

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA**

**AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA E DO
DESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS HIV
POSITIVAS**

CARMEM LUCIA OLIVEIRA DA SILVA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

1995

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA**

**AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA E DO
DESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS HIV
POSITIVAS**

CARMEM LUCIA OLIVEIRA DA SILVA

A Apresentação desta dissertação é exigência do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

ORIENTADORA: DRA. NEWRA TELLECHEA ROTTA

Porto Alegre, Brasil

1995

S586a Silva, Carmem Lúcia Oliveira da

Avaliação neurológica e do desenvolvimento de crianças HIV⁺ / Carmem Lúcia Oliveira da Silva ; Newra Tellechea Rotta, orient. - Porto Alegre: UFRGS, 1995.

204/ f.: il. color.

Dissertação (Mestrado). - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria.

1. AIDS : Avaliação neurológica. 2. AIDS : Infância 3. Doença neurológica : Infância

I. Rotta, Newra Tellechea. II. Título.

C.D.D. 618.928

C.D.U. 618.9 - 053.2

*“Minha morte nasceu quando eu nasci.
Despertou, balbuciou, cresceu comigo...
E dançamos de roda ao luar amigo
Na pequenina rua em que vivi.*

*Já não tem mais aquele jeito antigo
De rir e que, ai de mim, também perdi!
Mas inda agora a estou sentindo aqui,
Grave e boa, a escutar o que lhe digo:*

*Tu és a minha doce Prometida,
Nem sei quando serão as nossas bodas,
Se hoje mesmo... ou no fim de longa vida...*

*E as horas lá se vão, loucas ou tristes...
Mas é tão bom, em meio às horas todas,
Pensar em ti... saber que existes!”*

Mário Quintana

DEDICATÓRIA

**Esse estudo é dedicado, com amor, a Mauro,
Luísa e Thales, pela compreensão e paciência que
tiveram.**

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Mestra e Dra. Newra Tellechea Rotta, que com muita paciência, firmeza e otimismo, ajudou-me a transformar esse estudo numa dissertação de mestrado.

AGRADECIMENTOS

Para realização desse estudo, contei com a colaboração de várias pessoas. Para elas, os meus sinceros agradecimentos.

Ao Dr. José Luiz Pitrez, pelo exemplo a seguir.

Ao Dr. Nilo Galvão, pela confiança e oportunidades proporcionadas.

Ao Dr. Paulo Carvalho, pelo estímulo.

À Dra. Eliana Trotta, pela amizade e compreensão.

Ao José Roberto Goldin, que com muita paciência discutiu comigo, passo a passo, esse estudo.

Ao Dr. Francisco Tellechea Rotta, pelo entusiasmo e revisão dos originais.

Aos colegas da UTI Pediátrica do HCPA, que me possibilitaram uma maior dedicação a esse estudo.

Aos colegas do Serviço de Neuropediatria do HCPA, que fizeram as avaliações neurológicas desse estudo.

À professora Marli de Jesus Rodrigues dos Santos, pela revisão dos originais.

À Zuleica Santos e à Mônica Borges, pela digitação e sugestões.

Aos funcionários do SAMIS do HCPA, em especial às Sras. Hilda e Lúcia, pela disponibilidade.

AGRADECIMENTOS

Aos funcionários Adão, Alayde, Luiz e Marina da biblioteca FAMED/HCPA, pela paciência e disponibilidade.

Aos bibliotecários Rosária Maria Lucia Prenna Geremia e Marcelo Souza e Silva, pelo auxílio na revisão bibliográfica.

Aos Brunos, Carlos, Jéssicas, Ângelos, Felipes..., que com sua curta existência, sofrimento e morte, muito me ensinaram da vida.

Aos meus pais, Aory e Laura, por terem me ensinado, entre outras coisas, a importância da honestidade e da verdade como valores básicos de vida.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 - Considerações gerais	1
1.2 - Etiologia	3
1.2.1 - O vírus da imunodeficiência humana - HIV	3
1.2.2 - O ciclo vital	6
1.3 - Fisiopatologia	7
1.3.1 - Sistema nervoso central	13
1.4 - Transmissão	14
1.5 - Diagnóstico	16
1.5.1 - Testes laboratoriais	18
1.5.1.1 - Testes indiretos	18
1.5.1.2 - Testes diretos	21
1.5.2 - Classificação das crianças HIV positivas	24
1.6 - Manifestações clínicas	26
1.6.1 - Manifestações cutâneas	26

1.6.2 - Manifestações oftalmológicas	29
1.6.3 - Manifestações renais.....	30
1.6.4 - Manifestações hematológicas.....	32
1.6.4.1 - Anemia.....	32
1.6.4.2 - Trombocitopenia	33
1.6.4.3 - Leucopenia.....	34
1.6.5 - Manifestações digestivas e nutricionais	35
1.6.6 - Manifestações cardíacas	38
1.6.6.1 - Defeitos estruturais	39
1.6.6.2 - Disfunção do ventrículo esquerdo.....	39
1.6.6.3 - Miocardiopatia	40
1.6.6.4 - Insuficiência cardíaca congestiva	40
1.6.7 - Manifestações pulmonares.....	41
1.6.8 - Manifestações infecciosas.....	42
1.6.9 - Aspectos emocionais.....	43
1.6.10 - Manifestações neurológicas	44
2 - JUSTIFICATIVA	50
3 - OBJETIVOS.....	51
3.1 - Objetivo geral.....	51
3.2 - Objetivos específicos.....	51
4 - CASUÍSTICA E MÉTODO	52
4.1 - Delineamento do estudo	52
4.2 - População em estudo.....	53
4.3 - Amostra e amostragem.....	53
4.3.1 - Critérios de inclusão	53
4.3.2 - Critérios de exclusão	53
4.4 - Variáveis em estudo	53
4.5 - Logística	55
4.6 - Análise estatística.....	55

4.7 - Aspectos éticos	56
5 - RESULTADOS	57
5.1 - Características demográficas	57
5.2 - Quadro Clínico Inicial	60
5.2.1 - Grupo com exposição vertical	60
5.2.2 - Grupo com exposição transfusional	66
5.3 - Achados líquóricos	68
5.4 - Achados eletrencefalográficos	76
5.5 - Achados tomográficos	83
5.6 - Evolução neurológica	92
5.6.1 - Visão geral	92
5.6.2 - Evolução neurológica do grupo com exposição vertical	101
5.6.3 - Evolução neurológica do grupo com exposição transfusional	112
6 - DISCUSSÃO	116
6.1 - Características demográficas	116
6.1.1 - Sexo	116
6.1.2 - Categoria de Exposição	117
6.1.3 - Idade	119
6.1.4 - Diagnóstico materno	120
6.1.5 - Tempo de seguimento	121
6.2 - Quadro clínico inicial	121
6.3 - Líquido cefalorraquidiano	124
6.4 - Eletrencefalograma	131
6.5 - Tomografia computadorizada cerebral	135
6.6 - Evolução neurológica	140
7 - CONCLUSÕES	150
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	152
ANEXOS	192

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	-	Acidente Vascular Cerebral
AZT	-	Azidotimidina
BCP	-	Broncopneumonia
CDC	-	Centers for Disease Control
CMV	-	Citomegalovírus
DDC	-	Zalcitabina
DDI	-	Didanosina
DEP	-	Desnutrição Energético-Protéica
DST	-	Doença Sexualmente Transmissível
EE	-	Encefalopatia Estática
EEG	-	Eletrencefalograma
ELISA	-	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EP	-	Encefalopatia Progressiva
HCPA	-	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	-	Vírus da Imunodeficiência Humana
IFI	-	Imunofluorescência Indireta
IO	-	Infecção Oportunista
LCR	-	Líquido Cefalorraquidiano
LIP	-	Pneumonia Intersticial Linfocítica
PCR	-	Reação da Polimerase em Cadeia
RDNPM	-	Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor
SDF	-	Síndrome Deficitária Focal
SIDA	-	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIMR	-	Sinais de Irritação Meningorradicular
SNC	-	Sistema Nervoso Central
TBC	-	Tuberculose
TCC	-	Tomografia Computadorizada Cerebral
WB	-	Western Blot

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cursos da encefalopatia.....	47
Figura 2 - Características demográficas.....	57
Figura 3 - Diagnóstico pré-natal	58
Figura 4 - Categoria de exposição	59
Figura 5 - Período de permanência no estudo	60
Figura 6 - Situação clínica – Grupo com exposição vertical	61
Figura 7 - Situação clínica inicial do Grupo P0	61
Figura 8 - Alterações clínicas no Grupo P0.....	62
Figura 9 - Avaliação neurológica das crianças assintomáticas do Grupo P0.....	62
Figura 10 - Motivo da avaliação clínica inicial - Grupo com exposição vertical P1 e P2 ...	63
Figura 11 - Avaliação neurológica inicial - Grupo com exposição vertical P2.....	64
Figura 12 - Achados da avaliação neurológica inicial - Grupo com exposição vertical P2..	65
Figura 13 - Diagnóstico neurológico inicial – Grupo com exposição vertical P2	66
Figura 14 - Motivo da avaliação clínica inicial - Grupo com exposição transfusional	67
Figura 15 - Resultados líquóricos	68
Figura 16 - LCR normal - Relação entre contaminados e não contaminados.....	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 17- Patógenos no LCR.....	72
Figura 18 - Resultados liquóricos - Grupo com exposição vertical.....	73
Figura 19 - Achados liquóricos - Grupo com exposição transfusional.....	76
Figura 20 - Resultados eletrencefalográficos.....	77
Figura 21- Alterações eletrencefalográficas.....	77
Figura 22 - Resultados eletrencefalográficos - Grupo por exposição vertical.....	80
Figura 23 - Achados eletrencefalográficos - Grupo com exposição transfusional.....	82
Figura 24 - Resultados tomográficos.....	83
Figura 25 - TCC com atrofia.....	84
Figura 26 - TCC com calcificações de gânglios da base.....	84
Figura 27 - TCC com infecção em atividade - Toxoplasmose.....	85
Figura 28 - TCC com AVC.....	85
Figura 29 - Resultados tomográficos - Grupo com exposição vertical.....	88
Figura 30 - Achados tomográficos - Grupo com exposição transfusional.....	91
Figura 31 - Avaliação neurológica global.....	92
Figura 32 - Avaliações neurológicas.....	93
Figura 33 - Diagnóstico neurológico global.....	96
Figura 34 - Exame neurológico – Grupo com exposição vertical.....	101
Figura 35 - Evolução clínica – Grupo com exposição vertical.....	105
Figura 36 - Evolução clínica - Grupo P3.....	110
Figura 37 - Evolução dos pacientes do Grupo P2 com exposição transfusional.....	113
Figura 38 - Evolução dos pacientes do Grupo P1 com exposição transfusional.....	114

LISTA DE TABELAS

Tabela I	- Classificação da infecção pelo HIV em crianças com idades abaixo de 13 anos.....	25
Tabela II	- Achados líquóricos	69
Tabela III	- Resultados líquóricos em pacientes infectados e não infectados.....	70
Tabela IV	- Resultados do LCR em pacientes com exposição vertical.....	74
Tabela V	- Alterações líquóricas em crianças com exposição vertical.....	74
Tabela VI	- Achados eletrencefalográficos.....	78
Tabela VII	- Resultados eletrencefalográficos em pacientes infectados e não infectados	79
Tabela VIII	- Resultados do EEG em pacientes com exposição vertical.....	81
Tabela IX	- Alterações eletrencefalográficas em crianças com exposição vertical.....	81
Tabela X	- Achados tomográficos	86
Tabela XI	- Resultados tomográficos em pacientes infectados e não infectados.....	87
Tabela XII	- Resultados da TCC em pacientes com exposição vertical	89
Tabela XIII	- Alterações tomográficas em crianças com exposição vertical.....	90
Tabela XIV	- Achados da avaliação neurológica.....	94
Tabela XV	- Resultados da avaliação neurológica em pacientes infectados e não infectados	95

LISTA DE TABELAS

Tabela XVI - Diagnóstico neurológico e respectivas modas e frequências modais nas avaliações neurológicas.....	97
Tabela XVII - Diagnóstico neurológico e respectivas modas e frequências modais nos eletrencefalogramas	98
Tabela XVIII - Diagnóstico neurológico e respectivas modas e frequências modais nos exames de TCC	99
Tabela XIX - Resultados gerais dos parâmetros de efeito	100
Tabela XX - AZT X evolução	100
Tabela XXI - Resultados da avaliação neurológica em pacientes com exposição vertical	102
Tabela XXII - Alterações da avaliação neurológica em crianças com exposição vertical.	103
Tabela XXIII - Evolução neurológica - Grupo P2.....	106
Tabela XXIV - Avaliação não relacionada ao SNC mas com alterações neurológicas - Grupo P2	108
Tabela XXV - Causas de óbito - Grupo com exposição vertical.....	111

RESUMO

Os primeiros trabalhos mostrando as alterações neurológicas em pacientes com SIDA foram realizados em adultos e datam de 1983. Em crianças, as publicações iniciais relatando encefalopatia associada a SIDA surgiram em 1984.

O crescente número de crianças HIV⁺ e a ausência de relatos da evolução desses pacientes, em nosso meio, motivou essa pesquisa que procura avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor e a prevalência de comprometimento neurológico dessas crianças. Para estudar as alterações neurológicas em uma amostra de 114 crianças HIV⁺ foram avaliados os resultados dos exames físicos e neurológicos e dos achados líquóricos a cada três meses durante um ano. Eletrencefalogramas e tomografias computadorizadas cerebrais foram realizadas no início do acompanhamento e doze meses após, fazendo parte da avaliação de rotina desses pacientes.

A análise dos nossos resultados mostram que em todos os parâmetros estudados foi significativa a diferença entre crianças infectadas e não infectadas. Existe relação entre alteração neurológica na primeira consulta e evolução para encefalopatia (68,3%). O retardo de desenvolvimento neuropsicomotor mostrou uma tendência para evolução à encefalopatia.

RESUMO

Houve associação significativa entre ser infectado e ter alterações no líquido cefalorraquidiano, eletrencefalograma, tomografia computadorizada cerebral e avaliação neurológica. Foi encontrada associação entre usar AZT e melhor evolução.

SUMMARY

The first descriptions of neurologic abnormalities in AIDS patients were done in adults in 1983. In children, the initial publications describing AIDS associated encephalopathy appeared in 1984.

The increasing number of HIV⁺ children and the absence of reports of these patients' evolution in our population prompted this study to evaluate the neuropsychomotor development and prevalence of neurologic impairment of these children. To study the neurologic abnormalities in a sample of 114 HIV⁺ children, we evaluated the results of neurologic and general examinations as well as cerebro spinal fluid findings every three months during one year. Electroencephalograms and brain computerized tomography were done at baseline and in twelve months, being part of the routine evaluation of these patients.

Our results show a significant difference between infected and non-infected children in all parameters. There was a relation between neurologic changes in the first visit and development of encephalopathy (68,3%). Neuropsychomotor developmental delay was associated with a tendency to evolve to encephalopathy.

There was a significant association between being infected and having abnormalities in the cerebro spinal fluid, electroencephalogram, brain computerized tomography and neurologic evaluations. We found an association between AZT use and favorable evolution.

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) foi descrita pela primeira vez em 1981 em homossexuais e bissexuais masculinos e usuários de drogas intravenosas aparentemente saudáveis. Esses pacientes apresentavam pneumonia por *Pneumocystis carinii* e um tumor endotelial incomum, o Sarcoma de Kaposi (CDC, 1981a; 1981b; BORKOVIC & SCHWARTZ, 1981).

O vírus da imunodeficiência humana foi isolado, pela primeira vez, por BARRÉ-SINOUSSE et al. (1983), pesquisadores do Instituto Pasteur e denominado vírus da linfadenopatia - *lymphadenopathy virus* (LAV). No ano seguinte, POPOVIC et al. (1984); GALLO et al. (1984), pesquisadores norte-americanos, confirmaram a associação desse vírus com a pandemia da SIDA, denominando-o vírus linfotrófico humano das células T tipo III - *human T cell lymphotropic virus type III* (HTLV-III). Essa associação foi ratificada por LEVY et al. (1984), que o identificou como vírus relacionado a SIDA - *AIDS - related virus* (ARV). Em 1986 o Centers for Disease Control (CDC) denominou-o Vírus da Imunodeficiência Humana - *Human Immunodeficiency Virus* (HIV).

Os primeiros casos pediátricos foram descritos em 1982 (CDC, 1982) e, em 1983 e 1984, surgiram outros relatos de SIDA na infância (OLESKE et al., 1983; RUBINSTEIN et al., 1983; AMMANN et al., 1983; THOMAS et al., 1984). No Brasil, os primeiros casos foram diagnosticados em 1984, todos por contaminação transfusional; os primeiros casos de contaminação vertical foram diagnosticados em 1985 (BRASIL. Ministério da Saúde, 1990).

Os primeiros trabalhos mostrando as alterações neurológicas em pacientes com SIDA foram descritos em adultos, em 1983 (SNIDER et al., 1983; HANDLER et al., 1983; KELLY & BRANT - ZAWADZKI, 1983; WHELAN et al., 1983). Em crianças, as publicações iniciais relatando encefalopatia associada a SIDA surgiram entre 1984 e 1985 (EPSTEIN et al., 1984, 1985; BELMANN et al., 1984, 1985a, 1985b) e a partir dessa época vários autores descrevem o comprometimento neurológico em crianças contaminadas com o HIV (EPSTEIN et al., 1986; PARK et al., 1988, 1990; BELMANN et al. 1988, 1993, 1994; EUROPEAN..., 1990; JANSSEN et al., 1992; CARLI et al., 1993; LOBATO et al. 1995). A evolução neurológica dessas crianças, no Brasil, tem sido pouco descrita (CAMPOS et al., 1993; ARAÚJO, 1994; SILVA et. al., 1994b).

O primeiro caso brasileiro de lactente infectado com o HIV e sintomas iniciais relacionados ao Sistema Nervoso Central (SNC), foi descrito, em nosso meio, em 1987 (ROTTA et al., 1987).

A SIDA é a desordem mais grave do espectro das doenças causadas pelo HIV, e caracteriza-se por falência progressiva no sistema imunológico, possibilitando a instalação de várias patologias concomitantes, gerando uma série de sinais e sintomas com constância

suficiente para agrupá-los sindromicamente, e uma evolução até o momento, fatal (MACHADO, SILVA, GALVÃO, 1995).

1.2 - ETIOLOGIA

1.2.1 - O Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV

Os vírus HIV-1 e HIV-2 estão classificados na família dos retrovírus, subfamília dos lentivírus. Entre eles encontramos o vírus visna nos ovinos, o vírus da anemia infecciosa nos eqüinos, o vírus da artrite e encefalite nos caprinos e o vírus da imunodeficiência simiesca (GONDA et al., 1985; SONIGO et al. 1985; STEPHENS, CASEY, RICE, 1986; CHEEVERS & McGUIRE, 1985; NARAYAN & CORK, 1985; DANIEL et al. 1985). O HIV-1 é mais prevalente nos Estados Unidos da América do Norte enquanto o HIV-2 tem sido mais encontrado no oeste da África, na América do Sul e na Europa, onde tem sido descrita uma síndrome clínica semelhante a SIDA, mas com patogenicidade menor do que a síndrome causada pelo HIV-1 (CLAVEL et al., 1986a, 1986b, 1987; GUYADER et al. 1987). Já foi identificado HIV-2 no cérebro de adultos que apresentaram doença neurológica. No entanto, mais estudos são necessários para delinear o curso da infecção sistêmica e neurológica pelo HIV -2 (DWYER et al., 1992).

A revisão bibliográfica a seguir se refere ao HIV - 1, que será denominado HIV.

Os retrovírus são vírus ácido ribonucléicos (RNA), isto é, contêm sua informação genética constituída por RNA e utilizam a enzima transcriptase reversa para codificar ácido

desoxi-ribonucléico (DNA) (GRANATO, 1990; McINTOSH, 1992; CONNOR & HO, 1994).

O RNA viral associado a várias enzimas, entre elas a transcriptase reversa, é envolvido por uma membrana protéica e denominado core viral, que por sua vez é encapsulado por um envelope glicoprotéico e lipídico. Os genes dos retrovírus podem ser divididos em 2 grupos, estruturais e reguladores.

São 3 os genes estruturais:

- GAG (gene do antígeno de grupo): recebeu esse nome por existir alguma semelhança entre as proteínas codificadas por este gene entre os vários retrovírus. No HIV 1 codifica a síntese de uma proteína com peso molecular de 55 Kilodaltons (kD), a p55. No processo de estruturação da partícula viral essa proteína divide-se, originando as proteínas p24, p14 e p15, integrantes da parte central do HIV 1. São proteínas muito antigênicas com produção precoce de anticorpos no curso da doença pelo HIV (GRANATO, 1990; O'BRIEN, 1994);

- POL (polimerase): esse gene codifica a produção de proteínas com atividade enzimática no genoma viral denominadas transcriptase reversa, protease, ribonuclease e integrase. A produção de anticorpos contra essas proteínas pode ser mais tardia no curso da infecção pelo HIV (GRANATO, 1990; McINTOSH, 1992);

- ENV (envelope): esse gene codifica a síntese de uma glicoproteína com peso molecular de 160 kD que no processo de formação da partícula viral divide-se, originando a gp 120 e a gp 41. São proteínas bastante antigênicas, e os anticorpos contra elas são os primeiros a serem detectados após a infecção pelo HIV. Essas proteínas determinam a

interação do vírus com o hospedeiro, sendo que a gp 41 é a responsável pela fusão do envelope viral com a membrana celular. A função da gp 120 é interagir com a molécula CD4 da superfície celular, permitindo a ligação do vírus (GRANATO, 1990; McINTOSH, 1992; O'BRIEN, 1994).

São, no mínimo, 6 os genes reguladores, capazes de codificar proteínas com um papel importante no seu ciclo de vida.

- TAT (gene da transativação da transcrição viral) codifica a proteína TAT que estimula a síntese de todas as proteínas virais e aumenta a produção de novos vírus (SADAIE, BENTER, WONG-STAAAL, 1988; GATIGNOL et al., 1989; LASPIA, RICE, MATHEWS, 1989);

- REV (gene da regulação da síntese de proteínas virais) codifica a proteína REV que aumenta a eficiência da produção de proteínas virais interagindo com o RNA mensageiro (MALIM et al., 1989, 1990);

- NEF (gene do fator de negatização ou repressão) codifica a proteína NEF que teria propriedades regulatórias negativas, diminuindo a produção de novas partículas virais (NIEDERMAN, THIELAN, RATNER, 1989; CULLEN, 1991). Esses achados não foram confirmados por outros autores (KIM et al., 1989; HAMMES et al., 1989);

- VIF (gene do fator da infectividade viral) codifica a proteína VIF que regula a infectividade viral. Vírus sem esse gene não são infecciosos (SAKAI et al., 1991);

- VPU (*virion* da proteína U) codifica a proteína U que regula a liberação das partículas virais, interferindo nas glicoproteínas do envelope (TERWILLIGER et al. 1989; KLIMKAIT et al., 1990);

- VPR (*virion* da proteína R) codifica a proteína R que é incorporada ao vírus e aumenta a transcrição viral (COHEN et al., 1990b).

1.2.2 - O Ciclo Vital

A infecção pelo HIV inicia-se pela ligação do vírus com a membrana plasmática celular que geralmente acontece através da interação da gp 120 com a molécula CD4. Sabe-se que existem outros mecanismos para a entrada do vírus que não envolvem o CD4, embora as células com esse receptor sejam as infectadas com maior eficiência (O'BRIEN, 1994). Após, as nucleoproteínas do core contendo RNA viral entram no citoplasma celular e a enzima transcriptase reversa copia duas vezes o genoma viral. Desta forma, é sintetizado uma dupla hélice de DNA que migra para o núcleo e é incorporado ao DNA da célula, ficando na forma de pro-vírus, latente. Se for ativado, pela proteína TAT ou por alguma citocina, ou outros vírus como o citomegalovírus (CMV), herpes simples, ou o vírus da hepatite B, o DNA pró-viral é transcrito em RNA, levando à síntese e ao processamento de proteínas virais; após a reunião dessas proteínas e do RNA genômico, novos vírus são liberados, por brotamento, através da membrana da célula. Durante ou imediatamente após a saída da célula as proteínas e enzimas do core viral, que são sintetizadas como polipeptídeos, são clivadas pela protease, gerando vírus maduros, capazes de infectar outras células (McINTOSH, 1992; GREENE, 1991; CONNOR & HO, 1994).

1.3 - FISIOPATOLOGIA

As células plasmáticas mononucleares que expressam CD4, principalmente a subclasse dos linfócitos T-auxiliares e fagócitos mononucleares, que são essenciais para o adequado funcionamento da imunidade celular e humoral, são os principais alvos do HIV (ROSENBERG & FAUCI, 1991; O'BRIEN, 1994; CONNOR & HO, 1994). Entretanto, a infecção de células que não possuem a molécula CD4 na sua membrana e a existência de células com receptor CD4, e que não são suscetíveis ao HIV, sugere haver um mecanismo alternativo para a penetração viral (CHENG-MEYER et al., 1987; FOLKS et al., 1988; HAROUSE et al. 1989; MOYER et al. 1990; BRYANT & RATNER, 1992; LEVY, 1993a, 1993b).

A habilidade de replicar-se em monócitos e macrófagos é uma característica dos lentivírus, entre eles o vírus visna dos ovinos, o vírus da encefalite nos caprinos e o vírus da imunodeficiência nos macacos, que causam infecção crônica com doença imunossupressiva e progressiva. Em humanos, dependendo do grau de diferenciação dos monócitos e macrófagos, a replicação viral pode acontecer predominantemente intracelular, e o vírus fica dessa maneira protegido do sistema imunológico. Em indivíduos infectados, o HIV tem sido encontrado em monócitos do sangue periférico e em macrófagos pulmonares e cerebrais, funcionando assim como um reservatório de infecção viral em vários órgãos. Comparativamente existe maior queda no número de linfócitos CD4 do que no número dos monócitos e macrófagos e isso pode ser explicado por vários fatores. A quantidade de monócitos infectados no sangue periférico é muito menor do que a de linfócitos; a infecção

dos monócitos no sangue periférico não acontece em todos os indivíduos infectados; o efeito citopático do HIV nos monócitos é menor se comparado com o efeito nos linfócitos T - auxiliares (ROSENBERG & FAUCI, 1989, 1991; O'BRIEN, 1994; CONNOR & HO, 1994).

A infecção primária pelo HIV desencadeia no período de 3 a 6 semanas uma síndrome semelhante à mononucleose infecciosa, em 50-70% dos pacientes adultos. Esse período está associado com alta viremia e com o início da resposta imunológica do organismo que se desenvolve de um a três meses. Nessa fase inicial, o HIV é disseminado por todo o corpo e parece que o curso da infecção pode ser influenciado por essa disseminação, principalmente nos órgãos linfóides. LEE et al. (1994) e HENRARD et al. (1995) detectaram que o número de células infectadas com o HIV é determinado no momento da soroconversão e que aumenta pouco ao longo de 5 anos, independentemente do curso clínico e imunológico da infecção. Consideram, ainda, que a quantidade de células mononucleares do sangue periférico infectadas desde o início, está relacionada com o curso da doença. À resposta imunológica desencadeada, segue-se queda na viremia, mas essa resposta não é suficiente para suprimir totalmente a replicação viral, que prossegue, principalmente nos linfonodos, mesmo quando a viremia não é detectada (DAAR et al., 1991; GRAZIOSI et al., 1992; PANTALEO, GRAZIOSI, FAUCI, 1993).

