



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV**

Mitsue Senra Aibe

**Rio de Janeiro
Agosto de 2014**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV**

Mitsue Senra Aibe

**Rio de Janeiro
Agosto de 2014**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV

Mitsue Senra Aibe

Dissertação apresentada à Pós-graduação em Pesquisa Clínica Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Marcus Tullius Teixeira da Silva
Coorientadora: Fernada Veiga de Góes

**Rio de Janeiro
Agosto de 2014**

A288a Aibe, Mitsue Senra.

Alterações neurocognitivas em crianças e adolescentes infectados
pelo

HIV. / Mitsue Senra Aibe. - Rio de Janeiro, 2014.

87f.: il.

Dissertação (Mestrado Pesquisa Clínica Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2014.

Orientador: Marcus Tullius Teixeira da Silva
Coorientadora: Fernanda Veiga de Góes

Bibliografia: f. 70-77

1. HIV. 2. Crianças. 3. Adolescentes. 4 Encefalopatia. 5. Complexo de demência da AIDS. 6. Alterações cognitivas. 7. Manifestações neurocomportamentais. I. Título.

CDD 22.ed. 616.9792

Dedicatória

Dedico este trabalho às crianças e aos adolescentes infectados pelo HIV que cruzaram meu caminho em sua luta diária contra o vírus, a negligência e o preconceito.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Marcus Tullius, por acreditar em mim e neste projeto desde o início.

À minha co-orientadora, Fernanda Góes, pelos ensinamentos sobre Neuropediatria e por me inspirar desde os tempos da residência.

À Ana Beatriz Reis, que conquistou as crianças, os adolescentes e eu com seu trabalho árduo, impecável e sereno na aplicação do WISC IV.

Aos professores da PASCAM, que me ajudaram a desenvolver esse projeto, em especial ao professor Saint Clair, cujo auxílio foi fundamental em várias fases do percurso.

À Rose, secretária da PASCAM, a quem tantas vezes precisei recorrer e que sempre me atendeu com um sorriso no rosto.

Aos colegas da pós-graduação, com quem dividi dúvidas e ansiedade e cujos trabalhos vi crescer junto com o meu.

Ao Marcos Pone, por ter me incentivado desde o início, por ter me apoiado até a conclusão deste projeto e por ter me guiado quando eu não conseguia ver uma saída.

À Sheila Pone, que, além de Infectologia, me ensinou a não perder a ternura, a esperança e o bom humor mesmo nos dias mais nublados.

À Ana Cláudia Mamede, que me disponibilizou o banco de dados e as salas do ambulatório, cujo carinho e dedicação com os pacientes da DIPE inspiraram a elaboração deste projeto.

Aos amigos que fiz nesses anos de convivência intensa no Instituto Fernandes Figueira, em especial aos Bonitos, pela motivação diária desde os primeiros esboços deste projeto.

A todos da equipe da DIPE, que cederam espaço e tempo (até a própria sala de reunião e atendimento) para que eu pudesse realizar a pesquisa e que festejaram comigo cada etapa concluída.

Ao Carlos e à Monique, sempre solícitos, sem os quais eu não teria conseguido resgatar volumes tão antigos de prontuários.

Aos pacientes da DIPE e seus familiares, que aceitaram prontamente participar das longas horas de avaliação.

Aos colegas de plantão, que se dispuseram a trocar de horário comigo nas inúmeras vezes em que precisei. Essa flexibilidade foi fundamental para que eu conseguisse assistir às aulas e realizar a coleta de dados.

Aos meus pais e à minha família, que sempre valorizaram a educação como investimento maior, que sempre torceram por mim e que entenderam minha ausência neste período.

Ao Fernando, eterno companheiro, que faz tudo valer a pena.

Resumo

O HIV pode causar alterações neurocognitivas nas crianças infectadas, variando de manifestações menores sem comprometimento funcional até quadros graves de encefalopatia com perda progressiva dos marcos do desenvolvimento. O presente estudo tem como objetivo descrever as alterações neurocognitivas encontradas em crianças escolares e adolescentes infectados verticalmente pelo HIV em acompanhamento em centro terciário do Rio de Janeiro. Foram avaliados 27 pacientes, com idade entre seis e 16 anos, por meio de exame neurológico completo, aplicação da EIDHIV e do WISC IV. Foi realizada revisão de prontuário e entrevista com os responsáveis para coleta de dados socioeconômicos, história clínica e exames prévios. No estudo, 25,9% dos pacientes apresentavam alterações ao exame físico neurológico, sendo a manifestação mais frequente a síndrome tetrapiramidal (18,5%). Os exames de neuroimagem apresentavam alterações em 23% dos pacientes, sendo as mais frequentes as calcificações em núcleos da base (19,2%) e a atrofia cortical (11,5%). Na avaliação cognitiva, 33,3% dos pacientes apresentavam resultado do QI total extremamente baixo e, por terem associação com alterações neurológicas ou de neuroimagem, tiveram o diagnóstico de encefalopatia pelo HIV. Os fatores relacionados a maior risco de encefalopatia pelo HIV foram: sinais ou sintomas de imunodepressão grave (categoria C), dois ou mais anos de atraso escolar, cuidador principal com menos de cinco anos de escolaridade e ter resultado alterado na EIDHIV. Neste estudo não foi encontrada correlação entre CD4 nadir e encefalopatia pelo HIV.

Palavras-chave: HIV, crianças, adolescentes, encefalopatia, complexo de demência da AIDS, alterações cognitivas, manifestações neurocomportamentais.

Abstract

HIV can cause neurocognitive disorders in infected children, ranging from minor manifestations without functional deficits to severe encephalopathy with progressive loss of previously acquired skills. The present study aims to describe neurocognitive abnormalities found in school-aged children and adolescents vertically infected by HIV, attending a tertiary hospital in Rio de Janeiro. We evaluated 27 patients aged six to 16 years, through neurological examination and by using the International HIV-Dementia Scale (IHDS) and the WISCIV. We also reviewed medical charts and interviewed the parents in order to collect socioeconomic data, medical history and previous exams. 25.9% of patients had abnormalities on neurological exam, the most frequent manifestation was tetra-pyramidal syndrome. Neuroimaging abnormalities were found in 23% of patients, the most frequent were basal ganglia calcifications (19.2%) and cortical atrophy (11.5%). Regarding the cognitive evaluation, 33.3% of patients had extremely low IQ, associated with neurological or neuroimaging abnormalities, and therefore were diagnosed with HIV-related encephalopathy. Factors associated with increased risk of HIV-related encephalopathy were signs or symptoms of severe immunosuppression (category C), two or more years of delay in school, primary caregiver under five years of schooling and low results in IHDS. There was no correlation between CD4 nadir and encephalopathy.

Key words: HIV, children, adolescents, encephalopathy, AIDS Dementia Complex, cognitive disorders, neurobehavioral manifestations.

Lista de siglas

AIDS – *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

ARV – Antirretroviral(is)

EIDHIV – Escala Internacional de Demência do HIV

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz

HAART – *Highly Active Antiretroviral Therapy* (terapia antirretroviral de alta eficácia)

HAND – *HIV-associated neurocognitive disorder* (distúrbio neurocognitivo associado ao HIV)

HIV – *Human immunodeficiency virus* (vírus da imunodeficiência humana)

IFF – Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

LCR – Líquido cefalorraquidiano

OMS – Organização Mundial da Saúde

SNC – Sistema nervoso central

TARV – Terapia antirretroviral

UNAIDS – *United Nations & AIDS* (Programa das Nações Unidas sobre HIV/AIDS)

WISC IV – *Wechsler Intelligence Scale for Children*, versão IV

Sumário

1. Introdução.....	10
2. Justificativa	13
3. Objetivo.....	16
3.1 Objetivo geral:.....	16
3.2 Objetivos específicos	16
4. Referencial teórico.....	17
4.1 HIV/AIDS na infância	17
4.2 Efeitos do HIV no SNC e manifestações clínicas.....	20
4.3 Efeitos da HAART no SNC	22
4.4 Avaliação neurocognitiva em crianças escolares e adolescentes.....	24
4.5 Classificação das alterações de SNC associadas ao HIV em crianças ..	26
4.6 Alterações neurocognitivas em crianças e adolescentes infectados pelo HIV	28
5. Materiais e Métodos.....	32
5.1 Tipo de pesquisa:.....	32
5.2 Amostra.....	32
5.3 Local de realização do estudo	33
5.4 Período de realização do estudo.....	33
5.5 Coleta de dados	33

5.6 Quadro das variáveis do estudo.....	34
5.7 Processamento e análise dos dados	39
5.8 Questões éticas:	39
6 Resultados.....	41
7. Discussão	53
8. Conclusão.....	65
9. Referências	67
10. Apêndices.....	75
a. Apêndice I: Ficha de coleta de dados.....	76
b. Apêndice II: Termo de consentimento para os responsáveis	80
c. Apêndice III: Termo de assentimento	83

1. Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) é mais conhecido por seus efeitos devastadores no sistema imunológico, que levam à síndrome da imunodeficiência adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*, AIDS). Entretanto, o HIV também invade o sistema nervoso central (SNC) e pode causar uma síndrome com distúrbios neurológicos, cognitivos e comportamentais graves, conhecida em adultos como distúrbio neurocognitivo associado ao HIV (*HIV-associated neurocognitive disorder*, HAND), e em crianças como encefalopatia relacionada ao HIV⁽¹⁾.

No início da epidemia, nos primeiros anos da década de 80, a encefalopatia progressiva pelo HIV, forma mais grave das alterações neurológicas em crianças, era uma das principais manifestações da AIDS, sendo por vezes a manifestação inicial da doença. Nos EUA em um período anterior à introdução dos antirretrovirais (ARV), a encefalopatia progressiva pelo HIV acometia de 12% a 35% das crianças infectadas. Após a introdução da terapia antirretroviral de alta eficácia (*Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART), esta prevalência caiu para menos de 2%⁽²⁾.

O surgimento da HAART teve um impacto profundo tanto na prevenção das infecções oportunistas, com aumento da sobrevivência dos indivíduos infectados, quanto nas alterações neurocognitivas. Uma revisão sistemática sobre o efeito da HAART na melhora da função cognitiva em adultos evidenciou que após seis meses de início de tratamento, os indivíduos

infectados pelo vírus apresentavam melhora importante do desempenho cognitivo, apesar de manterem algum grau de disfunção cognitiva⁽³⁾.

Medidas eficazes na prevenção da transmissão vertical do HIV e tratamento precoce da doença, encontrados em países desenvolvidos, nem sempre estão disponíveis em todos os países. Assim, a AIDS em crianças e adolescentes se tornou um problema de saúde pública especialmente em países da América Latina, África e Ásia. Atualmente, cerca de 90% dos casos de infecção pelo HIV em crianças até 13 anos de idade se concentram nos países em desenvolvimento⁽⁴⁾.

Apesar de existirem vários estudos sobre os efeitos da infecção pelo HIV no SNC em adultos e em crianças pré-escolares, pouco se sabe sobre as consequências no desenvolvimento neurocognitivo na população de crianças escolares e adolescentes. Em sua maioria, esses indivíduos adquiriram o HIV através de transmissão vertical e, portanto, apresentam muitos anos de exposição aos efeitos do vírus, assim como aos efeitos da terapia antirretroviral⁽⁵⁾.

O objetivo do presente estudo é analisar as consequências neurocognitivas em longo prazo da infecção pelo HIV na infância. Foram realizadas avaliações neurológicas e cognitivas em 27 indivíduos infectados verticalmente pelo HIV-1, com idade entre seis anos e 16 anos e 11 meses. Os dados socioeconômicos foram coletados durante a consulta médica de rotina. Os dados sobre estado imunológico atual e prévio, doenças oportunistas e doenças associadas foram coletados dos prontuários dos pacientes. Não há

relato de infecção pelo HIV-2 em crianças no Brasil, portanto, este estudo abordará apenas os efeitos da infecção pelo HIV-1⁽⁶⁾

2. Justificativa

Como infectologista pediátrica, acompanho diariamente crianças e adolescentes infectados pelo HIV nos atendimentos ambulatoriais e durante as internações hospitalares. É evidente que a sobrevida e o prognóstico desses pacientes melhoraram muito nas últimas décadas, principalmente após a introdução da HAART. As crianças são diagnosticadas em fases mais iniciais da infecção e as medicações ARV são prescritas mais precocemente, mantendo um melhor estado imunológico e evitando as infecções oportunistas que antes levavam ao óbito. Além disso, essas crianças e adolescentes recebem acompanhamento multidisciplinar, o que também melhora as condições nutricionais e familiares.

Apesar de haver muitos estudos sobre diferentes efeitos do HIV em adultos, pouco se sabe sobre crianças em idade escolar e adolescentes infectados verticalmente em nosso meio. É importante avaliar outros aspectos da infecção do HIV, não só aqueles associados à imunodeficiência, mas também aqueles que possam se relacionar com o desempenho escolar e profissional desses jovens no futuro.

