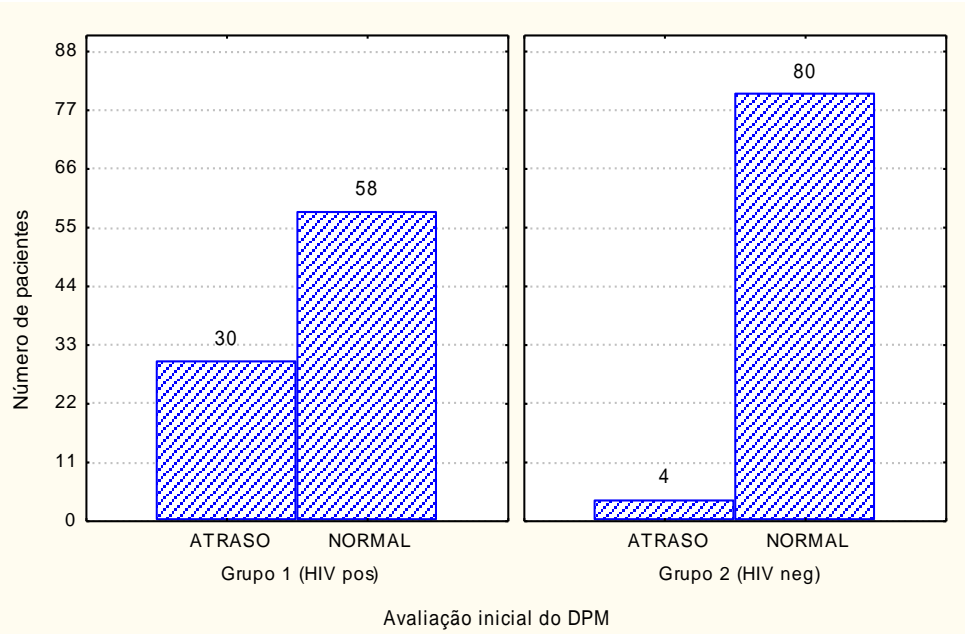


Na faixa etária de 36,1-72 meses: O paciente com calcificação de gânglios da base apresenta também paraparesia espástica, indicando clinicamente além de encefalopatia (pelas calcificações) lesão medular.

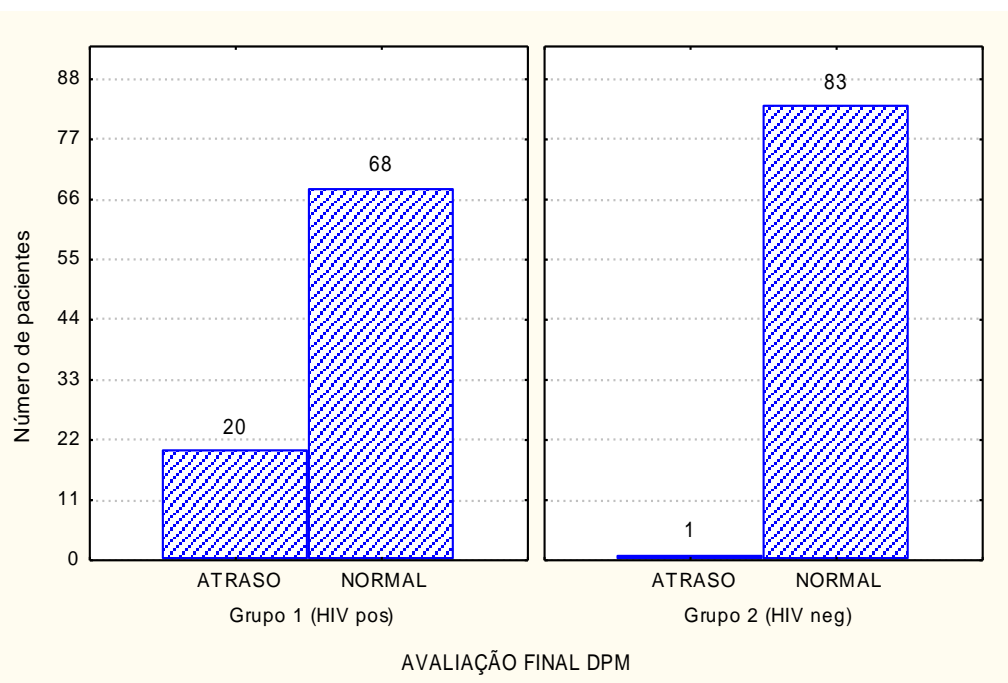
Na faixa dos maiores de 72 meses:

- O paciente com calcificação dos gânglios da base apresentava-se na classificação clínica - imunológica C3 e estava em uso de AZT/3TC/RTV e apresentava atraso do DPM e microcefalia. Esta criança foi a óbito por cardiopatia congênita.
- O paciente com atrofia cerebral estava na classificação clínica - imunológica C3 e estava em uso de AZT/3TC/NFV e apresentava atraso do DPM. Esta criança foi a óbito por Síndrome Consumptiva - Caquexia.
- O paciente com atrofia cerebral e coleção subdural esquerda apresentava-se na classificação C2 estava em uso de AZT/3TC/RTV e apresentava atraso motor e cognitivo.
- O paciente com lesão retrátil do lobo frontal esquerdo apresentava-se na classificação clínico imunológica C1 e também apresentava atraso do DPM.

Numa comparação de avaliação inicial (momento do diagnóstico e/ou início do acompanhamento) e final (momento de final da coleta de dados) do DPM, por exame clínico neurológico, no grupo 1 (HIV pos) pôde-se observar que inicialmente 30 crianças (34%) encontravam-se em atraso e no final da coleta 20 crianças (23%) (FIGURA 21 e 22).



**FIGURA 21 AVALIAÇÃO INICAL DO DPM**



**FIGURA 22 AVALIAÇÃO FINAL DO DPM**

Das 30 crianças do grupo 1 (HIV pos) que apresentavam atraso do DPM, 16 mantiveram o DPM atrasado, e 14 normalizaram o DPM fato que pode ser associado a terapêutica. Na evolução quatro crianças que apresentavam o DPM normal na avaliação inicial, apresentaram o DPM atrasado na avaliação final. Isto se justifica como: duas destas crianças foram a óbito, uma não adere adequadamente ao tratamento, e outra criança é considerada rápida progressora. Totalizando assim no final 20 crianças com DPM atrasado.

### RESUMO GERAL:

Como resumos de resultados finais compilou-se dados neurológicos relacionados a cada faixa etária (1-12 / 12,1-24 / 24-36 / 36-72 / > 72 meses) e são apresentados nos QUADROS 5, 6, 7, 8 e 9.

**QUADRO 5 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS NA FAIXA DE 1-12 MESES COM RELAÇÃO À AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA DA FAIXA ETÁRIA**

DADO	GRUPO 1 (HIV POS)	GRUPO 2 (HIV NEG)	P
N	16	84	
Idade média +/- DP	7,9 +/-2,3	8,3 +/-1,7	
Perímetro Cefálico	44,1 +/- 2,2	44,1 +/- 2,2	
CAT	71,24+/-14,8	88,75+/-12,4	0,000002
CLAMS	79,69+/-17,8	92,5+/-13,4	0,001
CAT/CLAMS	75,45 +/-11,9	91,03+/-10,2	0,000000000
Denver I	9 reprovações 7 aprovações	17 reprovações 67 aprovações	0,005
Reprovação Denver I %	57%	20%	
Denver II	4 reprovações 3 aprovações	9 reprovações 28 aprovações	0,1695
Reprovação Denver II %	57%	24%	
Alterações Neurológicas %	50%	24%	0,064

**QUADRO 6 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS NA FAIXA DE 12,1-24 MESES COM RELAÇÃO À AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA DA FAIXA ETÁRIA**

DADO	GRUPO 1 (HIV POS)	GRUPO 2 (HIV NEG)	P
N	23	71	
Idade média +/- DP	18+/-3,7	17,8+/-2,8	
Perímetro Cefálico	45,9+/-1,9	47,5+/-1,7	
CAT	74,87+/-1,9	89,54+/-13,5	0,0001
CLAMS	66,27+/-19,5	84,36+/-15,6	0,00002
CAT/CLAMS	70,59+/-16,3	86,98+/-11,1	0,000000000
Denver I	10 reprovações 13 aprovações	11 reprovações 60 aprovações	0,0089
Reprovação Denver I %	43%	18%	
Denver II	6 reprovações 4 aprovações	5 reprovações 27 aprovações	0,0109
Reprovação Denver II %	60%	16%	
Alterações Neurológicas %	60%	29%	0,012

**QUADRO 7 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS NA FAIXA DE 24,1-36 MESES COM RELAÇÃO À AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA DA FAIXA ETÁRIA**

DADO	GRUPO 1 (HIV POS)	GRUPO 2 (HIV NEG)	P
N	30	46	
Idade média +/- DP	30,8+/-3,4	29,5+/-2,9	
Perímetro Cefálico	47,9+/-1,9	49,1+/-1,6	
CAT	72,1+/-10,4	80,17+/-8,8	0,005
CLAMS	75,7+/-20,8	87,06+/-13,4	0,0005
CAT/CLAMS	73,89+/-14,4	83,41+/-8,8	0,0006
Denver I	13 reprovações 17 aprovações	7 reprovações 39 aprovações	0,0086
Reprovação Denver I %	43%	16%	
Denver II	6 reprovações 4 aprovações	5 reprovações 27 aprovações	0,0134
Reprovação Denver II %	77%	30%	
Alterações Neurológicas%	50%	32%	0,154

**QUADRO 8 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS NA FAIXA DE 36,1 a 72 MESES COM RELAÇÃO À AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA DA FAIXA ETÁRIA**

DADO	GRUPO 1 (HIV POS)	GRUPO 2 (HIV NEG)	P
<b>N</b>	<b>44</b>	<b>25</b>	
Idade media +/- DP	53,4+/-9,5	43,6+/-6,1	
Perímetro Cefálico	49,7+/-1,5	49,9+/-1,9	
Denver I	24 reprovações 20 aprovações	4 reprovações 21 aprovações	0,0021
Reprovação Denver I %	55%	16%	
Denver II	18 reprovações 8 aprovações	3 reprovações 7 aprovações	0,0581
Reprovação Denver II %	69%	30%	
Alterações Neurológicas %	56%	24%	0,154

**QUADRO 9 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS NA FAIXA DE > 72 MESES COM RELAÇÃO À AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA DA FAIXA ETÁRIA**

DADO	GRUPO 1 (HIV POS)	GRUPO 2 (HIV NEG)
<b>N</b>	<b>28</b>	<b>2</b>
Idade media +/- DP	89,2+/-14,3	94,5+/-5
Perímetro Cefálico	50,8+/-1,6	53+/-2,8
Alterações Neurológicas %	54%	50%

**TOTAL DE CRIANÇAS COM AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA ALTERADA:**

Para finalizar os resultados verificando-se a totalidade de crianças com alterações neurológicas, quer seja no teste CAT/CLAMS e/ou nos testes Denver I e II e/ou no exame neurológico e/ou na TAC de crânio foi encontrado:

- Grupo 1 (HIV pos, n=84): 72 crianças com alterações (82%)  
16 crianças normais (16%)
- Grupo 2 (HIV neg, n=84): 30 crianças com alterações (36%)  
54 crianças normais (64%)

O teste exato de Fisher demonstrou  $p = 0,000000000$  (diferença altamente significativa).