A queda ou o desaparecimento da viremia está temporariamente associada ao surgimento de uma resposta anti-HIV específica. Sabe-se, no entanto, que a replicação viral não está de todo abolida, sendo detectada nos linfonodos, nos períodos de aparente quiescência da infecção (DAAR et al., 1991; CLARCK et al., 1991; GRAZIOSI et al., 1992; PANTALEO et al., 1993).

Existe, portanto, durante o período de infecção assintomática mecanismo(s) que controla(m) a replicação viral, tanto no sangue como nos linfonodos, levando a um estado de equilíbrio.

LEVY (1993b) considera que o período de latência clínica pode ser influenciado por vários fatores.

– Heterogenicidade viral, pois dentro da célula a replicação do vírus pode ser rápida ou lenta, levando a altos ou baixos títulos virais, respectivamente. Algumas cepas de HIV têm habilidade de destruir células pela formação de células gigantes multinucleadas (sincício), através da fusão de célula-célula. Estes vírus têm sido chamados indutores de sincício (IS) e estão associados a altos títulos virais. Os que não possuem esta propriedade estão associados a baixos títulos virais e são chamados de não indutores de sincício (NIS) (ASJO et al., 1986; RICHMAN & BOZZETTE, 1994).

– Queda nos linfócitos CD4, pois ao longo do tempo existe uma gradual deterioração do sistema imunológico e isto pode ser mensurado pela diminuição uniforme do número e da função dos linfócitos CD4. Indivíduos infectados perdem, em média, $60 \times 10^6 / L$ CD4 por ano (LANG et al., 1989). Entretanto, em certos pacientes, têm sido documentada uma redução mais dramática dessas células, concomitantemente com a progressão acelerada da doença e isto parece estar associado à emergência de cepas mais citopáticas (LEVY, 1988, 1993b; RICHMAN & BOZZETTE, 1994).

– Reação dos linfócitos CD8, pois a atividade antiviral dos linfócitos CD8 parece ser um dos principais mecanismos de controle da replicação do HIV. Suprime tanto HIV-1 como HIV-2, por um mecanismo não citotóxico, sem destruir as células já infectadas nem

bloquear a proliferação de linfócitos CD4 (WALKER et al., 1986; MACKEWICZ & LEVY, 1992).

– Sub-classe Th1 e Th2 dos linfócitos CD4, pois tem sido sugerido que as 2 sub-classes de linfócitos CD4 têm papel importante na determinação da extensão da resposta imunológica celular e humoral. Enquanto a sub-classe Th1 produz citocinas que aumentam a imunidade celular, a Th2 produz citocinas que aumentam a imunidade humoral. A interação das duas é competitiva e o aumento da produção de citocinas de uma sub-classe pode suprimir a produção da outra. A sub-classe dominante antes da infecção pelo HIV e nos estágios iniciais da infecção é Th1 que produz interleucina 2 (IL-2) e interferon γ (IFN- γ). Com o avanço da doença a sub-classe Th2 passa a preponderar e aumenta a produção das interleucinas 4 (IL-4) e 10 (IL-10). A IL-2 aumenta a atividade dos linfócitos CD8 e a IL-10 bloqueia esta atividade além de reduzir a liberação de IL-2. Não se conhece o fator que determina a troca de uma sub-classe para a outra, que seria a chave para a manutenção do estado de assintomático (CLERICI & SHEARER, 1993; LEVY, 1993b).

A maioria dos adultos infectados com o HIV desenvolve sintomas ou evidências laboratoriais de imunodeficiência após 10 anos de soroconversão. Entretanto, um pequeno número, aproximadamente 5-10%, mantém-se saudável clínica e imunologicamente por mais de 10 anos e são denominados “sobreviventes de longo tempo”. Têm baixa carga viral, cepas menos citopáticas, predominante resposta da sub-classe Th1, potente atividade antiviral dos linfócitos CD8 e não possuem aumento de anticorpos (LEVY, 1993b).

Ho et al. (1995) e Wei et al. (1995) consideram que o período de latência clínica que segue à infecção aguda pelo HIV esconde um processo de equilíbrio dinâmico onde um

grande número de células são infectadas, eliminadas e substituídas diariamente. Este estado de equilíbrio é o resultado da taxa de produção e da taxa de *clearance* do vírus na circulação. Com a finalidade de alterar esse equilíbrio, administraram um inibidor da protease a pacientes infectados e realizaram medidas seriadas da viremia e dos linfócitos CD4. Constataram que a meia vida do HIV, na circulação, é de aproximadamente 6 horas e que a taxa de *clearance* não varia substancialmente entre pessoas com valores diferentes de linfócitos CD4 e de viremia pré-tratamento. Estes estudos também evidenciaram que mais de 99% dos vírus são produzidos por células recentemente infectadas. Para manter uma concentração constante de HIV no plasma, a quantidade de vírus produzido por dia deve ser retirada e assim, o principal determinante da carga viral é a taxa de produção do vírus. Em pessoas com doença de moderada à avançada, 10^8 - 10^9 vírus precisam ser produzidos, liberados e retirados da circulação, a cada dia. O tempo médio de geração do HIV, definido como tempo desde a liberação do vírus de uma célula até infectar outra célula e causar a liberação de uma nova geração de partículas virais, é de 2,6 dias, e isto pressupõe que um indivíduo infectado tenha, aproximadamente, 140 ciclos de replicação por ano. A velocidade do declínio da carga viral após o bloqueio de novos ciclos, pelo inibidor da protease, indica que a produção de vírus por linfócitos CD4 ativados continua por um período muito curto, de aproximadamente 2 dias, sendo a meia vida dos linfócitos CD4 de 1,6 dias. Concomitantemente com a queda da carga viral, nestes pacientes tratados, existe um aumento dos linfócitos CD4, provavelmente poupados da destruição pelo HIV. Alguns autores questionam se este aumento reflete reposição ou apenas redistribuição dos linfócitos CD4 a partir de outros órgãos linfóides. Ho et al. (1995) constataram que este aumento é inversamente proporcional aos linfócitos CD4 basais, pois os pacientes com a contagem de

linfócitos CD4 mais baixos, apresentaram um aumento mais significativo nestas células, mostrando que a depleção dos linfócitos CD4 vista nos pacientes com SIDA é, primariamente, o resultado da destruição pelo HIV e não falta de produção. Foi estimado que aproximadamente 2×10^9 linfócitos CD4 são destruídos por dia e para manter o valor estável, um número igual de CD4 deve ser produzido, a cada dia. A demonstração da natureza altamente dinâmica deste processo tem implicações importantes na patogênese e na terapia anti-retroviral.

Entretanto, crianças infectadas com o HIV por contaminação vertical, costumam ter um período de latência clínica mais curto que o dos adultos e uma viremia maior. Palumbo et al. (1995) mostraram que a carga viral cai lentamente ao longo do tempo, alcançando, aproximadamente aos 5 anos de vida, os valores vistos em adultos. Esses fatos podem explicar a progressão mais rápida da doença em crianças e ser um reflexo do grau de desenvolvimento do sistema imunológico nesta idade. Tem sido postulado que a infecção pelo HIV intra-útero impede o desenvolvimento normal das células T, causando assim, na criança, um bloqueio no sistema imunológico maior do que o causado no adulto. Outros fatores, como o momento da infecção intra-útero e a cepa do vírus podem contribuir para a patogênese viral e para a progressão da doença (AMMANN, 1988; KRIVINE et al., 1992; LUZURIAGA et al. 1993; CONNOR & HO, 1994; PALUMBO et al. 1995).

1.3.1 - Sistema Nervoso Central

A infecção do SNC pelo HIV resulta em lesão tissular e isso é particularmente importante em crianças (NAVIA et al., 1986b; SHARER et al. 1986; EPSTEIN & GENDELMAN, 1993).

Estudos neuropatológicos têm localizado o HIV em monócitos, macrófagos, micróglia e células gigantes multinucleadas que funcionam como reservatório e local de replicação viral no SNC (SHAW et al., 1985; KOENIG et al., 1986; GARTNER et al., 1986; PEUDENIER et al., 1991; EPSTEIN & GENDELMAN, 1993).

Outros estudos sugerem que o HIV também pode infectar células da linhagem glial (astrócitos e oligodendrócitos) (TARDIEU et al., 1992; EPSTEIN & GENDELMAN, 1993). Vários autores têm salientado a importância das citocinas na infecção pelo HIV e especialmente na gênese da encefalopatia (KOYANAGI et al., 1988; POLI & FAUCI, 1992; BENVENISTE, 1994).

A rota de invasão do SNC pelo HIV não está totalmente definida. Tem sido sugerido que a penetração viral acontece através dos monócitos - macrófagos do sangue periférico. Outra possibilidade é a invasão direta como vírus livre através do plexo coróide ou através das células endoteliais. Os achados frequentes de calcificação dos gânglios de base reforçam a hipótese da via hematogênica (BELMAN, 1993, 1994).

1.4 - TRANSMISSÃO

O HIV tem sido isolado do sangue, do sêmen, de secreções cervico-vaginais, da saliva, da lágrima, da urina, do leite humano, do líquido cefalorraquidiano (LCR), do líquido amniótico e provavelmente será isolado de outros líquidos corporais, secreções e excreções (THIRY et al., 1985; LIFSON, 1988; MARX, 1989; OSMOND & PADIAN, 1994). Entretanto, evidências epidemiológicas têm demonstrado que somente três situações estão claramente associadas à contaminação: relações sexuais, sangue e derivados contaminados e transmissão vertical (LIFSON, 1988; MANN & CHIN, 1988; OSMOND & PADIAN, 1994; CHANOCK & SIMONDS, 1994).

Das crianças contaminadas, com idade inferior a 13 anos, 14% receberam sangue ou derivados contaminados e 84% tinham progenitor com o vírus, de acordo com o CDC (1993).

A transmissão do HIV na infância pode acontecer, principalmente, por via parenteral, através da transfusão de sangue e derivados contaminados e por via vertical, através da mãe durante a gestação, parto ou puerpério. Também pode acontecer por abuso ou atividade sexual e por uso de drogas injetáveis (GIBB & NEWELL, 1992; AMMANN, 1994a, 1994b).

Não está bem estabelecido se a transmissão vertical acontece no início ou no fim da gestação. Vários estudos mostram que pode ser intra-útero e acontecer tão cedo quanto 8-15 semanas (SPRECHER et al., 1986; LEWIS et al., 1990). A analogia com o vírus da hepatite B, que é transmitido, principalmente, por contato com sangue e secreções durante

o parto, sugere que este período é de alto risco para a transmissão do HIV (EHRNST et al., 1991; MOFENSON & WOLINSKY, 1994).

Existem evidências sugerindo que a contaminação pode acontecer em diferentes momentos.

Durante a gestação: 20-30% das crianças infectadas desenvolvem SIDA nos primeiros 6 meses de vida; o HIV tem sido isolado do líquido amniótico durante o 1º e o 2º trimestre de gestação; o HIV foi detectado ao nascimento, em aproximadamente 30-50 % das crianças infectadas.

Durante o parto: a infecção pelo HIV é mais comum no gêmeo 1, do que no gêmeo 2, principalmente, em parto vaginal; 70% das crianças infectadas apresentam manifestações da doença após os 12 meses de vida; em 50-70% das crianças contaminadas não foi possível identificar o HIV ao nascimento. Esses fatos deixam claro que a transmissão do vírus pode ocorrer tanto intra-útero como intraparto (GOEDERT et al., 1991; VISCARELLO et al., 1992; BORKOWSKY et al., 1992; ANDERSON, SEDMAK, LAIRMORE, 1994; MOFENSON & WOLINSKY, 1994; MINKOFF & MOFENSON, 1994; PECKHAM & GIBB, 1995).

O vírus livre, extracelular, já foi identificado no leite humano, assim como anticorpos anti-HIV (THIRY et al., 1985; BÉLEC et al., 1990). A transmissão através do aleitamento tem sido descrita por vários autores (ZIEGLER et al., 1985; THIRY et al., 1985; LEPAGE et al., 1987; STIEHM & VINK, 1991; VAN DE PERRE et al., 1991; RUBINI & PASSMAN, 1992).

A taxa de transmissão vertical não está bem estabelecida. É um cálculo complicado por vários fatores, principalmente pela dificuldade de se estabelecer o diagnóstico de infecção pelo HIV na infância. Assim, crianças que morrem no primeiro ano de vida não podem ser facilmente computadas como infectadas ou não, a menos que tenham manifestações clínicas e imunológicas características da SIDA ou um teste positivo para o vírus (OXTOBY, 1994). Estudos prospectivos foram realizados em diferentes países e embora a taxa de infecções individuais, mostrem uma variação de 7 a 40%. Estudos na Europa e nos Estados Unidos da América do Norte sugerem uma taxa entre 13 e 33% (ITALIAN..., 1988; EUROPEAN..., 1988,1991, 1994; BLANCHE et al., 1989; JOHNSON et al., 1989; MOK et al., 1989; GABIANO et al., 1992; ADES et al., 1993; SIMPSON & ANDIMAN, 1994). No Brasil, índices entre 20 e 60% têm sido relatados (FEREZ, PINHATA, ISAAC, 1990; SUCCI et al. 1994; FEREZ et al., 1994; SILVA et al., 1994a).

1.5 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção pelo HIV não oferece maiores dificuldades quando a contaminação aconteceu por transfusão, relacionamento sexual ou pelo uso compartilhado de agulhas hipodérmicas. O desafio se estabelece quando é necessário identificar crianças infectadas por contaminação vertical, já que não existem testes acessíveis, sensíveis e específicos para a detecção precoce da infecção (ROGERS, SCHOCHETMAN, HOFF, 1994; MALDONADO & PETRU, 1994).

É importante fazer o diagnóstico o mais cedo possível para se identificar os pacientes que poderiam ser beneficiados com terapia anti-retroviral, profilaxia das infecções oportunistas e terapia mais agressiva para infecções bacterianas e fúngicas. O diagnóstico precoce, antes ou no início da gestação, além de contra indicar o aleitamento natural, também possibilita o uso de Azidotimidina (AZT) durante a gravidez e trabalho de parto pela mãe, e pelo recém-nascido nas 6 primeiras semanas de vida, o que reduz de 25 para 8% a taxa de transmissão do vírus (CONNOR et al., 1994; ROGERS et al., 1994; PECKHAM & GIBB, 1995).

O aumento anual da proporção de mulheres contaminadas com o HIV tem sido maior do que o observado entre os homens. Atualmente, mais do que 80% das mulheres infectadas estão em idade fértil, e o crescente número de adolescentes contaminadas indica que essa percentagem tende a aumentar, elevando de forma crescente o número de crianças infectadas (CDC, 1993; SCOTT et al., 1995).

Vários autores têm discutido a necessidade e os benefícios do diagnóstico pré-natal da infecção pelo HIV e os argumentos contra a testagem de gestantes, baseados na falta de tratamento, desapareceram após o trabalho de CONNOR et al. (1994). Estudos relatam que apenas 15-54% das mães infectadas já se sabiam soropositivas antes da gestação e a falta desse diagnóstico no momento do parto ou pós-parto diminuem as possibilidades terapêuticas. BRANDEAU et al. (1992) consideram que a principal vantagem de programas de triagem para mulheres em idade fértil não seria benefício para o recém-nascido e sim a prevenção da infecção nos contatos adultos dessas mulheres (CUNNINGHAM-BURLEY & McKEGANEY, 1987; DAVISON et al., 1989; HSU et al., 1992; ADES et al. 1993;

MINKOFF & MOFENSON, 1994; AMMANN, 1994a; SCOTT et al., 1995; EVANS et al. 1995).

1.5.1 - Testes Laboratoriais

Em geral, o diagnóstico de uma infecção é feito indiretamente, pela monitorização da resposta imunológica específica do hospedeiro ou diretamente, baseado na detecção do agente infeccioso.

1.5.1.1 - Teste indiretos

Atualmente são os exames mais disponíveis, menos dispendiosos e de execução mais fácil. Três tipos de anticorpos anti-HIV podem ser pesquisados: IgG, IgA e IgM.

A pesquisa de IgG atualmente é a base do diagnóstico. Este anticorpo é detectável por um período de tempo indefinido, embora os níveis possam diminuir numa fase adiantada da infecção. O padrão de produção de anticorpos a certas proteínas virais pode mudar durante o curso da doença. Quando um indivíduo se infecta, os primeiros anticorpos a serem detectados são os contra proteínas do envelope e do core. Durante boa parte do período de latência clínica encontramos produção exuberante de anticorpos contra todas as proteínas virais. Na fase final desse período, e em indivíduos doentes, observamos perdas de anticorpos contra proteínas do core, especialmente anti p-24. Algumas crianças infectadas pelo HIV tornam-se hipogamaglobulinêmicas e não produzem mais anticorpos (ROGERS et al., 1991; DAVEY, VASUDEVACHARI, LANE, 1992; DENNY & PALUMBO, 1992; ROGERS et al., 1994).

Os testes disponíveis no nosso meio medem anticorpos para o HIV e dispomos de 3 técnicas principais:

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

- *Western-Blot* (WB) é um teste dispendioso, tecnicamente difícil e sujeito à interpretação de quem o realiza; tem alta especificidade. Consiste em incubar o soro do paciente em tiras impregnadas com as várias proteínas virais. Se anticorpos anti-HIV estiverem presentes ligam-se aos antígenos fixados na tira e esse complexo antígeno-anticorpo é revelado (SCHLEUPNER, 1990; DENNY & PALUMBO, 1992).

- Imunofluorescência Indireta (IFI): é um teste rápido, tão sensível e específico quanto o WB e mais acessível (GRANATO, 1990; SCHLEUPNER, 1990; DENNY & PALUMBO, 1992; ROGERS et. al, 1994).

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

O teste positivo não faz o diagnóstico no período neonatal, mas identifica as crianças expostas e que requerem seguimento. Essas devem ser avaliadas e testadas periodicamente e, aquelas que permanecerem HIV⁺ além dos 15-18 meses, serão consideradas infectadas (ROGERS et al., 1991, 1994; DENNY & PALUMBO, 1992).

A pesquisa de IgA e IgM não têm conseguido relacionar IgM com o estado infeccioso. Isso pode ser o resultado de 3 fatores: interferência de IgG; curta duração da produção da IgM específica e falta de produção endógena de IgM. A grande quantidade de IgG materna no soro do RN pode bloquear a ligação da IgM com os reagentes usados nos testes. Seguintos de pacientes mostram o surgimento de IgM para HIV tão precoce quanto a IgG, caindo para níveis indetectáveis em menos de um mês, o que torna esse teste limitado em seu uso (GAETANO et al., 1987; EARLY..., 1992; ROGERS et al., 1994).

A IgA para HIV surge junto com a IgG mas tem duração mais prolongada, reage com maior número de proteínas virais e com maior intensidade do que a IgM; assim, a detecção de IgA para HIV parece ser mais confiável e altamente específica (WEIBLEN et al., 1990; ROGERS et al., 1994).

Vários autores referem o surgimento de IgA para HIV em crianças contaminadas a partir de 3-6 meses de vida, o que torna este teste pouco útil no período neonatal. Seu valor aumenta com o passar dos meses e, após o sexto mês de vida a sensibilidade e a especificidade é de aproximadamente 99% e o valor preditivo positivo entre 99 e 100% (WEIBLEN et al., 1990; LANDESMAN et al., 1991; QUINN et al., 1991; ROGERS et al., 1994).

A estimulação da produção de anticorpos *in vitro* mostra que a secreção dos anticorpos específicos contra o HIV está sendo feita pelos linfócitos B da criança (NESHEIM et al., 1992; DENNY & PALUMBO, 1992). Isso tem sido tentado por dois métodos: *In Vitro Antibody Production* (IVAP) e *Enzyme-Linked Immunospot* (ELISPOT). Ambos os testes têm sido negativos em indivíduos hipogamaglobulinêmicos e com baixo número ou disfunção de células B (EARLY..., 1992; DENNY & PALUMBO, 1992). Assim como a cultura viral, tanto o IVAP como o ELISPOT requerem alto grau de biossegurança (EARLY..., 1992; ROGERS et al., 1994).

1.5.1.2 - Testes diretos

A cultura viral continua sendo, na opinião de muitos autores, o exame mais sensível e específico para confirmar a infecção pelo HIV, e extremamente útil nos primeiros meses de vida quando a passagem transplacentária de IgG materna dificulta o diagnóstico (EARLY..., 1992; DENNY & PALUMBO, 1992) e tem sido usado em pesquisas como padrão ouro.

A habilidade de isolar o vírus depende do laboratório, do número de células infectadas na amostra, o que está relacionado com a idade da criança e o curso da doença. Assim, a sensibilidade é de aproximadamente 40-50% no período neonatal, aumenta para 70-95% em torno dos três meses e é maior do que 95% após os três meses de vida. Uma cultura positiva é suficiente para se fazer o diagnóstico nessa faixa etária, mas o resultado negativo não exclui a infecção pelo HIV; a especificidade é de 100% em qualquer idade. O número de células mononucleares do sangue periférico, infectadas com o vírus aumenta com a progressão da doença e, por isso, a frequência de isolamento dessas é maior em pessoas

com infecção avançada. O vírus pode ser isolado em pessoas assintomáticas, embora leve mais tempo para a cultura se tornar positiva. (EARLY..., 1992; DENNY & PALUMBO, 1992; ROGERS et al., 1994).

A detecção de antígeno p24 identifica a principal proteína do core viral, p24, que circula como um antígeno livre ou ligado ao anti-p24 na forma de imunocomplexos. A antigenemia convencional detecta apenas a fração livre e fornece uma medida quantitativa de p24 presente no soro ou em qualquer outro fluido corporal (EARLY..., 1992; DAVEY et al., 1992; ANDIMAN et al., 1992).

Já foi demonstrado em adultos, após o primeiro pico de antigenemia que se segue à infecção, dificuldade em detectar antígeno livre, devido a formação de complexo antígeno-anticorpo. Na criança, em seus primeiros meses de vida, registra-se a mesma dificuldade em razão da presença de anticorpos maternos. Nos primeiros 6 meses de vida a sensibilidade do teste varia de 10-50% (EPSTEIN et al., 1988a; NISHANIAN et al., 1990; EARLY..., 1992).

A acidificação do soro rompe os complexos antígeno-anticorpo aumentando a sensibilidade do teste tanto em pacientes sintomáticos quanto assintomáticos. Para tanto o soro é misturado com ácido clorídrico (pH 2,5-3), incubado por sessenta minutos a 37 ° centígrados com hidróxido de sódio. O aumento da sensibilidade pós acidificação chega a 90%. A especificidade do teste, independente da acidificação é de 100%. Sempre que positivo, indica replicação viral ativa (NISHANIAN et al., 1990; NIELSEN et al., 1995).

Alguns estudos têm demonstrado que antigenemia persistente é um indicador de progressão da doença e está associado a um pior prognóstico se comparado a casos sem

antigenemia (EPSTEIN et al., 1988a; BOLLINGER et al., 1992; BURGARD et al., 1992; NIELSEN et al., 1995).

A detecção de material genético pela reação da polimerase em cadeia - *Polimerase Chain Reaction* (PCR) identifica e amplifica porções específicas de ácido nucléico (DNA ou RNA) de um agente infeccioso. O princípio baseia-se na síntese *in vitro* de DNA pela DNA polimerase (ROGERS et al., 1989, 1994; DENNY & PALUMBO, 1992; PETRU et al., 1992). Assim, podemos identificar uma célula infectada entre 10^5 a 10^6 células. Já foi determinada toda a seqüência do genoma do HIV (aproximadamente, 10.000 nucleotídeos) e teoricamente, é possível amplificar qualquer parte do vírus usando uma porção do gene onde a seqüência exata de nucleotídeos é conhecida. Na prática amplifica-se porções do GAG por ser a região do vírus que sofre menor mutação. Quando executada adequadamente, esta técnica tem muitas vantagens: é um teste rápido, levando 1 a 2 dias; requer pequena quantidade de sangue (2 a 4 ml) e detecta material genético viral, evitando as dúvidas geradas pela pesquisa de anticorpos (ROGERS et al., 1989, 1994; ROSSI et al., 1991; DENNY & PALUMBO, 1992; PETRU et al., 1992; KRONE, SNINSKY, GOUDSMIT, 1990).

A interpretação do PCR no período neonatal deve considerar o número de células mononucleares analisadas; houve aumento considerável de sensibilidade quando se passou do PCR padrão (10^5 células analisadas) para a análise de 10^6 ou mais células. O momento da infecção do concepto também influencia o resultado, uma vez que a transmissão da infecção no trabalho de parto ou durante o parto estão acompanhadas de baixa carga viral no período neonatal (EARLY..., 1992).

1.5.2 - Classificação de Crianças HIV Positivas

O sistema inicial de classificação de pacientes HIV⁻ estava baseado nas manifestações clínicas de adulto e se mostrou inadequado para classificar a infecção em crianças HIV⁺ (CDC, 1986; REDFIELD, WRIGHT, TRAMONT, 1986). Em 1987, o CDC propôs um sistema específico para crianças, menores de 13 anos que foi revisado nesse mesmo ano (CDC, 1987a, 1987b) (Tabela I).

O sistema de classificação pode ser simplificado com a separação das crianças HIV⁺ em três grandes grupos (JOHNSON & VINK, 1992; OXTOBY, 1994).

P0 - Infecção indeterminada quando não é possível saber se a soropositividade é ativa ou passiva. Isso acontece em crianças com menos de 18 meses de vida, filhas de mães HIV⁺, que podem ser soropositivas devido a transferência passiva de anticorpos durante a vida intra-uterina; esses pacientes podem, ou não, ter recebido o vírus.

P1 - Infecção assintomática quando a criança está infectada, porém ainda não desenvolveu as manifestações clínicas da doença.

P2 - Infecção sintomática quando a criança tem o vírus e apresenta sintomas que variam desde manifestações inespecíficas até o comprometimento imunológico e orgânico global.

TABELA I
CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS COM IDADES
ABAIXO DE 13 ANOS

CLASSE E SUBCLASSE	DESCRIÇÃO
P0	Infecção indeterminada
P1	Infecção assintomática
A	Função imune normal
B	Função imune anormal
C	Função imune não avaliada
P2	Infecção sintomática
A	Achados inespecíficos
B	Doença neurológica progressiva
C	Pneumonia intersticial linfocítica
D	Doenças infecciosas secundárias
D1	Infecções oportunistas
D2	Infecções bacterianas graves e recorrentes
D3	Outras doenças infecciosas
E	Neoplasias secundárias
E1	Sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin ou linfoma cerebral primário
E2	Outras neoplasias
F	Outras doenças possivelmente devidas ao HIV

Fonte: CDC, 1987-modificada.

Alguns autores sugerem que as crianças que perdem os anticorpos maternos, ficando com testes negativos, devam ser classificadas como P3 e seguidas por alguns anos para que seja certificada a sua condição de criança HIV negativa. Serão necessários muitos estudos com longo seguimento de grupos com número suficiente de crianças, para que seja determinada a importância relativa desse problema. Essa posição está embasada em inúmeros trabalhos que identificaram de 1 a 9 pacientes que tornaram-se HIV negativos e posteriormente soroconverteram. (BORKOWSKI et al., 1987; AIUTI et al., 1987; LEPAGE, BATUNGWANAYO, VAN DE PERRE, 1989; LEPAGE et al., 1992; SIMPSON & ANDIMAN, 1994).