As alterações neurocognitivas relacionadas ao HIV mais descritas na população pediátrica com infecção vertical são atraso cognitivo, motor e de linguagem. A prevalência relatada no mundo varia de 8% a mais de 60%, com valores maiores conforme a progressão da idade dos pacientes. Essa disparidade de prevalência se deve à grande variabilidade de metodologia entre os estudos, às diferenças entre as populações estudadas e à

heterogeneidade clínica do próprio acometimento neurocognitivo inerente à infecção pelo vírus⁽⁴⁾.

Uma revisão sistemática da literatura sobre desenvolvimento neurológico em crianças infectadas verticalmente pelo vírus encontrou uma maior prevalência de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças de lugares com poucos recursos em comparação com crianças em locais com mais recursos (na África, por exemplo, variava de 16% a 85%). O estudo das alterações neurocognitivas em adolescentes é dificultado pela grande mortalidade relacionada ao HIV nas coortes em lugares com menos recursos, onde as medicações ARV são muitas vezes introduzidas apenas em fases muito avançadas da doença⁽⁷⁾.

No Brasil, a epidemia de HIV tem características singulares. O Brasil não pode ser comparado aos países desenvolvidos, pois ainda apresenta uma alta taxa de transmissão vertical. Ao mesmo tempo, o Brasil não pode ser comparado à maioria dos países em desenvolvimento, pois o tratamento ARV é amplamente disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) há algumas décadas, o que raramente ocorre em países com menos recursos⁽⁸⁾. Segundo o Ministério da Saúde:

“O acesso universal ao tratamento e a estratégias de prevenção proporcionou às pessoas que vivem com HIV/AIDS uma melhor qualidade de vida, diminuição da morbimortalidade e da transmissão vertical, trazendo à epidemia a conotação de cronicidade e a perspectiva de um futuro em que se incluam projetos de vida.”⁽⁹⁾p.76

Nos serviços de Infectologia do Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, as crianças são acompanhadas desde o diagnóstico da infecção pelo vírus com consultas médicas e exames complementares regulares. Essa coorte, com perspectivas de seguimento até a idade adulta, possui características únicas como o longo tempo de acompanhamento e registro detalhado das informações clínicas. Com o acréscimo das avaliações neurológicas e cognitivas, podemos enriquecer o conhecimento sobre o prognóstico global e neurológico desses indivíduos infectados desde a primeira infância. Este estudo descritivo se insere na linha de pesquisa sobre cognição e HIV e é relevante na medida em que descreve uma população ainda pouco estudada no Brasil e serve de base para estudos futuros.

3. Objetivo

3.1 Objetivo geral: Descrever as alterações neurocognitivas nas crianças escolares e adolescentes infectados pelo HIV em atendimento em um centro terciário do Rio de Janeiro.

3.2 Objetivos específicos:

3.2.1 Relatar a prevalência de alterações neurocognitivas em crianças escolares e adolescentes infectados pelo HIV.

3.2.2 Descrever as manifestações do SNC apresentadas por esses indivíduos.

3.2.3 Relacionar de forma exploratória as alterações neurocognitivas com as manifestações do SNC descritas.

3.2.4 Relacionar de forma exploratória as alterações neurocognitivas com estado imunológico atual e prévio (CD4 nadir).

3.2.5 Correlacionar a Escala Internacional de Demência do HIV e a presença de alterações neurocognitivas encontradas na população estudada de crianças e adolescentes infectados pelo HIV.

4. Referencial teórico

4.1 HIV/AIDS na infância

O HIV é um vírus da família *Retroviridae* que invade prioritariamente linfócitos T-CD4, também conhecidos como células CD4. Os efeitos diretos da infecção e replicação viral e ativação do sistema imunológico na tentativa de controlar a infecção levam à destruição das células CD4. É a depleção lenta e progressiva dessas células que leva ao estado de imunodepressão grave chamado de AIDS, caracterizado por manifestações ameaçadoras da vida, incluindo infecções oportunistas e neoplasias⁽¹⁰⁾.

A história natural da infecção pelo HIV em crianças com transmissão vertical é diferente dos adultos. Logo após o nascimento, a carga viral plasmática aumenta rapidamente, com pico entre um a dois meses de vida. As crianças apresentam comprometimento imunológico mais precoce, algumas ainda nos primeiros meses de vida, e evoluem para AIDS em média até os cinco anos de idade se não forem tratadas. O diagnóstico e o início de HAART precoces reduzem a mortalidade de crianças em 76% e a progressão da doença em 75%⁽⁸⁾.

Baseado nesses dados, o Ministério da Saúde recomenda início imediato de HAART para todos os lactentes até 12 meses de idade com diagnóstico de infecção pelo HIV, pois possuem risco alto de progressão rápida da doença. Em crianças acima de um ano de idade, o tratamento é indicado quando há história de doenças da classificação B (exceto episódio único de

pneumonia bacteriana) ou C pelos critérios do CDC e Ministério da Saúde, quando a carga viral é superior a 100.000 cópias/ml, ou quando a contagem de CD4 é abaixo de 25% (até cinco anos de idade) ou abaixo de 500 células/ml (acima de cinco anos de idade)⁽¹¹⁾.

Existem cerca de 34 milhões de indivíduos infectados pelo HIV no mundo, dos quais dois milhões são crianças menores de 15 anos de idade. A principal forma de transmissão na infância é da mãe para o filho (93,3% dos casos), seja no período intrauterino, intraparto ou durante a amamentação. Depois da transmissão vertical, a maior parcela de infecção em crianças é de casos classificados como via ignorada, após investigação da história clínica e familiar do paciente. As notificações de outras vias de infecção em crianças, como aleitamento cruzado, transfusão de hemoderivados e via sexual, são praticamente inexistentes no Brasil⁽¹²⁾.

A taxa de transmissão vertical no mundo era de aproximadamente 25% a 30% no início da epidemia. Desde a década de 90, foram introduzidas medidas para evitar a transmissão vertical, como tratamento das gestantes a partir de 14 semanas com HAART, realização de parto cesáreo quando a carga viral materna está acima de 1000 cópias/ml até um mês antes do parto, uso de zidovudina durante o trabalho de parto, profilaxia com zidovudina para o recém-nascido e uso de fórmulas lácteas para substituir o aleitamento materno. Com a adoção dessas medidas, a taxa de transmissão vertical vem diminuindo progressivamente em todo o mundo, porém ainda com grande disparidade entre as regiões globais. Atualmente, a taxa de transmissão vertical varia de 2%, em locais com mais recursos, até 30%, em locais com poucos recursos⁽¹³⁾.

Como consequência da redução da transmissão vertical, a incidência de novos casos de HIV em crianças menores de 13 anos de idade também está em queda. Em 2011, foram notificados 330 mil casos novos de infecção pelo vírus em crianças no mundo, uma redução de 43% em relação ao ano de 2003⁽⁶⁾. Pelos dados do Ministério da Saúde, foram notificados 78 novos casos de AIDS em menores de 13 anos, uma redução de 92% nos últimos 10 anos⁽¹²⁾. Apesar da redução significativa, esses dados não representam todos os casos de infecção pelo HIV, uma vez que só os casos de AIDS são de notificação compulsória.

No Brasil, há aproximadamente 650 mil pessoas vivendo com o HIV, o que corresponde a uma prevalência de 0,6% da população nacional. A prevalência estimada em gestantes é de 0,4%, sendo que apenas 50% dessas são diagnosticadas durante o pré-natal. Devido à falha na detecção e tratamento das gestantes infectadas, a taxa de transmissão vertical no país é estimada em torno de 6,8%. Este valor é mais baixo do que o encontrado na década de 80 (cerca de 30%), porém ainda considerado alto pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que objetiva o fim da transmissão vertical no mundo até 2015⁽¹²⁾.

No Brasil, foram notificados aproximadamente 15 mil casos de AIDS em menores de 13 anos no Brasil entre 1980 e 2013, sendo a maioria (92,6%) infectada por transmissão vertical. Desde a década de 90, houve 65% de redução da mortalidade em crianças no Brasil⁽¹²⁾. Entretanto, a infecção grave e precoce pelo HIV pode estar associada a desenvolvimento neurocognitivo prejudicado em crianças e adolescentes, mesmo após tratamento com HAART e melhora do estado imunológico⁽²⁾.

4.2 Efeitos do HIV no SNC e manifestações clínicas

O HIV penetra no SNC após cerca de uma a duas semanas da infecção sistêmica através de macrófagos e linfócitos infectados e persiste principalmente em macrófagos perivasculares e na micróglia. O vírus não infecta diretamente os neurônios, porém a infecção pelo HIV é capaz de resultar na produção de substâncias tóxicas que causam dano neuronal, especialmente nas áreas subcorticais do SNC⁽¹⁴⁾. A infecção pode ser monitorada pela quantificação da carga viral no líquido cefalorraquidiano (LCR) e vários estudos mostraram uma correlação positiva entre a carga viral do LCR e o grau de disfunção cognitiva em pacientes com HAND⁽¹⁾.

Nas avaliações anatomopatológicas, foram descritos alguns achados relacionados à consequência da infecção do SNC pelo HIV, como atrofia cortical e subcortical, encefalite, apoptose neuronal, leucoencefalopatia difusa e calcificações dos núcleos da base⁽¹⁵⁾. As alterações de neuroimagem mais frequentes em pacientes infectados pelo HIV sintomáticos são aumento ventricular, atrofia cortical, atenuação da substância branca e calcificações dos núcleos da base. As calcificações são vistas primariamente em crianças com infecção vertical, mas não são comuns em adultos. Elas podem indicar uma vulnerabilidade seletiva dos núcleos da base ao HIV no cérebro em desenvolvimento⁽¹⁶⁾.

Em crianças que adquiriram o HIV por via vertical, a infecção do SNC pode se manifestar precocemente de forma catastrófica, mesmo antes de quadros mais avançados de imunodepressão. Em sua forma mais grave, a criança apresenta uma encefalopatia progressiva, caracterizada por perda dos

marcos do desenvolvimento, alterações motoras grosseiras (principalmente espasticidade e hiperreflexia) e microcefalia adquirida devido à atrofia cortical⁽⁷⁾. Tal encefalopatia pode ser detectada por volta dos 18 meses de idade e, se não tratada, leva à mortalidade precoce, com sobrevida estimada de 12 a 24 meses após o diagnóstico. Em contraste com a forma progressiva, algumas crianças apresentam encefalopatia estática, com alterações mantidas e não progressivas das habilidades motoras grosseiras, de aprendizado ou dos marcos do desenvolvimento⁽¹⁷⁾. Outras crianças podem apresentar comprometimento leve de áreas específicas da cognição, principalmente de linguagem expressiva, atenção e memória, com alterações neurológicas menores, porém sem déficits funcionais⁽¹⁶⁾.

Crianças e adolescentes que adquiriram o vírus por via sexual ou por via transfusional raramente apresentam a encefalopatia catastrófica descrita em lactentes e pré-escolares com infecção vertical. Eles podem evoluir com encefalopatia mais tardiamente no curso da infecção e com padrão similar às alterações encontradas em adultos com AIDS, predominando comprometimento cognitivo de memória e atenção⁽¹⁸⁾.

Além dos efeitos diretos causados pelo vírus, outras condições clínicas e ambientais podem prejudicar o desenvolvimento dessas crianças, tais como: uso materno de drogas, parto prematuro, outras infecções do SNC, orfandade, desnutrição e baixo nível socioeconômico⁽¹⁹⁾.

4.3 Efeitos da HAART no SNC

A HAART consiste em uma combinação de pelo menos três drogas ARV potentes, capazes de controlar a replicação viral. Os esquemas iniciais são compostos por duas classes diferentes de drogas, que agem em diferentes etapas do ciclo do HIV. Com uso regular da HAART, o paciente consegue manter a carga viral indetectável e evitar a queda da contagem sérica de células CD4, prevenindo assim as doenças oportunistas, neoplasias e desnutrição, manifestações frequentemente encontradas nas primeiras décadas da epidemia⁽²⁰⁾.

A introdução da HAART promove redução importante na incidência das alterações do SNC relacionadas ao HIV, incluindo a demência⁽²¹⁾. Os resultados do Grupo de Estudos Clínicos Pediátricos de AIDS (PACTG) 219 e 219C demonstraram que, durante um seguimento médio de 6,4 anos, houve uma incidência de encefalopatia relacionada ao HIV de 5,1 casos por 1000 pessoas-anos entre 1993 e 2007. A partir de 1996, com o surgimento da HAART, houve uma queda de 10 vezes na incidência da encefalopatia, seguida por estabilização dos valores a partir de 2002⁽²²⁾.

Estudos em adultos mostraram que cerca de 30% dos pacientes com infecção avançada e não-tratada pelo HIV apresentam tumores e infecções oportunistas de SNC, demência associada ao HIV e neuropatia periférica. A introdução da HAART não só previne as alterações do SNC relacionadas ao HIV, como promove redução importante das alterações já estabelecidas em cerca de 50% dos pacientes, após 15 meses de tratamento⁽²¹⁾.

Contudo, é importante lembrar que o SNC pode funcionar como reservatório do vírus independentemente da carga viral sérica e, portanto, para o controle das alterações neurocognitivas, os esquemas ARV precisam conter drogas que ultrapassem a barreira hematoencefálica e atinjam concentrações adequadas no LCR⁽¹⁶⁾.

No presente estudo, foi usada a classificação da escala de penetração das drogas no SNC proposta por Patel *et al.* descrita na tabela 1.