## 5 DISCUSSÃO

A AIDS é uma doença infecciosa, registrada pela primeira vez em 1981 pelo *Centers of Disease Control* (CDC - Atlanta, EUA); desde então tem se alastrado de forma epidêmica, atingindo indivíduos em cerca de 200 países, nos cinco continentes. É causada pelo vírus da imunodeficiência humana, subtipos HIV-1 e HIV-2, da subfamília *Lentiviridae*. O HIV é um retrovírus cuja característica é ser linfo e neurotrópico, levando a uma infecção lenta e crônica (MAGALHÃES & CHIARADA, 2000).

Os primeiros casos de AIDS em crianças foram descritos em 1983 (OLESKE *et al.*, 1983; RUBINSTEIN *et al.*, 1983). Desde então, muito se tem publicado e pesquisado sobre o envolvimento do Sistema Nervoso Central no curso da AIDS (BELMAN *et al.*, 1985; EPSTEIN *et al.*, 1985).

No Brasil, os primeiros adultos infectados foram notificados ao Ministério da Saúde em 1982 e a primeira criança em 1984, sendo que até dezembro de 1997 foram registrados mais de 120 mil casos no país; destes, cerca de 3,5% ocorreram em crianças menores de 15 anos (SUCCI, 1998/2000). No último boletim epidemiológico (dezembro 2000) haviam sido notificados mais de 200 mil casos de AIDS no Brasil, sendo a relação de 3,5% de crianças mantidas até os dias de hoje, totalizando 7088 casos até dezembro de 2000 (MS, 2002).

O primeiro caso de AIDS diagnosticado no Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da UFPR foi em 1990, em uma criança com quadro clínico de salmonelose sistêmica crônica.

### 5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Quanto à distribuição da AIDS por sexo, a relação entre homens e mulheres com AIDS no Brasil em 1985 era de 26 homens para cada uma mulher, passando para 3:1 em 1997 (FARHAT, 1999). Atualmente, esta relação encontra-

se bem próxima de 1:1 e, com isso, surgiu à necessidade urgente de prevenir a transmissão vertical (materno-infantil), responsável hoje por mais de 90% dos casos de AIDS na infância (MS, 2002). Especificamente no que se refere à distribuição por sexo na AIDS pediátrica, a maioria dos autores encontrou incidência semelhante entre os sexos em suas séries estudadas (PRICE *et al.*, 1988; CAMPOS *et al.*, 1993; ARAUJO *et al.*, 2000; NEWELL *et al.*, 2003). Já os estudos que incluem grande amostragem de pacientes infectados por transfusão sanguínea, encontraram incidência predominante no sexo masculino, mesmo na faixa etária pediátrica, visto ser a principal causa da AIDS transfusional a hemofilia, doença predominantemente masculina (BELMAN, *et al.*, 1988; CARLI, *et al.*, 1993; SILVA, 1995). Os dados referentes ao sexo no presente trabalho demonstraram semelhança entre os grupos, por ser a transmissão vertical o principal meio de infecção pelo HIV nas amostras avaliadas.

Estudos da história natural da doença na década de 80 demonstraram que aproximadamente 25% das crianças com AIDS por transmissão vertical desenvolviam quadro clínico grave ou morriam no primeiro ano de vida (CDC, 1994). Com a introdução da terapia anti-retroviral e principalmente após a introdução dos esquemas terapêuticos combinados de alta potência (HAART) e profilaxias relacionadas às complicações infecciosas, a sobrevida do paciente pediátrico com HIV aumentou muito. No presente estudo a idade média dos pacientes acompanhados foi de aproximadamente seis anos (variação de 1 a 14), e a idade de diagnóstico da doença ocorreu em média aos dois anos de idade. Estes achados evidenciam que as medidas de controle da doença estão permitindo hoje uma maior sobrevida e qualidade de vida das crianças com AIDS.

Refletindo a origem caucasiana predominante das pessoas nascidas no Estado do Paraná e cidade de Curitiba, locais de naturalidade e procedência de mais de 90% dos pacientes, o presente estudo evidenciou o predomínio da cor da pele branca nos dois grupos analisados (HIV positivo e negativo).

## 5.2 ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

A redução dos índices de transmissão vertical é um componente essencial para qualquer programa de prevenção da AIDS, particularmente nos países em desenvolvimento nos quais até 40% das gestantes são HIV-positivas, e índices de 25 a 48% de transmissão vertical se nenhuma medida profilática for tomada. Com a publicação em 1996 dos resultados do protocolo ACTG 076 que evidenciou os benefícios da profilaxia com AZT na gestação, parto e período neonatal para a redução da transmissão vertical, os índices de infecção dos recém-nascidos expostos começaram a decair. Quando medidas profiláticas foram aplicadas, houve uma redução da taxa de transmissão vertical de 35% para aproximadamente 8% com o uso do AZT e 3% se associado o protocolo ACTG 076 ao parto cesáreo (PACTG-076-CDC, 1994; MS, 2001).

Na cidade de Curitiba foi implantado em 1999 um programa municipal de saúde da gestante denominado “Programa Mãe Curitibana”, com o objetivo de diagnosticar precocemente e prevenir a transmissão vertical da AIDS, Sífilis, Toxoplasmose e controle de outras doenças gestacionais (PREFEITURA DE CURITIBA, 1999). Um dos resultados obtidos foi demonstrar que a taxa de gestantes HIV-positivas na cidade de Curitiba entre os anos de 1999 a 2001 chega a quase 1%, índice baixo em comparação com os países em desenvolvimento e longe dos encontrados no continente africano (BARTHOLED, 2000; MASLAND & NORDLAND, 2000). Neste estudo, a maior parte das crianças do grupo 1 (HIV pos) e algumas crianças do grupo 2 (HIV neg) nasceram antes da implantação do “Programa Mãe Curitibana” ou da padronização do uso de AZT profilático para prevenção do HIV perinatal no Brasil (1997). Isto explica o baixo número de gestantes que utilizaram o AZT profilático no grupo 1 (8%) e 70% do grupo 2 (HIV neg).

Dentre os mais de 300 recém-nascidos expostos ao HIV acompanhados pelo serviço de infectopuericultura do Hospital de Clínicas da UFPR no período de 1995 a 2002, dos quais 240 foram incluídos a partir de 1999, pelo “Programa Mãe Curitibana”, 92 crianças foram selecionadas para o acompanhamento neurológico. Dentre estas 92 crianças, oito apresentaram diagnóstico de infecção pelo HIV. O índice de transmissão vertical encontrado foi de 8.6% dentre estes recém-nascidos



acompanhados neurologicamente. Apesar de este índice ser semelhante ao resultado dos estudos do protocolo ACTG 076, nenhuma destas oito gestantes fez o uso do AZT, pois três foram gestantes antes de 1997 e em cinco o protocolo não pôde ser aplicado. Das 84 crianças do grupo 2, isto é, recém-nascidos expostos ao HIV mas nos quais foi comprovada a ausência de infecção, a soro-reversão (sorologia negativa por ELISA e MEIA) ocorreu aos 15 meses de idade (média e mediana). Assim sendo, o grupo 1 (HIV pos) do presente trabalho foi formado por 8 recém-nascidos inicialmente acompanhados na infectopuericultura e 80 crianças do ambulatório de AIDS da infectopediatria; e o grupo 2 (HIV neg) ficou composto pelas 84 crianças da infectopuericultura expostas mas não infectadas pelo HIV.

Neste estudo observa-se que o acompanhamento pré-natal ocorreu em 57% no grupo 1 (HIV pos) e 88% no grupo 2 (HIV neg). O diagnóstico materno de HIV no grupo 1 (HIV pos) foi predominantemente pós-gestacional (81.5%), geralmente por ocasião do diagnóstico da infecção na criança. Por outro lado, no grupo 2 (HIV neg) o diagnóstico foi pré-gestacional em 51% e gestacional em 39% dos casos, o que permitiu que fossem aplicadas medidas profiláticas para prevenção da transmissão vertical. Quanto à exposição materna a drogas durante a gestação, KNIGHT *et al* (2000) relataram que esta não está associada com alterações neurológicas na criança, sugerindo que o envolvimento do SNC das crianças infectadas deve-se ao dano causado pelo vírus independentemente da exposição às drogas. MELLINS *et al.* (2003), verificaram em sua série comparando 96 HIV positivos com 211 soro-revertores que, apesar da alta prevalência de problemas de comportamento em crianças HIV positivas, nem a infecção pelo HIV materna e nem a exposição a drogadição materna comprometem o comportamento. Outros fatores biológicos ou ambientais interferem para os problemas de comportamento. No presente trabalho, 12 mães do grupo 1 (HIV pos) e 8 do grupo 2 (HIV neg) admitiram ter feito uso de drogas ilícitas durante a gestação. Em relação à via de parto, foi maior o índice de parto cesareano nas crianças do grupo HIV neg (63% versus 33%), provavelmente pela orientação do MS que se baseia nos estudos que comprovam a redução da transmissão vertical quando realizado o parto cesáreo eletivo (NIELSEN 1999). Atualmente, contudo, o consenso para tratamento de gestantes HIV positivas do Ministério da Saúde já considera o parto vaginal em gestantes com carga viral indetectável ou baixa (<10.000 cópias / ml) (MS, 2001).