Em 1994, o CDC apresentou nova classificação para crianças HIV⁺ de acordo com três parâmetros: presença da infecção pelo HIV, estado clínico e estado imunológico (CDC, 1994)

1.6 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

1.6.1 - Manifestações Cutâneas

As manifestações cutâneas associadas ao HIV, na criança, são consideravelmente diferentes daquelas do adulto (PROSE, 1990; NANCE, SMITH, JOSHI, 1991; PROSE, 1994)). São, basicamente, de origem infecciosa ou inflamatória e semelhantes àquelas vistas, com frequência, em crianças saudáveis. Nas crianças HIV⁺ costumam ser mais graves e responder menos à terapia convencional (PROSE, 1994; WHITWORTH et al., 1995).

QUADRO 1**MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS EM CRIANÇAS HIV⁺***** INFECCÕES****- BACTERIANAS**

- Impetigo
- Ectima
- Celulite
- Foliculite

- ANGIOMATOSE BACILAR**- FÚNGICA**

- Candidíase Oral
- Candidíase Períneo ou Intertigo
- Tinea Corporis
- Tinea Capitis
- Criptococose
- Esporotricose
- Histoplasmose

- VIRAL

- Herpes Simples Mucocutâneo
- Herpes Zoster
- Varicela Crônica
- Molusco Contagioso
- Verrugas
- Citomegalovírus
- Sarcoptes Scabie

*** ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS**

- DERMATITE ATÓPICA
- DERMATITE SEBORRÉICA
- PSORÍASE
- FARMACODERMIA
- VASCULITE
- PIODERMA GANGRENOSO
- DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS

*** NEOPLASIAS**

- SARCOMA DE KAPOSI
- LEIOMIOSARCOMA

Fonte: PROSE, 1994 - Modificada

Entre as manifestações infecciosas, as mais freqüentes são:

- Bacterianas - devido, principalmente, a alterações na imunidade humoral. As mais comuns são impetigo, ectima, celulite e foliculite causada por *Stafilococcus aureus* (BERNSTEIN et al., 1985a, 1985b; WHITWORTH et al., 1995)

- Fúngicas - a candidíase é a manifestação mucocutânea mais comum nas crianças HIV⁺. Podemos encontrar candidíase na mucosa oral e/ou na pele, contudo é mais freqüente no perineo, podendo ocorrer, simultaneamente, nas axilas e pescoço (PROSE, 1994; WHITWORTH et al., 1995).

- Virais - A gengivo estomatite herpética, crônica ou de repetição, é na criança HIV⁺ a doença mais comum causada por Herpes Simples. O Herpes Zoster, raro em criança saudável, pode ser, na criança com SIDA, a manifestação inicial da infecção pelo HIV, e costuma ser mais severo e doloroso. Varicela crônica tem sido descrita em muitas crianças HIV⁺; as lesões costumam ser dolorosas e extremamente disseminadas (SCOTT et al., 1984; PAHWA et al., 1988; JURA et al., 1989; KELLEY et al., 1994; WHITWORTH et al., 1995).

O *molluscum contagiosum*, causado por um DNA poxvírus tem sido descrito com bastante freqüência em crianças HIV⁺, que podem ter lesões grandes e ou disseminadas (HUGHES & PARHAM, 1991; WHITWORTH et al., 1995).

Sarcopitis scabie, infestação comum em crianças com SIDA, apresenta-se como uma erupção generalizada e de difícil tratamento (SADICK et al., 1986; WHITWORTH et al., 1995).

As desordens inflamatórias mais freqüentes são a dermatite atópica e a dermatite seborréica; também tem sido descrito psoríase e reação a drogas, principalmente sulfatrimexazol-trimetoprim (JONHSON et al., 1985; BALL & HARPER, 1987; PARKIN et al., 1987; SALOMON & SAURAT, 1990; CHANOCK et al., 1994; WITHWORTH et al., 1995).

As manifestações neoplásicas cutâneas são raras na criança; já foi descrito Sarcoma de Kaposi e Leiomiossarcoma (CONNOR et al., 1990; CHADWICK et al., 1990; McLOUGHLIN et al., 1991; WITHWORTH et al., 1995).

1.6.2 - Manifestações Oftalmológicas

A prevalência de doença oftalmológica é menor na criança com SIDA se comparada ao adulto (DENNEHY et al., 1989; SMET & NUSSENBLATT, 1994). Porém, aumenta com a idade do paciente e assemelha-se a do adulto a partir dos 13-14 anos (SMET & NUSSENBLATT, 1994).

As manifestações oculares podem ser devidas às infecções oportunistas ou a infecção pelo HIV (JABS, ENGER, BARTLETT, 1989; SMET & NUSSENBLAT, 1994). Entre as infecções oportunistas, o CMV tem sido implicado como a causa mais freqüente de retinite, seguido pelo *Toxoplasma gondii* (JABS et al., 1989; SMET & NUSSENBLAT, 1991, 1994; RASKIN et al., 1992). O comprometimento ocular pode também se manifestar por retinite causada por *Pneumocysti Carinni*, *Treponema pallidum*, Herpes Zoster, Herpes Simples. Este é geralmente conseqüência de doença sistêmica que muitas vezes é

assintomática enquanto a doença ocular é ativa (JABS, et al., 1989; FREEMAN et al., 1989; McLEISH et al., 1990; MARGOLIS et al., 1991; SMET & NUSSENBLATT, 1994).

As alterações secundárias à infecção pelo HIV são raras em crianças menores de 8 anos (KESTELYN, LEPAGE, VAN DE PERRE, 1985; SMET & NUSSENBLATT, 1994). O exsudato algodonoso no fundo de olho é visto raramente na Europa e nos Estados Unidos da América do Norte, mas é um achado freqüente nas crianças HIV⁺ africanas e foi detectado em nosso meio (KESTELYN et. al., 1985; RASKIN et al., 1992; SMET & NUSSENBLATT, 1994). Tem sido relatado um aumento na incidência do estrabismo, que se não tratado leva a ambliopia e à perda de visão (SMET & NUSSENBLATT, 1994).

Ao lado das alterações secundárias à infecção deve ser destacada a ação de drogas como Etambutol e Didanosina (DDI) na gênese das alterações oculares (COMITTEE..., 1992; WHITCUP et al., 1992; BALIS & POPLACK, 1994; SMET & NUSSENBLATT, 1994).

1.6.3 - Manifestações Renais

A doença renal mais comumente encontrada na criança HIV⁺ é semelhante a do adulto, conhecida como “nefropatia associada ao HIV” (SREEPADA RAO & FRIEDMAN, 1989; STRAUSS et al., 1989; COHEN, DANOVITCH, PARSAS, 1990a; WIGFALL, 1994). É caracterizada, clinicamente, por proteinúria e insuficiência renal; histologicamente, por glomeruloesclerose focal e segmentar (PARDO et al., 1984; HUMPHREYS & SCHOENFELD, 1987; SREEPADA RAO & FRIEDMAN, 1989;

STRAUSS et al., 1989,1992; INGULLI et al., 1991). Outras alterações já foram descritas, porém com menor prevalência:

- disfunção tubular com desequilíbrio eletrolítico (PARDO et al., 1984; HUMPHREYS & SCHOENFELD, 1987; CONNOR et al., 1988; SREEPADA RAO & FRIEDMAN, 1989; COHEN et al., 1990a).
- insuficiência renal aguda causada por infecção (PARDO et al., 1984; CONNOR et al., 1988; COHEN, et al., 1990a).
- lesão renal por drogas nefrotóxicas (PARDO et al., 1984; HUMPHREYS & SCHOENFELD, 1987; CONNOR et al., 1988; SREEPADA RAO & FRIEDMAN, 1989; COHEN et al., 1990a).

Foi convencionado que o termo nefropatia associada ao HIV refere-se à ocorrência de proteinúria acompanhada de esclerose. Registra-se a ocorrência em aproximadamente 15% das crianças contaminadas (CONNOR et al., 1988; SREEPADA RAO & FRIEDMAN, 1989; STRAUSS et al., 1993; WIGFALL, 1994).

Tubulopatia, segundo STRAUSS et al., (1989); INGULLI et al., (1991); WIGFALL (1994), ocorre em torno de 10% e, 2-5% podem desenvolver glomerulopatia.

Outros fatores, além da ação direta do vírus, devem estar implicados na etiologia da nefropatia (PARDO et al., 1984; CONNOR et al., 1988; SREEPADA RAO & FRIEDMAN, 1989; INGULLI et al., 1991).

A doença renal pode se manifestar tanto nas crianças assintomáticas como sintomáticas, podendo surgir em diferentes momentos no curso da infecção. Parece não

estar relacionada a fatores de risco e ter um curso mais benigno do que no adulto (CONNOR et al., 1988; SREEPADA RAO & FRIEDMAN, 1989; INGULLI et al., 1991).

1.6.4 - Manifestações Hematológicas

Alterações hematológicas têm sido descritas em pacientes HIV⁺, piorando a situação clínica e dificultando a administração de drogas antinfeciosas, antineoplásicas e anti-retrovirais. Tanto a hematopoese ineficiente como a destruição periférica de células sanguíneas estão envolvidas na etiologia das citopenias. A hematopoese ineficiente tem mecanismo multifatorial que inclui efeito direto do HIV nas células tronco da medula óssea e efeito indireto, através de infecções oportunistas, toxicidade de drogas e, mais raramente na criança, doenças malignas; a redução da sobrevivência das células sanguíneas pode, também, ser causada por fenômenos auto-imunes ou por aumento da utilização e ou destruição dessas células em resposta a infecções. As alterações mais frequentes são trombocitopenia, anemia e leucopenia, com ou sem displasia de medula óssea. Em alguns pacientes apenas uma linhagem hematopoética está comprometida, mas em outros existe envolvimento de mais de uma linhagem, podendo ocorrer até mielodisplasia. Esse comprometimento costuma ser mais severo quanto maior for a deterioração do sistema imunológico (WARRIER & LUSHNER, 1992; MUELLER, 1994; NORTHFELT, 1994).

1.6.4.1 - Anemia

Anemia é a alteração hematológica mais comum em crianças HIV⁺, geralmente acompanhada de outras citopenias; a incidência varia de 15 a 95% e está relacionada com a

severidade da infecção pelo HIV, a idade da criança e o uso de terapia anti-retroviral (ELLAURIE, BURNS, RUBINSTEIN, 1990; BUTLER et al., 1991; TOVO et al., 1992). Geralmente é microcítica e hipocrômica, podendo encontrar-se macrocitose associada ao uso de AZT, que é uma das principais causas de anemia nesses pacientes (ELLAURIE et al., 1990; FISCHL et al., 1990; BLANCHE et al., 1991; NORTHFELT, 1994). Pode ser causada também por deficiência de ferro, de vitamina B12, por perda sangüínea (repetidas flebotomias, sangramento do trato gastrointestinal), por infecções, por diminuição da produção da eritropoetina ou, mais raramente, hemólise, que pode ser desencadeada por mecanismo auto-imune em pacientes com hipergamaglobulinemia (GRIFFIN et al., 1991; MUELLER, 1994).

1.6.4.2 - Trombocitopenia

Trombocitopenia foi descrita pela primeira vez em pacientes HIV⁺ em 1982 e, desde então, tem sido observada em crianças e em adultos como manifestação inicial ou no decorrer da infecção (MORRIS et al., 1982; SAULSBURY et al., 1986; WEINBLATT et al., 1987; ELLAURIE et al., 1988; RIGAUD et al., 1992). A incidência é maior em pacientes com doença mais avançada, embora não exista relação entre a severidade da trombocitopenia e a progressão para SIDA (PELTIER et al., 1991; RIGAUD et al., 1992).

Existem várias possíveis etiologias para essa citopenia:

- mecanismo auto-imune - similar ao encontrado na púrpura trombocitopênica imune (PTI), em que o aspirado de medula óssea mostra número normal ou aumentado de megacariócitos, sugerindo destruição periférica das plaquetas. O nível de anticorpos anti-

plaquetários está aumentado entre 80-86% das crianças HIV⁺ com trombocitopenia e os complexos imunes circulantes estão aumentados em 74% desses casos (SAULSBURY et al., 1986; ELLAURIE et al., 1988; RIGAUD et al., 1992).

- ação direta do HIV na medula óssea - os megacariócitos têm receptor CD4 e já foi encontrado RNA viral nessas células em pacientes HIV⁺ com trombocitopenia, sugerindo que esse mecanismo pode diminuir a produção de plaquetas (WEINBLATT et al., 1987; LOUACHE et al., 1991; SAKAGUCHI, SATO, GROOPMAN, 1991).

- púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) - caracterizada por febre, alterações neurológicas, disfunção renal, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia têm sido encontradas num número reduzido de pacientes HIV⁺, principalmente adultos (NAIR et al., 1988; LEAF et al., 1988).

- outras causas - qualquer infecção ou doença neoplásica que envolva a medula óssea, assim como drogas mielossupressivas podem causar trombocitopenia (NORTHFELT, 1994).

1.6.4.3 - Leucopenia

Leucopenia é um achado comum em pacientes HIV⁺, geralmente associada ao uso de drogas, embora também tenha sido encontrada em doentes não-tratados, especialmente naqueles com severa imunodepressão; pode ser o resultado de granulocitopenia, linfopenia ou ambas (PIZZO et al., 1988; BUTLER et al., 1991). Defeitos funcionais dos fagócitos têm sido descritos; entre eles diminuição da fagocitose, da quimiotaxia e da atividade bactericida (ROILIDES et al., 1990; SZELC et al., 1992).

O uso de drogas mielotóxicas é a causa mais comum de leucopenia em pacientes HIV⁺, principalmente AZT, ganciclovir, aciclovir, sulfatrimexazol-trimetoprim, dapsona, entre outras (BLANCHE et al., 1991; McKINNEY et al., 1991). Têm sido descrito anticorpos antineutrófilos em pacientes HIV⁺ sintomáticos e assintomáticos, causando destruição periférica dessas células (McCANCE-KATZ, HOECKER, VITALE, 1987). Infecção da medula óssea pelo HIV e ou por patógenos oportunistas, comuns nesses pacientes, também contribui para a leucopenia (MUELLER, 1994).

1.6.5 - Manifestações Digestivas e Nutricionais

As alterações gastrointestinais da criança HIV⁺ fazem parte do quadro clínico da doença e são descritas mundialmente desde o início da pandemia, contribuindo para a desnutrição energético-protéica (DEP) e para o déficit de crescimento pômbero-estatural, agravando o já comprometido sistema imunológico (McLOUGHLIN et al., 1987; CUMMINS et al., 1990; SILVEIRA et al., 1990; HEISE et al., 1991; MILLER et al., 1991, 1992; McLOUGHLIN, 1992; YOLKEN et al., 1991a; WINTER & MILLER, 1994).

Os sintomas relativos ao trato gastroentestinal alto mais comumente encontrados são anorexia, náuseas e vômitos. Podem estar associados a drogas usadas no tratamento ou ser causados por candidíase oral e ou esofagiana, encefalopatia, gastrite, pancreatite ou neoplasias (ZUGER et al., 1986; EDWARDS et al., 1990; ULLRICH et al., 1992; MILLER et al., 1992; YARCHOAN et al., 1990; McLOUGHLIN, 1992; WILCOX, 1992).

Disfagia e odinofagia também são usualmente encontradas, geralmente relacionadas a ulcerações; essas podem ter sua etiologia em microorganismos como Herpes Simples,

CMV, Cândida - ou em drogas, como zalcitabina (DDC) (McLOUGHLIN, 1992; ULLRICH et al., 1992; WINTER & MILLER, 1994).

A dor abdominal é um achado usual na criança HIV⁺ e sua etiologia, de difícil diagnóstico; tem sido associada, freqüentemente, à pancreatite (VENDRELL et al., 1987; TORRE et al., 1987; PEREIRA et al., 1992; MILLER et al., 1992); essa pode ser causada por drogas como DDI, DDC, pentamidina, furosemide, sulfas, entre outras, ou por agentes infecciosos (POTTER et al., 1984; ZUGER et al., 1986; YARCHOAN et al., 1990; MILLER et al., 1992).

Diarréia é um achado comum, geralmente associada à mal absorção (ITALIAN..., 1988; HEISE et al., 1991; GREENSON et al., 1991; MILLER et al., 1991; YOLKEN et al., 1991b; WINTER et al., 1991; GRUNFELD & FEINGOLD, 1992; PAVIA et al., 1992; GROHMANN et al., 1993). Pode ser causada, também, por parasitas, fungos, bactérias ou vírus (McLOUGHLIN et al., 1987; SOAVE & JOHNSON, 1988; MILLER et al., 1991; GRUNFELD & FEINGOLD, 1992; ULLRICH et al., 1992; GROHMANN et al., 1993). Em muitos pacientes não é possível encontrar a causa da diarréia; por isso, alguns autores sugerem que o HIV pode causar uma enteropatia. Essa hipótese é reforçada pelo achado do vírus em biópsia do duodeno e do reto de pacientes contaminados e por ter sido encontrado RNA viral nas fezes de crianças HIV⁺; aquelas com diarréia persistente eliminaram maior quantidade de vírus do que as crianças sem disfunção intestinal (NELSON et al., 1988; FOX et al., 1989; CUMMINS et al., 1990; HEISE et al., 1991; GREENSON et al., 1991; YOLKEN et al., 1991a, 1991b; GRUNFELD & FEINGOLD, 1992; ULLRICH et al., 1992;).

Hepatomegalia e aumento de enzimas hepáticas ocorrem seguidamente em pacientes HIV⁺. Em adultos com SIDA, o envolvimento hepático ocorre na fase terminal e é associado a infecções oportunistas ou a tumores malignos. Em crianças, nenhum agente etiológico tem sido identificado, embora doenças como tuberculose (TBC), infecções fúngicas, infecção por *Pneumocysti carinii* sejam sobreponíveis e, portanto, suspeitas de envolvimento etiológico. Os achados anatomopatológicos são de hepatite crônica ativa (DUFFY et al., 1986; CAPPELL, SCHWARTZ, BIEMPICA, 1990; PRUFER-KRAMER et al., 1991; McLOUGHLIN, 1992; PERSAUD et al., 1993).

Sangramento é uma das manifestações clínicas de crianças com SIDA; pode ser o resultado de alterações hematológicas como trombocitopenia ou coagulação intravascular disseminada (CIVD) durante sepse ou de ulcerações de todo o trato gastrointestinal e estar associado a estresse ou a infecções. CMV, micobactéria, *Campylobacter jejuni*, *Histoplasma capsulatum* e *Clostridium difficile* são os patógenos implicados na etiologia do sangramento (McLOUGHLIN, 1992; WINTER & MILLER, 1994).

Os problemas nutricionais têm sido uma parte dos aspectos clínicos da SIDA desde o seu reconhecimento, devido à característica e inexplicada consumpção crônica a ela associada (SERWADDA et al., 1985). No entanto, em nosso meio, MACHADO (1994) não encontrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo P2 e o controle quando estudou a perda de peso ou a dificuldade de ganhar peso.

Enquanto em países do Primeiro Mundo a apresentação inicial da doença estava associada à pneumonia por *Pneumocystis carinii* e ao Sarcoma da Kaposi, na África as manifestações típicas da doença foram mais freqüentemente a tuberculose pulmonar, a diarreia crônica e a perda de peso (BIGGAR, 1986).

Sabe-se que a consumpção e a diarreia ocorrerão em algum momento no curso da doença e que em alguns pacientes com SIDA a morte parece ser determinada mais pelo aspecto nutricional do indivíduo do que por qualquer infecção oportunista. Em qualquer patologia, quando a perda de massa muscular corporal aproximar-se de 55% do normal para a idade, sexo e altura, a morte é iminente (KOTLER, 1992).

Muitos fatores têm contribuído a perda de peso em pacientes com SIDA, entre eles, diminuição da ingesta, aumento do metabolismo e aumento do número de patógenos entéricos. Assim, após o HIV depletar o sistema imune há aumento dos patógenos entéricos que lesam a mucosa intestinal, causando mal absorção, que com o tempo leva à DEP agravando a imunodeficiência (KOTLER, 1989, 1992; SHARKEY et al., 1992; WINTER & MILLER, 1994).

Os defeitos imunológicos na DEP incluem alteração das barreiras naturais representada pela pele e mucosas, da cascata do complemento, da fagocitose, das imunoglobulinas, dos linfócitos T e B e das células *natural killer*. Assim, existe uma relação sinérgica entre nutrição e infecção, onde as infecções afetam adversamente o estado nutricional e a DEP diminui a habilidade do indivíduo de combater a infecção (NEUMANN, JELLIFFE, JELLIFFE, 1978; CHANDRA, 1983, 1986; BERKOWITZ, 1992; WINTER & MILLER, 1994).

1.6.6 - Manifestações Cardíacas

O envolvimento cardíaco tem sido descrito em crianças HIV⁺, podendo surgir em qualquer estágio da infecção e acometer o pericárdio, o epicárdio, o miocárdio e o

endocárdio (LEWIS & DORN, 1993; LIPSHULTZ, 1994). A detecção pré-clínica dessas alterações é importante, pois resulta em intervenção terapêutica precoce e diminuição da morbimortalidade cardiovascular (VOGEL, 1992). LIPSHUTZ et al. (1989) estudando crianças HIV⁺ encontraram 93% de alterações ecocardiográficas. A prevalência e a severidade das anormalidades encontradas nas crianças contaminadas variam com o estágio da infecção pelo HIV, sendo tão mais grave e mais freqüente quanto mais avançada estiver a doença (LIPSHULTZ et al., 1992; LUGINBUHL et al., 1993). STEWART et al. (1989); VOGEL (1992) constataram que aproximadamente 20% das crianças infectadas com o HIV tiveram algum tipo de problema cardíaco. A encefalopatia é um sinal preditivo associado à insuficiência cardíaca congestiva crônica (LUGINBUHL et al., 1993).

1.6.6.1 - Defeitos estruturais

Tem sido descrito uma maior incidência de defeitos estruturais em crianças HIV⁺ (LIPSHULTZ, FRASSICA, ORAV, 1991; VOGEL, 1992; TRIPP, MCKINNEY, KATZ, 1993). Não está bem claro se é resultado da infecção pelo HIV no primeiro trimestre da gestação ou resultado de outros fatores maternos como DEP, doença sexualmente transmissível (DST), uso de cocaína e/ou de cigarros (LIPSHULTZ et al., 1991).

1.6.6.2 - Disfunção do ventrículo esquerdo

A disfunção de ventrículo esquerdo tem sido descrita como a mais importante manifestação cardíaca da infecção pelo HIV, inclusive em crianças. É mais comumente encontrada em pacientes com infecção sintomática pelo HIV. São alterações persistentes e

com repercussão clínica, necessitando de tratamento (KAMINSKI et al., 1988; LIPSHULTZ et al., 1989; BESTETTI, 1989; KAUL, FISHBEIN, SIEGEL, 1991; VOGEL, 1992).

1.6.6.3 - Miocardiopatia

A disfunção primária do músculo cardíaco, com conseqüente diminuição da contratilidade - miocardiopatia - tem sido encontrada em crianças contaminadas pelo HIV em aproximadamente 25% (LIPSHULTZ et al., 1989, 1990). É uma das causas de disfunção ventricular que também pode ser causada por outras patologias cardíacas e ou extracardíacas sem alteração primária da contratilidade. Essa distinção é importante principalmente do ponto de vista terapêutico (LIPSHULTZ et al., 1990, 1992; LEWIS & DORN, 1993). Tem sido observado que o uso do AZT está associado à miocardiopatia, provavelmente devido a inibição da síntese do DNA mitocondrial. (DOMANSKI et al., 1995)

1.6.6.4 - Insuficiência Cardíaca Congestiva

A insuficiência cardíaca congestiva pode ocorrer agudamente durante uma doença sistêmica ou estar presente de forma crônica, fazendo parte do quadro clínico de criança HIV⁺ (STEWART et al., 1989; ANDERSON & VIRMANI, 1990; LUGINBUHL et al., 1993).

A criança HIV⁺, como o adulto, pode apresentar outras alterações cardiovasculares tais como: arritmias, anormalidades hemodinâmicas, hipertensão pulmonar, doença

pericárdica, endocardite, miocardite, tumor cardíaco, parada cardíaca e morte súbita (LIPSHULTZ et al., 1992; LUGINBUHL et al. , 1993; DOMANSKI et al., 1995).

1.6.7 - Manifestações Pulmonares

As principais manifestações pulmonares em crianças infectadas com o HIV são a pneumonite intersticial linfocítica (LIP) e as pneumonias, com destaque para a infecção por *Pneumocystis carinni* (MAROLDA et al., 1991; SCOTT & MASTRUCCI, 1992).

As pneumonias podem ser bacterianas, virais ou fúngicas. As bacterianas são causadas principalmente por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemofilus influenza* tipo b. Patógenos entéricos gram-negativos, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*, também têm sido responsáveis por infecções pulmonares em crianças com SIDA. Entre os vírus destacam-se o CMV e o Herpes simples. Os fungos mais comumente encontrados são *Pneumocystis carinni*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigato* e *Histoplasma capsulatum* (RUBSTEIN et al., 1986; MAROLDA et al., 1991).

A pneumonia por *Pneumocystis carinni* é a infecção oportunista mais comum em adultos e crianças com SIDA. A maioria dos indivíduos se infectam com esse patógeno no início da vida e tem uma infecção assintomática. Microorganismos residuais persistem num estado latente e causam infecção quando houver alteração do sistema imunológico, principalmente comprometimento da imunidade celular. O quadro clínico é caracterizado por taquipnéia, dispnéia, febre e tosse. Os exames laboratoriais mostram hipoxemia e aumento da desidrogenase láctica. O Rx mostra infiltrado pulmonar bilateral, perihilar, com progressão para a periferia. O diagnóstico definitivo requer a identificação do

microorganismo no parênquima pulmonar. Isto pode ser obtido através de lavado broncoalveolar ou biópsia pulmonar (MAROLDA et al., 1991; SCOTT & MASTRUCCI, 1992; JOSHI, 1993; MORAN et al., 1994; HUGHES, 1994).

Pacientes HIV⁺ com LIP apresentam quadro clínico insidioso de tosse, dispnéia e Rx com infiltrado reticulonodular. O diagnóstico deve ser feito através de biópsia e exame anátomopatológico, que mostra linfócitos, células plasmáticas, células mononucleares e células reticuloendoteliais. Algumas crianças tem adenopatia, aumento de parótidas e hepatoesplenomegalia (SCOTT & MASTRUCCI, 1992; JOSHI, 1993; CONNOR & ANDIMAN, 1994).

1.6.8 - Manifestações Infeciosas

A infecção pelo HIV na criança geralmente acontece intra-útero, durante o desenvolvimento do sistema imunológico. Além disso, a disfunção dos linfócitos CD4 é acompanhada por anormalidades na função das células B e por disfunção na atividade dos monócitos-macrófagos (ELLIS et al., 1988; MURPHY et al., 1988; CHANOCK & PIZZO, 1994).

As crianças podem ter níveis normais, aumentados ou diminuídos de imunoglobulinas. Mesmo com níveis altos há uma diminuição na produção de anticorpos a proteínas e polissacarídeos. Por isso, não mantêm níveis sustentados de anticorpos após as imunizações, o que aumenta o risco de infecções comuns. Além disso, infecções bacterianas por patógenos comuns na infância, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella sp* e outros

gram -negativos, ocorrem com mais frequência nas crianças HIV⁺. Costumam causar sepse, meningite, pneumonia, otite média aguda, celulite, abscessos e infecção urinária (KRASINSKI et al., 1988; PRINCIPI et al., 1991; BARNETT et al., 1992; GERSHON & PITT, 1992; GESNER et al., 1994).