Tabela 1: Escala de penetração no SNC das drogas antirretrovirais

1 (baixa penetração)	2 (penetração intermediária)	3 (alta penetração)
Didanosina	Lamivudina	Zidovudina
Tenofovir	Estavudina	Nevirapina
Nelfinavir	Efavirenz	Lopinavir/ritonavir
Ritonavir	Indinavir	
Saquinavir		
Saquinavir/ritonavir		
Tipranavir/ritonavir		

Fonte: Patel K *et al.* Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents: AIDS. 2009;23(14):1893–901.

Para cada esquema de TARV, calcula-se o escore de penetração no SNC somando a pontuação individual de cada droga. Esquemas com escore abaixo de quatro são considerados de baixa penetração, com escore entre quatro a cinco são considerados de penetração intermediária e com escore igual ou maior do que seis são considerados de alta penetração⁽²²⁾.

O Raltegravir, droga ARV mais recente, da classe dos inibidores da integrase, não está incluído na classificação acima, proposta em 2009.

Entretanto, estudos recentes demonstraram que o Raltegravir possui boa penetração no SNC e, portanto, ele foi classificado para este estudo como droga de penetração intermediária^(23,24).

4.4 Avaliação neurocognitiva em crianças escolares e adolescentes

O diagnóstico da encefalopatia pelo HIV é baseado nos critérios desenvolvidos pela Academia Americana de Neurologia, que correlacionam história clínica, exame clínico neurológico, avaliações cognitivas e exames de imagem do SNC⁽²⁵⁾. É recomendável, portanto, que os pacientes sejam submetidos a exame neurológico completo periodicamente durante o acompanhamento médico⁽¹¹⁾.

Existem vários instrumentos disponíveis para avaliação do desenvolvimento mental de crianças e adolescentes. Um dos mais utilizados atualmente é a Escala de Inteligência de Wechsler para Crianças IV (*Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC IV*), indicada para crianças com idade entre seis anos e 16 anos e 11 meses. O WISC IV foi lançado em 2003 nos Estados Unidos e possui tradução e validação para a população brasileira⁽²⁶⁾. A avaliação do WISC IV ocorre por meio de quatro fatores: índice de compreensão verbal (subtestes semelhanças, vocabulário, compreensão, informação e raciocínio de palavras), índice de organização perceptual (cubos, conceitos figurativos, raciocínio matricial e completar figuras), índice de memória operacional (subtestes dígitos, sequência de números e letras e

aritmética) e índice de velocidade de processamento (código, procurar símbolos e cancelamento). O WISC IV consiste em uma série de 15 subtestes, com materiais e instruções de aplicação específicas. É preciso que seja aplicado por psicólogo treinado e tem duração média de 90 a 180 minutos

Entretanto, em lugares com poucos recursos, esses exames mais complexos não estão amplamente disponíveis. Como os exames tradicionais para detecção de demência cortical, como o teste *Mini-Mental State*⁽²⁷⁾, são pouco sensíveis para detecção das alterações subcorticais causadas pelo HIV, em 2005 foi criada e testada em adultos a Escala Internacional de Demência do HIV (EIDHIV)⁽²⁸⁾. A EIDHIV é um instrumento de triagem para avaliar áreas da cognição mais afetadas pelo vírus e pode ser aplicado durante as consultas médicas de rotina. Ela consiste em três subtestes para avaliar velocidade motora, velocidade psicomotora e memória, é de simples aplicação e tem duração de 10 minutos. Uma revisão sistemática da literatura sobre a EIDHIV em adultos encontrou 74,3% de sensibilidade e 54,7% de especificidade para detecção de demência relacionada ao HIV e 64,3% de sensibilidade e 66% de especificidade para detecção de alterações neurocognitivas menores⁽²⁹⁾. Esse teste foi validado para adultos na população brasileira, mas ainda não foi validado entre crianças e adolescentes⁽³⁰⁾. O nome do teste faz referência ao antigo termo “complexo de demência da AIDS”, mais recentemente substituído por “alterações neurocognitivas associadas ao HIV”. A atual nomenclatura engloba alterações precoces e sutis em áreas específicas da cognição, antes do aparecimento de uma clínica clara de demência. Além disso, é uma denominação mais adequada para utilização em crianças e adolescentes, pois demência é uma designação preferencialmente utilizada para adultos⁽³¹⁾.

4.5 Classificação das alterações de SNC associadas ao HIV em crianças

A tríade clássica da encefalopatia pelo HIV em crianças inclui atraso do desenvolvimento (em especial motor e de linguagem), microcefalia e alterações do trato piramidal. Entretanto, o HIV pode causar comprometimento neurocognitivo de amplo espectro e de diferente gravidade nas crianças infectadas, desde alterações sutis em determinadas áreas até deterioração grave das habilidades globais⁽¹⁶⁾. Para este estudo, foi usada a classificação a seguir, adaptada dos critérios utilizados pelo *HIV and AIDS Malignancy Branch of the National Cancer Institute*⁽¹⁹⁾ e resumida na tabela 2.

Tabela 2: Critérios para classificação da doença de SNC relacionada ao HIV.

Classificação	Critérios (um ou mais dos critérios)
Encefalopatia relacionada ao HIV	<p>Perda de marcos do desenvolvimento</p> <p>Avaliação cognitiva com resultado limítrofe ou extremamente baixo com déficits funcionais (dificuldade para tarefas cotidianas)</p> <p>Exame neurológico significativamente alterado com déficits funcionais (isto é, alterações significativas de marcha, reflexos, tônus e movimentos)</p>
Comprometimento do SNC relacionado ao HIV	<p>Avaliação cognitiva com resultado limítrofe e sem déficits funcionais</p> <p>Avaliação cognitiva com resultado normal, sem déficits funcionais, porém com alterações moderadas a graves em exames de neuroimagem relacionadas ao HIV</p> <p>Exame neurológico alterado, mas sem afetar a função de forma significativa</p>
Comprometimento do SNC não-relacionado ao HIV	<p>Avaliação cognitiva global ou em áreas específicas com resultado extremamente baixo, porém a história médica, familiar e social sugere outro fator que possa explicar os resultados</p>
Sem comprometimento do SNC	<p>Avaliação cognitiva, exame neurológico e exame de neuroimagem com resultados normais</p>

Adaptado de Critérios para classificação de doença do SNC relacionada ao HIV em crianças, do *HIV and AIDS Malignancy Branch of the National Cancer Institute*

4.6 Alterações neurocognitivas em crianças e adolescentes infectados pelo HIV

Com relação às alterações neurocognitivas, crianças e adolescentes com infecção vertical pelo vírus parecem ser especialmente afetados. Uma revisão sistemática sobre desenvolvimento neurológico em crianças de até 16 anos infectadas verticalmente pelo HIV, utilizando diferentes instrumentos de avaliação, evidenciou que crianças infectadas precocemente (durante período fetal ou perinatal) apresentavam escores médios de desenvolvimento piores do que as crianças que não foram expostas ao vírus, com escores médios motor e cognitivo um a dois desvios-padrão abaixo da média populacional. O escore médio foi melhor nas crianças que receberam tratamento ARV antes de 12 semanas de idade e/ou receberam esquemas mais complexos. Crianças com infecção mais tardia pelo HIV tratadas com HAART apresentaram escore neurocognitivo global médio quase normal, com apenas algumas diferenças sutis na linguagem, memória e comportamento⁽⁷⁾.

Outro estudo recente demonstrou maior prevalência de alterações cognitivas assintomáticas em adultos jovens com infecção perinatal pelo HIV (67%) quando comparados com adultos mais velhos (19%), com infecção adquirida⁽³²⁾. Essa diferença de prevalência pode estar relacionada aos efeitos do vírus e do tratamento no SNC durante os primeiros anos de vida. Além dos efeitos diretos do HIV e da terapia ARV, as crianças de lugares com poucos recursos enfrentam outras comorbidades, como tuberculose, desnutrição, baixo nível socioeconômico e orfandade, que também compõem a patologia das alterações neurológicas e dificultam seu manejo⁽³³⁾.

O comprometimento grave do sistema imunológico causado pelo HIV está associado a altas taxas de alterações do desenvolvimento neurológico, mas mesmo crianças infectadas ainda sem quedas importantes da contagem de linfócitos CD4 podem apresentar alterações neurocognitivas. Uma pesquisa realizada em Kampala, Uganda, estudou crianças infectadas pelo HIV entre seis e 12 anos de idade, virgens de tratamento ARV, com contagem de linfócitos CD4 >350 células/ml e percentuais > 15%. Foram comparadas 93 crianças infectadas pelo HIV com 106 crianças saudáveis, controladas para idade e percentil de peso para idade. O estudo demonstrou que as crianças infectadas pelo HIV apresentavam alterações motoras e cognitivas significativas em relação aos controles. Além disso, níveis plasmáticos mais elevados de RNA do HIV foram associados à pior função cognitiva e motora nessas crianças. Essa observação sugere que a infecção pelo HIV tem efeitos neuropatogênicos diretos, independentes do comprometimento imunológico associados aos casos avançados de AIDS. Ao se restringir a análise para as 68 crianças que não possuíam indicação para iniciar terapia ARV segundo o novo manual de manejo do HIV da OMS, de 2010, o estudo ainda encontrou um padrão de comprometimento neurológico significativo, indicando que muitas crianças com esses comprometimentos continuariam sem tratamento ARV.⁽³⁴⁾

No Brasil, há poucos estudos avaliando a cognição nas crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná acompanhou 88 crianças infectadas pelo HIV e 84 crianças expostas não-infectadas, com idade entre zero e cinco anos, por meio de avaliações neurológicas, testes de desenvolvimento neurológico (teste CAT/CLAM e Denver I e II) e exames de

neuroimagem periódicos entre 1995 e 2002⁽¹⁵⁾. Ao analisar todas as alterações encontradas nas diferentes avaliações neurológicas, 82% das crianças infectadas pelo HIV (n=72) e 36% das crianças expostas não-infectadas (n=30) apresentavam alterações. Isso evidencia o impacto do vírus no desenvolvimento das crianças infectadas. No primeiro ano de vida, 31% das crianças infectadas e 1% das crianças não-infectadas apresentavam escore abaixo de 70 na escala CAT/CLAMs, o que corresponde à faixa de atraso do desenvolvimento. Esse dado demonstra a importância da triagem precoce de alterações cognitivas nas crianças infectadas pelo vírus. As alterações motoras estavam presentes em 50% das crianças infectadas com idade < 12 meses, sendo a mais frequente a presença de alteração do tônus muscular (hipotonia ou hipertonia). Nesse estudo, 48 crianças infectadas possuíam tomografia computadorizada de crânio e em 18% dos casos esses exames estavam alterados, sendo a calcificação de núcleos da base a anormalidade mais frequente (5/9).

Um estudo realizado em Minas Gerais comparou 14 pacientes infectados pelo HIV, 32 pacientes com AIDS e 362 controles não-infectados pareados por sexo e idade, com idade entre cinco e 19 anos⁽³⁵⁾. Foram realizadas 12 tarefas neuropsicológicas que juntas compõem a Bateria de Avaliação das Funções Executivas da Universidade Federal de Minas Gerais: teste de Raven para avaliação da inteligência e mais 11 tarefas neuropsicológicas tradicionais (linguagem, atenção seletiva, planejamento, habilidades viso espaciais e viso construtivas, memória episódica, memória de trabalho e destreza manual), e para avaliação da velocidade de processamento. Não foi encontrada diferença entre os grupos em relação à

avaliação da inteligência fluida e linguagem, mas sim em relação a outros domínios cognitivos. Os grupos de pacientes com HIV e AIDS tiveram pior desempenho neuropsicológico nas tarefas que avaliam memória de trabalho, memória episódica, velocidade de processamento de informação, habilidades motoras finas e atenção. O grupo de pacientes com AIDS teve piora do desempenho e do tempo gasto quando comparado com o grupo de pacientes com HIV sem AIDS, sugerindo piora da função cognitiva com a progressão da doença.

5. Materiais e Métodos

5.1 Tipo de pesquisa: estudo descritivo transversal

5.2 Amostra: foi uma amostra de conveniência de crianças e adolescentes com idade entre seis e 16 anos, atendidos no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF), Fiocruz. A faixa etária da amostra foi definida com base na abrangência de idade de realização do teste neurocognitivo a ser aplicado.

Critérios de inclusão: idade entre seis e 16 anos, infecção vertical pelo HIV, por aleitamento cruzado ou infecção por via indeterminada (com manifestações clínicas precoces), estar em acompanhamento atualmente no IFF, com termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo responsável legal (apêndice II) e que concordarem em participar da pesquisa após ser explicado o termo de assentimento (apêndice III).

Critérios de exclusão: pacientes impossibilitados de realizar os exames neurocognitivos durante o período do estudo, pacientes com síndromes genéticas associadas a alterações cognitivas ou outras alterações que na opinião dos investigadores pudessem estar relacionados a alterações neurocognitivas.