Em relação aos dados de nascimento, houve similaridade quanto à prematuridade, APGAR, peso, estatura e perímetro cefálico em ambos os grupos. A infecção em gemelares tem sido reportada, e os estudos demonstram que o primeiro gemelar tem maior risco de infecção por estar mais exposto a toco-traumatismos e por conseqüente maior risco de aquisição do vírus (DULIEGE, 1995). No presente estudo houve dois casos de HIV positivo em gemelares, sendo ambos recém-nascidos o primeiro gemelar. Segundo a literatura, o leite materno pode contribuir para um aumento da incidência da taxa de transmissão vertical do HIV em 14-28% (NIELSEN 1999). Uma criança do grupo 1 do presente estudo foi amamentada pela avó que posteriormente faleceu devido a AIDS. A mãe desta criança era HIV negativa e a amamentação foi o único fator de risco comprovado para a aquisição do vírus. Esta criança tem hoje 9 anos de idade e o diagnóstico da AIDS foi aos 6 anos. Outra criança do grupo 1 (HIV pos) que adquiriu o HIV pós-natal foi um menino submetido a exosanguineotransfusão no período neonatal e posteriormente outras transfusões sanguíneas no primeiro ano de vida por ocasião de pneumonias. Atualmente ele completa seu 12o ano de vida, tendo na bagagem inúmeros internamentos e esquemas anti-retrovirais.

### **5.3 DADOS FAMILIARES**

Quando analisados os dados referentes de com quem vivem as crianças, há uma tendência das crianças infectadas pelo HIV estarem sob a tutela de instituições ou famílias adotivas. Isto pode ser justificado pelo estado de saúde dos pais e até mesmo óbito paterno e/ou materno devido a AIDS, assim como o fato das crianças infectadas exigirem muitos cuidados quanto à administração de medicações, suporte nutricional e emocional. No que se refere aos antecedentes mórbidos familiares, sabe-se que as doenças oportunistas infecciosas são mais freqüentes em famílias com pessoas imunodeficientes do que na população geral (LEPAGE, *et al*, 1998). No presente estudo, as doenças prevalentes dentre os familiares tanto das crianças do grupo HIV-positivo quanto HIV-negativo, foram

infecções como a tuberculose, sífilis e toxoplasmose, seguido de alterações neuropsiquiátricas como a demência. Talvez por isto, 30.7% das crianças HIV-positivas vivem em duas instituições de Curitiba especializadas em AIDS, e 27.2% das crianças foram adotadas por familiares ou pessoas não aparentadas. A grande maioria destas crianças adotadas ou institucionalizadas é composta por órfãos devido ao óbito materno e/ou paterno em consequência da AIDS. Diversos estudos referem o alto índice de órfãos da AIDS, com um total de 13.2 milhões de crianças <15 anos órfãs no mundo até final de 1999, sendo aproximadamente 10 milhões destes órfãos no continente africano, onde a AIDS é epidêmica, devido principalmente à falta de recursos e investimentos na terapêutica e prevenção da transmissão vertical (CRAMPIM *et al.*, 2003; FOLAYAN *et al.*, 2001; MASSLAND & NORDLAND, 2000; SALOOJEE & VIOLARI, 2001).

No presente estudo houve um resultado de mais de 50% das crianças do grupo 1 (HIV pos) vivendo em famílias ou instituições com renda superior a 5 salários mínimos. Este fato pode ser explicado pelo número maior de crianças institucionalizadas e com famílias adotivas neste grupo em relação ao grupo 2. Cabe salientar que as instituições de amparo às crianças com AIDS têm boa infraestrutura e oferecem os cuidados higiênico-dietéticos adequados aos seus pacientes. Além disto, este fato reflete o melhor padrão de renda de um grande número das crianças neste grupo, que vivem em famílias adotivas (27.2%). Os dados relacionados ao padrão sócio-econômico-cultural das famílias estudadas, isto é, dados como a renda familiar, profissões materna e paterna, instrução materna e paterna, tiveram como objetivo principal definir se os eventuais resultados negativos obtidos nos testes de neurodesenvolvimento são consequências da doença ou do meio sócio-cultural em que estas crianças estão inseridas. CHANG *et al.*, (1998) alega que o neurodesenvolvimento das crianças menores de 3 anos sem outras patologias independe da exposição ao HIV materno pois nesta faixa etária os fatores extrínsecos como condições sócio-econômica e instrução dos pais ou cuidadores não interferem na aquisição das aptidões neurológicas. Em contraste a isto, as crianças maiores de três anos podem apresentar alterações no desenvolvimento neuropsicomotor de acordo com estas mesmas influências extrínsecas.

A título de comentário, observa-se que na população pesquisada onde um ou vários membros da família tem o diagnóstico de infecção pelo HIV, as características gerais foram semelhantes, independente das crianças estudadas serem HIV positivas ou negativas. Em geral, a idade média materna foi de 25 anos e a idade paterna em torno de 30 anos. O número de filhos foi variável (de 1 a 10 filhos), mas a média encontrada foi de três a quatro filhos em ambos os grupos. Das crianças não institucionalizadas ou adotadas, houve um predomínio da renda familiar ser entre um e cinco salários mínimos, escolaridade dos pais de 1o grau incompleto, profissão materna “do lar” e paterna de profissões técnicas do tipo pedreiro, eletricista, pintor, carpinteiro, etc. Portanto, este seria o “retrato da família com AIDS” acompanhada no serviço de infectologia pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR.

#### **5.4 DADOS CLÍNICOS E IMUNOLÓGICOS**

Nas crianças infectadas pelo HIV, o baixo crescimento pândero-estatural tem sido considerado um marcador precoce da infecção e progressão da doença (CDC 1994). NEWELL et al. (2003), em seu estudo europeu multicêntrico cujo objetivo foi descrever o padrão de crescimento (peso e estatura) de crianças expostas ao HIV materno (infectadas ou não), avaliaram 1.403 soro-revertores e 184 crianças infectadas pelo HIV. A distribuição foi semelhante entre os sexos, com aferições de peso e estatura ao nascimento, com três e seis semanas de vida, a cada três meses até os 18 meses e, após, a cada seis meses até os 10 anos de idade. Os autores verificaram que não houve diferença significativa entre o peso e a estatura ao nascimento, mas diferenças entre os infectados e não infectados apareceram progressivamente com o passar dos anos. As crianças HIV-negativas (soro-revertores) apresentaram uma curva de crescimento normal nas diferentes idades, independente do uso da profilaxia anti-retroviral com AZT. As crianças infectadas apresentaram estatura menor a partir dos dois anos de idade e peso menor a partir dos quatro anos de idade, quando comparadas com o grupo de crianças não infectadas. Estas diferenças foram menores quando as crianças infectadas eram assintomáticas, e maiores quanto mais grave a manifestação clínica.

No presente estudo, 69% das crianças do grupo 2 (HIV neg) tinham peso e estatura **acima** do 25º percentil. Já no grupo 1 (HIV pos), 65% das crianças apresentavam peso e estatura **abaixo** do 25º percentil (metade destas abaixo do 5º percentil). As diferenças encontradas entre os dois grupos estão em concordância com os dados encontrados por SAAVEDRA *et al.* (1995) e NEWELL *et al.* (2003), pois o peso e a estatura dos pacientes do grupo 1 se referem à época do diagnóstico da infecção pelo HIV, em média aos 2 anos de idade, antes de se iniciar a terapia anti-retroviral nestas crianças. Aliás, este último autor refere que há dificuldades para comprovar a influência direta do tratamento anti-retroviral no desenvolvimento pômbero-estatural, exceto pela evidente recuperação do peso e estatura após a instituição da terapia combinada potente (HAART) nas crianças severamente acometidas (classe “C” segundo a classificação do CDC-1994). No presente trabalho, a melhora pômbero-estatural dos pacientes mais comprometidos do grupo 1 (HIV pos) foi evidenciada pela diminuição significativa do número de crianças com peso abaixo do 5o percentil após instituição do tratamento. O número de crianças com peso abaixo do 5o percentil diminuiu de 27 (31%) na primeira consulta para 11 (12%) na última consulta antes do término da coleta de dados. Destas 11 crianças, sete já estavam desde o início neste patamar e quatro tinham peso inicial entre o 5o e 10o percentil. Isto significa que 20 crianças (74%) recuperaram sua curva ponderal, no decorrer do tratamento da AIDS.

Quanto ao quadro clínico inicial das 88 crianças com AIDS do grupo 1, 19 (21.5%) eram assintomáticas por ocasião do diagnóstico da infecção (classificação “N” conforme CDC 1994), principalmente nos casos em que a investigação da criança foi feita em decorrência do diagnóstico de AIDS em outros familiares (pais ou irmãos), o que inclui também quatro crianças assintomáticas expostas ao HIV materno acompanhadas inicialmente na infectopuericultura do HC-UFPR. Sinais e sintomas clínicos considerados leves, mas relacionados à AIDS (classificação “A” conforme CDC 1994) foram diagnosticados na 1ª consulta de 17% das crianças, sinais e sintomas moderados (classificação “B” conforme CDC 1994) em 38,6% e sintomas graves ou doenças oportunistas em 22,7% (classificação “C” conforme CDC 1994). Estes dados evidenciam um número bem menor de crianças com sintomas graves ou doenças oportunistas (classificação “C”) no presente estudo

(22,7%) quando comparado com os 68.5% encontrados em um estudo haitiano publicado em 1997, mas um número discretamente superior aos 18% de pacientes inicialmente diagnosticados na categoria “C” no estudo africano de HUSSEY *et al.* publicado em 1998 (TABELA 28).