As infecções virais incluem varicela, sarampo, citomegalovirose e infecção por Herpes simples (NADEL et al., 1991; GERSHON & PITT, 1992; CASELLI, MACCABRUNI, FURIONE, 1993; MUSTAFA, 1994).

Além dessas, microbactérias e fungos têm sido descrito com maior frequência em pacientes com SIDA (LEIBOVITZ et al., 1991; RECOMMENDATIONS..., 1993).

1.6.9 - Aspectos Emocionais

O diagnóstico da SIDA traz consigo o impacto psicológico de uma doença fatal, se diferenciando de outras doenças terminais em função da constante associação desta patologia com pecado, vergonha e comportamentos desaprovados. Isso leva à estigmatização social e à marginalização dessas famílias, além de revelar um estilo diferente de vida e o medo de contágio. Estes aspectos fazem com que alguns pacientes percam o apoio de parentes e amigos ou, até mesmo, o próprio emprego. O equilíbrio emocional da família é profundamente atingido pela culpa de ter contaminado o filho, pela vergonha de ter a doença, pelo desejo de negá-la, pela raiva de ser uma vítima, pelo temor do preconceito, da discriminação, da solidão e da morte (RODRIGUES et al., 1992; WIENER & SEPTIMUS, 1994).

Todos esses sentimentos alteram a qualidade da relação dos pais com o bebê e em alguns casos, quando o diagnóstico de SIDA na família é feito através da criança, pode levar à ruptura dos laços afetivos e ao abandono do bebê infectado, que por sua vez, deixa de fixar o olhar, perde o vínculo com a mãe e mostra sinais de hospitalismo (ORTIZ et al., 1994).

ORTIZ et al. (1990) compararam o desenho de crianças com SIDA hospitalizadas com crianças hospitalizadas por outras patologias e crianças sem história de patologias e hospitalizações. Constataram que os desenhos das primeiras eram menos elaborados em detalhes, com traços simples, simétricos, sem movimentos, vazios e predominavam as cores preto, azul e verde, revelando o estado depressivo que se encontravam diante da possibilidade do agravamento da doença e da morte.

1.6.10 - Manifestações Neurológicas

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

A doença neurológica primária está associada à ação do retrovírus no SNC, por mecanismos diretos ou indiretos. As complicações secundárias são conseqüências da imunossupressão ou de alguma outra entidade clínica relacionada a SIDA (BELMAN, 1992, 1993; KOCH, 1994).

É importante lembrar que a criança HIV⁺, independentemente de estar ou não infectada, pode sofrer as conseqüências de outras situações que freqüentemente ocorrem nessa população. Entre elas destacam-se as condições maternas durante a gestação,

relacionadas ou não com a infecção pelo HIV; complicações neurológicas associadas à prematuridade; estresse psicossocial causado por uma família instável, pobre, com doença materna, ruptura de laços afetivos e ambientais. Além disso, a criança infectada, está exposta a alterações metabólicas e endocrinológicas resultantes da patologia de base e a possíveis efeitos colaterais das diversas drogas usadas ao longo do seu tratamento (SILVA et al., 1991b; BELMAN, 1992).

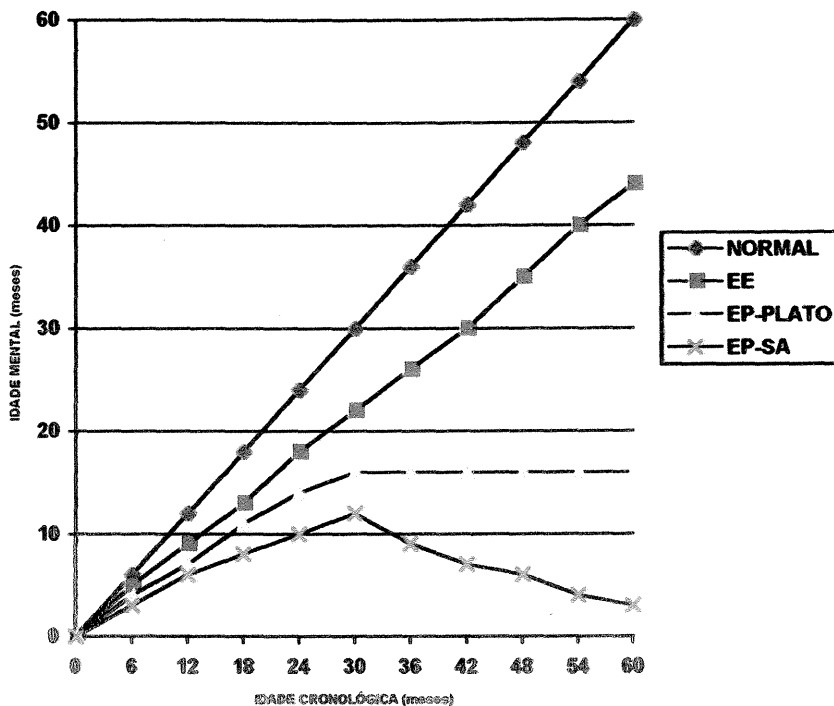
Desde os primeiros estudos relatando o comprometimento neurológico na criança HIV⁺ foi utilizada terminologia variada, sem a correspondente descrição das alterações neurológicas (EPSTEIN et al., 1985, 1986; BELMAN et al., 1985b, 1988; SCOTT et al., 1989; BLANCHE et al., 1990; EUROPEAN..., 1990; BELMAN, 1993). A Academia Americana de Neurologia promoveu um encontro com a finalidade de estabelecer nomenclatura e critérios diagnósticos uniformes para descrever a doença causada pelo HIV em crianças e adultos, sendo que “encefalopatia progressiva associada ao HIV” substituiu os vários termos usados até então (AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY AIDS TASK FORCE, 1991).

A doença neurológica causada pelo HIV é uma síndrome clínica complexa que se manifesta por graus variados de retardo cognitivo, motor e de comportamento (BELMAN, 1992, 1993, 1994; BROUWERS, BELMAN, EPSTEIN, 1994).

Inicialmente, duas formas de encefalopatia foram descritas: progressiva e estática. Posteriormente, baseado na velocidade da progressão e severidade do envolvimento do SNC, a encefalopatia progressiva foi subdividida em progressiva subaguda e tendo curso em platô. A encefalopatia progressiva com curso em platô compreende, ainda, platô seguido de deterioração e platô seguido de melhora. A encefalopatia progressiva (EP) associada ao

HIV pode ter evolução subaguda que é a forma mais severa. Os achados clínicos incluem sinais de comprometimento progressivo do trato córtico-espinhal, microcefalia adquirida e perda de marcos de desenvolvimento. Com o tempo, ocorre deterioração do desenvolvimento cognitivo, de linguagem e adaptativo. Os sinais de comprometimento progressivo do trato córtico-espinhal geralmente resultam em quadriparesia. Também podem surgir alterações do movimento, como rigidez, postura distônica e tremor extrapiramidal. A diminuição ou perda da mímica facial se traduz por uma face característica. Algumas crianças apresentam sinais cerebelares (BELMAN 1992, 1993, 1994; BROUWERS et al., 1994).

Na forma em platô da EP, ocorre um curso mais lento no declínio do desenvolvimento neuropsicomotor com novas aquisições ocorrendo de forma muito lenta. No conjunto não se observam perdas psicomotoras. Em alguns casos pode ocorrer deterioração mental podendo ser confundida neste momento, com EP subaguda. Algumas crianças após um período variável de EP em platô apresentam melhora na velocidade de seu desempenho, e pode ser confundida com encefalopatia estática (EE). Esta evolução talvez esteja relacionada com cuidados terapêuticos mais adequados (EPSTEIN et al., 1986; BELMAN et al., 1988; BELMAN, 1990, 1992, 1993, 1994; BROUWERS et al., 1994; SILVA et al., 1994b). (Figura 1)



Fonte: BROUWERS, BELMAN, EPSTEIN, 1994 - Modificada

Figura 1 - Cursos da Encefalopatia

As alterações encontradas na EE têm um curso mais estável, em que a aquisição da linguagem e o desenvolvimento motor acontecem num ritmo mais lento e não existem perdas progressivas dos marcos de desenvolvimento. Os achados mais frequentes são hipertonia e déficit de força e de coordenação nos membros (EPSTEIN et al., 1986; BELMAN, 1994; BROUWERS et al., 1994).

O HIV causa importante imunossupressão, tornando o paciente suscetível à infecções e ao surgimento de neoplasias. Além disso, acidente vascular cerebral (AVC) tem sido descrito, no curso da infecção (PARK et al., 1988, 1990; EPSTEIN et al., 1988b; BELMAN, 1990, 1992; BROUWERS et al., 1994; KOCH, 1994)

As infecções são causadas por patógenos comuns entre eles *Streptococcus pneumoniae*, *Haemofilus influenzae* e *Escherichia coli* ou por germes oportunistas, sendo que meningite recorrente tem sido descrita. Encefalite por CMV, meningite por *Cândida albicans* e por *Criptococcus neoformans* são as infecções oportunistas mais comumente descrita (BELMAN et al. 1985b, 1988, 1990; BELMAN, 1992; SILVA et al., 1989, 1991a, 1992, 1994b, 1995a).

Tem sido descrito AVC hemorrágico, geralmente associado à trombocitopenia e não hemorrágico, relacionado a alterações nos vasos cerebrais, infecção meníngea ou miocardiopatia. A apresentação clínica é variável, dependendo da severidade e da localização (PARK et al., 1988, 1990; FRANK et al., 1989, BELMAN, 1990, 1992; CAMPOS et al., 1993).

O fato de que a infecção do SNC pelo HIV, na criança, ocorre num órgão em desenvolvimento, é responsável por algumas diferenças anatomopatológicas, encontradas entre necrópsias de adultos e de crianças (DICKSON et al., 1993; BELMAN, 1994). No entanto, a maioria dos achados anatomopatológicos são semelhantes e incluem diferentes graus de atrofia cortical e subcortical. À microscopia encontra-se encefalite, caracterizada por múltiplos focos de células inflamatórias, composto por micróglia, macrófagos e células gigantes multinucleadas. Também pode ser encontrada leucoencefalopatia que é uma lesão difusa da substância branca, com perda de mielina, astrogliose reativa e a presença de macrófagos e células multinucleadas. Um dos achados mais comuns, e exclusivos das crianças, são as calcificações dos gânglios da base, por vasculopatia. Na medula espinhal, encontra-se palidez de mielina restrita ao trato córtico-espinhal (SHARER et al., 1986;

BELMAN et al., 1985a; 1986; DICKSON et al., 1991, 1993; BELMAN, 1992, 1993, 1994; BROUWERS et al., 1994).

O tumor maligno mais comum na criança e no adulto infectado com o HIV é o linfoma não Hodgkin, primário ou secundário de SNC, cuja apresentação clínica inclui déficit neurológico focal, convulsão ou alteração do estado de consciência (EPSTEIN et al., 1988b, BELMAN et al., 1990; BELMAN, 1992; MULLER & PIZZO, 1995).

2 - JUSTIFICATIVA

O crescente número de crianças HIV⁺ em atendimento no nosso serviço e a ausência de estudos científicos da evolução clínica destes pacientes, em nosso meio, motivou esta pesquisa que procura avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor e a prevalência de comprometimento neurológico dessas crianças.

3 - OBJETIVOS

3.1 - OBJETIVO GERAL

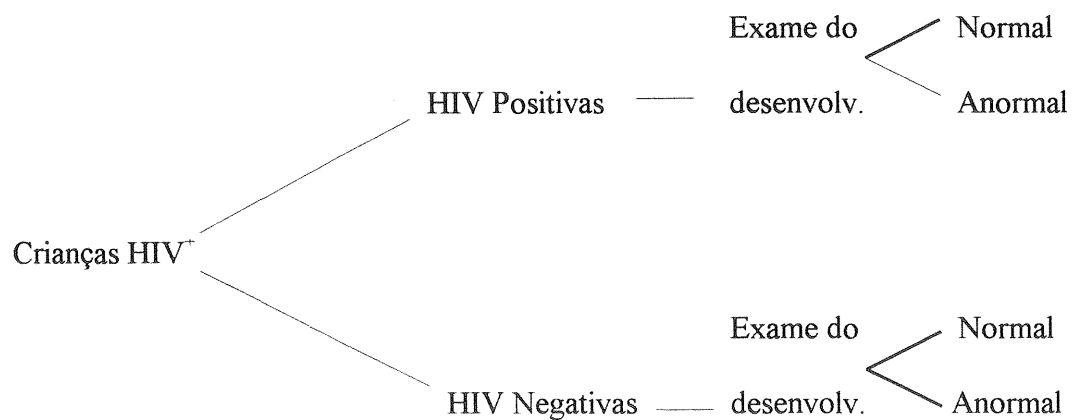
Avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças HIV⁺ que procuraram o Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de novembro de 1989 a dezembro de 1993.

3.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar a possível associação entre o comprometimento neurológico e o diagnóstico de HIV⁺, em uma amostra de crianças acompanhadas no HCPA.
- Verificar a relação entre o estado clínico na primeira consulta e a evolução posterior.
- Determinar possíveis fatores que interfiram no prognóstico dessas crianças.
- Relacionar a presença de anticorpos anti-HIV no LCR com formas clínicas e com a evolução neurológica.

4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 - DELINEAMENTO DO ESTUDO



Delineamento: Coorte

Enfoque: Prognóstico

Unidade: Individual

Eixo Temporal: Histórico e Contemporâneo

Fator em Estudo: Crianças HIV⁺

Efeito Clínico: Desenvolvimento Neuropsicomotor

4.2 - POPULAÇÃO EM ESTUDO

Foram estudadas todas as crianças com pelo menos dois testes HIV⁺, pelo método de ELISA, confirmados por imunofluorescência indireta, em acompanhamento no serviço de Pediatria do HCPA, de novembro de 1989 a dezembro de 1993, classificadas de acordo com os critérios do CDC 1987b (páginas 24 e 25).

4.3 - AMOSTRA E AMOSTRAGEM

4.3.1 - Critérios de Inclusão

Todas as crianças HIV⁺ em acompanhamento no Serviço de Pediatria do HCPA.

4.3.2 - Critérios de Exclusão

Todas as crianças HIV⁺ com diagnóstico de outras doenças imunológicas (colagenoses, por exemplo), que podem ser causa de falso positivo.

4.4 - VARIÁVEIS EM ESTUDO

Anamnese: história pré, peri e pós-natal até o momento do exame, feita por um membro do Serviço de Pediatria do HCPA e revisada pelo pesquisador, segundo o protocolo (Anexo 1).

Exame Físico: feito, a cada contato com o paciente, por um membro do Serviço de Pediatria do HCPA e revisado pelo pesquisador, segundo protocolo (Anexos 2a, b, c).

Exame Neurológico: segundo JULIÃO (1975) (Anexo 3), realizado pelo residente do Serviço de Neuropediatria do HCPA no primeiro contato com o paciente, a cada internação ou de 3 em 3 meses, no ambulatório.

Exame Neurológico do Desenvolvimento: segundo LEFÈVRE & DIAMENT (1989); DIAMENT (1989); LEFÈVRE (1989); (Anexo 4a, b, c), realizado pelo residente da Unidade de Neuropediatria do HCPA no primeiro contato com a criança, e de 3 em 3 meses, ou sempre que reinternar por intercorrências clínicas ou neurológicas. Os examinadores foram treinados de forma homogênea e as avaliações revisadas pelo orientador da pesquisa.

Exames Complementares: foram realizados todos os exames que constam no protocolo organizado pelo grupo de trabalho AIDS NA INFÂNCIA do Serviço de Pediatria do HCPA (Anexo 5).

Os pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada cerebral (TCC), realizada no Serviço de Radiologia do HCPA, no primeiro contato com a criança, e 12 meses depois. A TCC foi ainda realizada sempre que o exame neurológico apresentou alterações não encontradas anteriormente.

O exame do LCR foi realizado no primeiro contato com o paciente e repetido a cada 3 meses até os 12 meses de acompanhamento, ou a cada intercorrência neurológica.

O eletrencefalograma (EEG) foi realizado no Serviço de Neurologia do HCPA, no primeiro contato com o paciente e com o intervalo de pelo menos 12 meses de acompanhamento ou nas intercorrências neurológicas.

4.5 - LOGÍSTICA

Uma vez identificado, o paciente HIV⁺ foi avaliado, pelo pesquisador, mensalmente, e pelo residente de Neuropediatria, trimestralmente. Os examinadores foram treinados de forma homogênea e as avaliações revisadas pelo orientador da pesquisa.

O paciente foi atendido, em cada intercorrência, de acordo com suas necessidades.

4.6 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos e (ou) calculados foram analisados de acordo com BERQUÓ, SOUZA, GOTLIEB (1981) através de:

- estatística descritiva - média, mediana, moda, desvio padrão e coeficiente de variação;

- estatística inferencial - teste t, qui-quadrado e teste Z.

Foi estabelecido o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Foi utilizado o Sistema EPIINFO (versão 5.01A) para armazenamento e análise dos dados.

Foram avaliados, igualmente, os parâmetros de efeito como: sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e acurácia.

4.7 - ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto de pesquisa foi submetido às Comissões Científica e de Ética em Pesquisa do HCPA e foi classificado como pesquisa de risco maior que o mínimo, segundo a Resolução 01/88, do Conselho Nacional de Saúde. Fizeram parte do estudo os pacientes cujos pais ou responsáveis assinaram um Termo de Consentimento Pós-Informação (Anexo 6), após receberem ampla explicação a respeito dos propósitos do trabalho. Foi garantido o sigilo e a confidencialidade dos dados obtidos.

5 - RESULTADOS

5.1 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Foram avaliadas 114 crianças, sendo 49 (43%) do sexo feminino e 65 (57%) do sexo masculino. A idade no início do acompanhamento variou de 0 a 160 meses. (Figura 2)

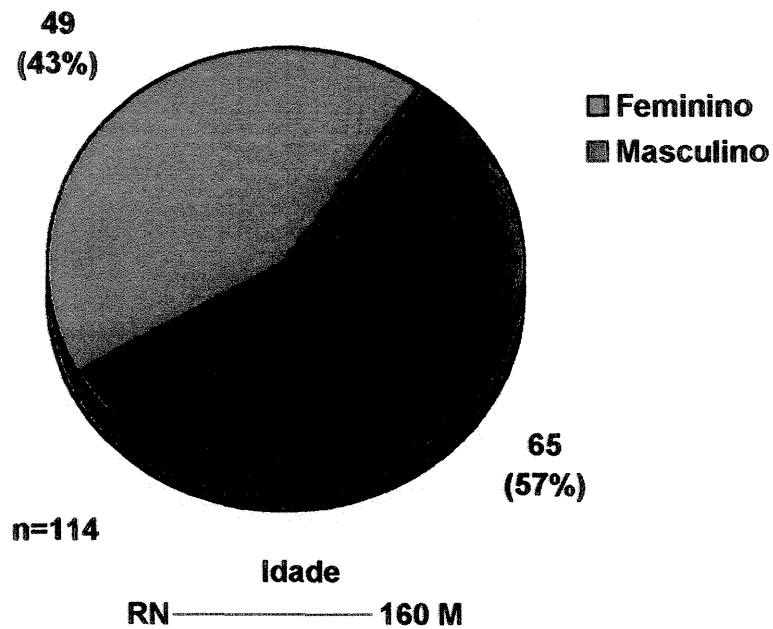


Figura 2 - Características Demográficas

Em 101 casos (88,6%) a exposição foi vertical e em 13 (11,4%) transfusional. Dentre as 101 crianças expostas verticalmente, apenas em 38 (37,6%) as mães já se sabiam contaminadas quando do diagnóstico do bebê. Em 41 (40,6%) casos o diagnóstico foi feito primeiro na criança e em 15 (14,8%), simultaneamente. Em 7 (6,9%) não se conseguiu saber o estado sorológico da mãe por se tratar de crianças adotivas e/ou institucionalizadas.

(Figura 3)

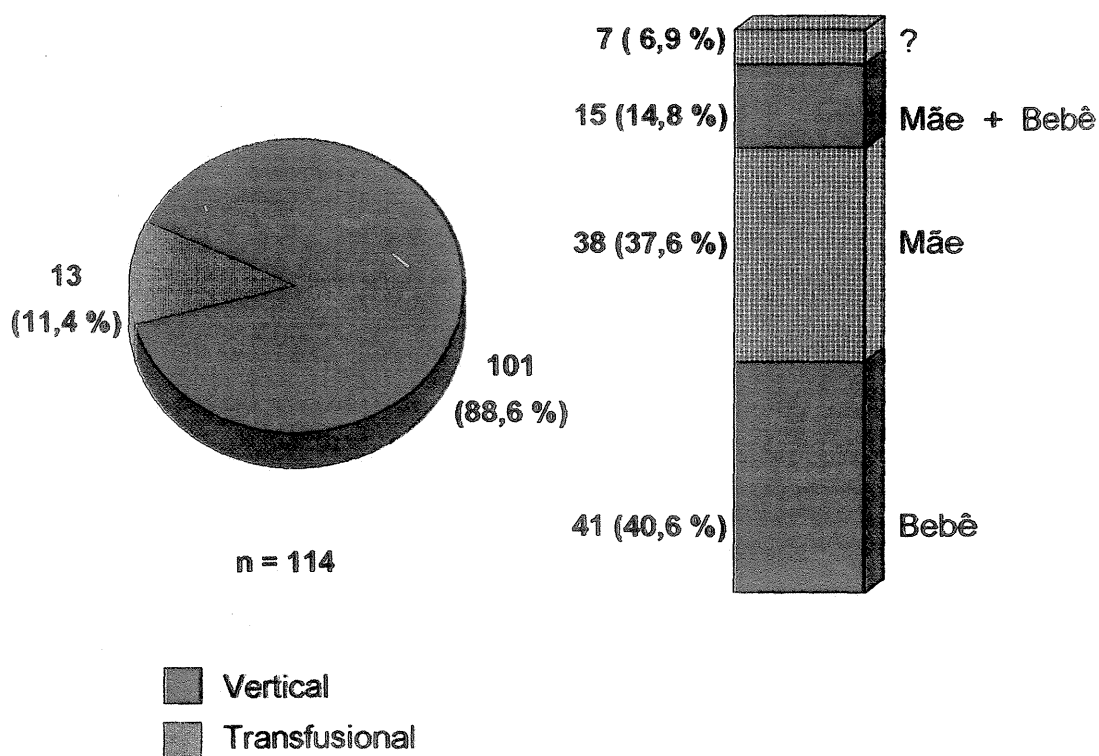


Figura 3 - Diagnóstico Pré-natal

Entre as crianças expostas por via vertical 47 (46,5%) eram do sexo feminino e 54 (53,5%) do masculino e as contaminadas por via transfusional 2 (15,4%) eram meninas 11 (84,6%) meninos. A idade no início do acompanhamento entre as expostas verticalmente foi de 0 à 90 meses. Entre as contaminadas por via transfusional foi de 58 à 160 meses. (Figura 4)

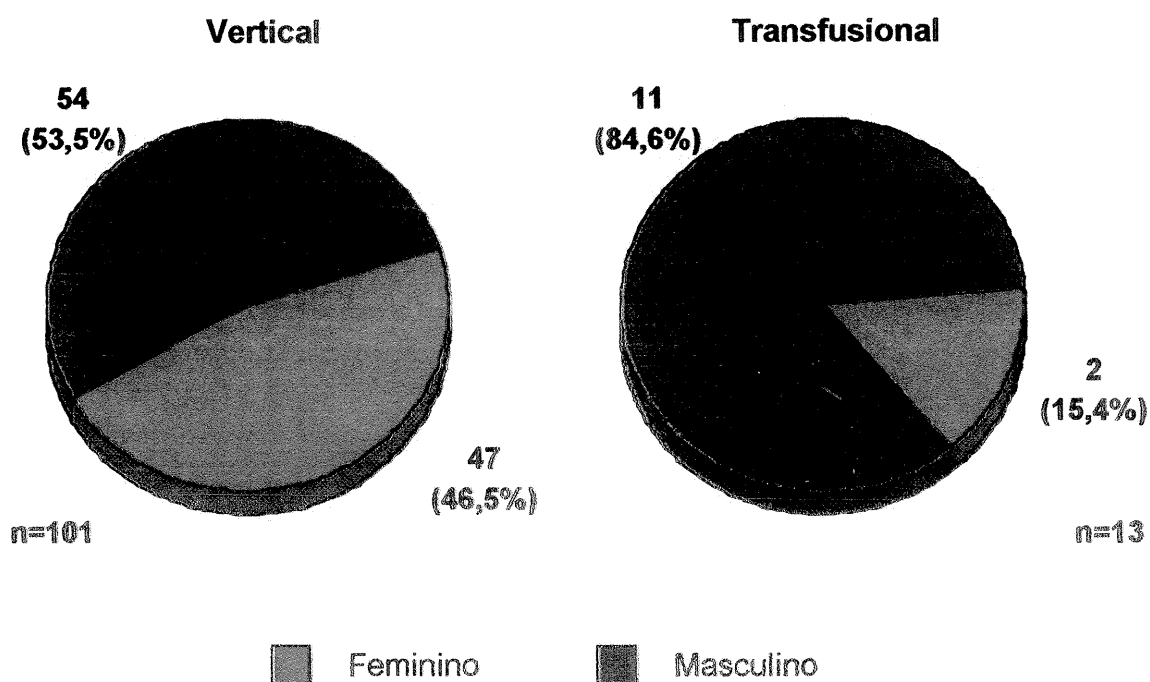


Figura 4 - Categoria de Exposição

As 114 crianças permaneceram no estudo de 3 dias à 72 meses e as que tiveram seguimento menor do que 1 ano foram 19 (16,7%) porque morreram antes de 12 meses. Noventa e cinco (83,3%) pacientes foram seguidos de 12 meses à 72 meses, com média de 22,5 meses. Quarenta crianças foram estudadas por mais de 24 meses, 15 por mais de 36 meses e 5 por mais de 48 meses. (Figura 5)

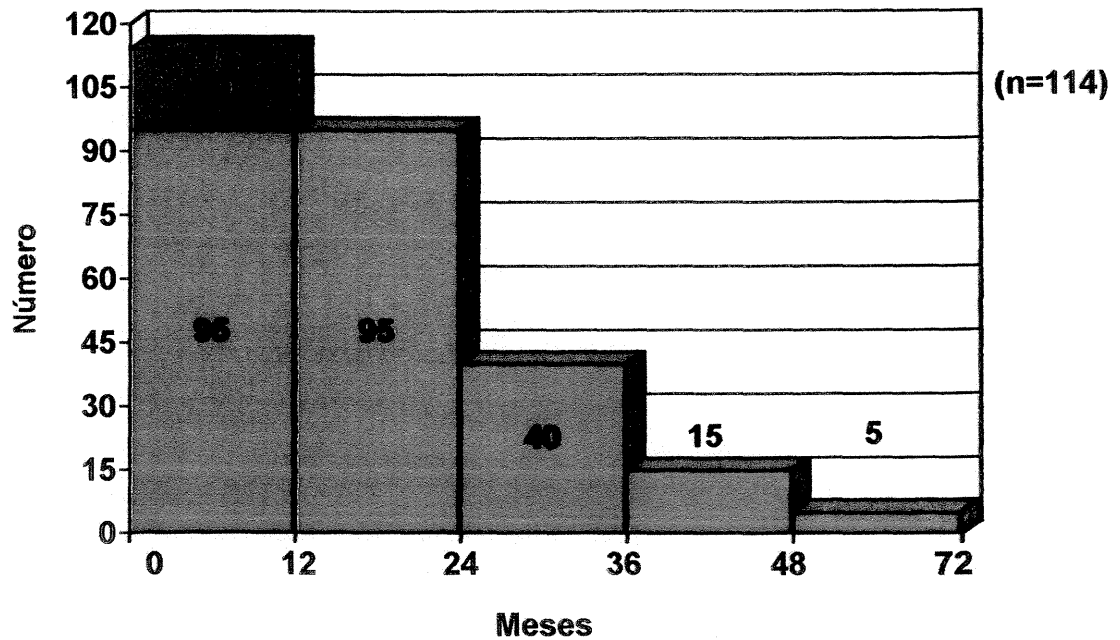


Figura 5 - Período de Permanência no Estudo

5.2 - QUADRO CLÍNICO INICIAL

5.2.1 - Grupo com Exposição Vertical

As 101 crianças com exposição vertical iniciaram o acompanhamento assim distribuídas: 40 (39,6%) no grupo P0, 3 (3%) crianças no grupo P1 e 58 (57,4%) crianças no grupo P2. (Figura 6)