5.3 Local de realização do estudo: ambulatório de infectologia do IFF.

5.4 Período de avaliações neurológicas e cognitivas: dezembro de 2013 a abril de 2014.

5.5 Coleta de dados: O pesquisador coletou informações antropométricas, socioeconômicas e de escolaridade do indivíduo e dos cuidadores (pais ou responsáveis legais) durante a consulta médica de rotina. Os dados clínicos de doenças e exames complementares prévios foram coletados dos prontuários dos voluntários. Foi utilizada ficha de coleta de dados confeccionada pelo pesquisador (apêndice I).

5.5.1 Avaliação neurológica: O exame neurológico da amostra do estudo foi realizado por neurologista pediátrica (F.V.G) em dia de consulta médica de rotina. No presente estudo, as alterações neurológicas foram consideradas relacionadas ao HIV quando eram alterações caracteristicamente descritas nos casos de infecção pelo vírus e não eram explicadas por outras manifestações apresentadas pelo paciente, como calcificações em núcleos da base, atrofia cortical e síndrome piramidal.

5.5.2 Avaliação cognitiva: A cognição foi avaliada pela aplicação da ferramenta WISC IV por psicóloga treinada (A.B.R.R.) Além do WISC IV, o pesquisador aplicou a EIDHIV durante consulta médica de rotina. As avaliações neurológicas e cognitivas foram realizadas em intervalo máximo de dois meses.

5.6 Quadro das variáveis do estudo: As variáveis do estudo estão descritas no quadro 1 em relação ao tipo, definição, resultados possíveis e objetivo.

Quadro 1: Variáveis utilizadas no estudo em relação ao tipo, definição, resultados possíveis e objetivo.

Variável	Tipo	Definição	Resultados possíveis	Objetivo
Sexo	Categórica	Sexo do indivíduo	Masculino, feminino	3.2.1
Idade	Numérica	Idade do indivíduo em meses	Valores 72 a 203 meses	3.2.1
Adolescência	Binária	Idade igual ou superior a 120 meses pela definição da OMS	Sim, não	3.2.1
Escolaridade	Numérica	Número de anos escolares completos	0 a 12 anos	3.2.1
Escolaridade do cuidador principal	Numérica	Número de anos escolares completos	0 a 25 anos	3.2.1
Renda per capita familiar	Categórica	Renda <i>per capita</i> do núcleo familiar	Classe baixa, média ou alta pelos critérios da Secretaria de Assuntos Estratégicos em 2013	3.2.1
Peso ao nascer	Numérica	Peso em gramas ao nascer	500g a 5000g	3.2.2

Variável	Tipo	Definição	Resultados possíveis	Objetivo
Perímetro cefálico ao nascer	Numérica	Perímetro cefálico em centímetros ao nascer	20 cm a 40 cm	3.2.2
Prematuridade	Binária	Parto antes de 37 semanas de gestação	Sim, não	3.2.2
Apgar 5´	Numérica	Valor da Escala de Apgar no 5º minuto de vida	0 a 10	3.2.2
Comorbidades	Categórica	Presença de outras doenças não-relacionadas ao HIV	Sim, não Descrição das doenças	3.2.2
Forma de transmissão do HIV	Categórica	Via de infecção pelo HIV	Vertical, aleitamento cruzado, desconhecido	3.2.1
Tempo até diagnóstico do HIV	Numérica	Tempo de vida em meses até diagnóstico da infecção pelo HIV	0 a 203 meses	3.2.1
Tempo até diagnóstico de AIDS	Numérica	Tempo de vida em meses até diagnóstico de AIDS	0 a 203 meses	3.2.1
Classificação OMS	Categórica	Classificação clínica e laboratorial da AIDS pelos critérios internacionais da OMS	Critério clínico baseado em doenças oportunistas: A, B ou C Critério laboratorial baseado em contagem de CD4: 1, 2 ou 3	3.2.4
CD4 nadir	Numérica	Menor valor de contagem sérica de células CD4/ml apresentada pelo indivíduo	Em > 5 anos: valor absoluto de 0 a 2000 Em < 5 anos: valor percentual de 0 a 100%	3.2.4
Maior carga viral	Numérica	Maior contagem sérica cópias virais/ml apresentada pelo indivíduo	0 a 5.000.000	3.2.4

Variável	Tipo	Definição	Resultados possíveis	Objetivo
Diagnóstico das doenças prévias de SNC	Categórica	Diagnóstico das doenças de SNC prévias apresentadas pelo indivíduo	Neurosífilis, sepse neonatal, epilepsia, Síndrome de Fahr, transtorno invasivo do desenvolvimento, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade	3.2.2
Exame de neuroimagem	Categórica	Alterações no exame de neuroimagem	Normal, calcificações em núcleos da base, calcificações em outras áreas, atrofia cortical, isquemia, ignorado	3.2.3
Tempo até início de TARV	Numérica	Tempo do diagnóstico da infecção até início de TARV (em meses)	0 a 203	3.2.4
Tempo de uso de TARV	Numérica	Tempo de uso da TARV (em meses)	0 a 203	3.2.4
Esquemas de TARV utilizados	Categórica	Descrição das drogas antirretrovirais utilizadas	Zidovudina, lamivudina, estavudina, didanosina, nevirapina, efavirenz, nelfinavir, ritonavir, lopinavir, darunavir, tenofovir, raltegravir, tipranavir	3.2.4
Grau de penetração da TARV no SNC	Categórica	Escore de penetração no SNC do esquema	Baixa, intermediária, alta	3.2.4
CD4 atual	Numérica	Contagem sérica de CD4/ml	0 a 2000	3.2.4
Carga viral atual	Numérica	Contagem sérica de de cópias virais/ml	<40 a 10000	3.2.4
Estatura atual, percentil	Numérica	Percentil da estatura para idade e sexo segundo tabela da OMS 2007	<1 a >98	3.2.4

Variável	Tipo	Definição	Resultados possíveis	Objetivo
Índice de Massa Corporal (IMC) atual, percentil	Numérica	Percentil de IMC para idade e sexo segundo tabela da OMS 2007	<1 a >98	3.2.4
Perímetro cefálico atual, percentil	Numérica	Percentil de perímetro cefálico para idade e sexo segundo o gráfico de Nelhaus de 1968	<2 a >98	3.2.4
Exame neurológico	Categórica	Descrição das síndromes neurológicas	Normal, síndrome mental, síndrome piramidal, síndrome extrapiramidal, neuropatia periférica, outros.	3.2.1
Índice de compreensão verbal	Numérica	Resultado do índice de compreensão verbal pelo WISC IV	45 a 155	3.2.1
Índice de organização perceptual	Numérica	Resultado do índice de organização perceptual pelo WISC IV	45 a 155	3.2.1
Índice de memória operacional	Numérica	Resultado do índice de memória operacional pelo WISC IV	45 a 155	3.2.1
Índice de velocidade de processamento	Numérica	Resultado do índice de velocidade de processamento pelo WISC IV	45 a 155	3.2.1
QI total	Numérica	Resultado QI total pelo WISC IV	40 a 160	3.2.1
EIDHIV	Numérica	Resultado da EIDHIV	0 a 12	3.2.5
Encefalopatia pelo HIV	Binária	Presença de encefalopatia pelo HIV	Sim, não	3.2.1

5.6.1. Avaliação dos dados antropométricos: Os valores de estatura e índice de massa corporal (IMC) atuais dos voluntários foram classificados por sexo e idade em percentis da população de acordo com as tabelas publicadas pela OMS em 2007⁽³⁶⁾. O perímetro cefálico atual foi classificado por sexo e idade em percentis da população de acordo com o gráfico publicado por Neulhaus em 1968⁽³⁷⁾. Baixo peso ao nascer foi definido como peso abaixo de 2500g ao nascer. Baixa estatura foi definida como estatura atual abaixo do percentil dois para idade e sexo pela curva de crescimento da OMS.

5.6.2. Escolaridade: a escolaridade dos voluntários e de seus cuidadores principais foi definida pelo último ano escolar completado com sucesso. Indivíduos em escolas especiais foram classificados como zero ano de escolaridade.

5.6.3. Renda per capita: A renda per capita foi baseada na renda do núcleo familiar e classificada de acordo a definição da Secretaria de Assuntos Estratégicos (SAE) em 2013. A classe baixa tem renda familiar per capita mensal entre R\$ 81,00 e R\$ 291,00, a classe média tem com renda familiar per capita mensal entre R\$ 291,00 e R\$ 1.019,00, e a classe alta tem renda per capita mensal acima de R\$ 1.019⁽³⁸⁾.

5.7 Processamento e análise dos dados: Os dados foram transcritos pelo pesquisador e armazenados no banco de dados do programa SPSS Data Editor. Os dados são apresentados de maneira descritiva através de gráficos, frequências absolutas, mediana, valores máximos e mínimos e porcentagens. Para comparar de forma exploratória as variáveis categóricas de exposição (resultado alterado da EIDHIV, atraso escolar maior ou igual a dois anos, escolaridade do cuidador principal menor ou igual a cinco anos, alteração imunológica grave e classificação C pelos critérios da OMS) e desfecho (presença de encefalopatia pelo HIV), foram utilizados o Odds-ratio e o teste de qui-quadrado ou teste de Fisher, quando houve menos de cinco observações em qualquer célula da tabela.

5.8 Questões éticas:

O estudo oriundo deste projeto encontra-se em consonância com o estabelecido da resolução número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares e com o Código de Ética Médica de 1988 (artigos 122 a 130).

O pesquisador garantiu confidencialidade aos indivíduos que aceitaram participar do estudo e os dados serão utilizados apenas para fins científicos. Os indivíduos foram analisados clinicamente, sendo o risco da pesquisa relacionado à possibilidade de constrangimento ou perda de privacidade. Quando após revisão de prontuário e avaliação clínica foi encontrada alguma

alteração que necessitasse de intervenção, o pesquisador encaminhou o voluntário para o acompanhamento necessário. Os voluntários não foram remunerados antes ou depois da pesquisa. Os indivíduos que não aceitaram participar da pesquisa seguiram o acompanhamento habitual no IFF, sem qualquer prejuízo ou forma de coerção.

Após o término do estudo, os responsáveis receberam os resultados individuais das avaliações de cada um para fim de ciência dos próprios e dos voluntários. Essas informações estão descritas no termo de consentimento livre e esclarecido e no termo de assentimento (apêndice II e III).

6 Resultados

Dos 30 pacientes elegíveis, 27 completaram as avaliações. Dos três pacientes que não aceitaram participar do estudo, dois usavam esquema ARV e um não tinha critérios que indicassem necessidade de uso de ARV. Esses pacientes não apresentavam características que os diferenciasses da amostra do estudo. A tabela 3 descreve as características socioeconômicas da amostra do estudo.

Tabela 3: Características socioeconômicas da amostra

Variáveis	n (total=27)	%	Mediana	Mín-máx
Sexo masculino	16	59,3%		
Cuidador principal é pai ou mãe biológicos (sim)	15	55,5%		
Idade (meses)	27	100%	176	91-203
Escolaridade (anos)	27	100%	7	0-10
Escolaridade do cuidador (anos)	27	100%	8	0-17
Renda familiar:	23	85,2%		
Classe baixa	2	7,4%		
Classe média	18	66,6%		
Classe alta	3	11%		

A tabela 4 descreve as características do nascimento, dados antropométricos atuais e comorbidades da amostra do estudo.

Tabela 4: Características do nascimento, dados antropométricos e comorbidades da amostra

Variáveis	n (total=27)	%	Mediana	Mín-máx
Peso ao nascer (g)	22	81,5%	2980	1840-3770
Baixo peso ao nascer (sim)	5/22	22,7%		
Perímetro cefálico (cm)	17	63%	32	28-35
Prematuridade (sim)	6/22	27,2%		
Apgar no 5º minuto	12	44,4%	9	6-10
Estatura atual (percentil)	27	100%	25	<1-97
IMC atual (percentil)	27	100%	50	15-95
Perímetro cefálico atual normal (sim)	24	88,8%		
Comorbidade (sim)	8	29,6%		

Em relação aos dados antropométricos atuais, seis (22,2%) pacientes apresentavam baixa estatura pelos critérios da OMS, com estatura abaixo do percentil três para a idade e sexo. Entretanto, nenhum paciente do estudo apresentava IMC inadequado para idade e sexo, ou seja, abaixo do percentil três ou acima do percentil 97. Houve três casos de microcefalia, com perímetro cefálico abaixo do percentil dois para idade e sexo e não houve casos de macrocefalia, isto é, perímetro cefálico acima do percentil 98% para idade e sexo.

As comorbidades não relacionadas ao SNC encontradas nos pacientes do estudo foram: miocardiopatia leve (1), asma brônquica (1), doença pulmonar crônica por sequela de pneumonias (3), púrpura trombocitopênica idiopática (2), pseudoparapireoidismo (1), espondilolistese (1) e migrânea (1).

A tabela 5 resume as características da amostra relacionadas à infecção pelo HIV.