**TABELA 28 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA NA 1ª CONSULTA DE CRIANÇAS COM AIDS EM DIFERENTES ESTUDOS**

ESTUDOS	IDADE DIAGN. e Nº DE CASOS	CLASSIF. “N”	CLASSIF. “A”	CLASSIF. “B”	CLASSIF. “C”
TAHAN <i>et al</i> Brasil 2003	24 meses n = 88	19 (21.6%)	15 (17%)	34 (38.6%)	20 (22.8%)
JEAN <i>et al.</i> Haiti 1997	26 meses n = 51	2 (4%)	5 (10%)	9 (17.5%)	35 (68.5%)
HUSSEY <i>et al</i> África do Sul, 1998	5 meses n = 193	0	47 (24%)	111 (58%)	35 (18%)

## 5.5 TERAPÊUTICA E EVOLUÇÃO DA DOENÇA

Até o presente, os esquemas terapêuticos potentes não resultaram na erradicação da infecção pelo HIV, mas permitem preservar ou restaurar a integridade imunológica por meio do controle da replicação viral, impedindo, diminuindo ou postergando assim as conseqüências da infecção, proporcionando maior sobrevida com qualidade. Os estudos de tratamento precoce em crianças de baixa idade são escassos e tem a desvantagem potencial de efeitos adversos dos medicamentos, dificuldades na adesão e emergência de resistência e a redução de opções de medicamentos para tratamentos subseqüentes (MS 2001). Das 88 crianças com AIDS acompanhadas no presente estudo, quase a totalidade (98%) foi submetida ou faz uso de terapêutica anti-retroviral. Os pacientes mais antigos (antes de 1997) acompanharam todos os esquemas terapêuticos preconizados pelas progressivas descobertas científicas, iniciando com terapia simples (AZT no

início da década de 90), posteriormente esquemas duplos, e na seqüência triplos sem ou com inibidores da protease (HAART ou “coquetel terapêutico”). Atualmente, a terapia tripla inicial é a opção terapêutica preconizada, contudo nos pacientes em terapia dupla que estão estáveis clínico-imunologicamente, o mesmo esquema deve ser mantido. No presente estudo, 16 pacientes fazem uso do esquema duplo, e 61 recebem três ou mais medicamentos anti-retrovirais. Esta abordagem condiz com as sugestões preconizadas pelo Comitê Assessor do Ministério da Saúde, pois atualmente prefere-se tratar agressivamente quando necessário e evitar a introdução muito precoce da medicação em pacientes com indicação terapêutica relativa.

A evolução da AIDS em crianças difere da doença em adultos por progredir mais rapidamente, apresentar cargas virais mais elevadas, infecções bacterianas invasivas mais freqüentes devido à imunodeficiência humoral e primo-infecções oportunistas como toxoplasmose e citomegalovirose mais agressivas. Sabe-se, pela história natural da AIDS pediátrica, que a evolução varia desde crianças rapidamente progressoras (10-15% nos primeiros dois anos de vida) até progressoras lentas (10-15% sem manifestações da doença até os 8 anos de idade), e a maioria de crianças (50-70%) apresentam um padrão de progressão intermediária da doença, em que predominam sinais e sintomas leves nos primeiros 5 anos de vida. Múltiplos são os fatores que contribuem para os diferentes padrões de progressão da doença em crianças, incluindo a época da infecção, genótipo e fenótipo viral, carga viral, resposta imune e constituição genética individual (MS 2001; SALOOJEE & VIOLARI 2001).

A evolução na classificação clínico-imunológica das 88 crianças com AIDS, do presente estudo, evidenciou o caráter progressivo da doença, isto é, houve um aumento do número de pacientes na categoria “C” de 22.7% para 34.2%, apesar da conduta profilática, terapêutica e o acompanhamento clínico-laboratorial periódico em ambulatórios especializados (TABELA 29).

**TABELA 28 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA EVOLUTIVA DE CRIANÇAS COM AIDS EM DIFERENTES ESTUDOS**

ESTUDOS	Nº DE CASOS e TEMPO DE ACOMPANHAMENTO	CLASSIF. "N"	CLASSIF. "A"	CLASSIF. "B"	CLASSIF. "C"
TAHAN <i>et al</i> Brasil 2003	n = 88 1 a 10 anos	12 (13.6%)	12 (13.6%)	34 (38.6%)	30 (34.2%)
THORNE <i>et al.</i> Inglaterra 2002	n = 33 > 8 anos	3 (9%)	6 (18%)	17 (52%)	7 (21%)

Quanto às categorias imunológicas, cabe ressaltar que, de modo semelhante à classificação clínica, uma criança não pode ser re-classificada em uma categoria menos severa, mesmo que apresente uma melhora clínica e/ou imunológica (CDC, 1994). Levando-se isto em conta, das 88 crianças HIV positivas acompanhadas no presente estudo, 38 crianças (43%) apresentavam imunossupressão grave (< 15% ou classe "3" conforme CDC 1994) por ocasião da 1ª contagem de linfócitos T CD4. No final do estudo, isto é, na última consulta antes do término da coleta de dados em julho de 2002, 55 crianças (63%) apresentavam imunossupressão grave, ou seja, houve um acréscimo de 20% nesta categoria, indicando o caráter evolutivo da doença, com destruição progressiva da imunidade celular.

Paralelamente aos dados clínico-imunológicos descritos, o comprometimento sistêmico da AIDS pediátrica evidenciou-se no presente estudo também pela variabilidade de alterações clínicas encontradas (mais de 20 manifestações clínicas diferentes na 1ª consulta), assim como na diversidade quanto à gravidade e ao número de internamentos (variabilidade de 0 a 21 internamentos, com mediana de 2), sendo a principal causa a Pneumonia bacteriana.

No que se refere à mortalidade das crianças com AIDS, no presente estudo duas crianças do grupo 1 (HIV pos) foram à óbito, uma por caquexia e a outra devido a pneumopatia superposta a uma cardiopatia congênita (estenose aórtica). Este índice de 2.2% foi muito inferior aos relatados por CRAMPIM *et al.*



(2003) na África, visto que as condições do manejo à AIDS são precárias no país estudado. A baixa taxa de mortalidade encontrada neste estudo pode refletir as melhores condições do manejo da criança com AIDS no Brasil, com acompanhamento clínico, laboratorial e terapêutico gratuito a todos os pacientes notificados (MS, 2001). Ainda em relação ao mesmo estudo realizado no Malawi, país africano onde 10% das gestantes são HIV-positivas, aproximadamente 18% das crianças abaixo de cinco anos vão a óbito devido à infecção pelo HIV. Ao comparar 197 crianças de mães HIV-positivas e 396 crianças de mães HIV-negativas, foi verificado que 27% das crianças do grupo positivo foram a óbito no período neonatal e 46% até cinco anos de idade, em contraste com o grupo negativo que apresentou 11% e 16% respectivamente. Este estudo concluiu ainda que ocorre um aumento da mortalidade dos recém-nascidos de mães HIV-positivas que foram à óbito quando comparado com os recém-nascidos de mães HIV-negativas que foram à óbito, isto é, a orfandade foi mais um fator de piora da evolução das crianças com AIDS naquele país (CRAMPIM *et al.* 2003).

## **5.6 NEURODESENVOLVIMENTO**

O presente estudo caracteriza-se por um acompanhamento neurológico longitudinal com cortes transversais em crianças expostas ao HIV. Contudo, como relatado anteriormente, a idade média de diagnóstico e início do acompanhamento das crianças do grupo 1 (HIV pos) foi por volta dos 2 anos de idade (inclusive muitos acima dos 6 anos). Este fato limitou a análise longitudinal comparativa, pois o número de crianças HIV-positivas com avaliações neurológicas seqüenciais desde o primeiro ano de vida não foi suficiente para ser comparado com os dados obtidos das crianças do grupo 2 (HIV neg).

### 5.6.1 Testes de triagem

Com relação aos testes de neurodesenvolvimento para triagem de alterações neurológicas em pacientes expostos ao HIV, muitos artigos referem a aplicação do teste de Bayley, devido à sua praticidade e possibilidade de ser realizado por psicólogos (BUTLER *et al.*, 1991; AYLWARD *et al.*, 1992; BELMAN *et al.*, 1996; CHASE *et al.*, 2000). Houve equivalência na comparação do uso dos testes de Bayley e CAT/CLAMS nas crianças expostas ao HIV nos trabalhos de WACHTEL *et al.* (1994), enquanto MACIAS *et al.* (1998) referem uma maior sensibilidade pelo Teste de Bayley na triagem de alterações de neurodesenvolvimento, porém o teste CAT/CLAMS mostrou-se mais específico no que se refere às alterações encontradas nas crianças de alto risco para comprometimento neurológico (inclusive infectados pelo HIV). CHASE *et al.* (2000) compararam longitudinalmente 114 crianças infectadas pelo HIV com 481 não-infectadas, sendo as diferenças de desempenho neuropsicomotor aparentes desde os quatro meses de idade. Estudos recentes como o de PITTOCK *et al.* (2002) concluíram que o teste CAT/CLAMS é uma excelente escolha para a análise do neurodesenvolvimento em crianças abaixo de três anos, devido à facilidade, praticidade e boa quantidade de aptidões a serem avaliadas.

No presente estudo, as avaliações neurológicas foram realizadas a partir de 1995 pelo Serviço de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da UFPR. Optou-se pelo teste CAT/CLAMS por ser uma maneira fidedigna de triagem de alterações do neurodesenvolvimento (DNPM) de crianças de risco, inclusive as expostas ao HIV. O início da realização deste teste de triagem em crianças HIV-positivas precedeu as publicações acima citadas e que hoje confirmam a validade da aplicação do teste CAT/CLAMS escolhido.

Quanto ao teste de Denver I ou DDST, sua efetividade para crianças vulneráveis a déficits do neurodesenvolvimento como recém-nascidos de baixo peso foi estudada por SCIARILLO *et al.* (1986). Este estudo constatou que o teste pode ser utilizado como triagem para alterações qualitativas de neurodesenvolvimento em crianças de risco, tendo a vantagem de poder ser

aplicado por pediatras gerais (FRANKENBURG & DOODS, 1967). Visando corrigir a baixa sensibilidade do teste de Denver I na área de linguagem, FRANKENBURG *et al.* (1991) desenvolveram o teste mais completo chamado então de Denver II. A acurácia do teste Denver II foi testada por GLASCOE *et al.* (1992). Estes autores constataram que o teste de Denver II realmente melhora significativamente (>85%) a sensibilidade para detecção de atrasos de desenvolvimento na área da linguagem. Portanto, neste estudo foram utilizados os testes de Denver I e II para triagem das crianças expostas ao HIV consideradas de risco para atrasos de DNPM. A aplicação do Teste Denver I foi iniciada em 1995 e, a partir de 1999, incluiu-se o teste Denver II na triagem das crianças avaliadas.