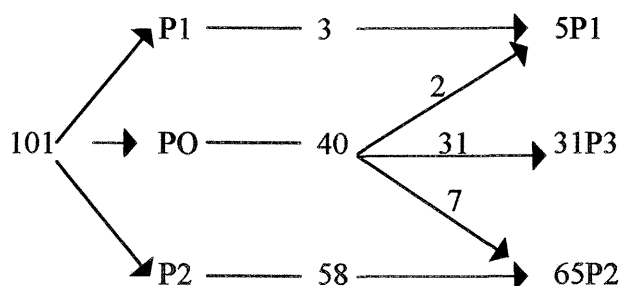


Figura 6 - Situação Clínica - Grupo com Exposição Vertical

Dentre as 40 crianças do grupo P0, 5 (12,5%) iniciaram o acompanhamento com algum sintoma ou doença sistêmica e 35 (87,5%) por sorologia positiva para o HIV e assintomáticas. Em 1 criança o sintoma inicial estava relacionado ao SNC e se caracterizava por sonolência, hipotonia e tremores devido a abstinência à cocaína. Foi constatado prematuridade com apnéia em 1 criança, toxoplasmose congênita em 1 e sepse em 2. A avaliação neurológica dessas 4 crianças evidenciou retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (RDNPM) leve em 1 e exame neurológico normal nas outras 3. (Figuras 7 e 8)

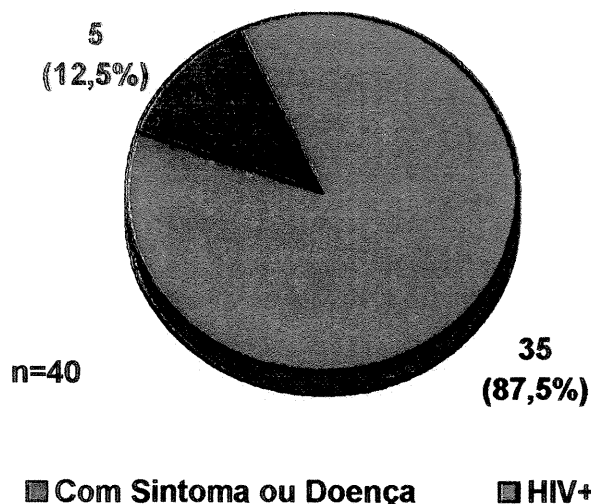


Figura 7 - Situação Clínica Inicial do Grupo P0

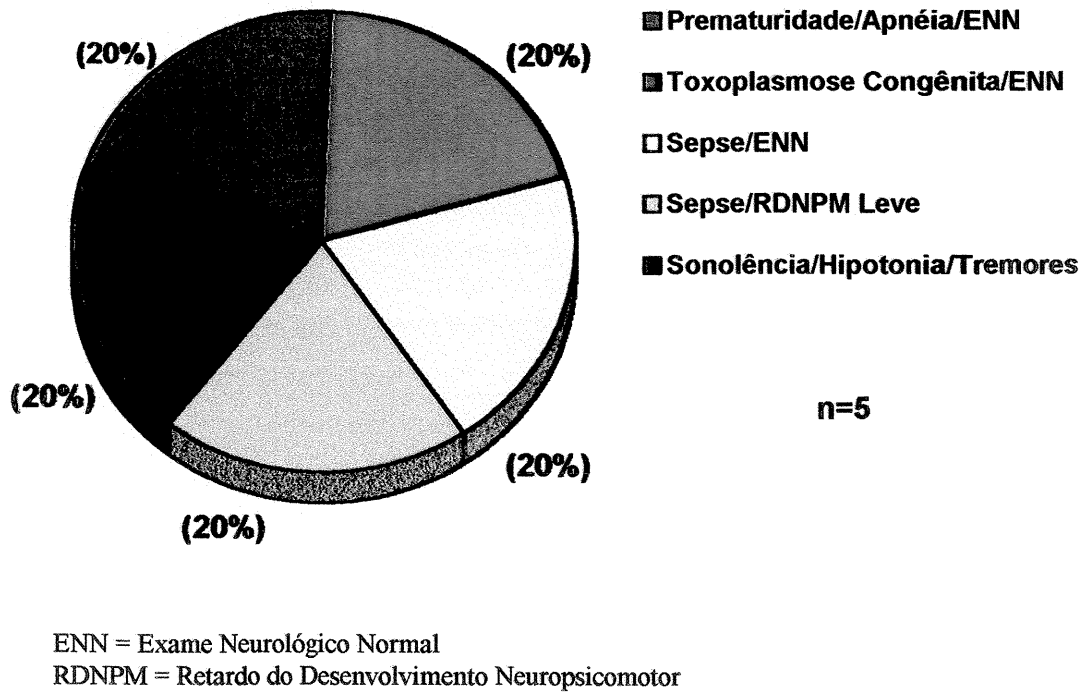
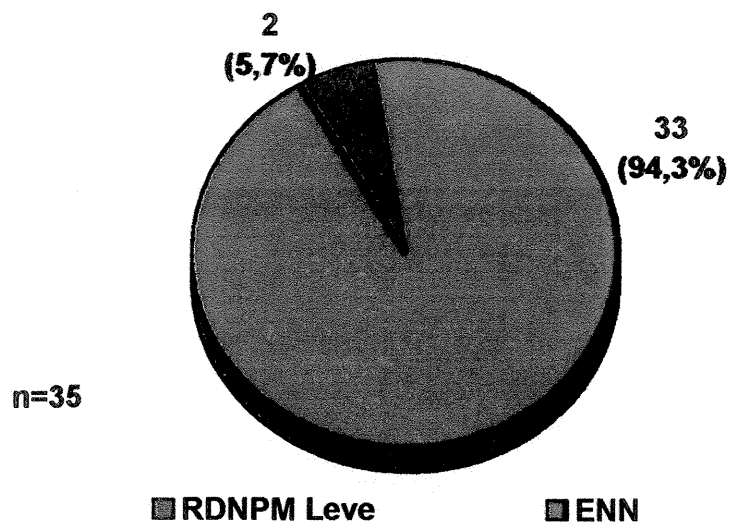


Figura 8 - Alterações Clínicas no Grupo P0

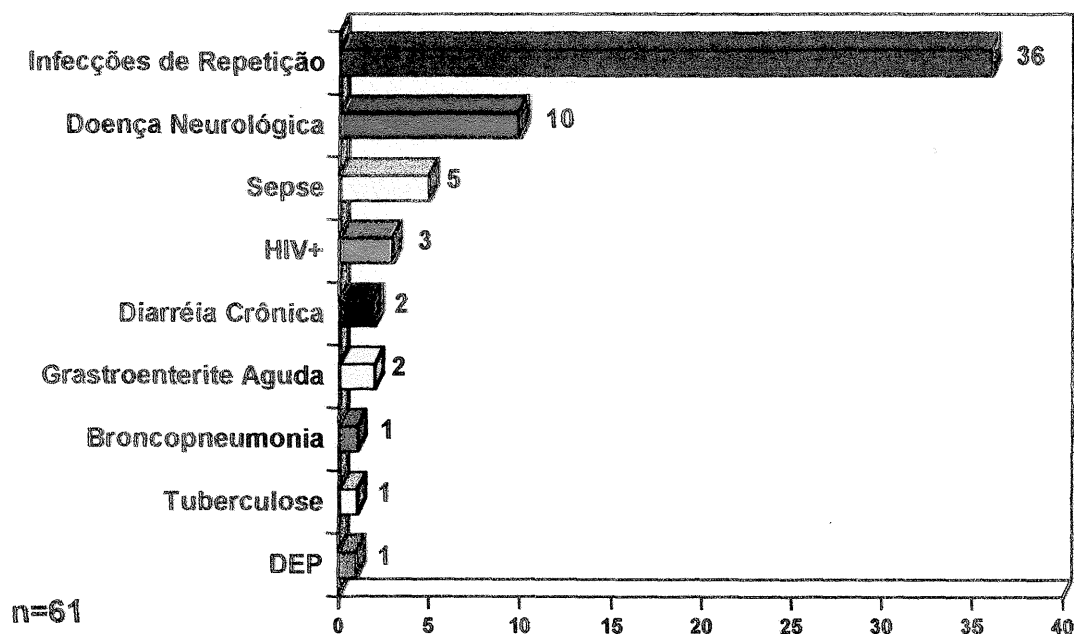
Das 35 crianças assintomáticas do Grupo P0 2 (5,7%) apresentavam RDNPM leve e 33 (94,3%) exame neurológico normal. (Figura 9)



ENN – Exame Neurológico Normal
RDNPM – Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor

Figura 9 - Avaliação Neurológica das Crianças Assintomáticas do Grupo P0

As três crianças do grupo P1 começaram o atendimento por sorologia positiva para o HIV. A avaliação neurológica mostrou retardo leve na fala em uma criança e não detectou alterações nas outras duas. As 58 crianças do grupo P2 iniciaram o acompanhamento por doença, sistêmica e/ou neurológica. As patologias encontradas foram infecções de repetição em 36 crianças, diarreia crônica em 2, gastroenterite aguda em 2, sepse por germe oportunista em 1, sepse neonatal em 2, sepse após o período neonatal em 2, DEP II grau associada a febre prolongada em 1, broncopneumonia (BCP) em 1, TBC em 1 e patologia neurológica em 10. (Figura 10)



DEP - Desnutrição Energético-Protéica

Figura 10 - Motivo da Avaliação Clínica Inicial - Grupo com Exposição Vertical P1 e P2

Dentre as 58 crianças do grupo P2, 41 (70,7%) apresentavam também alterações do sistema nervoso central, e 17 (29,3%) estavam assintomáticas do ponto de vista neurológico, ao iniciarem o acompanhamento. (Figura 11)

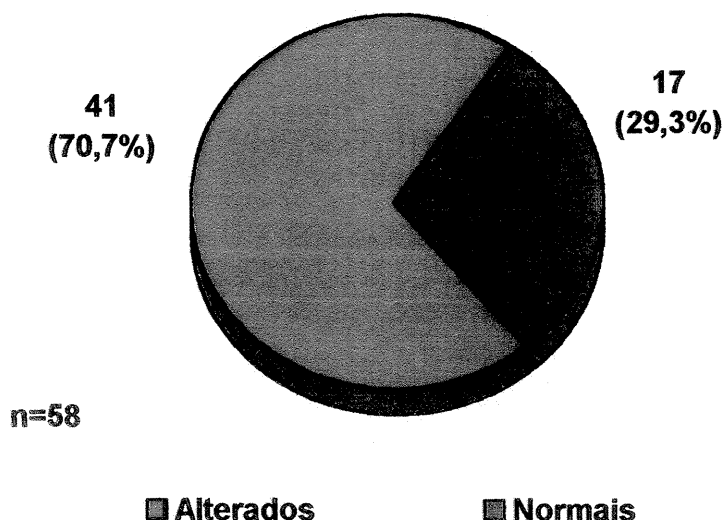
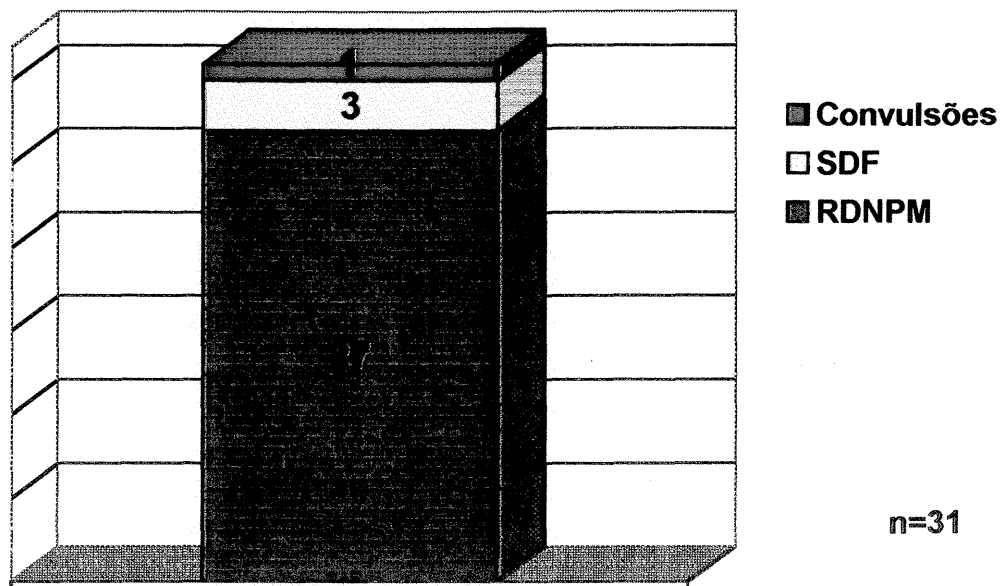


Figura 11 - Avaliação Neurológica Inicial - Grupo com Exposição Vertical P2

Das 41 crianças que iniciaram o acompanhamento com exame neurológico alterado, em 31 (75,6%) o motivo da avaliação inicial não se relacionava ao SNC, mas alterações neurológicas já estavam presentes no primeiro exame. Síndrome deficitária focal (SDF) foi observada em 3 pacientes, sendo que em 1 foi também encontrado RDNPM leve, em 1 RDNPM moderado e em 1 alteração do nível de consciência. Como única alteração foram constatados RDNPM leve em 16 crianças, RDNPM moderado em 6, RDNPM severo em 5 e crises convulsivas em 1. (Figura 12)

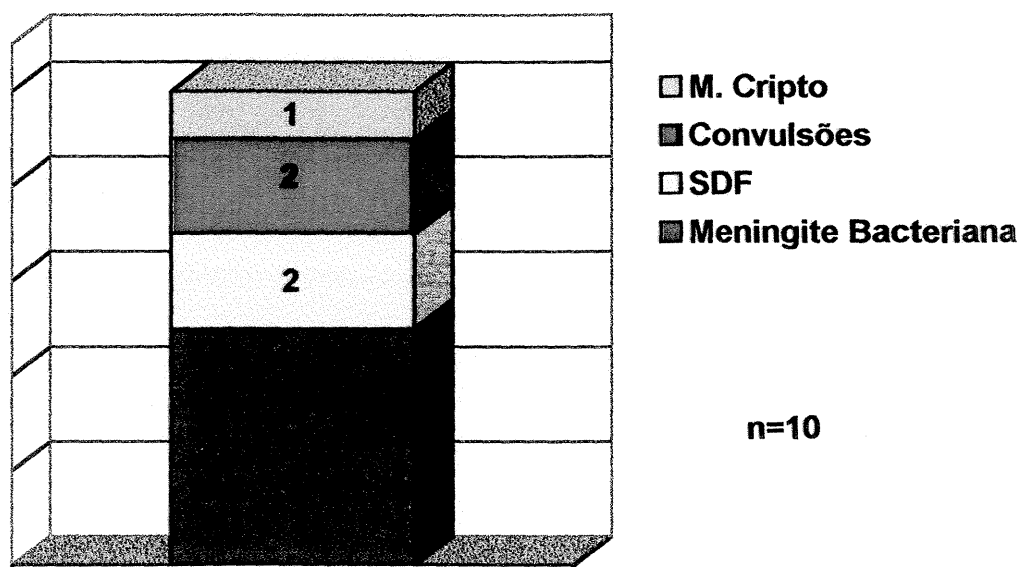


SDF - Síndrome Deficitária Focal

RDNPM - Retardo de Desenvolvimento Neuropsicomotor

Figura 12 - Achados da Avaliação Neurológica Inicial - Grupo com Exposição Vertical P2

Nas outras 10 (24,4%) crianças, que iniciaram o acompanhamento por alterações neurológicas, foi encontrado meningite por *Criptococcus neoformans* em 1 paciente, meningite bacteriana em 5, convulsões de difícil controle associado a RDNPM em 2 e síndrome deficitária focal em 2. (Figura 13)

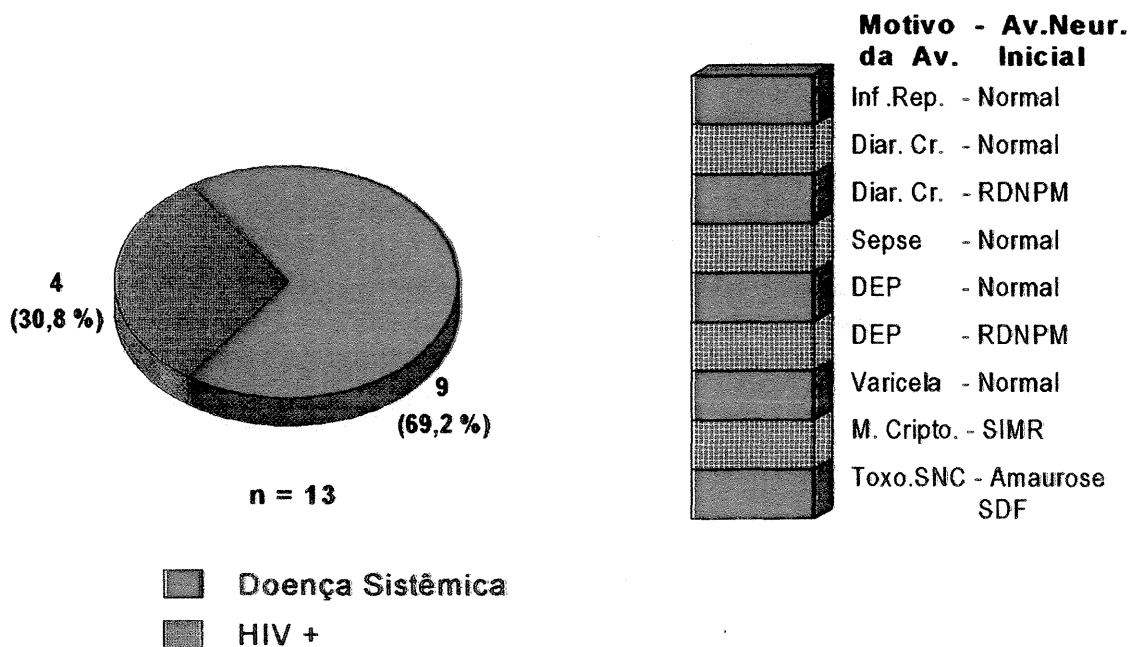


M. Cripto - Meningite Criptocócica
SDF - Síndrome Deficitária Focal

Figura 13 - Diagnóstico Neurológico Inicial - Grupo com Exposição Vertical P2

5.2.2 - Grupo com Exposição Transfusional

Os 13 pacientes que se contaminaram por transfusão iniciaram o acompanhamento assim distribuídos: 4 (30,8%) no grupo P1 e 9 (69,2%) no grupo P2. As patologias encontradas foram infecções de repetição em 1 criança, diarreia crônica em 2, sepse em 1, deficit pondero-estatural em 2, varicela crônica em 1 e doença neurológica em 2, sendo meningite por *Cryptococcus neoformans* encontrado em 1 paciente e toxoplasmose cerebral no outro. Em 7 (77,8%) pacientes a manifestação inicial não estava relacionada ao SNC, mas foi constatado, na primeira avaliação neurológica RDNPM moderado em 2 crianças. As outras 5 tinham exame neurológico normal. (Figura 14)



- Av. – Avaliação
- DEP – Desnutrição Energético-Protéica
- Diar. Cr. – Diarréia Crônica
- Inf. Rep. – Infecções de Repetição
- M. Cripto – Meningite Criptocócica
- Neur. – Neurológica
- RDNPM – Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor
- SDF – Síndrome Deficitária Focal
- SIMR – Sinais de Irritação Meningorradicular
- Toxo. SNC – Toxoplasmose do Sistema Nervoso Central

Figura 14 - Motivo da Avaliação Clínica Inicial - Grupo com Exposição Transfusional

Os quatro pacientes do grupo P1 iniciaram o acompanhamento por sorologia positiva para o HIV e apresentavam exame neurológico normal.

5.3 - ACHADOS LIQUÓRICOS

Dos 114 pacientes somente em 7 não foi feita punção para coleta de LCR, sendo 5 nos infectados e 2 no grupo controle. Nas outras 107 foram realizados 369 exames de LCR; destes, 112 (30,3%) foram normais e 257 (69,7%) alterados, sendo que em 71 exames (19,2%) foram constatados mais de uma alteração, perfazendo um total de 440 resultados. Foi encontrado HIV⁺ em 219 (59,3%) exames, pleocitose em 32 (8,7%), infecção aguda em 38 (10,3%) e, aumento de proteína em 39 (10,6%). (Figura 15)

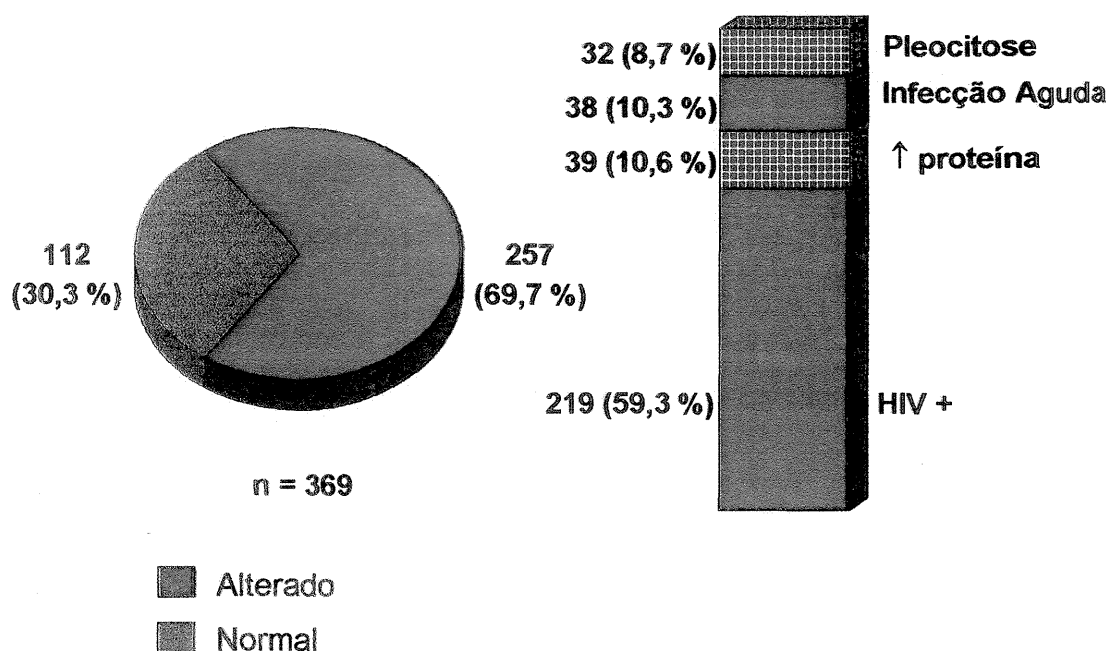


Figura 15 - Resultados de Liquóricos

A comparação entre os resultados dos exames das crianças infectadas, P1/ P2, com as crianças não infectadas, grupo P3, mostrou que dos 219 exames HIV⁺, 193 (88,1%)

pertenciam a crianças contaminadas e 26 (11,9%) a crianças não infectadas, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($p < 0,05$). Pleocitose esteve presente apenas nos pacientes infectados. Dentre os 38 exames com infecção aguda, 33 (86,8%) eram de crianças contaminadas e 5 (13,2%) de crianças do grupo controle, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($p < 0,05$). Dos 39 exames com aumento de proteína, 28 (71,8) pertenciam a crianças infectadas e 11 (28,2%) exames pertenciam a pacientes não infectados, ou do grupo controle, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($p < 0,05$). Dentre os 112 exames normais, 64 (57,1%) eram de crianças infectadas e 48 (42,9%) de crianças do grupo P3, sem diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos. Considerando-se o total de pacientes houve diferença significativa entre os 2 grupos ($p < 0,05$). (Tabela II)

TABELA II
Achados Liquóricos

Achados LCR	SITUAÇÃO DO PACIENTE				Total		p
	Infectados		Não Infectados		Nº	%	
	Nº	%	Nº	%			
HIV ⁺	193	88,1	26	11,9	219	100,0	< 0,05
Pleocitose	32	100,0	0		32	100,0	
Infecção Aguda	33	86,8	5	13,2	38	100,0	< 0,05
Aumento de Proteína	28	71,8	11	28,2	39	100,0	< 0,05
Normal	64	57,1	48	42,9	112	100,0	NS
Total	350	79,6	90	20,4	440	100,0	< 0,05

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

NS - Não Significativo

Foi possível observar que existe associação significativa entre LCR alterado e pacientes infectados ($p < 0,000001$). A sensibilidade do exame de LCR foi de 81,7%, a especificidade de 53,3%, o valor preditivo positivo de 87,2%, o valor preditivo negativo de 42,8% e a acurácia de 76% (Tabela III).

TABELA III
Resultados Liquóricos em Pacientes Infectados e Não Infectados

LCR	SITUAÇÃO DO PACIENTE					
	Infectados		Não Infectados		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Alterado	286	81,7	42	46,7	328	74,5
Normal	64	18,3	48	53,3	112	25,5
Total	350	100,0	90	100,0	440	100,0

$$\chi^2 = 46,34 \quad p < 0,000001$$

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

A análise dos exames mostrou que dentre os 369 LCR realizados, 290 (78,6%) pertenciam a 78 pacientes infectados e 79 (21,4%) pertenciam a 29 crianças do grupo controle, com uma média de 3,7 e 2,7 exames por pacientes, respectivamente. Não houve diferença significativa entre o número de exames por pacientes realizado em cada um dos grupos.