Tabela 5: Características da amostra relacionadas à infecção pelo HIV

Variáveis	n (total=27)	%	Mediana	Min-máx.
Transmissão vertical	26	96,3%		
Classificação da OMS:				
N2	2	7,4%		
B1	3	11,1%		
B2	5	18,6%		
B3	4	14,8%		
C1	1	3,7%		
C2	2	7,4%		
C3	10	37%		
Critérios para AIDS (sim)	17	62,9%		
Critérios clínicos para AIDS (sim)	13	76,5%		
Critérios laboratoriais para AIDS (sim)	14	82,3%		
Tempo até diagnóstico de HIV (meses)	27	100%	17	3-162
Tempo até diagnóstico de AIDS (meses)	17	62,9%	44	4-165
Em uso de TARV (sim)	26	96,3%		
Tempo do diagnóstico até início de TARV (meses)	26	96,3%	1	0-113
Tempo de TARV (meses)	26	96,3%	120	1-190
Maior carga viral (cópias/ml)	27	100%	2.900.000	4.300-4.800.000
CD4 atual (células/ml)	27	100%	916	263-2287
Carga viral atual (cópias/ml)	27	100%	0	0-85.233

Em relação ao tipo de transmissão, somente um paciente apresentava o tipo de transmissão indeterminada, os demais apresentavam transmissão vertical. Em relação às manifestações mais graves de imunodepressão, 17 (62,9%) pacientes tinham critérios de AIDS, sendo 76,5% por critérios clínicos e 82,3% por critérios laboratoriais. Em muitos casos, logo ao diagnóstico do HIV, os pacientes se encontravam em fases avançadas da infecção pelo HIV e já apresentavam vários critérios definidores de AIDS. O tempo mediano de vida até o diagnóstico de AIDS foi de 44 meses, variando de três a 165 meses.

Pela classificação das manifestações clínicas, dois (7,4%) pacientes eram da categoria N, 12 (44,5%) eram da categoria B e 13 (48,1%) eram da categoria C. Pela classificação do grau de alteração imunológica, quatro pacientes (14,8%) não apresentavam alteração, nove (33,4%) pacientes apresentavam alteração moderada e 14 (51,8%) apresentavam alteração grave.

Em relação à adesão e eficácia dos esquemas ARV, a maioria dos pacientes apresentava carga viral indetectável e contagem de CD4 acima de 500 células/ml. Dos 26 pacientes em uso de TARV, 18 (69,2%) pacientes possuíam última carga viral indetectável (nível sérico <40 cópias/ml) e dois (7,6%) possuíam última carga viral entre 40 e 200 cópias/ml, porém com cargas virais anteriores indetectáveis. Assim, 76,9% dos pacientes em uso de TARV apresentavam boa adesão ao esquema terapêutico. Nenhum paciente possuía última contagem CD4 abaixo de 200 células/ml, dois (7,4%) pacientes tinham última contagem entre 250 e 500 células/ml e os demais (92,6%) apresentavam última contagem acima de 500 células/ml.

Dos 26 pacientes em uso de TARV, sete (26,9%) estavam no primeiro esquema, 13 (50%) estavam no segundo, quatro (15,4%) estavam no terceiro, um (3,8%) estava no quarto e um (3,8%) estava no quinto esquema. Todos os esquemas de TARV utilizados atualmente pelos pacientes do estudo foram classificados como de alta penetração no SNC, o que permite o controle da carga viral tanto no sangue quanto no LCR.

A tabela 6 resume os resultados das avaliações neurológicas da amostra.

Tabela 6: Características da avaliação neurológica da amostra

Variáveis	Total (n=27)	Percentual
Doença prévia de SNC	6	22,2%
Exame de neuroimagem:	26	96,3;%
Normal	20	76,9%
Calcificações em núcleos da base	5	19,2%
Calcificações em outras áreas	1	3,8%
Atrofia cortical	3	11,5%
Áreas isquêmicas	2	7,6%
Exame neurológico:		
Normal	16	59,2%
Síndrome mental	9	33,3%
Síndrome tetrapiramidal	5	18,5%
Síndrome de nervo periférico	1	3,7%
Síndrome medular	2	7,4%
EIDHIV:		
≤10	13	48,1%
>10	14	51,9%

Apenas um paciente não possuía exame de neuroimagem, porém não apresentava alterações nas avaliações neurológicas e cognitivas.

As seguintes doenças prévias de SNC foram encontradas em seis pacientes: sepse neonatal (2), transtorno invasivo do desenvolvimento (1), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (1), epilepsia (2), neurosífilis congênita (1), e síndrome de Fahr (1).

Dos nove pacientes com diagnóstico de síndrome mental pelo exame neurológico, oito apresentaram QI total extremamente baixo e um apresentou QI total limítrofe. Quatro pacientes apresentaram síndrome mental isolada, sem outras alterações no exame neurológico. Desses, dois apresentavam calcificações em núcleos da base, sendo que um deles apresentava também calcificações difusas no parênquima cerebral, associadas a quadro de pseudo-hipoparatiroidismo, sendo diagnosticado como síndrome de Fahr. Ele havia apresentado síndrome extrapiramidal no passado, porém os sintomas desapareceram após o início do tratamento do distúrbio endócrino. Os outros dois pacientes com síndrome mental não apresentavam alterações de neuroimagem, sendo que um deles teve resultado limítrofe do QI total pelo WISC IV.

A tabela 7 resume as características dos pacientes com exame neurológico alterado, exceto os pacientes com síndrome mental isolada.

Tabela 7: Características dos pacientes com alterações neurológicas

Paciente	Síndrome	Prematuridade	Neuroimagem	Classificação	QI total
1	Tetrapiramidal	Não	Atrofia cortical	C3	42
2	Tetrapiramidal	Sim	Calcificação em núcleos da base, atrofia cortical	C3	59
3	Tetrapiramidal	Ignorado	Calcificação em núcleos da base, atrofia cortical, áreas de isquemia	C3	42
4	Tetrapiramidal	Não	Calcificação em núcleos da base	C3	52
5	Medular	Ignorado	Normal	B1	67
6	Medular, nervo periférico	Não	Normal	B2	97
7	Tetrapiramidal	Sim	Normal	B1	91

Pontuação do QI total - <70: extremamente baixo; 70-79: limítrofe; ≥80: normal (média)

Os pacientes números 1 a 5 tiveram critérios para diagnóstico de encefalopatia pelo HIV, os pacientes números 6 e 7 tiveram critérios para diagnóstico de comprometimento do SNC relacionado ao HIV.

O paciente número 1 apresentou sífilis congênita tratada tardiamente e epilepsia resolvida, com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor desde os primeiros meses de vida. Apesar de não ser possível determinar o grau de comprometimento cognitivo causado pela neurosífilis, o paciente apresentava manifestações neurológicas características do quadro de encefalopatia pelo HIV, como atrofia cortical resolvida após o início da TARV e síndrome piramidal.

Os pacientes números 5 e 6 apresentavam comprometimento isolado de membros inferiores, com paraparesia e hiperreflexia de membros inferiores

com reflexo cutâneo plantar em extensão. Tais pacientes tiveram sorologia negativa para HTLV e ressonância magnética de crânio normal, possuindo o diagnóstico sintromico de síndrome medular e diagnóstico etiológico de mielopatia pelo HIV.

O paciente número 7 apresentou sepse neonatal por *Streptococcus agalactiae*, porém apresentava exames de neuroimagem normais e desenvolvimento neurocognitivo sem alterações nos primeiros anos de vida. A síndrome piramidal foi detectada apenas durante o exame neurológico deste estudo. Os demais pacientes não tinham história prévia de afecções do SNC.

Dos três casos de atrofia cortical, dois reverteram completamente após o início da TARV e queda da carga viral. O outro caso manteve atrofia cortical após início de TARV, porém apresentou má adesão ao tratamento nos primeiros anos.

A tabela 8 resume os resultados do WISC IV para a amostra do estudo. O resultado considerado dentro da média da população para idade e sexo é aquele entre 80 e 119 pontos para cada índice e para o QI total. Resultados acima de 120 pontos são considerados superiores à média da população. Como não foram encontrados resultados superiores à média nos índices e no QI total, os resultados foram divididos em extremamente baixo (2,2% da população), limítrofe (6,7% da população) e normal (82,2% da população).

Tabela 8: Resultados da avaliação cognitiva da amostra pelo WISC IV

Variáveis	< 70	70-79	>80
Compreensão verbal	7 (25,9%)	4 (14,8%)	16 (59,3%)
Organização perceptual	7 (25,9%)	4 (14,8%)	16 (59,3%)
Memória operacional	8 (29,6%)	4 (14,8%)	15 (55,6%)
Velocidade de processamento	6 (22,2%)	3 (11,1%)	18 (66,7%)
QI total	9 (33,3%)	6 (22,2%)	12 (44,5%)

Pontuação do QI total - <70: extremamente baixo; 70-79: limítrofe; ≥80: normal (média)

Em relação à EIDHIV, foi utilizado como ponto de corte para alteração neurocognitiva valores ≤ 10 . Para manter o pareamento por idade, foram retirados os cinco pacientes menores de dez anos de idade, pois não houve casos de encefalopatia pelo HIV nessa faixa etária. Assim, foram incluídos na análise apenas os adolescentes do estudo. A tabela 9 compara o resultado da EIDHIV com a presença ou não de encefalopatia pelo HIV.

Tabela 9: Comparação dos resultados da EIDHIV com a presença de encefalopatia pelo HIV

	Encefalopatia pelo HIV		
	Sim	Não	Total
EIDHIV ≤ 10	7	2	9
EIDHIV > 10	2	11	13
Total	9	13	22

Odds-ratio=19,25 (intervalo de confiança 95%=2,18-169,79), p-valor 0,007.

Esses resultados demonstraram que adolescentes com baixa pontuação na EIDHIV apresentaram risco 19 vezes maior de encefalopatia pelo HIV.

Todos os pacientes do estudo estavam regularmente matriculados e frequentavam atividades escolares, porém dois pacientes estudavam em escolas especiais. Dos demais, 28% cursavam ano escolar correspondente à sua idade, 32% cursavam ano escolar correspondente a indivíduos um ano mais novos e 40% cursavam ano escolar correspondente a indivíduos dois anos mais novos ou mais. A amostra do estudo foi comparada em relação à encefalopatia pelo HIV e o desfecho de atraso escolar, excluindo os dois pacientes que estudavam em escola especial. A escolaridade foi dividida em dois grupos: até um ano de atraso escolar e dois ou mais anos de atraso escolar. A tabela 10 resume os resultados encontrados.

Tabela 10: Comparação entre presença de encefalopatia pelo HIV e atraso escolar ≥ 2 anos

	Atraso escolar		Total
	≥ 2 anos	< 2 anos	
Com encefalopatia pelo HIV	6	1	7
Sem encefalopatia pelo HIV	4	14	18
Total	10	15	25

Odds-ratio =21 (intervalo de confiança 95%= 1,92-229,40), p-valor 0,006.

Esses resultados demonstraram que crianças com encefalopatia pelo HIV apresentam risco 21 vezes maior de ter atraso escolar de dois anos ou mais.

A amostra do estudo também foi comparada em relação à escolaridade do cuidador principal e o desfecho de encefalopatia pelo HIV. A escolaridade do cuidador principal foi dividida entre até cinco anos completos de estudo, correspondente ao antigo Ensino Primário, e acima de cinco anos completos de estudo. A tabela 11 resume os resultados encontrados.

Tabela 11: Comparação entre escolaridade do cuidador principal e presença de encefalopatia pelo HIV

	Encefalopatia pelo HIV		Total
	Sim	Não	
Escolaridade do cuidador ≤ 5 anos	6	4	10
Escolaridade do cuidador > 5 anos	3	14	17
Total	9	18	27

Odds-ratio = 7 (intervalo de confiança 95%= 1,18-41,35), p-valor 0,039.

Esses resultados demonstraram que ter cuidador principal com até cinco anos de escolaridade estava relacionado a risco sete vezes maior de encefalopatia pelo HIV.

A amostra do estudo foi comparada em relação às categorias imunológicas pelos critérios do Ministério da Saúde e o desfecho de encefalopatia pelo HIV. A amostra foi dividida em dois grupos baseada no CD4 nadir, independentemente do estado imunológico atual: alteração imunológica grave (CD4 nadir $< 15\%$ em menores de cinco anos de idade e CD4 nadir < 200 células/ml em maiores de cinco de anos de idade) e sem alteração imunológica grave. A tabela 12 resume os resultados encontrados.

Tabela 1: Comparação de presença prévia de alteração imunológica grave e encefalopatia pelo HIV

	Encefalopatia pelo HIV		Total
	Sim	Não	
Alteração imunológica grave	7	7	14
Sem alteração imunológica grave	2	11	13
Total	9	18	27

Odds-ratio = 5,5 (intervalo de confiança 95%= 0,87-34,46), p-valor 0,1.

Conforme apresentado na tabela acima, não houve correlação estatisticamente significativa entre alteração imunológica grave prévia e a presença de encefalopatia pelo HIV.

A amostra do estudo foi comparada também em relação às categorias clínicas da infecção pelo HIV pelos critérios do Ministério da Saúde e o desfecho de encefalopatia pelo HIV. A amostra foi dividida em dois grupos de acordo com as condições prévias relacionadas ao vírus: com sinais e/ou sintomas graves (categoria C) e sem sinais e/ou sintomas graves (categorias N, A e B). A tabela 13 resume os resultados encontrados.