A distribuição das avaliações neurológicas de acordo com os grupos e as faixas etárias totalizou 141 avaliações no grupo 1 (HIV pos) e 228 avaliações no grupo 2 (HIV neg). No grupo 1 (HIV pos) o caráter das avaliações neurológicas foi de maior concentração nas crianças de faixas etárias maiores de 2 anos, o que pode ser explicado porque estas crianças iniciavam o acompanhamento no ambulatório de infectopediatria em torno desta idade. Contudo, houve 16 crianças do grupo 1 (HIV pos) que foram avaliadas na faixa etária de 1 a 12 meses de idade, 8 das quais nasceram no Hospital de Clínicas e tiveram o diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV no acompanhamento do ambulatório de infectopuericultura. Já no grupo 2 (HIV neg), houve um maior número de avaliações totais (228) inclusive na faixa etária de 1 a 12 meses, devido o fato destas crianças terem nascido no Hospital de Clínicas e iniciado o acompanhamento de infectopuericultura no primeiro mês de vida. Portanto todas as crianças deste grupo 2 tiveram avaliação na primeira faixa etária (1 a 12 meses) e o número de avaliações foi decrescendo de acordo com o aumento da faixa etária em decorrência de perda do seguimento do paciente (faltas, abandonos do acompanhamento ambulatorial, etc). As faltas e as perdas do seguimento se justificam principalmente por problemas sociais, embora muitas vezes o Serviço Social do ambulatório procurava resgatar os pacientes para as re-consultas neurológicas.

### 5.6.2 Neurodesenvolvimento em crianças expostas ao HIV

AYLWARD *et al.* (1992) aplicaram a escala Bayley em 96 crianças entre 5,5 e 24 meses de idade e obtiveram escores de desenvolvimento psicomotor significativamente menores no grupo HIV-positivo quando comparados com crianças HIV-negativas expostas ou não ao vírus. Os menores escores nas duas categorias do teste Bayley (mental e performance) ocorreram em crianças HIV-positivas sintomáticas, quando comparadas a grupos de pacientes soro-revertores e HIV-positivos assintomáticos (NOZYCE *et al.* 1994; BLANCHETTE *et al.* 2001; DROTAR *et al.* 1999).

Ao contrário do que ocorreu no estudo de WACHTEL *et al.* (1994), que acompanhou longitudinalmente o mesmo grupo de crianças (todas com o mesmo número de avaliações), a maioria das crianças do grupo 1 (HIV pos) do presente estudo teve apenas 1 avaliação neurológica, geralmente após os 24 meses de idade, sendo que 18 crianças deste grupo somente realizaram o exame neurológico após os 6 anos de idade. Já no grupo 2 (HIV neg), todos os 84 pacientes tiveram sua 1ª avaliação na faixa etária de 1 a 12 meses e houve uma maior homogeneidade do número total de avaliações neurológicas (2 a 4 avaliações em diferentes faixas etárias). Na análise comparativa dos grupos 1 e 2 quanto à média do escore de CAT/CLAMS, observa-se que há diferença significativa com um pior desempenho tanto no CAT, CLAMS e CAT/CLAMS nas três diferentes faixas etárias no grupo 1 (HIV pos). O quociente médio de CAT/CLAMS neste grupo foi de 70-85 (desempenho limítrofe) nas três faixas etárias. Importante ressaltar que os escores médios do CAT/CLAMS do grupo HIV-positivo publicados no trabalho de WACHTEL *et al.* (1994) também foram limítrofes aos 12 meses de idade, contudo as médias obtidas aos 6 e 18 meses foram significativamente maiores (92-98) do que na população do presente estudo. Isto poderia ser explicado pelo melhor padrão sócio-econômico e disponibilidade de melhores cuidados gerais (suporte nutricional, medicamentos, entre outros) e estímulos para o neurodesenvolvimento nos pacientes americanos estudados.

O escore do CAT/CLAMS menor que 70 foi encontrado em 31% dos pacientes HIV positivos no primeiro ano de vida, mas em apenas 1% dos pacientes do grupo 2 (HIV). Estes dados estatisticamente significativos comprovam a validade dos testes de triagem do neurodesenvolvimento para detecção precoce de alterações em pacientes infectados. No segundo ano de vida esta diferença ainda foi mais evidente, com escores inferiores a 70 em 52% dos pacientes do grupo 1 (HIV pos) *versus* 6% dos pacientes do grupo 2 (HIV neg). A porcentagem de crianças HIV-positivas com escore inferior a 70 (considerado déficit mental) do presente trabalho variou de 31 a 52% nos primeiros três anos de idade, sendo significativamente maior do que os índices encontrados por WACHTEL na população americana estudada (6.2 a 23.5%). Porém, um estudo feito por CHANG *et al.* (1998) para validação do teste CAT/CLAMS na população normal chinesa, demonstrou que o nível sócio-econômico e a estrutura familiar não influenciam no neurodesenvolvimento precoce (antes dos 3 anos de idade). Este autor sugere que o atraso neuropsicomotor está associado à própria infecção pelo HIV.

Quanto à comparação da média de CAT/CLAMS entre crianças institucionalizadas e não institucionalizadas do grupo 1 (HIV pos), pôde-se observar que os escores do CAT/CLAMS nas três faixas etárias foram mais baixas nos institucionalizados, mas significância estatística ( $p < 0.05$ ) somente ocorreu na faixa etária de 24,1-36 meses. Houve, portanto, um melhor desempenho dos pacientes não institucionalizados, ou seja, aquelas crianças que mantêm um convívio familiar.

COSCIA *et al.* (1997) procuraram evidenciar outros fatores que poderiam influenciar no atraso neurológico da criança infectada pelo HIV. Para tanto correlacionaram o encontro de atrasos com a contagem e porcentagem de linfócitos CD4 em duas faixas etária: dos 2 - 29 meses de idade ( $n=46$ ) e dos 30 - 101 meses de idade ( $n=36$ ). Verificaram uma correlação não significativa no grupo acima dos 30 meses e uma correlação moderada do encontro de atrasos do DNPM e imunossupressão nas crianças abaixo de 30 meses. Ao contrário, houve uma correlação importante de atrasos neurológicos e más-condições familiares no grupo de idade maior, enquanto que no grupo de menor idade não houve correlação. Tanto

no presente estudo quanto no trabalho publicado por RIGORDETTO *et al.* (1999), não houve correlação entre as contagens de linfócitos CD4 e CD8 e o desempenho neuropsicomotor nas faixas etárias avaliadas. Quanto à correlação do uso do AZT e o DPM, apesar dos receios de usar as medicações anti-retrovirais em recém-nascidos, o AZT não evidenciou piora do resultado no teste CAT/CLAMS no grupo 2 (HIV neg). Surpreendentemente, o resultado encontrado no presente estudo evidenciou que as crianças que usaram AZT tiveram escores superiores aos demais em todas as faixas etárias, contudo estes dados não foram encontrados na literatura pesquisada.

Dentre a literatura pesquisada, somente em estudo publicado pelos mesmos autores do presente trabalho foram aplicados os testes de Denver I e II em crianças HIV-positivas, bem como averiguada sua correlação com o CAT/CLAMS (BRUCK *et al.*, 2001). Os dados encontrados revelam um índice de reprovações do Denver I maior do que 40% nos pacientes do grupo 1 (HIV pos) e menor do que 30% nos pacientes do grupo 2 (HIV neg), e a maior parte destas crianças também apresentaram baixos escores no CAT/CLAMS. Contudo, também muitos dos pacientes aprovados no teste de Denver I apresentavam escores baixos no teste de CAT/CLAMS, indicando que a aprovação no teste de Denver I não indica que a criança terá um bom desempenho no CAT/CLAMS, provavelmente pela baixa sensibilidade do teste de Denver I principalmente no que se refere à área da linguagem (expressão e compreensão).

Já o teste de Denver II, aplicado desde 1999 nas crianças de zero a seis anos de idade acompanhadas pelo Serviço de Neuropediatria do HC-UFPR, mostrou correlação significativa quando comparado com o teste de WIPPSI-R, um teste de QI validado para os seis anos de idade. Esta correlação indica a boa sensibilidade e especificidade do teste de Denver II nesta faixa etária (BRUCK *et al.*, submetido à publicação).

## 5.7 EXAME NEUROLÓGICO

BOSSI *et al* (1995) avaliaram neurologicamente 50 crianças HIV-positivas com idade de seis meses a 8,5 anos num período de 10 anos. Estes autores encontraram alterações neurológicas em 17 pacientes (34%), sendo um caso de neurotoxoplasmose. No presente trabalho foram detectadas alterações do exame neurológico em 50 a 60% dos pacientes HIV-positivos estudados, não havendo casos de infecções oportunistas no SNC. O índice de alterações neurológicas nas crianças do grupo 1 (HIV pos) foi estatisticamente significativo quando comparado com o grupo 2 (HIV neg) nas faixas etárias de 12,1-24 meses e 36,1-72 meses.

BELMAN *et al* (1996), comparando crianças soro-revertoras e crianças não expostas ao HIV com grupos de crianças HIV-positivas, verificou similaridade nas funções neurológicas e perímetro cefálico em todos os grupos, contudo, houve significativamente mais achados de alterações neurológicas no grupo HIV-positivo, no qual a média do perímetro cefálico foi normal mas mais próxima do percentil 10. Também evidenciou que entre as crianças HIV-positivas com manifestações clínicas da AIDS há maior severidade de problemas neurológicos. Em sua análise, ANGELINI *et al.* (2000) encontraram uma incidência de 48% de encefalopatia dentre as 62 crianças infectadas por transmissão vertical avaliadas neurologicamente.

Quanto ao perímetro cefálico, detectou-se no presente estudo seis crianças com microcefalia (perímetro cefálico abaixo do 2º desvio padrão negativo), mas em somente 2 destas havia alterações em estudo tomográfico realizado após 72 meses de idade. Todas as crianças microcefálicas apresentaram baixo escore de CAT/CLAMS (menor que 70 nas três faixas etárias, indicando déficit mental).