Avaliando os 64 exames liquóricos normais das crianças infectadas detectou-se que 44 (68,7%) exames pertenciam a pacientes que evoluíram para óbito, e 20 (31,3%) exames pertenciam a pacientes que permaneceram vivos, sendo esta diferença estatisticamente significativa. (Figura 16)

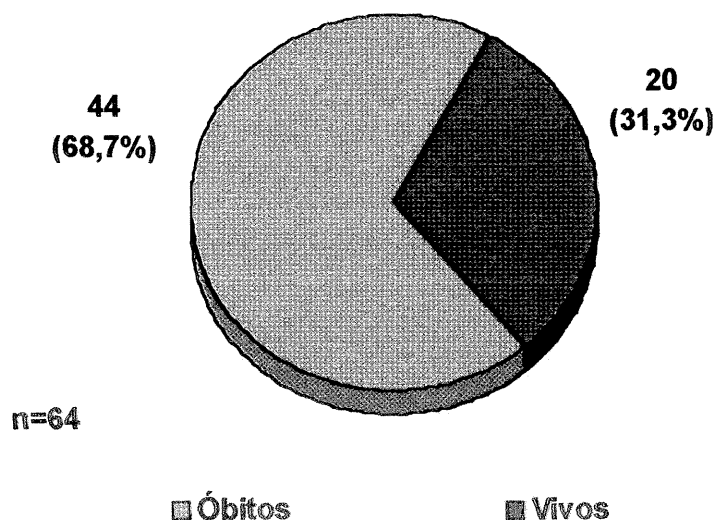


Figura 16 - LCR normal - Relação entre contaminados e não contaminados

Dos 38 exames com infecção aguda, em 13 havia infecção oportunista, 4 por *Toxoplasma gondii*, 6 por *Criptococcus neoformans* e 3 por *Listeria monocitogenes*. Em 21 exames havia infecção bacteriana aguda, 15 por *Streptococcus pneumoniae* e em 6 não se identificou o germe. Um LCR estava alterado por meningite linfomonocitária e 3 por *Toxocara canis*. (Figura 17)

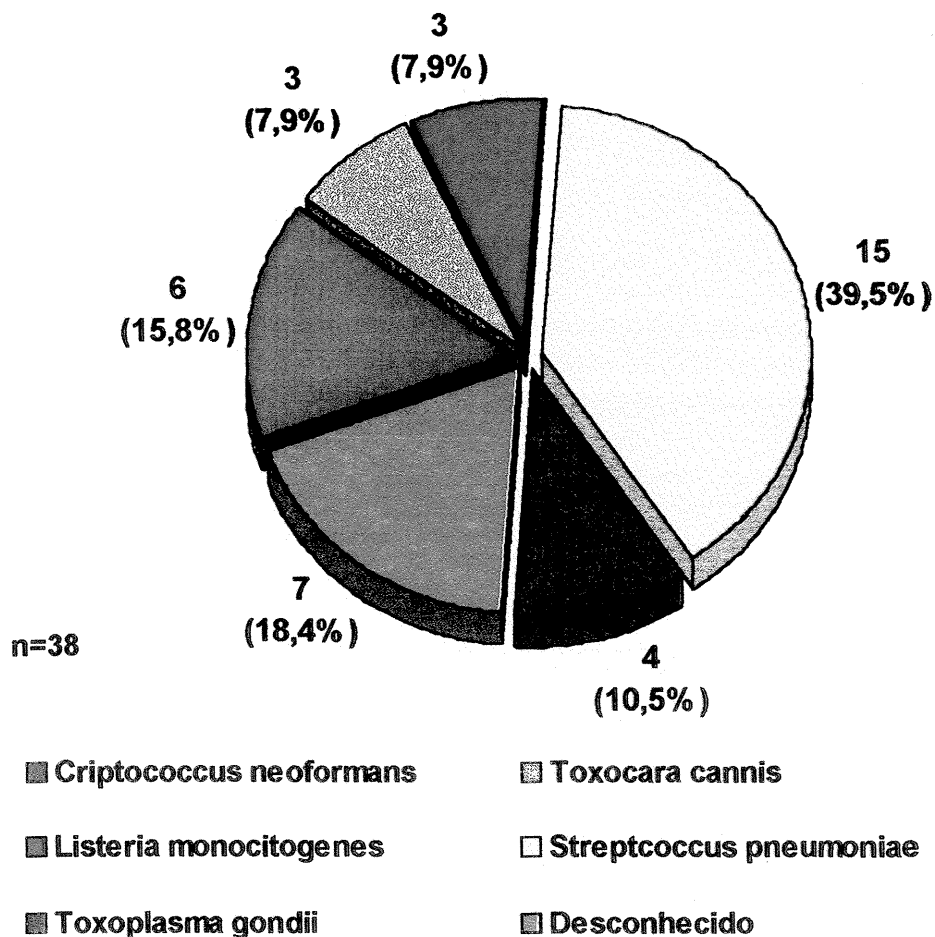


Figura 17 - Patógenos no LCR

Foram realizados 342 exames nos pacientes expostos verticalmente. Destes, 106 (31,0%) estavam normais e 236 (69,0%) alterados, sendo que em 67 (19,6%) exames foram constatados mais de uma alteração. (Figura 18)

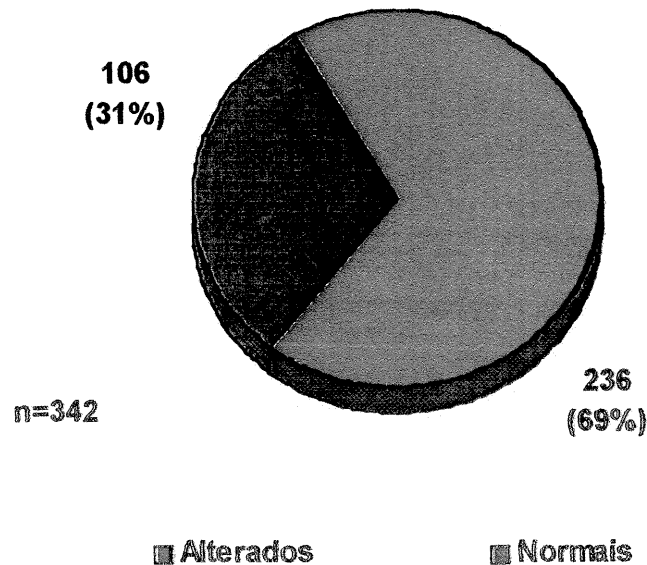


Figura 18 – Resultados Liquóricos - Grupo com Exposição Vertical

Dentre os 342 exames, 79 (23,1%) eram de crianças do grupo P3 e 263 (76,9%) de crianças do grupo P1/P2. Nos 79 exames de crianças do grupo P3, 48 (60,8%) estavam normais e 31 (39,2%) alterados, e em 11 exames foram constatados mais de uma alteração. Nos 263 exames de crianças do grupo P1/P2 foram encontrados 58 (22,0%) exames normais e 205 (78,0%) alterados, sendo que em 56 exames foram encontradas mais de uma alteração. Dentre os 236 exames alterados, 205 (86,9%) pertenciam a crianças infectadas e 31 (13,1%) a crianças não infectadas. Existe associação significativa entre resultado alterado e grupo P1/P2 ($p < 0,000001$). Dentre os 106 exames normais, 58 (54,7%) pertenciam a crianças infectadas e 48 (45,3%) a crianças não infectadas. (Tabela IV)

TABELA IV
Resultados do LCR em Pacientes com Exposição Vertical

Resultados	CLASSIFICAÇÃO DO CDC					
	P1/P2		P3		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Alterado	205	78,0	31	39,2	236	69,0
Normal	58	22,0	48	60,8	106	31,0
Total	263	100,0	79	100,0	342	100,0

$$\chi^2 = 42,56 \quad p < 0,000001$$

As anormalidades encontradas nos pacientes do grupo P3 foram HIV⁺ em 26 (61,9%), infecção aguda em 5 (11,9%) e aumento de proteína em 11 (26,2%). As anormalidades verificadas em pacientes infectados por exposição vertical foram HIV⁺ em 178 (68,2%), pleocitose em 32 (12,3%), infecção aguda em 27 (10,3%) e aumento de proteína em 24 (9,2%). (Tabela V)

TABELA V
Alterações Liquóricas em Crianças com Exposição Vertical

Resultados do LCR	CLASSIFICAÇÃO DO CDC						p
	P1/P2		P3		Total		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
HIV ⁺	178	87,3	26	12,7	204	100,0	< 0,05
Pleocitose	32	100,0	0		32	100,0	
Infecção Aguda	27	84,4	5	15,6	32	100,0	< 0,05
Aumento de Proteína	24	68,6	11	31,4	35	100,0	< 0,05
Total	261	86,1	42	13,9	303	100,0	< 0,05

Dentre os 236 exames líquóricos alterados dos pacientes expostos verticalmente foi encontrado HIV⁺ em 204 (86,4%), pleocitose em 32 (13,5%), infecção aguda em 32 (13,5%) e aumento de proteína em 35 (14,8%). Em 67 exames havia mais de uma alteração, perfazendo 303 achados anormais. A comparação entre os resultados dos exames das crianças infectadas, P1/ P2, com as crianças não infectadas, P3, mostrou que dos 204 exames em que foi constatado a presença de anticorpos anti-HIV 178 (87,3%) eram de pacientes do grupo P1/P2 e 26 (12,7%) do grupo P3, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($p < 0,05$). Pleocitose só foi detectado nos pacientes do grupo P1/P2. Dentre os 32 exames com infecção aguda, 27 (84,4%) pertenciam a crianças contaminadas e 5 (15,6%) a crianças do grupo controle com diferença estatisticamente significativa entre eles ($p < 0,05$). Dos 35 exames com aumento de proteína 24 (68,6%) eram de pacientes infectados e 11 (31,4%) de crianças do grupo controle, com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p < 0,05$). Considerando-se a totalidade dos casos houve diferença significativa ($p < 0,05$). (Tabela V)

Foram realizados 27 exames em pacientes contaminados por via transfusional com resultado normal em 6 exames (22,2%) e alterado em 21(77,8%). Em 4 exames foram encontradas mais de uma alteração. HIV⁺ foi constatado em 15 (55,5%) exames , infecção aguda em 6 (22,2%) e aumento de proteína em 4 (14,8%). (Figura 19)

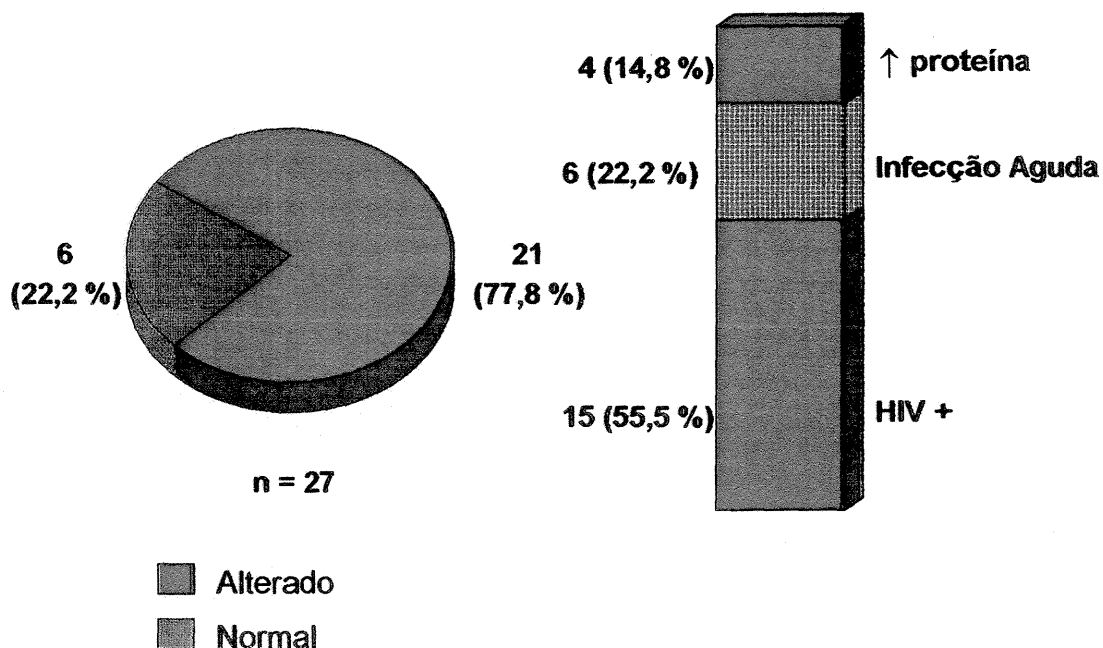


Figura 19 - Achados de Liquóricos - Grupo com Exposição Transfusional

5.4 - ACHADOS ELETRENEFALOGRAFICOS

Dos 114 pacientes, 24 não realizaram EEG, sendo 16 contaminados e 8 do grupo controle. Nas 90 crianças restantes foram realizados 211 eletrencefalogramas; destes, 117 (55,5%) estavam normais e 94 (44,5%) alterados. (Figura 20)

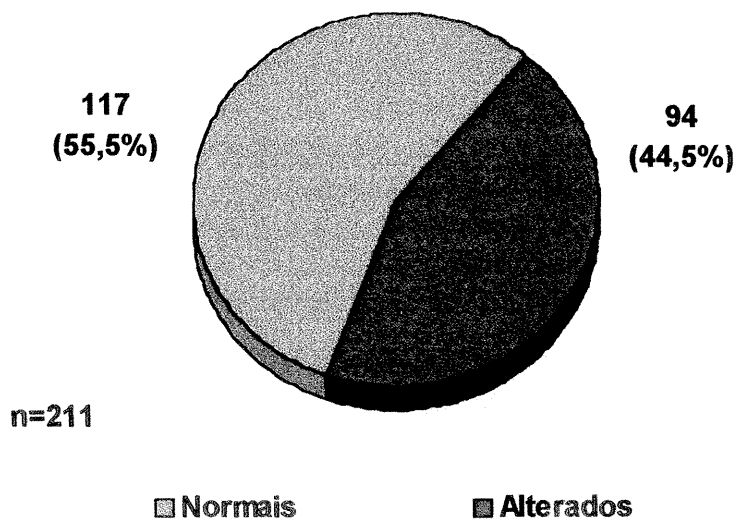


Figura 20 - Resultados Eletrencefalográficos

Dentre os 94 exames alterados foi encontrado traçado com alteração focal em 75 exames (79,8%) e com ritmo lento 8 (8,5%). Em 9 (9,6%) exames foi constatado ritmo lento e alterações focais e em 2 (2,1%) o traçado foi isoeletrico. (Figura 21)

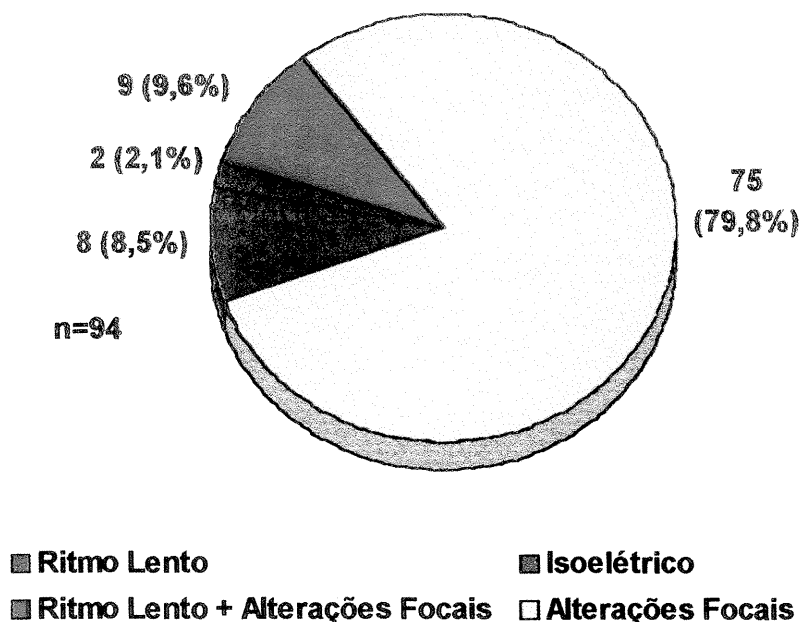


Figura 21 - Alterações Eletrencefalográficas

A comparação entre os achados eletrencefalográficos das crianças infectadas, grupo P1/ P2 com as não infectadas, grupo P3, aferiu que dos 75 exames com alteração focal, 67 (89,3%) eram de crianças contaminadas e 8 (10,7%) de crianças do grupo P3, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($p < 0,05$). Os 8 exames com ritmo lento pertenciam a pacientes contaminados. Dentre os 9 exames com ritmo lento associado a alterações focais, 8 (88,9%) eram de crianças contaminadas e 1 (11,1%) pertencia a paciente não infectado, sem diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos, provavelmente pelo pequeno número da amostra. Os 2 exames com traçado isoeletrico pertenciam a pacientes contaminados. Dentre os 117 exames normais, 79 (67,5%) eram de crianças infectadas e 38 (32,5%) de crianças do grupo P3, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($p < 0,05$). Na totalidade houve diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($<0,05$). (Tabela VI)

TABELA VI
Achados Eletrencefalográficos

Achados EEG	SITUAÇÃO DO PACIENTE				Total		p
	Infectados		Não Infectados		Nº	%	
	Nº	%	Nº	%			
Alterações Focais	67	89,3	8	10,7	75	100,0	<0,05
Ritmo Lento	8	100,0	0	0	8	100,0	
Ritmo Lento + Alterações Focais	8	88,9	1	11,1	9	100,0	NS
Isoeletrico	2	100,0	0	0	2	100,0	
Normal	79	67,5	38	32,5	117	100,0	<0,05
Total	164	77,7	47	22,3	211	100,0	<0,05

EEG - Eletrencefalograma

NS - Não Significativo

Foi encontrada associação significativa entre EEG alterado e pacientes infectados ($p < 0,00007$). A sensibilidade do EEG foi de 51,8%, a especificidade de 80,8% o valor preditivo positivo de 90,8%, o valor preditivo negativo de 32,4% e a acurácia de 58% (Tabela VII).

TABELA VII
Resultados Eletrencefalográficos em Pacientes Infectados e Não Infectados

EEG	SITUAÇÃO DO PACIENTE				Total	
	Infectados		Não Infectados		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Alterado	85	51,8	9	19,1	94	44,5
Normal	79	48,2	38	80,9	117	55,5
Total	164	100,0	47	100,0	211	100,0

$$\chi^2 = 15,79 \quad p < 0,00007$$

EEG – Eletrencefalograma

A análise do total de exames constatou que dentre os 211 EEG realizados, 164 (77,7%) pertenciam a 67 pacientes infectados e 47 (22,3%) pertenciam a 23 crianças não infectadas, com uma média de 2,4 e 2 exames por paciente, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos, quanto ao número de exames realizados por pacientes.

Nas crianças com exposição vertical foram feitos um total de 183 exames. Destes, 105 (57,4%) estavam normais e 78 (42,6%) alterados. (Figura 22)

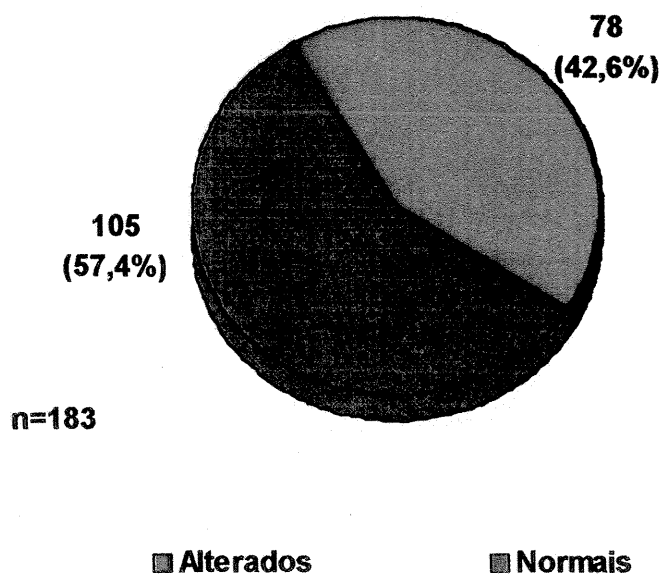


Figura 22 – Resultados Eletrencefalográficos - Grupo por Exposição Vertical

Dentre os 183 exames de crianças expostas verticalmente, 47 (25,7%) eram de crianças do grupo P3 e 136 (74,3%) de crianças do grupo P1/P2. Nos 47 exames de crianças do grupo P3, 38 (80,9%) estavam normais e 9 (19,1%) alterados. Nos 136 exames de pacientes do grupo P1/P2 foram detectados 67 (49,3%) exames normais e 69 (50,7%) alterados. Dentre os 78 exames alterados, 69 (88,5%) pertenciam a crianças infectadas e 9 (11,5%) a crianças não infectadas. Existe associação significativa entre EEG alterado e pacientes infectados ($p < 0,0001$). Dentre os 105 exames normais, 67 (63,8%) pertenciam a crianças infectadas e 38 (36,2%) a crianças não infectadas. (Tabela VIII)

TABELA VIII
Resultados do EEG em Pacientes com Exposição Vertical

Resultados	CLASSIFICAÇÃO DO CDC					
	P1/P2		P3		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Alterado	69	50,7	9	19,1	78	42,6
Normal	67	49,3	38	80,9	105	57,4
Total	136	100,0	47	100,0	183	100,0

$$\chi^2 = 14,25 \quad p < 0,0001$$

As anormalidades encontradas nos pacientes do grupo P3 foram alterações focais em 8 (88,9%) e ritmo lento associado a alterações focais em 1 criança (11,1%). As anormalidades verificadas em pacientes infectados por exposição vertical foram alterações focais em 57 (82,7%) pacientes, ritmo lento em 6 (8,7%) ritmo lento associado a alterações focais em 5 (7,2%) e traçado isoeétrico em 1 (1,4%). (Tabela IX)

TABELA IX
Alterações Eletrencefalográficas em Crianças com Exposição Vertical

Resultados do EEG	CLASSIFICAÇÃO DO CDC						p
	P1/P2		P3		Total		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Alteração Focal	57	87,7	8	12,3	65	100,0	< 0,05
Ritmo Lento	6	100,0	0	0	6	100,0	
Lento+ Focal	5	83,3	1	16,7	6	100,0	NS
Isoeétrico	1	100,0	0	0	1	100,0	
Total	69	88,5	9	11,5	78	100,0	< 0,05

EEG - Eletrencefalograma

NS - Não Significativo

Nos 78 EEG anormais de pacientes com exposição vertical foram observadas alterações focais em 65 (83,3%), ritmo lento em 6 (7,7%), ritmo lento e alterações focais em 6 (7,7%) e traçado isoeletrico em 1 (1,3%). A comparação entre os resultados dos exames das crianças infectadas, P1/P2, com as crianças não infectadas, P3, mostrou que dos 65 exames com alterações focais, 57 (87,7%) ocorreram em pacientes do grupo P1/P2 e 8 (12,3%) em crianças do grupo P3, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($p < 0,05$). Todos os 6 exames com ritmo lento eram de pacientes do grupo P2. Os 6 exames com ritmo lento associado a alterações focais estavam distribuídos em 5 (83,3%) crianças do grupo P2, 1 (16,7%) do grupo P3, não sendo possível medir o nível de significância pelo reduzido número de pacientes. O único traçado isoeletrico era de um paciente do grupo P2. (Tabela IX).

Nas crianças contaminadas por via transfusional foram realizados 28 exames. Desses, 12 (42,9%) estavam normais e 16 (57,1%) alterados. As alterações foram ritmo lento em 2 (12,5%), alteração focal em 10 (62,5%), ritmo lento e alterações focais em 3 (18,8%) e traçado isoeletrico em 1 (6,2%). (Figura 23)

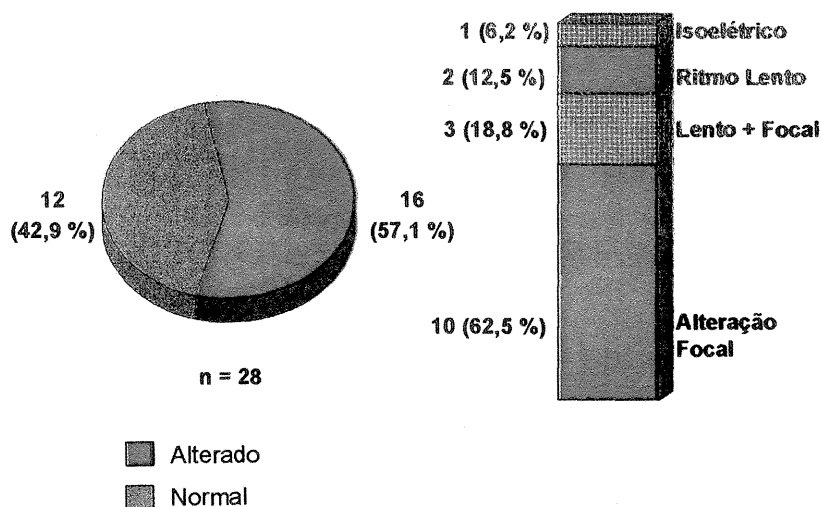
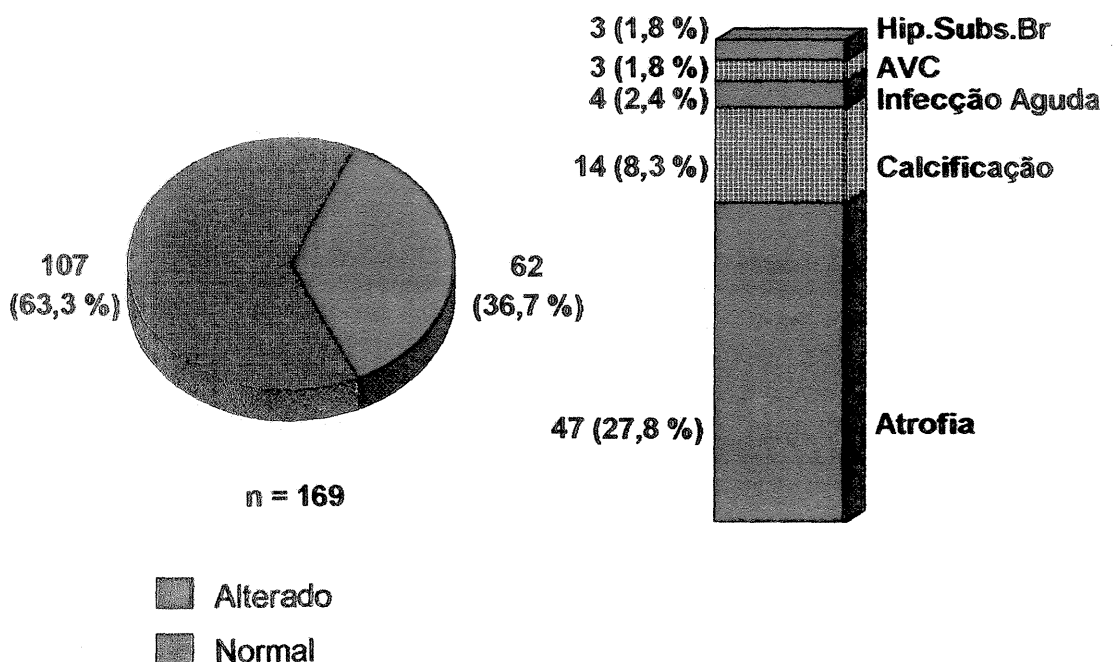


Figura 23 - Achados Eletrencefalográficos - Grupo com Exposição Transfusional

5.5 - ACHADOS TOMOGRÁFICOS

Dos 114 pacientes, 37 não fizeram TCC, sendo 18 contaminados e 19 do grupo controle. Nas 77 crianças restantes foram realizadas 169 tomografias computadorizadas cerebrais; destas, 107 (63,3%) foram normais e 62 (36,7%) tinham alterações, sendo que em 9 exames havia mais de 1 alteração, perfazendo um total de 178 achados (Figura 24). As anormalidades identificadas foram: atrofia (Figura 25) em 47 exames (27,8%), calcificações (Figura 26) em 14 (8,3%), infecção em atividade (Figura 27) em 4 (2,4%), AVC (Figura 28) em 3 (1,8%) e hipodensidade de substância branca em 3 (1,8%).