Tabela 13: Comparação de classificação C e encefalopatia pelo HIV

	Encefalopatia pelo HIV		
	Sim	Não	Total
Categoria C	7	6	13
Categoria não-C	2	12	14
Total	9	18	27

Odds-ratio = 7 (intervalo de confiança 95% = 1,09-44,6), p-valor 0,04.

Esses resultados demonstraram que crianças e adolescentes que apresentaram sinais e/ou sintomas graves da infecção pelo HIV (categoria C), apresentaram risco sete vezes maior de encefalopatia pelo HIV. Na amostra não havia casos de pacientes classificados como categoria C apenas pela presença de encefalopatia pelo HIV, todos já haviam apresentado outras doenças definidoras.

7. Discussão

A amostra do estudo (n=27) foi constituída por 59,3% de indivíduos do sexo masculino, com idade mediana de 14,7 anos (7,6 a 16,9 anos). A maior proporção de adolescentes acima de 12 anos de idade (70%) reflete a redução da transmissão vertical do HIV na população brasileira, pois a cada ano há menos casos novos de infecção pelo vírus em crianças⁽¹²⁾.

Uma proporção grande de pacientes não vivia com seus pais biológicos (44,5%), muitos desses já falecidos por doenças relacionadas ao HIV/AIDS. Desses, 41,7% viviam com seus familiares (tios, avós, primos) e 58,3% viviam com famílias adotivas. A orfandade e o abandono de crianças infectadas pelo HIV ainda é uma realidade frequente, principalmente em países em desenvolvimento^(33,39). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que viviam com os pais biológicos e outros cuidadores em relação à presença de encefalopatia.

Os pacientes com encefalopatia pelo HIV tinham risco 21 vezes maior de ter dois ou mais anos de atraso escolar em relação aos pacientes sem encefalopatia pelo HIV. A escolaridade é um dado facilmente disponível durante as consultas e o atraso escolar, apesar de sofrer influência de vários fatores clínicos e socioeconômicos, pode servir como sinal de alerta para que a equipe de saúde realize uma avaliação neuropsicológica mais detalhada.

Da mesma forma, a escolaridade do cuidador principal também se relacionou ao diagnóstico neuropsicológico final. Foi observado que ter um cuidador principal com menos de cinco anos de escolaridade estava relacionado a risco sete vezes maior de encefalopatia pelo HIV do que ter um

cuidador com cinco ou mais anos de escolaridade. A baixa escolaridade do cuidador principal pode estar associada a maior dificuldade de administração das medicações ARV e adesão ao tratamento⁽⁴⁰⁾.

Poucos dados relacionados ao nascimento da amostra do estudo estavam disponíveis, o peso ao nascer foi o que teve menos número de perdas (18,5%). Dos cinco (22,7%) pacientes com baixo peso ao nascer, apenas um caso não estava relacionado à prematuridade. Este paciente apresentou baixa estatura atual, com resultado limítrofe da avaliação cognitiva. Outro paciente apresentou baixa estatura, associada à microcefalia e encefalopatia pelo HIV. No total, dos cinco casos de baixo peso ao nascer, dois apresentaram avaliação cognitiva limítrofe e dois apresentaram QI total extremamente baixo. Entretanto, o baixo peso ao nascer não estava relacionado à presença de encefalopatia pelo HIV de forma estatisticamente significativa. Os dados encontrados são compatíveis com os dados descritos na literatura. Uma revisão sistemática recente sobre desenvolvimento neurológico em crianças infectadas pelo HIV encontrou prevalência de baixo peso ao nascer variando de 13 a 33%. A infecção materna pelo HIV está relacionada a aumento de risco de prematuridade e baixo peso ao nascer, e ambas as condições têm risco aumentado de mortalidade e atraso do desenvolvimento, independentemente da infecção pelo vírus.⁽⁷⁾

Não foi possível analisar dados do nascimento como prematuridade, escore de Apgar e perímetro cefálico, pois o percentual de perdas foi muito alto, variando de 37% a 55% dos casos. Mesmo após revisão de prontuário e busca ativa nos documentos antigos desses pacientes, esses dados não foram recuperados. Vários são os motivos para tais perdas, como por exemplo:

cadernetas de vacinação antigas sem local apropriado para anotação desses dados, perda de documentos originais de internações na maternidade ou em unidades neonatais, segunda via de cadernetas sem informações completas e, além desses fatores, um número elevado de pacientes (25,9%) foram adotados e os cuidadores atuais não possuíam tais informações.

Neste estudo, seis (22,2%) pacientes apresentavam atualmente baixa estatura, porém com boa adesão ao tratamento e carga viral indetectável, sem outras doenças associadas à baixa estatura e com velocidade de crescimento normal. O crescimento ponderoestatural é frequentemente prejudicado em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, tanto por deficiências hormonais e nutricionais quanto pelas infecções secundárias. Mesmo após correção desses fatores, muitas vezes o indivíduo não consegue recuperar o alvo genético ao longo dos anos e, apesar de crescimento adequado, permanece com baixa estatura⁽²⁰⁾. Todos os pacientes apresentavam IMC adequado para idade e sexo pelos critérios da OMS. A adequação do IMC reflete a multidisciplinaridade do atendimento no serviço de Infectologia do IFF, que conta com a presença de nutricionista em todas as consultas ambulatoriais. A orientação nutricional é fundamental não só para permitir o crescimento e desenvolvimento adequado desses pacientes, como também para controlar os efeitos colaterais de algumas medicações ARV, como dislipidemia, anorexia, náuseas e diarreia⁽⁹⁾.

Três pacientes (11,1%) apresentavam microcefalia, sendo que em dois casos a microcefalia estava associada à baixa estatura, com déficit global do desenvolvimento, apesar de boa adesão à TARV e carga viral indetectável. O outro caso de microcefalia apresentava melhor adequação nutricional, porém

não tinha boa adesão ao tratamento ao longo dos anos de acompanhamento. Esses três casos apresentavam QI total <70 na avaliação pelo WISC, configurando déficit cognitivo. A microcefalia é um dos achados ao exame físico que sugere acometimento grave do SNC pelo HIV, pois é causada pela atrofia cortical progressiva encontrada nos casos de encefalopatia progressiva pelo vírus⁽⁷⁾. Um estudo realizado nos EUA acompanhou uma coorte de 126 crianças infectadas verticalmente pelo HIV de 1988 a 2000⁽⁴¹⁾. A frequência de microcefalia antes da introdução da HAART era de 7,1%, com reversão da maioria dos casos após início das medicações ARV. Ao término do estudo, a frequência de microcefalia era de 2,4%. A maior frequência de microcefalia no presente estudo pode ser devida ao diagnóstico tardio da infecção pelo HIV e falta de adesão ao tratamento nos primeiros anos de vida.

Na amostra do estudo, a infecção vertical foi responsável por 96,3% das vias de infecção do HIV, o que é compatível com os dados atuais do Ministério da Saúde⁽¹²⁾. Houve apenas um caso de transmissão por via ignorada, mas que foi incluído por apresentar manifestações compatíveis com AIDS desde os primeiros anos de vida. O tempo mediano até diagnóstico do HIV foi de 17 meses, variando de três meses a 13,5 anos. Em relação às categorias clínicas, 7,4% dos pacientes eram da categoria N, 44,5% eram da categoria B e 48,1% eram da categoria C. Um estudo nos EUA com 81 adolescentes infectados verticalmente pelo HIV encontrou tempo médio até o diagnóstico da infecção de 9 meses⁽²⁾. Ao fim do estudo, 21% dos pacientes eram das categorias N ou A, 32% eram da categoria B e 47% eram da categoria C, sendo que 93% dos pacientes estavam em uso regular de HAART. Apesar de ter diagnóstico da infecção pelo HIV mais tardio, os pacientes do

presente estudo não diferiam muito em relação às categorias clínicas e ao uso de ARV dos pacientes americanos.

Na amostra, 26 pacientes (96,3%) estavam em uso de TARV, com tempo mediano de uso de 120 meses, variando de um a 190 meses. Apenas um paciente ainda não tinha iniciado TARV, pois se tratava de um caso recém diagnosticado que aguardava exames para definir a conduta. Dos pacientes em uso de TARV, 76,9% apresentavam boa adesão ao esquema, com carga viral indetectável. Em relação ao estado imunológico, 92,6% apresentavam contagem de CD4 acima de 500 células/ml, considerado o ideal pelos critérios do Ministério da Saúde⁽¹¹⁾. Não foram encontrados estatísticas nacionais referentes aos dados de carga viral e contagem de CD4 na população de crianças e adolescentes infectados pelo HIV.

Um estudo realizado em Uganda com crianças de seis a 12 anos infectadas pelo HIV, virgens de TARV e sem alteração imunológica grave (contagem de CD4 > 350 células/ml), demonstrou que níveis altos de carga viral plasmática estavam relacionados a pior função cognitiva e motora⁽³⁴⁾. Tal correlação não foi encontrada no presente estudo porque a maioria dos pacientes estava em uso regular de ARV e com carga viral indetectável. As medicações ARV ainda não são amplamente disponíveis em todo o mundo e, em alguns países com menos recursos, apenas cerca de 25% das crianças com indicação de TARV recebem tratamento eficaz⁽⁶⁾.

O tempo mediano do diagnóstico até início da TARV foi de um mês, variando de zero a 113 meses. Da amostra, 24 pacientes (92,3%) iniciaram TARV até sete meses após o diagnóstico da infecção. O tempo curto decorrido

entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e o início da TARV encontrado na amostra se deve ao fato de muitas crianças descobrirem a infecção a partir da investigação de doenças oportunistas. Nesses casos, a criança já se encontra em fase mais avançada de imunodepressão, com indicação imediata de tratamento ARV.

Dos pacientes em uso de TARV, apenas 26,9% estavam no primeiro esquema de drogas, sendo que 23% já havia trocado duas ou mais vezes de esquema. Em muitos casos as trocas foram motivadas pelo surgimento de drogas mais potentes, com menos efeitos colaterais ou de melhor aceitação para crianças. Assim, o Ministério da Saúde atualizava as recomendações para esquemas ARV pediátricos e algumas drogas caíam em desuso. Em outros casos, as trocas foram motivadas por falha clínica ou laboratorial dos pacientes. Antes da implementação dos exames de genotipagem, os esquemas eram trocados empiricamente, mas atualmente o Ministério da Saúde recomenda que a troca de esquema em caso de falha seja orientada pelo exame genotipagem viral⁽¹¹⁾.

Todos os esquemas atuais de TARV utilizados pelos pacientes do estudo foram classificados como de alta penetração no SNC, apesar de esta não ser uma preocupação no momento de escolher as drogas dos esquemas pediátricos⁽¹⁶⁾. É importante atentar para esta característica dos esquemas, principalmente no caso de pacientes com comprometimento neurocognitivo, pois o SNC pode funcionar como reservatório do vírus, onde ele pode continuar a se replicar, apesar do controle da infecção no sangue⁽⁴²⁾.

Na amostra do estudo, sete (26,9%) pacientes apresentavam alterações nos exames de neuroimagem, sendo as calcificações em núcleos da base (cinco casos) e a atrofia cortical (três casos) as alterações mais frequentes. Em relação ao exame neurológico, 16 (59,2%) pacientes não apresentavam alterações que caracterizassem síndromes neurológicas. Nove (33,3%) pacientes apresentavam síndrome mental e serão discutidos junto com os resultados do WISC IV. Sete (25,9%) pacientes apresentavam outras síndromes neurológicas. Cinco (18,5%) apresentavam síndrome tetrapiramidal e dois apresentavam síndrome medular (7,4%), sendo que um (3,7%) deles também apresentava síndrome de nervo periférico.

Um estudo brasileiro realizado em 1993⁽⁴³⁾, antes do surgimento da HAART, avaliou 63 pacientes infectados pelo HIV com idade entre quatro meses e 14,5 anos. A via de transmissão do HIV foi vertical em 46% dos casos, transfusional em 25,4% dos casos e indeterminada em 28,6% dos casos. Foram encontradas alterações neurológicas em 41,2% dos pacientes, sendo que todos tinham sinais ou sintomas moderados a graves da infecção. As alterações mais frequentes foram atraso do desenvolvimento (53%), fraqueza (30,8%), microcefalia (27%), atraso cognitivo (15,4%) e perda dos marcos do desenvolvimento (15,4%). A síndrome piramidal foi encontrada em 19,2% dos casos, frequência menor do que a descrita na literatura na época, porém apenas 25% dos pacientes do estudo tinham sido avaliados por neurologista. A presença de microcefalia, provavelmente associada à encefalopatia pelo HIV, era uma manifestação frequentemente encontrada em crianças infectadas pelo HIV antes do surgimento da HAART.