## 5.8 TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO

Com relação aos achados tomográficos de crianças infectadas pelo HIV, muitas alterações são descritas. CARLI *et al.* (1993) analisaram 100 TAC de crânios consecutivas em crianças com AIDS sintomáticas e sem tratamento, e acharam alterações em 86% destas tomografias. Os achados mais freqüentes foram dilatações ventriculares, atrofia cortical, diminuição da substância branca e calcificações cerebrais. Esta última alteração ocorreu em 16 crianças com transmissão vertical, sugerindo transmissão do HIV no período intra-útero. A tomografia de crânio é exame de rotina na triagem neurológica das crianças HIV positivas acompanhadas no serviço de neuropediatria do HC-UFPR. A porcentagem de TAC alteradas foi de 18%, muito inferior aos achados de CARLI *et al.*, talvez pelo fato de estar incluídas todas as crianças HIV-positivas, mesmo sem manifestações clínicas da AIDS. O predomínio de calcificações dos gânglios da base foram também a alteração mais freqüente (5 das 10 tomografias alteradas). Oito crianças realizaram mais de um estudo tomográfico, e em uma destas crianças o achado de calcificação em gânglios da base na tomografia evolutiva foi coincidente com o início de sintomas neurológicos.

A correlação entre a presença de alterações na TAC de crânio e atrasos no neurodesenvolvimento foi descrita por BLANCHETTE *et al.* (2001); e PRICE *et al.* (1988). Estes últimos estudaram 23 pacientes pediátricos HIV-positivos e encontraram atrasos no neurodesenvolvimento em 95% das crianças. Seis crianças apresentavam TAC de crânio normais, 13 (57%) apresentavam aumento dos ventrículos cerebrais e achados menos freqüentes foram à calcificação de gânglios da base e substância branca. Houve um caso de linfoma e um caso de hemorragia cerebral naquele estudo. Esta mesma correlação foi verificada no presente trabalho, isto é, todas as nove crianças com alterações tomográficas apresentavam atraso do desenvolvimento neuropsicomotor conforme os testes de triagem aplicados. Todas estas nove crianças com alterações na TAC apresentaram escores de CAT/CLAMS abaixo de 70, definido como déficit mental. Após os 72 meses de idade estes pacientes



com alterações na TAC foram a óbito ou apresentaram atraso motor e/ou cognitivo muito importante. O achado de TAC normal pode ocorrer mesmo em crianças com sinais e sintomas neurológicos graves, visto que nem todas as alterações do neurodesenvolvimento tem substrato anátomo-patológico detectável por exames de neuroimagem. No presente estudo, mesmo entre as 46 crianças com TAC normal, existem muitas com baixos escores de CAT/CLAMS, visto que a média de CAT/CLAMS no grupo 1 (HIV pos) foi menor que 85 em todas as faixas etárias. PRICE *et al.* (1988) também encontraram TAC normal em 6 das 23 crianças com atraso de DPM. Este achado corrobora a hipótese de que nem todas as crianças com atraso de DPM apresentam TAC alterada.

Resumidamente, houve 72 crianças (82%) do grupo 1 (HIV pos, n=88) que apresentavam alterações neurológicas em pelo menos uma das variáveis (teste CAT/CLAMS e/ou nos testes Denver I e II e/ou no exame neurológico e/ou na TAC de crânio) nas diversas faixas etárias. Já no grupo 2 (HIV neg, n=84), um total de 30 crianças (36%) apresentou alterações em uma ou mais destas variáveis, provavelmente pela rigidez na aplicação e interpretação dos testes, assim como pelas co-morbidades encontradas nesta população estudada.

O índice significativamente maior de alterações neurológicas e/ou do neurodesenvolvimento encontrado nas crianças HIV-positivas estudadas apontam para a grande importância da triagem neurológica nestes pacientes, visando a detecção precoce do comprometimento neurológico e permitindo assim a instituição de medidas que possibilitariam maior sucesso na resposta terapêutica e qualidade de vida dos pacientes pediátricos.

## 6 CONCLUSÕES

O “**retrato da família com AIDS**” acompanhada no serviço de infectologia pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR nestes últimos 10 anos evidenciou:

- Uma média de 3 a 4 filhos .
- Idade materna de 25 anos e paterna em torno de 30 anos.
- Escolaridade dos pais de 1º grau incompleto.
- Profissão materna “do lar” e paterna de profissões técnicas.
- Renda familiar mensal de 1 a cinco salários mínimos.
- Grande taxa de crianças institucionalizadas (30%) ou adotadas (27%) no grupo HIV-positivo.

Em relação aos dados clínicos:

- 65% das crianças do grupo 1 (HIV pos) apresentavam peso e estatura **abaixo** do 25º percentil.
- 69% das crianças do grupo 2 (HIV neg) tinham peso e estatura **acima** do 25º percentil.
- Na 1ª consulta, 38.6% apresentavam sinais e sintomas moderados e 22.7% sintomas graves ou doenças oportunistas, e 43% apresentavam imunossupressão grave.
- O caráter progressivo da doença foi comprovado pelo fato de que , ao final do estudo, 72% e 62% das crianças foram classificadas nas categorias clínica e imunológica grave, respectivamente.

Quanto aos dados do neurodesenvolvimento:

- Foi significativa a diferença entre as crianças HIV-positivas e negativas.
- Houve pior desempenho nas crianças HIV-positivas: menores quocientes de CAT/CLAMS e maior número de reprovações no teste de Denver.
- Alterações foram diagnosticadas em 82% dos pacientes HIV-positivos e 30% das crianças HIV-negativas.
- Os resultados independem do uso de AZT, do estadió clínico-imunológico e do perfil sócio-econômico-cultural familiar.
- O escore do CAT/CLAMS menor que 70 foi encontrado em 31% dos pacientes HIV positivos no primeiro ano de vida, mas em apenas 1% dos pacientes do grupo 2 (HIV). Estes dados estatisticamente significativos comprovam a validade dos testes de triagem do neurodesenvolvimento para detecção precoce de alterações em pacientes infectados.

Quanto aos dados neurológicos encontrados:

- Houve associação significativa entre TAC de crânio alterada em crianças HIV-positivas, sendo o principal achado as calcificações de gânglios da base.
- A encefalopatia pelo HIV caracteriza-se por um caráter progressivo e lento, e as manifestações neurológicas foram mais evidentes nas crianças acima de dois anos de idade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K.; POBER, J.S. **Imunologia celular & molecular**. 3 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1999.

ALKHATIB, G. *et al.*, CC CKR5: a rantes, MIP-1  $\beta$ , MIP-1 $\alpha$  receptor as a fusion cofactor for M. *avium* macrophage-Tropic HIV-1. **Science**, Washington, DC., v.272, p.1955-1958, 1986

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY AIDS TASK FORCE. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV) infection. **Neurology**, v.41, p.778-785, 1991.

ANGELINI, L.; ZIBORDI, F.; TRIULZI, F.; CINQUE, P.; GIUDICI, B.; PINZANI, R.; PLEBANI, A. Age-dependent neurologic manifestations of HIV infection in childhood. **Neurolog. Sci.**, v.21, n.3, p.135-142, 2000.

ARAÚJO, A.; ARAÚJO, A.P.; NOVIS, S.A.P. Neuropathogenesis of HIV infection. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v.54, n.2, p.335-345, 1996.

ARAÚJO, A.P.Q.C.; NASCIMENTO, O.J.M.; GARCIA, O.S. Distal sensory polyneuropathy in a cohort of HIV-infected children over five years of age. **Pediatrics**, v.106, n.3, p.e35, 2000.

AYLWARD, E.H.; BUTZ, A.M.; HUTTON, N.; JOYNER, M.L.J.; VOGELHUT, J.W. Cognitive and motor development in infants at risk for human immunodeficiency virus. **AJCD**, v.146, p.218-222, 1992.

BARTHOLET, J. The plague years. **Newsweek**, v. 135, n.3, p.10-15, 2000.

BELMAN, A.L.; ULTMANN M. H.; HOUROPIAN, D. Neurological complications in infants and children with acquired immune deficiency. **Ann. Neurol.**, v.18, p.560-566, 1985.

BELMAN, A.L. Acquired immunodeficiency syndrome and the child's central nervous system. **Pediatr. Clin. North. Am.**, v.39, p.691-714, 1992.

BELMAN, A.L.; DIAMOND, G.; DICKSON, D.; HOUROPIAN, D.; LLENA, J.; LANTOS, G.; RUBINSTEIN, A. Pediatric acquired immunodeficiency syndrome: Neurologic Syndromes. **Am. J. Dis. Child.**, v.142, p.29-35, 1988.

BELMAN, A.L.; MUENZ, L.R.; MARCUS, J.C.; GOEDERT, J.J.; LANDESMAN, S.; RUBINSTEIN, A.; GOODWIN, S.; DURAKOT, S.; WILLOUGHBY, A. Neurologic status of human immunodeficiency virus 1-infected infants and their controls: A prospective study from birth to 2 years. Mothers and infants cohort study. **Pediatrics**, v. 98, p.1109-1118, 1996.

BLANCHETTE, N.; SMITH, M.L.; FERNANDES-PENNEY, A.; KING, S.; READ, S. Cognitive and motor development in children with vertically transmitted HIV infection. **Brain. Cogn.**, v.46, n.1-2, p.50-53, 2001.

BOSSI, G.; MACCABRUNI, A.; CASELLI, D.; ASTORI M.G.; PIAZZA, F. Neurological manifestation in HIV - infected child. **Minerva Pediatr.**, v. 47, n.7-8, p. 285-295, 1995.

BRUCK, I.; TAHAN, T.T.; CRUZ C.R.; MARTINS, L.T.F.; ANTONIUK, S.A.; RODRIGUES, M; SOUZA, S.M.; BRUYN, L.R. Developmental milestones of vertically HIV infected and seroreverters children - Follow up of 83 children. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v.59, n.3-B, p.691-695, 2001.

BROUWERS, P.; BELMAN, A.L.; EPSTEIN, L. Central nervous system involvement: manifestation, evaluation, and pathogenesis. In: PIZZO, P. A. & WILFERT, C. M. **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, p.433-456, 1994.

BUTLER, C.; HITTELMAN, J.; HAUGER, S.B. Approach to neurodevelopmental and neurologic complications in pediatric HIV infection. **J. Pediatr.**, v. 119, n.1, p.41-46, 1991.

CAMPOS, J.M.S.; OLIVEIRA, M.C.B.; PONE, M.V.S.; SIMONETTI, J.P. Tomografia computadorizada cerebral em crianças com AIDS. **J. Pediatr.**, v.69, p.371-374, 1993

CAPUTE, A.J.; SHAPIRO, B.K.; WACHTEL, R.C.; GUNTER, V.A.; PALMER, F.B. The Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CLAMS) Identification of cognitive defects in motor-delayed children. **AJCD**, v.140, p.694-698, 1986.