Hip.Subs.Br – Hipodensidade de Substância Branca
 AVC – Acidente Vascular Cerebral

Figura 24 - Resultados Tomográficos

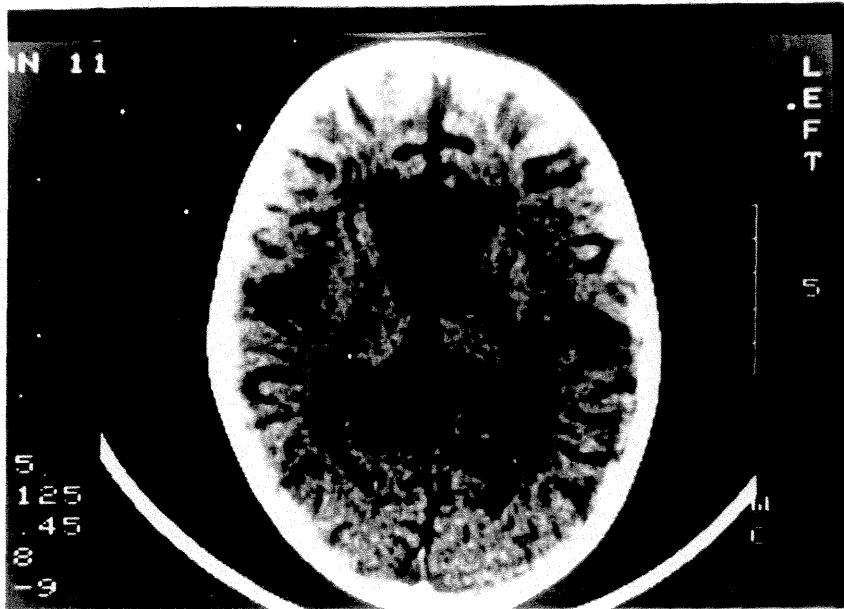


Figura 25 - TCC com Atrofia

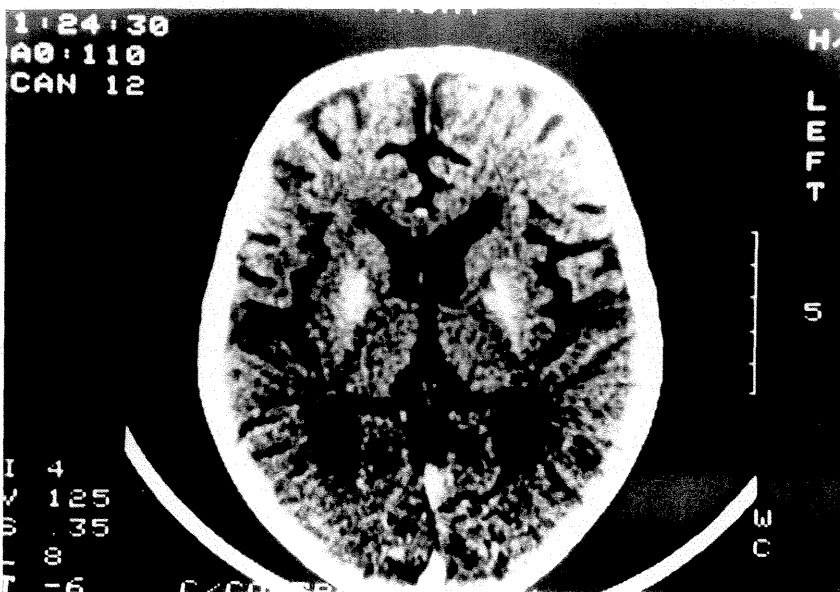


Figura 26 - TCC com Calcificações de Gânglios da Base

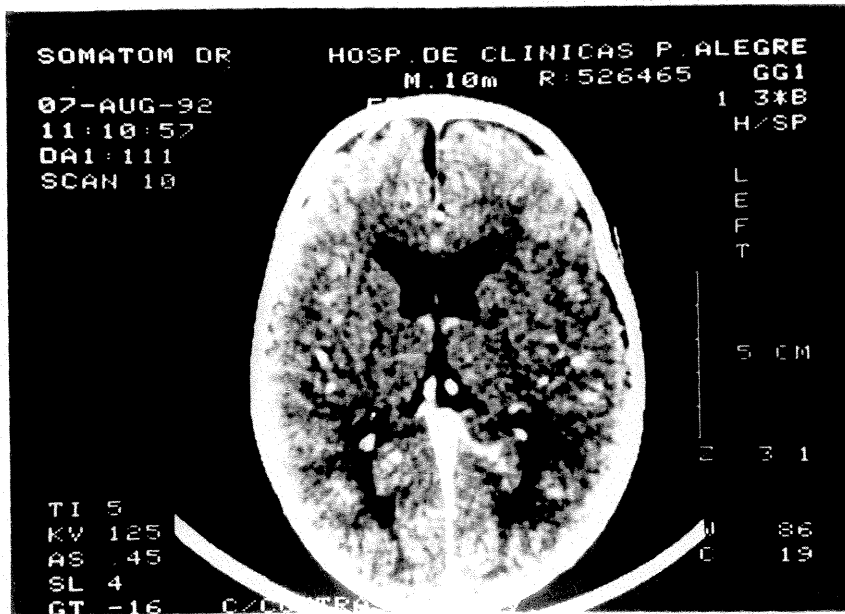


Figura 27 - TCC com Infecção em Atividade - Toxoplasmose

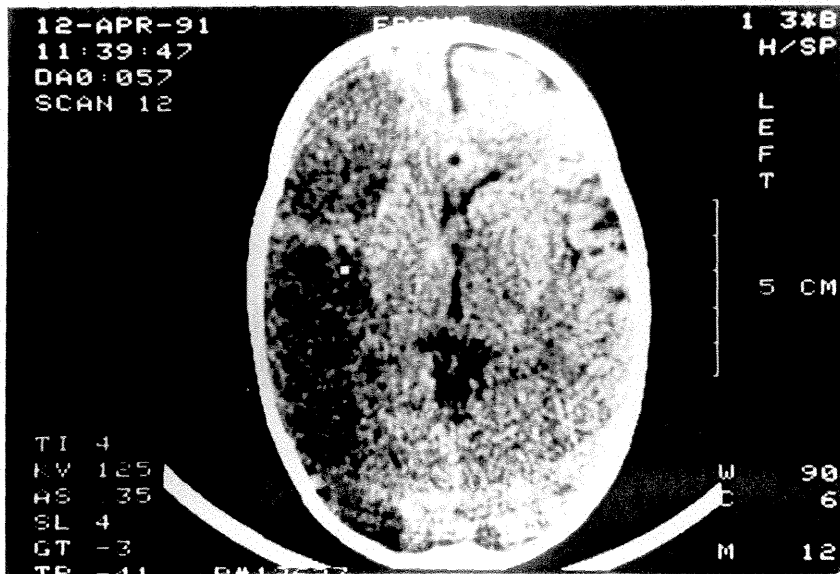


Figura 28 - TCC com AVC

A comparação entre os achados tomográficos das crianças infectadas, grupo P1/ P2, com as não infectadas, grupo P3, detectou que dos 47 exames com atrofia, 45 (95,7%) eram de crianças contaminadas e 2 (4,3%) de crianças do grupo P3, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($p < 0,05$). Todos os exames que revelaram calcificações, infecção em atividade e AVC pertenciam a pacientes contaminados. Dentre os 3 exames com hipodensidade de substância branca, 1 (33,3%) era de paciente contaminado e 2 (66,7%) de crianças do grupo P3, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dos 107 exames normais, 86 (80,4%) eram de crianças infectadas e 21 (19,6%) eram de crianças não infectadas, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos, a exemplo do que foi verificado com a totalidade do grupo estudado ($p < 0,05$).

(Tabela X)

TABELA X
Achados Tomográficos

Achados TCC	SITUAÇÃO DO PACIENTE				Total		p
	Infectados		Não Infectados		Nº	%	
	Nº	%	Nº	%			
Atrofia	45	95,7	2	4,3	47	100,0	< 0,05
Calcificações	14	100,0	0	0	14	100,0	
Infecção em Atividade	4	100,0	0	0	4	100,0	
AVC	3	100,0	0	0	3	100,0	
Hipodensidade Substância Branca	1	33,3	2	66,7	3	100,0	NS
Normal	86	80,4	21	19,6	107	100,0	< 0,05
Total	153	86,0	25	14,0	178	100,0	< 0,05

TCC - Tomografia Computadorizada Cerebral

AVC - Acidente Vascular Cerebral

NS - Não Significativo

Foi possível observar que existe associação significativa entre TCC alterada e pacientes infectados ($p < 0,008$). A sensibilidade do exame TCC foi de 43%, a especificidade de 84%, o valor preditivo positivo de 94%, o valor preditivo negativo de 19% e a acurácia de 49%. (Tabela XI)

TABELA XI

Resultados Tomográficos em Pacientes Infectados e Não Infectados

TCC	SITUAÇÃO DO PACIENTE				Total	
	Infectados		Não Infectados			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Alterada	67	43,8	4	16,0	71	39,9
Normal	86	56,2	21	84,0	107	60,1
Total	153	100,0	25	100,0	178	100,0

$$\chi^2 = 6,92 \quad p < 0,008$$

TCC - Tomografia Computadorizada Cerebral

A análise dos exames tomográficos realizados mostrou que dentre as 169 TCC realizadas, 144 (85,2%) pertenciam a 65 pacientes contaminados e 25 (14,8%) pertenciam a 12 crianças do grupo controle, com média de 2,2 e 2,0 exames por paciente, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o número de exames por pacientes, realizados em cada um dos grupos.

Das 47 TCC com atrofia cerebral, em 31 exames foi observado atrofia cerebral leve (65,9%), em 10 moderada (21,3%), e em 6 exames (12,8%), severa. Dos 14 casos com calcificações, 8 eram por toxoplasmose e em 6 exames havia calcificações dos núcleos da base; um desses exames mostrava também calcificações cerebelares. Nas 4 TCC de crianças

com infecção de SNC em atividade, foi feito o diagnóstico de CMV em 1, *Toxoplasma gondii* em 1, *Listeria monocitogenes* em 1 e, *Streptococcus pneumoniae* em 1. Nos 3 casos em que se observou hipodensidade da substância branca, em 2 havia infestação por *Toxocara cannis*.

Nas crianças expostas por via vertical foram feitos 138 exames tomográficos, com 88 (63,8%) resultados normais e 50 (36,2%) alterados, tendo sido encontrado mais de 1 resultado em 6 exames. (Figura 29)

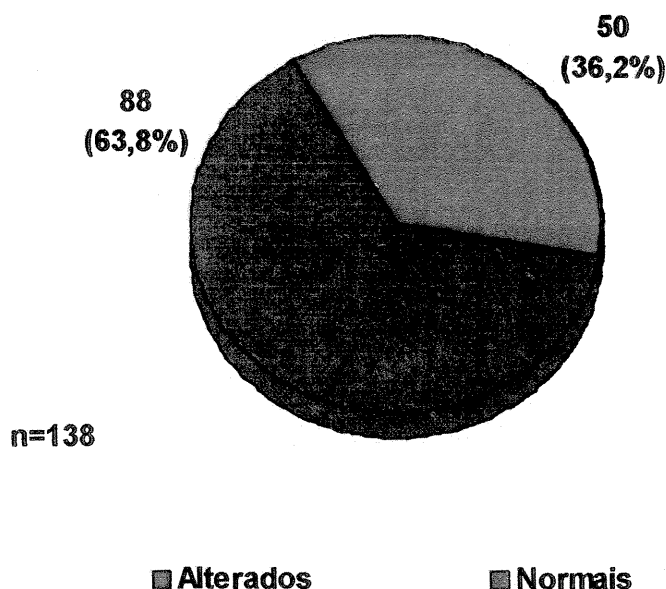


Figura 29 - Resultados Tomográficos - Grupo com Exposição Vertical

Dos 138 exames das crianças expostas verticalmente, 25 (18,1%) eram de crianças P3 e 113 (81,9%) de crianças do grupo P1/P2. Nas 25 tomografias de crianças do grupo P3, 21 (84%) estavam normais e 4 (16%) alteradas. Nos 113 exames tomográficos de

crianças do grupo P1/P2, 67 (59,3%) estavam normais e 46 (40,7%) alterados. Dentre os 50 exames alterados, 46 (92%) pertenciam a crianças infectadas e 4 (8%) a crianças não infectadas. Houve associação significativa entre os resultados alterados e o grupo P1/P2 ($p < 0,02$). Dentre os 88 exames normais, 67 (76,1%) eram de crianças infectadas e 21 (23,9%) de crianças não infectadas. (Tabela XII)

TABELA XII
Resultados da TCC em Pacientes com Exposição Vertical

Resultados	CLASSIFICAÇÃO DO CDC				Total	
	P1/P2		P3		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Alterado	46	40,7	4	16,0	50	36,2
Normal	67	59,3	21	84,0	88	63,8
Total	113	100,0	25	100,0	138	100,0

$X^2 = 5,41$ $p < 0,02$

TCC - Tomografia Computadorizada Cerebral

As alterações encontradas nas crianças do grupo P3 foram atrofia em 2 (50%) e hipodensidade de substância branca em 2 (50%). As alterações encontradas nas crianças infectadas por exposição vertical foram atrofia em 42 (80,8%) exames, calcificações em 6 (11,5), infecção em atividade em 3 (5,8%) e hipodensidade de substância branca em 1(1,9%). (Tabela XIII)

TABELA XIII
Alterações Tomográficas em Crianças com Exposição Vertical

Resultados da TCC	CLASSIFICAÇÃO DO CDC						p
	P1/P2		P3		Total		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Atrofia	42	95,5	02	4,5	44	100,0	<0,05
Calcificações	06	100,0			06	100,0	
Infecção em Atividade	03	100,0			03	100,0	
Hipo Subst Branc	01	33,3	02	66,7	03	100,0	
Total	52	92,9	04	7,1	56	100,0	<0,05

Hipod Subst Branca - Hipodensidade de Substância Branca

Dentre as 50 tomografias anormais dos pacientes expostos verticalmente foi encontrado atrofia em 44 (88,0%), calcificações em 6 (12,0%), infecção em atividade em 3 (6,0%) e hipodensidade de substância branca em 3 (6,0%). Em 6 exames havia mais de uma alteração, perfazendo 56 achados anormais. A comparação entre os resultados dos exames das crianças infectadas, P1/ P2, com as crianças não infectadas, P3, mostrou que dos 44 exames com atrofia, 42 (95,5%) eram de pacientes do grupo P1/P2 e 2 (4,5%) do grupo P3, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($p < 0,05$). Calcificações e infecção em atividade só foi encontrado nos pacientes do grupo P1/P2. Dentre os 3 exames com hipodensidade de substância branca, 2 (66,7%) eram de crianças do grupo P3 e 1 (33,3%) de criança do grupo P2, não sendo possível medir o nível de significância pelo reduzido número de pacientes. Considerando-se a totalidade dos pacientes houve diferença significativa ($p < 0,05$). (Tabela XIII)

Dos 44 exames com atrofia, em 30 era leve, em 9 moderada e em 5 a atrofia era severa. Das 30 tomografias com atrofia leve, 2 ocorreram em crianças do grupo P3 e 28 do grupo P2. Todos os 9 exames com atrofia moderada e os 5 com atrofia severa eram de pacientes P2.

Nas crianças contaminadas por via transfusional foram feitas 31 TCC; destas, 19 (61,3%) eram normais e 12 (38,7%) estavam alteradas, sendo que em 3 exames havia mais de uma alteração. As alterações encontradas foram: atrofia leve em 1 (3,2%), atrofia moderada em 1 (3,2%), atrofia severa em 1 (3,2%), AVC em 3 (9,7%), calcificações em 8 (25,8%) e infecção de SNC em atividade em 1. (Figura 30)

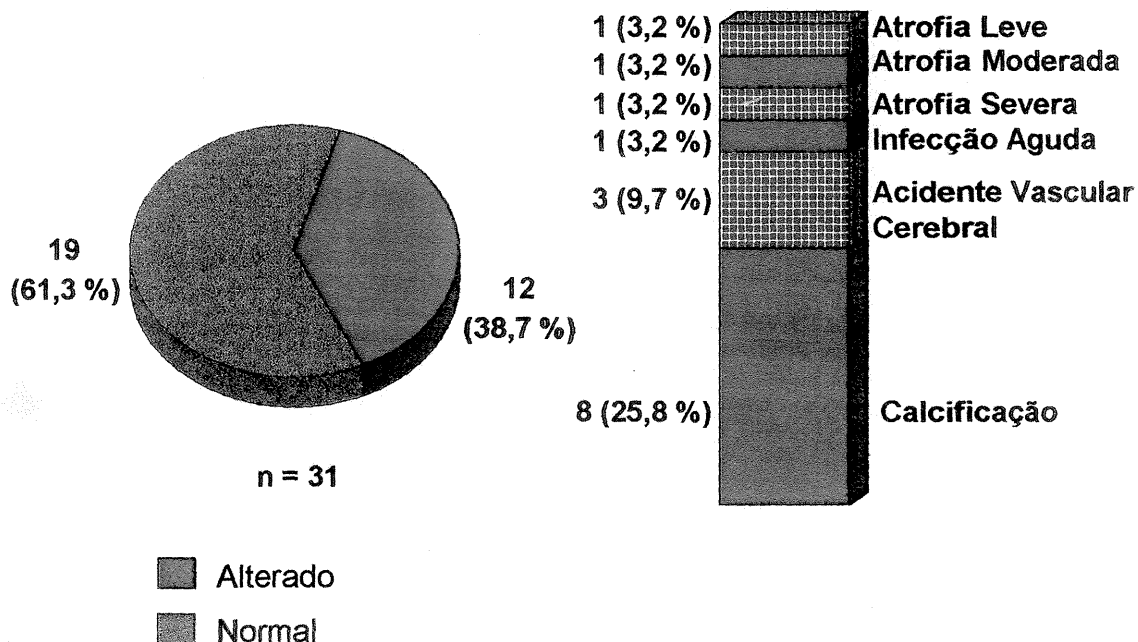


Figura 30 - Achados Tomográficos - Grupo com Exposição Transfusional

5.6 - EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA

5.6.1 - Visão Geral

Foram realizadas 526 avaliações neurológicas, sendo 396 (75,3%) no grupo contaminado e 130 (24,7%) no grupo controle. Todos os 114 pacientes submeteram-se à avaliação neurológica realizada por neurologista infantil, com média de 4,8 e 4,2 exames, nos grupos contaminados e não contaminados, respectivamente. Não houve diferença significativa entre o número de exames por pacientes, realizadas em cada um dos grupos.

(Figura 31)

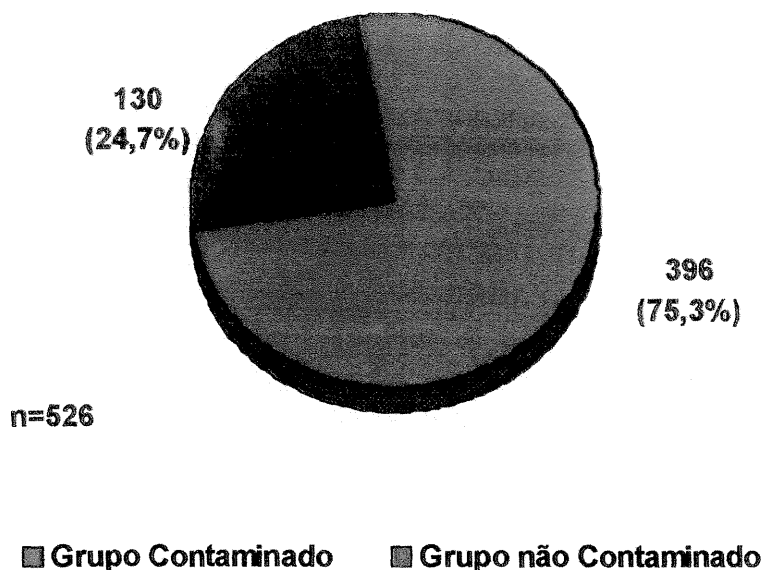
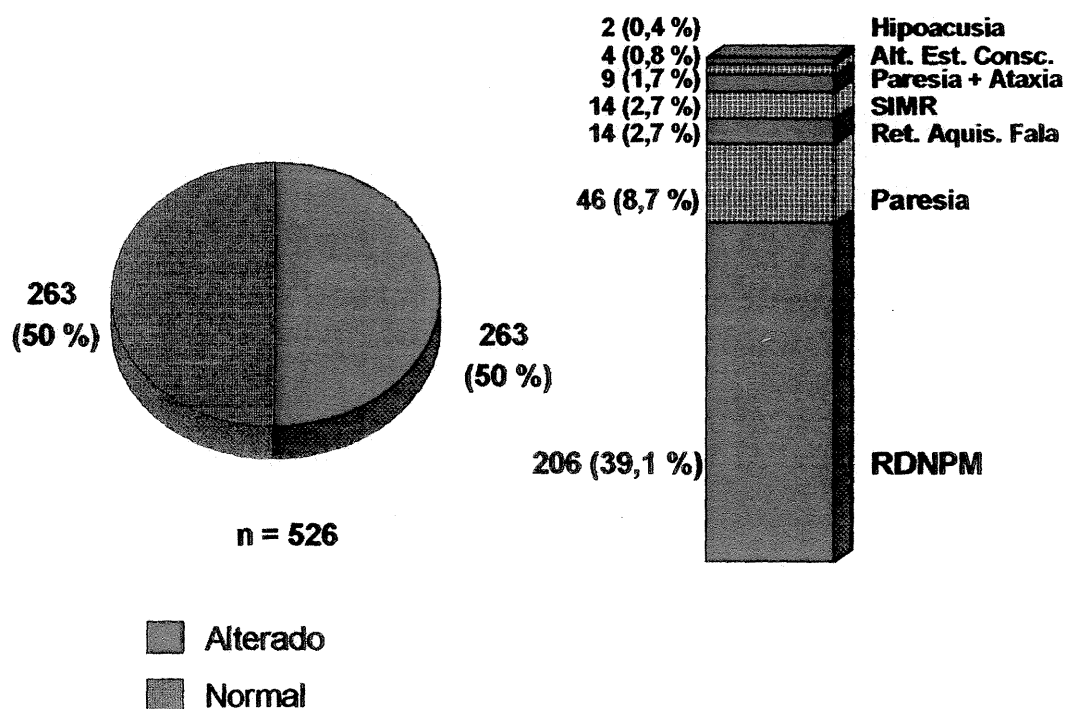


Figura 31 - Avaliação Neurológica Global

Dentre as 526 avaliações neurológicas, 263 (50,0%) estavam normais, e 263 (50%) alteradas, sendo que em 32 (6,0%) exames foram detectadas mais de uma alteração, perfazendo um total de 558 resultados. Hipoacusia esteve presente em 2 (0,4%) exames, retardo na aquisição da linguagem em 14 (2,7%), alteração do estado de consciência em 4 (0,8%), sinais de irritação meningorradicular (SIMR) em 14 (2,7%), paresia em 46 (8,7%), paresia associada à ataxia em 9 (1,7%) e RDNPM em 206 (39,1%). (Figura 32)



Alt.Est. Consc – Alteração do Estado de Consciência
 Ret. Aquis. Fala – Retardo na Aquisição da Fala
 RDNPM – Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor
 SIMR – Sinais de Irritação Meningorradicular

Figura 32 – Avaliações Neurológicas

A comparação entre os resultados das avaliações neurológicas dos pacientes infectados, com as crianças não infectadas, demonstrou que alteração do estado de

consciência, paresia, paresia associada à ataxia e SIMR ocorreram só nas crianças infectadas. Entre os 206 exames com RDNPM, 191 (92,7%) foram observados em crianças contaminadas e 15 (7,3%) em pacientes do grupo controle, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Das 14 avaliações que constataram retardo na aquisição da linguagem, 6 (42,9%) eram de pacientes contaminados e 8 (57,1%) de crianças não contaminadas, sem diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos. Hipoacusia ocorreu apenas em criança do grupo P3. Dentre os 263 exames normais, 156 (59,3%) pertenciam a pacientes infectados e 107 (40,7%) a pacientes não infectados, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($p < 0,05$). (Tabela XIV)

TABELA XIV
Achados da Avaliação Neurológica

Achados Avaliação Neurológica	SITUAÇÃO DO PACIENTE				Total		p
	Infectados		Não Infectados		Nº	%	
	Nº	%	Nº	%			
Alt. Consciênc	4	100,0	0		4	100,0	
Paresia	46	100,0	0		46	100,0	
Paresia+Ataxia	9	100,0	0		9	100,0	
SIMR	14	100,0	0		14	100,0	
RDNPM	191	92,7	15	7,3	206	100,0	< 0,05
Retardo Linguagem	6	42,9	8	57,1	14	100,0	NS
Hipoacusia	0		2	100,0	02	100,0	
Normal	156	59,3	107	40,7	263	100,0	< 0,05
Total	426	76,4	132	23,6	558	100,0	< 0,05

Alt. Conscienc - Alteração do Estado de Consciência

SIMR - Sinais de Irritação Meningorradicular

RDNPM - Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor

NS - Não Significativo

Foi detectada associação significativa entre avaliação neurológica alterada e pacientes infectados ($p < 0,0000001$). A sensibilidade da avaliação neurológica foi de 63,0%, a especificidade de 81,0%, o valor preditivo positivo de 91,0%, o valor preditivo negativo de 41,0% e a acurácia de 67%. (Tabela XV)

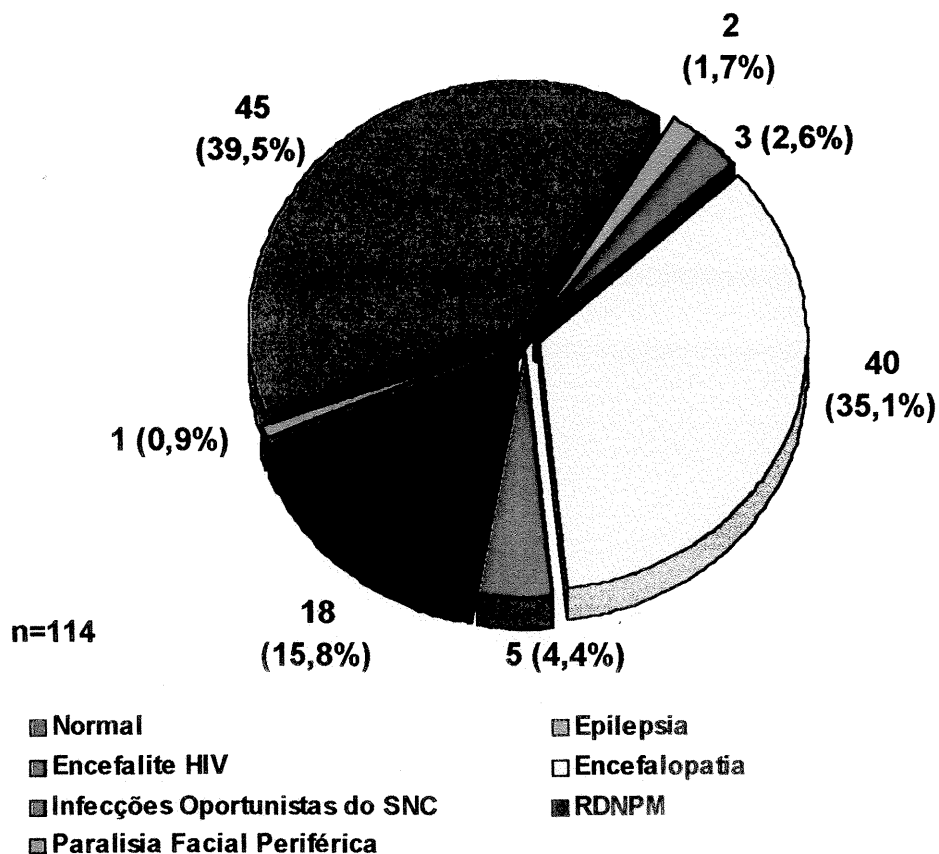
TABELA XV

Resultados da Avaliação Neurológica em Pacientes Infectados e Não Infectados

Avaliação Neurológica	SITUAÇÃO DO PACIENTE				Total	
	Infectados		Não Infectados		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Alterada	270	36,6	25	18,9	295	52,9
Normal	156	63,4	107	81,1	263	47,1
Total	426	100,0	132	100,0	558	100,0

$X^2 = 79,87$ $p < 0,0000001$

O diagnóstico neurológico das 114 crianças no término do estudo foi normal em 45 (39,5%) crianças e evidenciou alterações nas outras 69 (60,5%). Detectou-se encefalopatia em 40 (35,1%) pacientes, sendo progressiva em 28 (24,6%) e estática em 12 (10,5%). Considerando somente os 83 pacientes infectados, o percentual de encefalopatia foi de 48,2%, e, se avaliarmos apenas as 65 crianças do grupo P2, esse percentual sobe para 61,5%. Diagnóstico isolado de RDNPM esteve presente em 18 crianças (15,8%), de infecção oportunista (IO) em 5 (4,4%), de encefalite pelo HIV em 3 (2,6%), de epilepsia em 2 (1,7%) e de paralisia facial periférica em 1 (0,9%). (Figura 33)



SNC - Sistema Nervoso Central

RDNPM - Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor

Figura 33 - Diagnóstico Neurológico Global

Das 45 crianças com diagnóstico neurológico normal, 26 (57,8%) eram crianças do grupo P3 e 19 (42,2%) do grupo de infectados. Dos 69 pacientes com diagnóstico neurológico alterado, 5 (7,3%) eram pacientes do grupo P3 e 64 (92,7%) do grupo de contaminados.