Outro estudo brasileiro, realizado em 1999⁽⁴⁴⁾, pesquisou a presença de neuropatia periférica em 55 crianças infectadas pelo HIV acima de cinco anos de idade. As crianças foram examinadas, entrevistadas e avaliadas com estudo de condução nervosa. Trinta e quatro por cento das crianças apresentavam sinais e sintomas de envolvimento de nervo periférico, sendo que a maioria delas era classificada como C3, estava desnutrida e usava drogas potencialmente tóxicas. Um terceiro estudo brasileiro, realizado entre 2000 e 2003⁽⁴⁰⁾, avaliou 148 pacientes infectados pelo HIV com idade entre um e 15 anos. Foram encontradas alterações neurológicas em 53,7% dos pacientes com sinais e sintomas leves da infecção (classificação N ou A) e em 81% dos pacientes com sinais e sintomas moderados a graves da infecção (classificação B ou C). As alterações mais frequentes encontradas foram hiporreflexia (35,6% do total), retardo do desenvolvimento neuropsicomotor atual ou prévio (19% do total) e atraso de linguagem (19% do total). A síndrome piramidal foi encontrada em 9,5% dos casos, sendo que todos os pacientes foram avaliados por neurologista. Um dos fatores que pode explicar a alta frequência de alterações neurológicas é que este estudo incluiu apenas pacientes com avaliação por neurologista e os pacientes eram encaminhados quando o pediatra acompanhante suspeitava de alguma alteração. O estudo não definiu a frequência de neuropatia periférica porque os pacientes com hiporreflexia ainda estavam em fase de investigação para saber se o quadro era de origem neuropática ou miopática.

A neuropatia periférica é considerada uma das manifestações neurológicas mais comuns em adultos infectados pelo HIV, sendo a neuropatia distal simétrica a forma mais frequente. Entretanto, não existem atualmente

dados epidemiológicos sobre a incidência e prevalência de neuropatia periférica, pois a maioria dos dados é oriunda de relato de casos, séries de pacientes e séries de autópsia da era pré-ARV, quando as evidências histopatológicas de neuropatia eram encontradas em quase 100% dos casos⁽⁴⁵⁾. Um estudo recente realizado em zona rural da África do Sul avaliou 174 pacientes em uso de ARV com idade entre cinco e 15 anos. Após aplicação de questionários sobre sintomas de neuropatia e realização de exame clínico neurológico para avaliar de sensibilidade tátil, térmica e dolorosa, 24% dos pacientes receberam diagnóstico de neuropatia periférica. A alta frequência de neuropatia periférica dessa população pode estar relacionada ao uso de estavudina por 86% dos pacientes⁽⁴⁶⁾. A estavudina é uma das medicações ARV mais associada à neuropatia periférica e hoje raramente é usada no Brasil⁽⁴⁷⁾. Nenhum paciente do presente estudo usava estavudina no esquema ARV atual.

Em relação à avaliação cognitiva pelo WISC IV, nove (33,3%) pacientes apresentaram QI total extremamente baixo, configurando déficit cognitivo. Todos os nove pacientes apresentavam critérios de diagnóstico de encefalopatia pelo HIV por terem também alterações no exame neurológico ou exame de neuroimagem. Seis (22,2%) pacientes apresentaram QI total com resultado limítrofe, porém nenhum deles apresentava déficits funcionais ou alterações neurológicas e, portanto, não tiveram diagnóstico de encefalopatia pelo HIV.

O presente estudo não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os quatro índices do WISC IV, apesar de diversos estudos descrevem alterações maiores nas áreas de linguagem, memória e velocidade

de processamento^(16,18,35). É possível que o WISC IV não tenha sido capaz de detectar essas alterações em áreas específicas da cognição por se tratar de um teste de inteligência, e não de um teste específico para avaliar linguagem, velocidade de processamento e memória.

Os resultados do estudo mostraram que adolescentes com baixa pontuação na EIDHIV apresentaram risco 19,2 vezes maior de encefalopatia pelo HIV em comparação com adolescentes com pontuação normal. Apesar de ser necessária validação do teste na população pediátrica, o estudo sugere que a EIDHIV pode ser um instrumento útil para triagem de alterações neurocognitivas relacionadas ao HIV. Ela é especialmente importante em países em desenvolvimento, onde os instrumentos de avaliação neuropsicológica mais complexos nem sempre estão disponíveis.

Em adultos, a contagem de CD4 nadir está relacionada à presença de alterações cognitivas⁽⁴⁸⁾, porém na amostra deste estudo não houve correlação entre a presença prévia de alteração imunológica grave (contagem CD4 <15% ou < 200 células/ml) e a presença de encefalopatia pelo HIV. É possível que o tamanho pequeno da amostra do presente estudo justifique a ausência de tal achado.

Outro indicador importante de progressão da doença é a categoria clínica, sendo a categoria C a que apresenta manifestações mais graves de imunodepressão. Os pacientes classificados como categoria C tiveram risco 7 vezes maior de encefalopatia pelo HIV em relação aos demais pacientes infectados pelo HIV. Entretanto, em muitos casos não é possível determinar até que ponto o comprometimento neurocognitivo é causado por efeitos diretos do

HIV ou é influenciado por infecções oportunistas, desnutrição, uso materno de drogas, baixo nível socioeconómico, baixa escolaridade, orfandade e tantas outras condições frequentes na população pediátrica infectada pelo HIV^(16,19).

Uma das limitações do presente estudo é ter utilizado uma amostra selecionada por conveniência de um único centro terciário, cujos resultados não representam a população de crianças e adolescentes infectados pelo HIV no Brasil. Além disso, trata-se de um estudo transversal e, portanto, não avalia essa população ao longo do tempo e não é possível definir causalidade. São necessários estudos de corte multicêntricos, com avaliações neurocognitivas periódicas desde o momento do diagnóstico da infecção pelo vírus, de forma que seja possível acompanhar o desenvolvimento neurocognitivo dessa população.

Até o momento, não existem métodos para prever qual criança vai desenvolver alterações neurocognitivas. Um dos principais obstáculos para os estudos sobre preditores de risco para doença do SNC relacionada à infecção pelo HIV é o fato de muitas crianças com diagnóstico de atraso do desenvolvimento e/ou microcefalia terem também história de prematuridade e exposição pré-natal a drogas. Assim, é difícil definir qual é a causa dos sintomas neurocognitivos apresentados⁽⁴⁾.

A própria avaliação do desenvolvimento neurocognitivo em crianças e adolescentes infectados pelo HIV é uma tarefa difícil, uma vez que há muitos possíveis fatores de confusão, como a saúde materna, uso materno de drogas, estimulação nos primeiros anos de vida, desnutrição, pobreza, analfabetismo e presença de outras doenças. Além disso, não há um consenso internacional

em relação às ferramentas padronizadas para avaliação do desenvolvimento neuropsicológico e muitos estudos, especialmente os realizados em países em desenvolvimento que não possuem tais recursos, utilizam baterias diferentes de exames. Dessa forma, os resultados dos diferentes estudos nem sempre podem ser comparados entre si⁽⁴⁾.

Uma revisão sistemática recente sobre crianças e adolescentes expostos verticalmente ao HIV (infectados ou não) encontrou 31 estudos que utilizaram instrumentos padronizados para avaliação de desenvolvimento neurológico como desfecho principal⁽⁷⁾. Desses estudos, 24 (77,4%) avaliaram apenas crianças até seis anos de idade, sendo que 18 (58%) utilizaram a Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil com ferramenta de avaliação. Nove (29%) estudos incluíram a população de adolescentes, sendo que cinco (16,1%) utilizaram o WISC IV como ferramenta de avaliação. Apesar de 90% das crianças menores de 13 anos infectadas pelo HIV viverem em países em desenvolvimento, apenas 8 (25,8%) estudos foram realizados nesses países e nenhum estudo incluía crianças em idade escolar e adolescentes. Existe, portanto, pouco conhecimento sobre o desenvolvimento neurocognitivo da maioria das crianças em idade escolar e dos adolescentes infectados pelo HIV no mundo.

8. Conclusão

No presente estudo, 33% dos pacientes apresentavam alterações neurocognitivas graves características de encefalopatia pelo HIV, sendo que todos os casos tinham mais de 10 anos de idade. Como se trata de uma amostra pequena, não é possível determinar se houve redução dos casos de encefalopatia na última década. Apesar da queda importante da incidência de encefalopatia progressiva pelo HIV após a introdução da HAART⁽²⁾, a população estudada possui uma prevalência ainda alta de encefalopatia estática relacionada ao vírus.

Como não existem métodos para prever quais crianças e adolescentes irão desenvolver alterações neurocognitivas relacionadas ao HIV e as ferramentas de avaliação neuropsicológica nem sempre estão disponíveis, é fundamental que a equipe de saúde procure detectar tais alterações precocemente nas consultas de rotina. Os pacientes devem ser questionados sobre dificuldades para realizar as tarefas diárias, desempenho escolar e sinais e sintomas de neuropatia periférica. Além disso, as medidas antropométricas (incluindo perímetro cefálico) devem ser aferidas rotineiramente e o exame físico deve ser detalhado, em busca de alterações de marcha, tônus e reflexos profundos.

Este é o primeiro estudo nacional a utilizar o WISC IV para descrever as alterações neurocognitivas na população de crianças escolares e adolescentes infectados verticalmente pelo HIV e pode contribuir para aumentar o conhecimento sobre os efeitos do vírus no SNC. Dentre as ferramentas para avaliação cognitiva, o WISC IV é um dos métodos mais

utilizadas internacionalmente e tem validação na população brasileira. Este estudo sugere que o EIDHIV pode ser eficaz como instrumento de triagem na detecção de alterações neurocognitivas em adolescentes, porém necessita ser validada para a população pediátrica no Brasil.

É necessário que mais estudos sejam realizados nos países em desenvolvimento para que se amplie o entendimento sobre o grau de comprometimento do SNC relacionado à infecção pelo HIV na população pediátrica infectada. É fundamental que os estudos utilizem ferramentas padronizadas de avaliação neuropsicológica, validadas para cada população, para que os resultados possam ser comparados com os resultados de outras populações.

9. Referências¹

1. Del Palacio M, Álvarez S, Muñoz-Fernández MÁ. HIV-1 infection and neurocognitive impairment in the current era. *Rev Med Virol.* 2012;22(1):33–45.
2. Wood SM, Shah SS, Steenhoff AP, Rutstein RM. The impact of AIDS diagnoses on long-term neurocognitive and psychiatric outcomes of surviving adolescents with perinatally acquired HIV: AIDS. 2009;23(14):1859–65.
3. Joska JA, Gouse H, Paul RH, Stein DJ, Flisher AJ. Does highly active antiretroviral therapy improve neurocognitive function? A systematic review. *J Neurovirol.* 2010;16(2):101–14.
4. Van Rie A, Harrington PR, Dow A, Robertson K. Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: A global perspective. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007;11(1):1–9.
5. Laughton B, Cornell M, Boivin M, Van Rie A. Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence. *J Int AIDS Soc.* 2013;16(1).
6. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2013.

¹As referências seguem as normas propostas pelo Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/FIOCRUZ.

7. Le Doare K, Bland R, Newell M-L. Neurodevelopment in Children Born to HIV-Infected Mothers by Infection and Treatment Status. *PEDIATRICS*. 2012;130(5):e1326–e1344.
8. Levi GC, Vitória MAA. Fighting against AIDS: the Brazilian experience. *Aids*. 2002;16(18):2373–83.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para a atenção integral a adolescentes e jovens vivendo com HIV/Aids. Brasília; 2013.
10. Luzuriaga K. Human Immunodeficiency Viruses. Principles and practice of Pediatric infectious diseases. Quarta. Elsevier Saunders; 2012. p. 1166–7.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Brasília; 2014.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico – AIDS e DST, ano VIII. Brasília; 2012. Report No.: 1.
13. Read J. Epidemiology and prevention of HIV infection in children and adolescents. Principles and practice of Pediatric infectious diseases. 4th ed. Elsevier Saunders; 2012. p. 641–8.

14. Manji H. The neurology of HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(90001):29i–35.
15. Tahan TT, Bruck I, Burger M, Cruz CR. Neurological profile and neurodevelopment of 88 children infected with HIV and 84 seroreverter children followed from 1995 to 2002. *Braz J Infect Dis*. 2006;10(5):322–6.
16. Civitello L. Neurologic aspects of HIV infection in infants and children: therapeutic approaches and outcome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003;3(2):120–8.
17. Shanbhag MC, Rutstein RM, Zaoutis T, Zhao H, Chao D, Radcliffe J. Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: effects of combined therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(7):651–6.
18. Mitchell W. Neurological and developmental effects of HIV and AIDS in children and adolescents. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001;7(3):211–6.
19. Wolters PL, Brouwers P. Neurobehavioral function and assessment of children and adolescents with HIV-1 infection. *Textb Pediatr Care*. 2005;269–84.
20. Siberry G, Hazra R. Management of HIV Infection. Principles and practice of Pediatric infectious diseases. Quarta. Elsevier Saunders; 2012.

21. Wright EJ. Neurological disease: the effects of HIV and antiretroviral therapy and the implications for early antiretroviral therapy initiation: *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(5):447–52.
22. Patel K, Ming X, Williams PL, Robertson KR, Oleske JM, Seage GR. Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents: *AIDS*. 2009;23(14):1893–901.
23. Johnson DH, Sutherland D, Acosta EP, Erdem H, Richardson D, Haas DW. Genetic and Non-Genetic Determinants of Raltegravir Penetration into Cerebrospinal Fluid: A Single Arm Pharmacokinetic Study. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 [cited 2014 Jun 19];8(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859605/>
24. Yilmaz A, Gisslen M, Spudich S, Lee E, Jayewardene A, Aweeka F, et al. Raltegravir Cerebrospinal Fluid Concentrations in HIV-1 Infection. *PLoS ONE* [Internet]. 2009 [cited 2014 Jun 19];4(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2731205/>
25. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurological manifestations of Human Immunodeficiency Virus type-1 (HIV-1) infection. *Neurology*. 1991;41(6):778–85.
26. Soto Vidal FA, Marques de Figueiredo VL, do Nascimento E. A quarta edição do WISC americano. *Aval Psicológica*. 2011;10(2):205–7.