CAPUTE, A.J.; ACCARDO, P.J. The infant neurodevelopmental clinical interpretive manual for CAT-CLAMS in the first two years of life. Part 1. **Curr. Probl. Pediatr.**, v.26, p.238-256, 1996.

CARLI, C.; CIVITELLO, L.A.; BROUWERS, P; PIZZO, P.A. The prevalence of Computed Tomographic abnormalities of the cerebrum in 100 consecutive children symptomatic with the human immune deficiency virus. **Ann. Neurol.**, v. 34, p. 198-205, 1993.

CARR, A.; SÂMARAS, K.; THOIRISDOTTIR, A.; KAUFMANN, G.R.; CHISHOLM, D.J.; COOPER, D.A. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: A cohort study. **Lancet**, v.353, p.2093-2099, 1999.

CDC (Center for Disease Control and Prevention), 1994. Revised Classification system of human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. **MMWR**, v.43, n.RR12, p.1-10, 1994.

CHANG, Y.C.; HUANG, C.C.; HU, S.C. Establishing the norm of Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS) in Chinese infants. **Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi**, Set-Out, v.39, n. 5, p. 306-313, 1998

CHASE, C.; VIBBERT, M.; PELTON, S.I.; COULTER, D.L.; CABRAL, H. Early neurodevelopmental growth in children with vertically transmitted human immunodeficiency virus infection. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 149, p. 850-855, 1995.

CHASE, C.; WARE, J.; HITTRLMAN, J.; BLASINI, I.; SMITH, R.; LLORENTE, A.; ELIZABETH, A.; CLEMENTE, D.; FOWLER, M.G.; MOYE, J.; KALIGH, L.I.; WOMEN AND INFANTS TRANSMISSION STUDY GROUP. Early cognitive and motor development among infants born to women infected with human immunodeficiency virus. **Pediatrics**, v.106, n.2, p. e25, 2000.

CLAVEL, F. *et al.*, Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. **Science**, Washington, DC., v.233, p.343-346, 1998.

COTTON, M.F.; CASSELLA, C.; RAPAPORT, E.L.; TSENG, P.O.; MARSCHNER, S.; FINKEL, T.H. Apoptosis in HIV-1 infection. **Behring Inst. Mitt.**, v.97, p.220-231, 1996.

COSCIA, J.M.; CHRISTENSEN B.K.; HENRY, R.R. Risk and resilience in the cognitive functioning of children born to HIV-1-infected mothers: a preliminary report. **Pediatr. AIDS HIV Infect.**, v.8, n.2, p.108-113, 1997.

CRAMPIN, A.C.; FLOYD, S.; GLYNN, J.R.; MADISE, N.; NYONDO, A.; KHONDOWE, M.M.; NJOKA, C.L.; KANYONGOLOKA, H.; NGWIRA, B.; ZABA, B.; FINE, P.E. The long-term impact of HIV and orphanhood on the mortality and physical well-being of children in rural Malawi. **AIDS**, v. 17, n.3, p.389-397.

DENNY, T.N. & PALUMBO, P.E. Laboratory tools for diagnosis and monitoring HIV infected women and children. In: YOGEV, R. & CONNOR, E. **Management of HIV infection in infants and children.**, p.129-161, 1992.

DALAKAS, M.C. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. **J. Peripher. Nerv. Syst.** V. 6, n.1, p.14-20, 2001

DENG, H. *et al.*, Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. **Nature**, London, v.381, p.661-666, 1996.

DROTAR, D; OLNESS, K; WIZNITZER, M; SCHATSCHNEIDER, C.; MARUM, L; GUAY, L; FAGAN, J; HOM, D; SVILAR, G; NDUGWA, C; MAYENGO, R.K. Neurodevelopmental outcomes of Ugandan infants with HIV infection: an application of growth curve analysis. **Health Psychol.**, v.18, n.2, p.114-121, 1999.

DULIEGE, A.M.; AMOS, C.I.; FELTON, S.; BIGGAR, R.J.; GOEDERT, J.J. Birth order, delivery route, and concordance in the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to twins: International Registry of HIV-Exposed Twins. **J. Pediatr.**, v.126, p.625-632, 1995.

EPSTEIN, L.G.; SHARER, L.R.; JOSHI, V.V.; FOJAS, M.M.; KOENIGSBERG, M.R.; OLESKE, J.M. Progressive encephalopathy in children with acquired immune deficiency syndrome. **Ann. Neurol.**, v.17, p.488-496, 1985.

FARHAT, C.K. **Infectologia Pediátrica**, 2<sup>a</sup> edição. Atheneu: São Paulo, 1999.

FAUCI, A.S. Host factors and the pathogenesis of HIV- induced disease. **Nature**, London, v.384, p.529-534, 1996.

FENG, Y. *et al.*, HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven- transmembrane G protein-coupled receptor. **Science**, Washington, DC., v.272. p.872-876, 1996.

FOLAYAN, M.O.; FAKANDE, I.; OGUNBODEDE, E.O. Caring for the people living with HIV/AIDS and AIDS orphans in Osun State: a rapid survey report. **Niger J. Med.** V.10, n.4, p.177-181, 2001.

FRANKENBURG, W.K; DOODS, J.B. The Denver Developmental Screening Test. **Pediatrics**, v.71, p.181-191, 1967.

FRANKENBURG, W.K.; DODDS, J.; ARCHER, P.; SHAPIRO, H.; BRESNICK, B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. **Pediatrics**, v.90, n.3, p. 477-479, 1991.

FURTADO, M.R. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.340, n.2, p.1614, 1999.

GAYLE, H.; HILL, G.L. Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, DC., v.14, n.2, p.327-335, 2001

GRANATO, C. Diagnóstico laboratorial. In: LACAZ, C.S.; MARTINS, J.E.C.; MARTINS, E.L. **AIDS-SIDA**. São Paulo, Sarvier, p.234-239, 1990.

GLASCOE, F.P.; BYRNE, K.E.; ASHFORD, L.G.; JOHNSON, K.L.; CHANG, B.; STRICKLAND, B. Accuracy of the Denver-II in developmental screening. **Pediatrics**, v.89, n.6 Pt 2, p.1221-1225, 1992.

HAROUSE, J. M. *et al.*, Inhibition of entry of HIV-1 in neural cells lines by antibodies against galactosyl ceramide. **Science**, Washington, DC., v.253, p.320-323, 1991.

HUSSEY, G.D.; REIJNHART, R.M.; SEBENS, A.M.; BURGESS, J.; SCHAAF, S.; POTGIETER, S. Survival of children in Cape Town known to be vertically infected with HIV-1. **S. Afr. Med. J.**, v. 88, n.5, p.554-558, 1998.

JEAN, S.; REED, G.W.; VERDIER, R.I.; PAPE, J.W.; JOHNSON, W.D.; WRIGHT, P. F. Clinical manifestation of human immunodeficiency virus infection in Haitian children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.16, p.600-606, 1997.

KNIGHT, W.G.; MELLINS, C.A.; LEVENSON, R.L.; ARPADI, S.M.; KAIRAM, R. Brief report: effects of pediatric HIV infection on mental and psychomotor development. **J. Pediatr. Psychol.** v.2, n.8, p.583-587, 2000.

KOCH, T.K. Neurologic complications of pediatric HIV infections. In: BERG, B.O., ed. **Child Neurology: a clinical manual**. 2. ed. San Francisco, Lippincott, 1994.

KRONE, W. J.A.; SNINSKY, J.J.; GOUDSMIT, J. Detection and characterization of HIV 1 by polymerase chain reaction. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v.3, p.517-524, 1990

KUBE, D.A.; WILSON, W.M.; PETERSEN, M.C., PALMER, F.B. CAT / CLAMS: its use in detecting early childhood cognitive impairment. **Pediatr. Neurol.**, v.23, p.208-215, 2000.

LEPAGE, P.; SPIRA, R.; KALIBALA, S.; PILLAY, K.; GIAQUINTO, G.; CASTETBON, K.; OSBORNE, C.; COURPOTIN, C.; DABIS, F.; FOR THE INTERNATIONAL WORKING GROUP ON MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV. Care of human immunodeficiency virus-infected children in developing countries. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.17, n.7, p.581-586, 1998.

LEVY, J.A. *et al.*, Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. **Science.**, v.225, p.840-842, 1984.

LEVY, J.A. Infection by human immunodeficiency virus CD4 is not enough. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.335, n.20, p.1528, 1996.

MCCOIG, C; CASTREJON M.M.; CASTANO, E.; DE SUMAN, O.; BAEZ, C.; REDONDO, W.; MCCLERNON, D.; DANEHOWER, S.; LANIER, E.R.; RICHARDSON, C.; KELLER, A.; HETHERINGTON, S.; SAEZ-LLORENS, X.; RAMILO, O. Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. **J Pediatr.** v.141, n.1, p. 36-44, 2002.

MACIAS, M.M.; SAYLOR, C.F.; GREER M.K., CHARLES, J.M; BELL, N.; KATIKANENI, L.D. Infant screening: the usefulness of Bayley Infant neurodevelopmental Screener and the Clinical Adaptive Test/Clinical linguistic Auditory Milestone Scale. **J. Dev. Behav. Pediatr.**, v.19, n.3, p. 155-161, 1998.

MAGALHÃES, A.A.; CHIARADA, M.V. Recém-nascido de mãe HIV+. **Pediatria Moderna**, v.36, n.3, p.110-118, 2000.

MASLAND, T.; NORDLAN, R. 10 Million orphans. **Newsweek**, v. 135, n.3, p.16-19, 2000.

MELLINS, C.A.; SMITH, R.; O'DRISCOLL, P.; MAGDER, L.S.; BROUWERS, P.; CHASE, C.; BLASINI, I.; HITTLEMAN, J.; LLORENTE, A.; MATZEN, E.; NIH NIAID/NICHD/NIDA-SPONSORED WOMEN AND INFANT TRANSMISSION STUDY GROUP. High rates of behavioral problems in perinatally HIV-infected children are not linked to HIV disease. **Pediatrics**, v.111, n.2, p.384-393, 2003.

MS (Ministério da Saúde), **Divisão HIV/AIDS**, 2001.

MINTZ, M. Neurological and developmental problems in pediatric HIV infection. **J. Nutr.**, v.126, n.10(supl), p.2663S-2673S, 1996.

MITCHELL, W. Neurological and developmental effects of HIV and AIDS in children and adolescents. **Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.**, v.7,n.3, p.211-216, 2001.

MITCHELL, T.; PLATERO, B. HIV virus structure.gif. Disponível em [www.media.clarkson.edu/health\\_topics/aises12/page3.htm](http://www.media.clarkson.edu/health_topics/aises12/page3.htm)> Acesso em 09.abr.2002.

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. Secretaria de Políticas de Saúde **Divisão HIV/AIDS**, Brasília, 2001.



NCHS - **National Center of Health Statistics** - Percentiles standards for weight and height. NCHS Growth Curves for Children Birth - 18 Years.

NELLHAUS, G. Head circumference from birth to eighteen years. **Pediatrics**, v.41, p.106, 1968.

NEWELL, M.L.; BORJA, M.C.; PECKHAM, C.; THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. **Pediatrics**, v.111, n.1, p.e52-60, 2003.

NIELSEN, K. Pediatric HIV Infection. **Clin. Mgmt**, v. 12, pe 1-41, 1999.

NOZYCE, M.; HITTELMAN, J.; MUENZ, L.; DURAKO, S.J.; FISCHER, M.L.; WILLOUGHBY, A. Effect of perinatally acquired human immunodeficiency virus infection on neurodevelopment in children during the first two years of life. **Pediatrics**, v. 94, n.6, p.883-891.

OLESKE, J.; MINETOR, A.; COOPER, R. Immune deficiency syndrome in children. **JAMA**, v.249, p.2345-2349, 1983.

PACTG 076 - CDC (Center for Disease Control and Prevention): Recommendation of the U.S. Public Health Service Task Force on the use of Zidovudine to reduce perinatal transmission of Human immunodeficiency virus. **MMWR**, 43:1, 1994

PANTALEO, G.; GRAZIOSI, C.; FAUCI, S. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **N. Engl. J. Med.**, London, v.328, n.5, p.1-18,1993.

PETRU, A.; DUNPHY, M.G.; AZIMI, P.; JANNER, D.; GALLO, D.; HANSON, C.; SOHMER, P.; STANLEY, M. Reability of polymerase chain reaction in the detection of human immunodeficiency virus infection in children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.11, p.30-33, 1992.

PITTOCK, S.T., JUHN, Y.J., ADEGBENRO, A; VOIGT, R.G. Ease of administration of the cognitive adaptive test / clinical linguistic and auditory milestone scale (CAT/CLAMS) during pediatric well-child visits. **Clin. Pediatr (Phila)**, v.41, n. 6, p.397-403, 2002.

POLLACK, H.; KUCHUK, A.; COWAN, L.; HACIMAMUTOGLU, S.; GLASBERG, H.; DAVID, R.; KRASINSKI, K.; BORKOWSKY, W.; OBERFIELD, S. Neurodevelopment, growth, and viral load in HIV-infected infants. **Brain Behav. Immun.**, v.10, n.3, p.298-312, 1996.

PRICE, D.B.; INGLESE, C.M.; JACOBS, J.; HALLER, J.O.; KRAMER, J.; HOTSON, G.C.; LOH, J.P.; SCHLUSSELBERG, D.; MENEZ-BAUTISTA, R.; ROSE, A.L. **Pediatr. Radiol.**, v. 18, n.6, p.445-448, 1988.

PROGRAMA MÃE CURITIBANA. **Prefeitura De Curitiba**, 1999.

RASKINO, C.; PEARSON, D.A.; BAKER, C.J.; LIFSCHITZ, M.H.; O'DONNELL, K.; MINTZ, M.; NOZYCE, M.; BROUWERS, P.; MCKINNEY, R.E.; JIMENEZ, E.; ENGLUND, J.A.. Neurologic, neurocognitive, and brain growth outcomes in human immunodeficiency virus-infected children receiving different nucleoside antiretroviral regimens. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 152 Study Team. **Pediatrics**, v.104, n.3, p.e32, 1999.

RIGORDETTO, R.; VIGIANO, P.; BOFFI, P.; MAROTTA, C.; RAINO, E.; ARFELLI, P.; BONASSI, E.; GANDIONE, M.; VIGNA TAGLIANTI, M.; TOVO, P.A.; RUSSO, R. Evolution of HIV-1 encephalopathy in children. **Panminerva Med.**, v.41, n.3, p.221-226, 1999.

ROGERS, M.F.; SCHOCHETMAN, G.; HOFF, R. Advances in diagnosis of HIV infection in infants. In: PIZZO, P. A. & WILFERT, C. M. **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, p. 219-238, 1994.

ROSENFELDT, V.; VALERIUS, N.H.; PAERREGAARD, A. Regression of HIV-associated progressive encephalopathy of childhood during HAART. **Scand. J. Infect. Dis.** v. 32, n.5, p.571-574, 2000.

ROSSI, A.; ADES, A.E.; MAMMANO, F.; MISTRO, A.D.; AMADORI, A.; GIAQUINTO, C.; CHIECO-BIANCHI, L. Antigen detection, virus culture, polymerase chain reaction, and *in vitro* antibody production in the diagnosis of vertically transmitted HIV-1 infection. **AIDS**, V.5, P.15-20, 1991.

ROSSMAN, M.J.; HYMAN, S.L.; RORABAUGH, M.L.; BERLIN, L.E.; ALLEN, M.C.; MODLIN, J.F. The CAT / CLAMS assessment for early intervention services. **Clin. Pediatr.**, v.33, p.404-409, 1994.

RUBINSTEIN, A.; SICKLICK, M.; GUPTA, A. Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to prosmicuous and drug-addicted mothers. **JAMA**, v.249, p.2350-2356, 1983.

SAAVEDRA, J.M.; HENDERSON, R.A.; PERMAN, J.A.; HUTTON, N.; LIVINGSTON, R.A.; YOLKEN, R.H. Longitudinal assessment of growth in children born to mothers with immunodeficiency virus infection. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v.149, n.5, p. 497-502, 1995.

SALOOJEE, H & VIOLARI, A. HIV infection in children. **BMJ**, v.323, p.670-674, 2001.

SCIARILLO, W.G.; BROWN, M.M.; ROBINSON, N.M.; BENNET, F.C.; SELLS, C.J. Effectiveness of the Denver Developmental Screening Test with biologically vulnerable infants. **J. Dev. Behav. Pediatr.**, v. 7, n.2, p. 77-83, 1986

SCHÜPBACH, J.; GALLO, R. Human retroviruses. In: SPECTER, S.; HODINKA, R. L.; YOUNG, S.A. **Clinical virology manual.**, Washington DC. ASM, 2000. p.513-560.

SCHWARTZ, S. A.; NAIR, M.P.N. Current concepts in human immunodeficiency virus infection and AIDS. **Clin. Diagn. Lab. Immunol.**, Washington, DC., v.6. n. 3, p.295-305, 1999.

SILVA, C.L.O. & ROTTA, N.T. AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA E DO DESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS HIV POSITIVAS. **Dissertação de Mestrado** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Medicina - Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria, 1995.

SUCCI, R.C.M. Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS). Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria - **PRONAP**, n. 1, p.3-23, 1998/2000.

TARDIEU, M. HIV-1 and the developing central nervous system. **Dev. Med. Child. Neurol.**, v.40, p.843-846, 1998.

TARDIEU, M.; LE CHENADEC, J.; PERSOZ, A.; MEYER, L.; BLANCHE, S.; MAYAUX, M.J. Hiv-1-related encephalopathy in infants compared with children and adults. **Neurology**, v.54, p.1089-1095, 2000.

TELLECHEA, N.; SILVA, C.L.O.; COLVERO, M.; SCHIRMER, M; AFONSO-GALVÃO, N. Neurosida. **Rev. Neurol.**, v.24, cap.142, p.903-905, 1997.

THORNE, C.; NEWELL, M.L.; BOTET, F.A.; BOHLIN, A.B.; FERRAZIN; A.; GIAQUINTO, C.; Jose Gomez, I; MOK, J.K.; MUR, A.; PELTIER, A.; EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Older children and adolescents surviving with vertically acquired HIV infection. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v.29, n.1, p.396-401, 2002.

UNAIDS/WHO - JOIN UNITED NATIONS PROGRAM ON HIV/AIDS WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mother to Child Transmition: Report on the global HIV/AIDS Epidemic**. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Program on HIV/AIDS Worl Health Organization (UNAIDS/WHO), p.48-50, 1998.

VERGARA, T.R.C.; CARVALHO, J.F.; OLIVEIRA, C.A.B.; GONÇALVES, A.J.R. Neurologic manifestations in acquired immunodeficiency syndrome. **Arq. Bras. Med**, v.60, n.3, p.173-190, 1986.

WACHTEL, R.C.; SHAPIRO, B.K.; PALMER, B.F.; ALLEN, M.C.; CAPUTE, A.J. CAT/CLAMS: A TOOL FOR THE Pediatric evaluation of infants and youn children with developmental delay. **Clin. Pediatr.**, v.33, p.410-415, 1994a.

WACHTEL, R.C.; TEPPER, V.J.; HOUCK, D.; MCGRTH, C.J.; THOMPSON, C. Neurodevelopment in pediatric HIV infection: the use of CAT/CLAMS. **Clin. Pediatr.**, v.33, p.416-420, 1994b.

WEBER B.; BEHRENS N.; DOERR HW. Detection of human immunodeficiency virus type 1 and type 2 antibodies by a new automated microparticle immunoassay AxSYM HIV-1/HIV-2. **J. Virol. Methods**, v.63, n.1-2, p.137-43, 1997

WILFERT, C.; ARONSON, J.E.; BECK, D.T.; FLEISCHMAN, A.R.; KLINE, M.W.; MOFENSON, L.M.; SCOTT, G.B.; WARA, D.W.; WHITLEY-WILLIAMS, P.N. Planning for children whose parents are dying of HIV/AIDS. American Academy of Pediatrics. Committee on Pediatric AIDS, 1998-1999. **Pediatrics**, v.103, n.2, p.509-511, 1999.

WHO (World Health Organization), HIV/AIDS Section, AIDS epidemic update, December 2001.