27. Folstein MF, Folstein SE. "Mini-Mental State", a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res.* 1975;12:189–98.
28. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS Lond Engl.* 2005;19(13):1367–74.
29. Haddow LJ, Floyd S, Copas A, Gilson RJC. A Systematic Review of the Screening Accuracy of the HIV Dementia Scale and International HIV Dementia Scale. *PLoS ONE.* 2013 Apr 16;8(4):e61826.
30. Rodrigues RA, Oliveira RL, Grinsztejn B, Silva MTT, Rodrigues RA, Oliveira RL, et al. Validity of the International HIV Dementia Scale in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(6):376–9.
31. American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.* Quinta edição. Porto Alegre: Artmed; 2014.
32. Parameswaran Y, Garvey LJ, Ashby J, Foster CJ, Fidler S, Winston A. High rates of asymptomatic neurocognitive impairment in vertically acquired HIV-1-infected adolescents surviving to adulthood. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2010;55(1):134–6.
33. Govender R, Eley B, Walker K, Petersen R, Wilmschurst JM. Neurologic and Neurobehavioral Sequelae in Children With Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection. *J Child Neurol.* 2011;26(11):1355–64.

34. Ruel TD, Boivin MJ, Boal HE, Bangirana P, Charlebois E, Havlir DV, et al. Neurocognitive and Motor Deficits in HIV-Infected Ugandan Children With High CD4 Cell Counts. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):1001–9.
35. Nicolau NC. Avaliação neuropsicológica em crianças e adolescentes com infecção por HIV e AIDS [Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)]. [Belo Horizonte]: Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
36. WHO | Growth reference data for 5-19 years [Internet]. WHO. [cited 2014 Jun 30]. Available from: <http://www.who.int/growthref/en/>
37. Nelhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite International and Interracial graphs. *Pediatrics*. 1968;41(1):106–14.
38. Pesquisa promete definir classes econômicas (Jornal do Comércio, em 12.08.2013) [Internet]. [cited 2014 Jun 30]. Available from: <http://www.sae.gov.br/site/?p=17711>
39. Doring M, Junior IF, Stella IM. Factors associated with institutionalization of children orphaned by AIDS in a population-based survey in Porto Alegre, Brazil. *Aids*. 2005;19:S59–S63.
40. Rocha C, Gouvêa A, Machado D, Cunegundes K, Beltrão S, Bononi F, et al. Manifestações neurológicas em crianças e adolescentes infectados e expostos ao HIV-1. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3B):828–31.
41. Chiriboga CA, Fleishman S, Champion S, Gaye-Robinson L, Abrams EJ. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV

- infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr*. 2005;146(3):402–7.
42. Lindsey JC, Malee KM, Brouwers P, Hughes MD, for the PACTG 219C Study Team. Neurodevelopmental Functioning in HIV-Infected Infants and Young Children Before and After the Introduction of Protease Inhibitor-Based Highly Active Antiretroviral Therapy. *PEDIATRICS*. 2007;119(3):e681–e693.
43. Araújo AP de QC. Neurologic findings in Brazilian children with Human Immunodeficiency Virus infection. *Pediatr AIDS HIV Infect Fetus Adolesc*. 1994;5(1):33–4.
44. Araújo AP de QC. Peripheral neuropathy in immunodeficiency virus (HIV) infected children. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(3A):710–710.
45. Galbbai A, Castelo A, Bulle Oliveira A. HIV peripheral neuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdã: Elsevier B. V.; 2013. p. 515–29.
46. Van Ramshorst M, Struthers H, McIntyre JA, Peters RP. H. Clinical screening shows high prevalence of peripheral neuropathy in children taking ARV therapy in rural South Africa. Washington, EUA; 2012.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescente. Brasília; 2014.

48. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy: AIDS. 2011;25(14):1747–51.

10. Apêndices

a. Apêndice I: Ficha de coleta de dados



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Fernandes Figueira

Mestrado Acadêmico em Pesquisa Clínica Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher

Alterações neurocognitivas nas crianças e adolescentes infectados pelo HIV

Aluna: MitsueAibe

Ficha de coleta de dados – número ____

Nome: _____

Prontuário _____ Sexo: () fem, () masc

Data de nascimento: ___/___/___ Idade: ___anos e ___meses

Tempo de estudo: _____(anos) Nível de escolaridade: _____

Escolaridade da mãe ou cuidador principal: _____(anos), () ignorado

Renda per capita familiar: _____(salários mínimos per capita)

Peso ao nascer (g): _____ () ignorado

Perímetro cefálico ao nascer (cm): _____ () ignorado

Prematuridade: () sim, () não

Presença de outras doenças? () sim, () não. Se sim, qual (is)? _____

Forma de transmissão do HIV: () vertical, () aleitamento cruzado, () desconhecida

Data do diagnóstico do HIV: ___/___/___ () ignorado

Data do diagnóstico de Aids: ___/___/___ () ignorado

Classificação (OMS): ___

CD4 nadir: _____ Data do exame: ___/___/___

Maior carga viral _____ Data do exame: ___/___/___

Doenças prévias de sistema nervoso central:

1. Diagnóstico: _____

Data: ___/___/___

2. Diagnóstico: _____

Data: ___/___/___

3. Diagnóstico: _____

Data: ___/___/___

Exames de imagem do SNC

1. Exame inicial: () USG transfontanela, () Tomografia, () Ressonância magnética

Data: ___/___/___

Laudo: _____

2. Exame alterado: () USG transfontanela, () Tomografia, () Ressonância magnética
Data: ___/___/___

Laudos: _____

Esquemas de TARV utilizados

1º - Drogas utilizadas: _____

Número de drogas que penetram SNC: ()

Data de início: ___/___/___ Data de término: ___/___/___

2º - Drogas utilizadas: _____

Número de drogas que penetram SNC: ()

Data de início: ___/___/___ Data de término: ___/___/___

3º - Drogas utilizadas: _____

Número de drogas que penetram SNC: ()

Data de início: ___/___/___ Data de término: ___/___/___

4º - Drogas utilizadas: _____

Número de drogas que penetram SNC: ()

Data de início: ___/___/___ Data de término: ___/___/___

5º - Drogas utilizadas: _____

Número de drogas que penetram SNC: ()

Data de início: __/__/__ Data de término: __/__/__

Avaliações neurocognitivas

CD4 mais recente: _____ Data de coleta: __/__/__

Carga viral mais recente: _____ Data da coleta: __/__/__

Peso (kg): _____

Estatura (cm): _____ percentil estatura/idade: _____

IMC: _____ percentil do IMC/idade: _____

Perímetro cefálico (cm): _____ percentil PC/idade: _____

Exame neurológico:

Data: __/__/__

Alterações neurológicas: () síndrome mental, () neuropatia periférica, () síndrome extrapiramidal, () síndrome piramidal, () outros.

WISC IV:

Data: __/__/__ Resultado: _____

Escala Internacional de Demência do HIV:

Data: __/__/__ Resultado: _____

b. Apêndice II: Termo de consentimento para os responsáveis**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do projeto: Alterações neurocognitivas em crianças e adolescentes infectados pelo HIV

Instituição participante: Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ

Endereço: Av. Rui Barbosa, 716 – Flamengo, Rio de Janeiro/RJ

Pesquisador principal: Marcus Tullius Teixeira da Silva

Pesquisadora assistente: MitsueSenraAibe

Emails para contato: marcustulius@ipec.fiocruz.br e mitsueaibe@yahoo.com.br

Telefones para contato: (21) 3865-9595 (IPEC/FIOCRUZ)

(21) 2554-1846/1847/1772 (IFF/FIOCRUZ)

Estamos convidando seu filho(a) para participar do presente estudo por ter sido infectado pelo HIV e fazer acompanhamento no Instituto Fernandes Figueira (IFF), Fiocruz. É sabido que o HIV pode infectar algumas células do cérebro e afetar o desenvolvimento intelectual e cognitivo das crianças e adolescentes. O presente projeto de pesquisa tem como objetivo avaliar o impacto da infecção pelo HIV em algumas habilidades importantes, como o coeficiente de inteligência e as capacidades de memória, atenção e velocidade psicomotora. Essas habilidades são importantes para o desempenho escolar e para o futuro de seu filho(a).

A participação do seu filho(a) implica na aferição das medidas antropométricas (como peso e altura), exame físico e neurológico feito por pediatra e aplicação de questionários e testes específicos por psicólogo

treinado. Esses testes são instrumentos usados internacionalmente para avaliação de diferentes aspectos da inteligência de crianças e adolescentes. Os exames podem ser interrompidos a qualquer momento caso você ou seu filho(a) desejem. Além da avaliação de seu filho(a), serão coletadas informações de escolaridade da mãe ou cuidador principal, renda familiar per capita e dados do prontuário de seu filho(a) referentes a doenças prévias, estado imunológico e exames laboratoriais e de imagem. Você pode se negar a fornecer essas informações, sem qualquer prejuízo ao tratamento de seu filho(a) ou à sua participação no ambulatório.

Caso seu filho(a) não saiba que é infectado pelo HIV, este diagnóstico não será revelado pelos pesquisadores do estudo, tampouco estará evidente nos materiais aos quais ele(a) terá acesso. Cabe a você decidir o momento adequado para a revelação do diagnóstico, respeitando a maturidade de cada um.

Os resultados obtidos no estudo serão divulgados na forma de comunicação científica, e para garantir sua privacidade, não é permitida a identificação do participante, do responsável ou de seus dados pessoais.

A participação no estudo e os exames consequentes não são dolorosos e não causam prejuízo à saúde de seu filho(a). A participação de seu filho(a) é inteiramente voluntária e você é livre para interromper a participação neste estudo a qualquer momento, sem que isto afete o cuidado ou relacionamento futuro com os profissionais do Instituto Fernandes Figueira. Caso não deseje participar do estudo, você e seu filho(a) estarão a salvo de quaisquer constrangimentos ou sanções.

Quando terminar o estudo, você receberá uma cópia dos resultados de seu filho(a) e vamos explicar o que eles representam. Caso seja necessário, seu filho(a) será encaminhado para outras avaliações e outros especialistas.

Caso apareça alguma dúvida quanto à ética desse estudo, você poderá se reportar ao Comitê de Ética em Pesquisas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), telefone 3965-9585 e emailcep@ipec.fiocruz.br

Diante do exposto nos parágrafos acima, eu concordo com a participação do menor de idade _____, sob minha responsabilidade legal, no estudo *Alterações cognitivas em crianças e adolescentes infectados pelo HIV*.

Eu fui completamente orientado por _____, que está realizando o estudo de acordo com sua natureza, propósito e duração. Recebi uma cópia da folha de informações para os participantes, a qual li e compreendi, me dando plena liberdade para decidir acerca da participação espontânea de meu filho(a) nesta pesquisa.

Favor assinar seu nome abaixo e rubricar todas as páginas deste termo de consentimento livre e esclarecido. Todas as páginas do termo também serão rubricadas pelo membro da equipe do estudo que realizou a discussão deste documento com você. Você receberá uma via para guardar consigo em atendimento a resolução CNSno. 466/12-IV.5.d.

Assinatura do responsável: _____

Data: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Data: _____

c. Apêndice III: Termo de assentimento**TERMO DE ASSENTIMENTO**

Projeto: Alterações neurocognitivas em crianças e adolescentes atendidos na
DIP

Instituição participante: Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz

Endereço: Av. Rui Barbosa, 716 – Flamengo, Rio de Janeiro/RJ

Pesquisador principal: Marcus Tullius Teixeira da Silva

Pesquisadora assistente: MitsueSenraAibe

Emails para contato: marcustulius@ipec.fiocruz.br e mitsueaibe@yahoo.com.br

Telefones para contato: (21) 3865-9595 (IPEC/FIOCRUZ)

(21) 2554-1846/1847/1772 (IFF/FIOCRUZ)

Estamos convidando você para participar desse estudo porque você faz tratamento no Instituto Fernandes Figueira (IFF), Fiocruz.

Nós queremos saber como o seu cérebro está funcionando e como andam sua memória, inteligência e velocidade.

Nós vamos examinar você e depois você vai fazer alguns exames de escrever, de desenho e de montar peças. Nós vamos explicar tudo, é só prestar atenção. Se tiver alguma dúvida, pode perguntar.

Não precisa ficar preocupado porque esses exames não machucam e mais ninguém vai ficar sabendo do seu resultado, só você e sua família. Esses exames não são uma prova e nem uma competição!

Se você não quiser participar, não tem problema! Ninguém vai ficar chateado e vamos continuar cuidando de você com o mesmo carinho.

Se você quiser parar de fazer os exames, é só avisar. A gente pode continuar outro dia.

Você aceita participar?

Assinatura do participante: _____

Data: _____

Pesquisador: _____

Data: _____

Assinatura: _____