Na avaliação neurológica, os pacientes com diagnóstico neurológico de EP, EE e de RDNPM tiveram como moda RDNPM, com frequência modal de 68,8%, 73,6% e 64,9%,

respectivamente. As crianças com diagnóstico neurológico normal, de encefalite pelo HIV e de epilepsia, tiveram como moda exame neurológico normal, com frequência modal de 92,6%, 94,7% e 90,9%, respectivamente. Os pacientes com infecção oportunista de SNC tiveram como moda paresia, com frequência modal de 64,0%. (Tabela XVI)

TABELA XVI

Diagnóstico Neurológico e Respectivas Modas e Frequências Modais nas Avaliações Neurológicas

DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO	MODA	f MODAL
EP	RDNPM	68,8%
EE	RDNPM	73,6%
RDNPM	RDNPM	64,9%
Normal	Normal	92,6%
Encefalite HIV	Normal	94,7%
Epilepsia	Normal	90,9%
I.O. SNC	Paresia	64,0%

EP - Encefalopatia Progressiva

EE - Encefalopatia Estática

RDNPM - Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor

I.O. SNC - Infecção Oportunista do Sistema Nervoso Central

Todos os pacientes, independentemente do diagnóstico neurológico, tiveram como moda nos resultados de LCR, a presença de anticorpos anti-HIV, com frequência modal que variou de 43,9% a 58,8%.

Nos exames de EEG, os pacientes com diagnóstico neurológico de EP tiveram um resultado bimodal, com exame normal e alteração focal e frequência modal de 38,7%. As crianças com EE, RDNPM, epilepsia e IO de SNC tiveram como moda alteração focal, com frequência modal de 52,4%, 59,1%, 100% e 72,7%, respectivamente. Os pacientes com encefalite pelo HIV e com diagnóstico neurológico normal tiveram como moda EEG normal com frequência modal de 100% e 82,9%, respectivamente. (Tabela XVII)

TABELA XVII
Diagnóstico Neurológico e Respectivas Modas e Frequências Modais nos Eletrencefalogramas

DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO	MODA	f MODAL %
EP	Normal	38,7
EE	Alteração Focal	52,4
RDNPM	Alteração Focal	59,1
Epilepsia	Alteração Focal	100,0
I. O. SNC	Alteração Focal	72,7
ENCEFALITE HIV	Normal	100,0
Normal	Normal	82,9

EP - Encefalopatia Progressiva

EE - Encefalopatia Estática

RDNPM - Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor

I.O. SNC - Infecção Oportunista do Sistema Nervoso Central

Nos resultados da TCC, os pacientes com EP e EE tiveram como moda a atrofia, com frequências modais de 59,6% e 64,3%, respectivamente. Nas crianças com IO de SNC encontrou-se calcificações como moda, com frequência modal 42,1%. Nas crianças com encefalite pelo HIV, epilepsia, paralisia facial periférica, RDNPM e diagnóstico neurológico normal foi constatado como moda TCC normal, com frequência modal de 100%, nos 3 primeiros, e de 71,4% e 93,1%, nos 2 últimos, respectivamente. (Tabela XVIII)

TABELA XVIII

Diagnóstico Neurológico e Respectivas Modas e Frequências Modais nos Exames de TCC

DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO	MODA	f MODAL %
EP	Atrofia	59,6
EE	Atrofia	64,3
I.O. SNC	Calcificações	42,1
Encefalite HIV	Normal	100,0
Epilepsia	Normal	100,0
Paralisia Facial	Normal	100,0
RDNPM	Normal	71,4
Normal	Normal	93,1

EP - Encefalopatia Progressiva

EE - Encefalopatia Estática

I.O. SNC - Infecção Oportunista do Sistema Nervoso Central

RDNPM - Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor

Na Tabela XIX estão relacionados resultados gerais dos parâmetros de efeito.

TABELA XIX
Resultados Gerais dos Parâmetros de Efeito

	LÍQUOR	TCC	EEG	AV. NEURO
	%	%	%	%
Sensibilidade	82	43	52	63
Especificidade	53	84	81	81
VPP	87	94	90	91
VPN	43	19	32	41
Acurácia	76	49	58	67

TCC - Tomografia Computadorizada Cerebral EEG - Eletrencefalograma
 AV NEURO - Avaliação Neurológica VPP - Valor Preditivo Positivo
 VPN - Valor Preditivo Negativo

Dentre os 83 pacientes contaminados, 5 não usaram AZT por serem do grupo P1. Das 78 crianças doentes, 31 usaram AZT e 47 não. Das 31 que usaram AZT, 9 foram a óbito, e das 47 que não usaram, 28 faleceram. Foi observada associação entre tomar AZT e continuar no estudo e não tomar AZT e morrer ($p < 0,008$). (Tabela XX)

TABELA XX
Azt X Evolução

	AZT		Total
	Não	Sim	
Óbito	28	9	37
P2	19	22	41
Total	47	31	78

$$X^2 = 6,99 \quad p < 0,008$$

5.6.2 - EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA DO GRUPO COM EXPOSIÇÃO VERTICAL

As crianças expostas verticalmente foram submetidas a 471 avaliações neurológicas, com 240 (51%), resultados normais, e 231 (49%), alterados, tendo sido encontradas mais de um resultado em 32 avaliações, perfazendo um total de 503 achados (Figura 34).

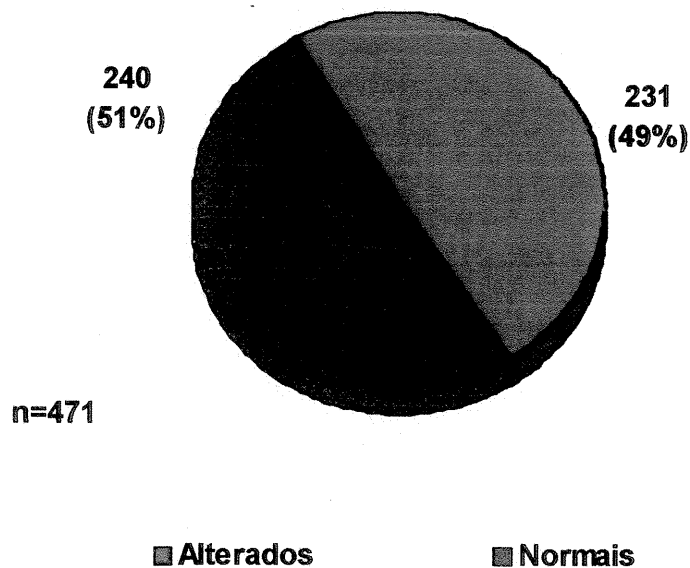


Figura 34 - Exame Neurológico - Grupo com Exposição Vertical

Dentre as 471 avaliações neurológicas, 130 (27,6%) eram de crianças do grupo P3 e 341 (72,4%) de crianças do grupo P1/P2. Nas 130 avaliações de crianças do grupo P3, 107 (82,3%) estavam normais e 23 (17,7%) alteradas e em 2 avaliações foram constatadas mais de 1 alteração. Nos 341 exames de crianças do grupo P1/P2 foram encontradas 133 (39%)

avaliações normais e 208 (61%) alteradas, sendo que em 30 exames foram encontradas mais de 1 alteração. Dentre os 231 exames alterados, 208 (90,0%) pertenciam a crianças infectadas e 23 (10,0%) a crianças não infectadas. Existe associação significativa entre resultado alterado e grupo P1/P2 ($p < 0,0000001$). Dentre os 240 exames normais, 133 (55,4%) pertenciam a crianças infectadas e 107 (44,6%) a crianças não infectadas. (Tabela XXI)

TABELA XXI

Resultados da Avaliação Neurológica em Pacientes com Exposição Vertical

Resultados	CLASSIFICAÇÃO DO CDC				Total	
	P1/P2		P3		N°	%
	N°	%	N°	%		
Alterado	208	61,0	23	17,7	231	49,0
Normal	133	39,0	107	82,3	240	51,0
Total	341	100,0	130	100,0	471	100,0

$$X^2 = 70,63 \quad p < 0,000001$$

As anormalidades encontradas nos pacientes do grupo P3 foram RDNPM em 15 (60%), retardo na aquisição da fala em 8 (32%) e hipoacusia em 2 (8%). As alterações verificadas em pacientes infectados por exposição vertical foram alteração do estado de consciência em 3 (1,3%), paresia em 32 (13,4%), paresia associada à ataxia em 9 (3,8%), SIMR em 11 (4,6%), RDNPM em 177 (74,4%) e retardo na aquisição da fala em 6 (2,5%). (Tabela XXII)

TABELA XXII

Alterações da Avaliação Neurológica em Crianças com Exposição Vertical

Resultados da Avaliação Neurológica	CLASSIFICAÇÃO DO CDC						p
	P1/P2		P3		Total		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Alt Consc	3	100,0	0		3	100,0	
Paresia	32	100,0	0		32	100,0	
Paresia + Ataxia	9	100,0	0		9	100,0	
SIMR	11	100,0	0		11	100,0	
RDNPM	177	92,2	15	7,8	192	100,0	< 0,05
Retardo na Fala	6	42,9	8	57,1	14	100,0	NS
Hipoacusia	0		2	100,0	2	100,0	
Total	238	90,5	25	9,5	263	100,0	< 0,05

Alt Consc - Alteração do Estado de Consciência

SIMR - Sinais de Irritação Meningorradicular

RDNPM - Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor

NS - Não Significativo

Dentre os 231 exames neurológicos alterados dos pacientes com exposição vertical foi encontrado alteração do estado de consciência em 3 (1,3%), paresia em 32 (13,8%), paresia associada a ataxia em 9 (3,9%), SIMR em 11 (4,8%), RDNPM em 192 (83,1%), retardo na aquisição da fala em 14 (6,1%) e hipoacusia em 2 (0,9%). Em 32 avaliações havia mais de uma alteração, perfazendo 263 achados anormais. A comparação entre os resultados das avaliações neurológicas das crianças expostas verticalmente mostrou que alteração do estado de consciência, paresia, paresia associada à ataxia e SIMR ocorreram só nas crianças infectadas. Dentre os 192 exames com RDNPM, 177 (92,2%) foram observados nas crianças contaminadas e 15 (7,8%) em pacientes não contaminados, com diferença significativa entre os 2 grupos ($p < 0,05$). Das 14 avaliações que constataram

retardo na aquisição da linguagem, 6 (42,9%) eram de crianças contaminadas e 8 (57,1%) de crianças não contaminadas, sem diferença significativa entre os grupos. Hipoacusia ocorreu apenas em criança não contaminada. Na totalidade houve diferença significativa entre os 2 grupos. (Tabela XXII)

O seguimento das 101 crianças HIV positivas por exposição vertical, permitiu classificá-las de acordo com os critérios do CDC. Das 40 crianças que iniciaram o atendimento como P0 o teste ELISA para HIV tornou-se negativo em 31 (77,5%), que não estavam infectados, e constituíram o grupo P3 ou grupo controle, sendo de 22,5% a taxa de contaminação. Desses, 21 (67,7%) foram acompanhados desde o período neonatal. A idade de negatificação do teste variou entre 5 e 16 meses com média de 9,4 meses. Em 9 (22,5%) pacientes o exame manteve-se positivo, sendo que 2 crianças permaneceram assintomáticas, e passaram a integrar o grupo P1, que ficou constituído por 5 crianças. As outras 7 desenvolveram sintomas, fazendo parte do grupo P2, que passou a contar com 65 crianças. (Figura 35)

O seguimento das 70 crianças do grupo P1/P2 mostrou que 5 crianças constituíram o grupo P1, pois se mantiveram assintomáticas do ponto de vista clínico. O seguimento das 5 crianças que constituíram o grupo P1 mostrou que uma teve 1 episódio de meningite linfomonocitária com recuperação posterior e em uma foi constatado retardo na aquisição da linguagem.

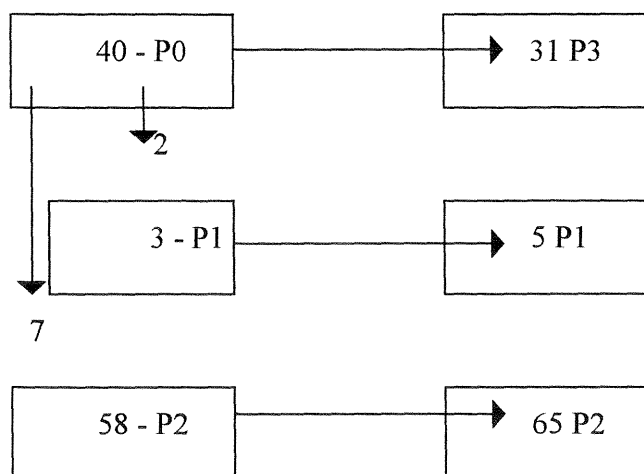


Figura 35 - Evolução Clínica - Grupo com Exposição Vertical

As 65 crianças que constituíram o grupo P2, quanto à evolução, se distribuíram-se em: 7 que iniciaram o acompanhamento sem doença, 17 com doença sistêmica mas exame neurológico normal, 10 crianças que procuraram atendimento por alterações neurológicas e 31 crianças, em que a avaliação inicial não estava relacionada ao SNC, mas já apresentavam alguma alteração ao primeiro exame. (Tabela XXIII)

Das 7 crianças que iniciaram o acompanhamento sem doença e desenvolveram sintomas clínicos ao longo do estudo, 4 mantiveram-se sem sintomas neurológicos, embora 1 tenha apresentado encefalite pelo HIV. As outras 3 apresentaram: 1 RDNPM moderado com diagnóstico neurológico de encefalopatia progressiva com curso em platô; 1 síndrome deficitária focal, RDNPM severo e diagnóstico de encefalopatia progressiva subaguda, evoluindo para óbito. A criança que o exame neurológico inicial mostrara RDNPM leve, manteve-se assim até o fim do estudo. Desses 7 pacientes, 4 não

desenvolveram encefalopatia, 1 manteve RDNPM ao longo do estudo e 2 apresentaram EP.

(Tabela XXIII)

TABELA XXIII
Evolução Neurológica - Grupo P2

DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO						
Motivo da Avaliação	EP	EE	RDNPM	ENN	SD	Total
HIV ⁺	2	0	1	4	0	7
Com DÇ ENN	3	2	2	10	0	17
C/ ALT NEUROL	4	2	2	1	1	10
S/ REL SNC C/ ALT NEUROL	17	5	8	1	0	31
Total	26	9	13	16	1	65

DÇ ENN - Doença Sistêmica e Exame Neurológico Normal

C/ ALT NEUROL - Com Alteração Neurológica

S/ REL SNC - Sem Relação Com Sistema Nervoso Central

EP - Encefalopatia Progressiva

EE - Encefalopatia Estática

RDNPM - Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor

ENN - Exame Neurológico Normal

SD - Sem Diagnóstico

Das 17 crianças com doença sistêmica mas com exame neurológico normal, o seguimento mostrou que 10 não desenvolveram encefalopatia e destas, 1 apresentou epilepsia. Duas apresentaram RDNPM leve, 1 evoluindo para óbito e a outra permanecendo assim, enquanto durou o estudo. Duas apresentaram RDNPM moderado e diagnóstico de encefalopatia, 1 estática e 1 progressiva subaguda, evoluindo esta última para óbito. Uma criança apresentou RDNPM severo e diagnóstico de EP, evoluindo para óbito. Em uma

criança a avaliação mostrou ataxia e paresia, desenvolveu EP e a outra criança mostrou atraso na aquisição da fala e diagnóstico neurológico de EE. Constatamos então que das 17 crianças, 10 mantiveram-se sem encefalopatia e 7 apresentaram sintomas neurológicos: 3 EP, 2 EE e 2 RDNPM. (Tabela XXIII)

Das 10 crianças que iniciaram o atendimento por alterações neurológicas o seguimento mostrou que o paciente com meningite por *Criptococcus neoformans* evoluiu para óbito em 7 dias mesmo com a terapia antifúngica adequada. Das 2 crianças com síndrome deficitária focal, 1 apresentou regressão do sintoma e a outra criança desenvolveu EP sub-aguda, evoluindo para óbito. As 2 crianças com convulsões de difícil controle apresentaram encefalopatia, sendo uma estática e a outra progressiva, ambas evoluindo para óbito. Das 5 crianças que apresentaram meningite bacteriana, 3 desenvolveram encefalopatia sendo 2 progressivas, 1 evoluindo para óbito, e 1 estática. As 2 restantes apresentaram RDNPM entre leve a moderado. Observamos, EP em 4 crianças, EE em 2, RDNPM em 2, exame neurológico normal em 1 e evolução rápida para óbito em 1 criança. (Tabela XXIII)

Das 31 crianças que o motivo da avaliação inicial não estava relacionado ao SNC, mas que já tinham algum tipo de alteração neurológica no primeiro exame, o seguimento mostrou que das 3 crianças com síndrome deficitária focal, aquela que apresentava também RDNPM leve, desenvolveu RDNPM severo, crises convulsivas e encefalopatia progressiva, evoluindo para óbito. A criança que apresentava também RDNPM moderado, desenvolveu RDNPM severo, epilepsia e encefalopatia progressiva subaguda, permanecendo assim até o fim do estudo e o paciente em que foi constatada também alteração do nível de consciência,

apresentou crises convulsivas e ficou evidente EP, indo a óbito. Verificamos que as 3 crianças com síndrome deficitária focal desenvolveram EP. (Tabelas XXIII e XXIV)

TABELA XXIV

Avaliação Não Relacionada ao SNC mas com Alterações Neurológicas - Grupo P2

Exame Neurológico Inicial	DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO				Total
	EP	EE	RDNPM	ENN	
SDF	3				3
RDNPM LE	7	3	5	1	16
RDNPM MO	2	1	3	0	6
RDNPM SE	4	1			5
CCDC	1				1
Total	17	5	8	1	31

SDF - Síndrome Deficitária Focal

RDNPM LE - Retardo de Desenvolvimento Neuropsicomotor Leve

RDNPM MO - Retardo de Desenvolvimento Neuropsicomotor Moderado

RDNPM SE - Retardo de Desenvolvimento Neuropsicomotor Severo

CCDC - Crise Convulsiva de Dificil Controle

EP - Encefalopatia Progressiva

EE - Encefalopatia Estática

ENN - Exame Neurológico Normal

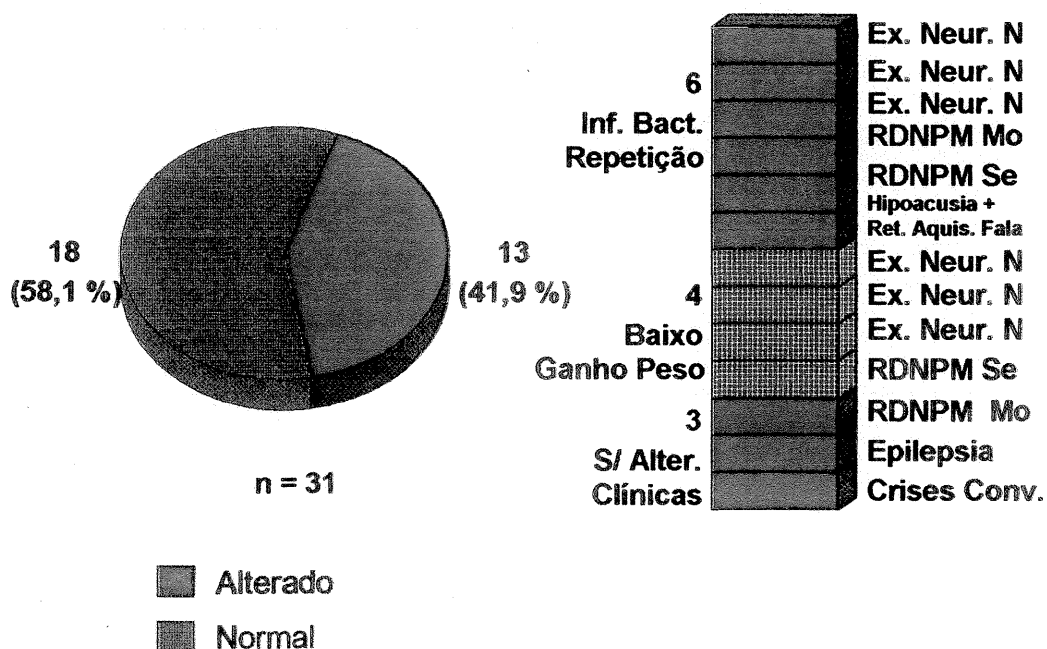
Dentre as 16 crianças em que a única alteração foi RDNPM leve, 1 evoluiu para exame neurológico normal, permanecendo assim enquanto durou o estudo. Cinco pacientes mantiveram-se com RDNPM leve, até o óbito em 3, e até o término do estudo em 2. Duas crianças permaneceram com RDNPM leve mas desenvolveram EE, evoluindo para óbito, sendo que 1 apresentou crises convulsivas no decorrer do acompanhamento. Em um paciente surgiu síndrome deficitária focal, encefalite pelo HIV e desenvolveu EE,

mantendo-se assim até o final do estudo. Uma criança evoluiu para RDNPM moderado, crises convulsivas, desenvolvendo EP com curso oscilando entre platô e subaguda, indo a óbito. Seis pacientes evoluíram para RDNPM severo com EP subaguda; destes, 2 apresentaram também síndrome deficitária focal, 5 evoluíram para óbito e 1 manteve-se com EP até o fim do estudo. Detectamos assim 7 EP, 3 EE, 5 RDNPM e 1 exame neurológico normal. (Tabela XXIV)

Dentre as 6 crianças que o exame neurológico inicial evidenciou apenas RDNPM moderado, 3 mantiveram-se assim até o óbito, sendo que em 2 surgiram crises convulsivas. Em uma surgiu EE que se manteve até o óbito. As 2 outras crianças evoluíram para RDNPM severo e diagnóstico de EP, tendo 1 apresentado crises convulsivas e óbito e a outra manteve-se assim até o final do estudo. Podemos acompanhar nesse grupo 2 EP, 1 EE e 3 RDNPM. Das 5 crianças que iniciaram o acompanhamento com RDNPM severo, todas desenvolveram encefalopatia, progressiva em 4 e estática em 1 criança. Dessas, 3 evoluíram para óbito. A criança que apresentava apenas crises convulsivas desenvolveu síndrome deficitária focal e RDNPM severo evoluindo para encefalopatia progressiva sub-aguda, mantendo-se assim até o término do estudo. (Tabela XXIV)

O seguimento das 31 crianças do grupo P3 mostrou que 18 (58,1%) mantiveram-se assintomáticas do ponto de vista clínico e neurológico e em 13 (41,9%) foi constatado algum tipo de alteração. Infecções bacterianas de repetição foram observadas em 6 crianças; destas, o diagnóstico neurológico foi normal em 3, e constatou-se RDNPM moderado em 1, RDNPM severo em 1 e hipoacusia com retardo na aquisição da fala em 1 criança. O paciente com RDNPM severo apresentou crises convulsivas ao longo do seguimento que foram controladas e o exame neurológico, posteriormente, foi normal; as 2

outras crianças mantiveram-se com as mesmas alterações, enquanto durou o estudo. Baixo ganho de peso foi observado em 4 crianças; dessas 3 tinham exame neurológico normal e 1 tinha RDNPM severo que evoluiu para RDNPM moderado, permanecendo assim durante o tempo em que durou o estudo. As outras 3 crianças eram, clinicamente, normais mas foi constatado RDNPM moderado em 1, epilepsia em 1 e crises convulsivas na outra. As crises convulsivas foram controladas em 2 crianças e a 3ª criança, que a avaliação neurológica mostrara RDNPM moderado, manteve-se assim até o final do acompanhamento. Não foi observado encefalopatia nas crianças do grupo P3. (Figura 36)



Inf.Bact.Repetição – Infecções Bacterianas de Repetição

S/ Alter. Clínicas – Sem Alterações Clínicas

Ex.Neur.N – Exame Neurológico Normal

RDNPM Mo – Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor Moderado

RDNPM Se – Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor Severo

Ret.Aquis.Fala – Retardo na Aquisição da Fala

Crises Conv. – Crises Convulsivas

Figura 36 - Evolução Clínica - Grupo P3

Quanto ao óbito, observou-se a sua não ocorrência entre as 31 crianças do grupo P3 e ocorreu em 30 (42,8%) crianças das 70 contaminadas por exposição vertical. Os óbitos foram por sepse em 6 casos, sepse com BCP em 5, meningite bacteriana por germe não identificado em 1, BCP em 3, edema agudo de pulmão em 1, BCP e TBC em 1, síndrome consuntiva em 2, infecção oportunista sistêmica em 6, sendo meningoencefalite herpética em 1, criptococose sistêmica e de SNC em 1, citomegalovirose em 3 e candidemia em 1. Não foi possível saber a causa de 5 óbitos que ocorreram fora do nosso serviço. Os diagnósticos neurológicos das crianças que morreram foram EP em 17, EE em 5, RDNPM em 7, sendo moderado em 3 e leve em 4. Em uma criança, que evoluiu para óbito em 7 dias, o diagnóstico neurológico evolutivo não pode ser feito. (Tabela XXV)

TABELA XXV
Causas de Óbito - Grupo com Exposição Vertical

Diagnóstico Neurológico	CAUSA DO ÓBITO									Total
	Sepse	Sepse + BCP	MB	BCP	IRA + EAP	BCP+ TBC	SC	IOS	FS	
EP	4	1		2	1	1	2	3	3	17
EE	1	1		1					2	5
RDNPM	1	3	1					2		7
DESC	0							1		1
Total	6	5	1	3	1	1	2	6	5	30

EP - Encefalopatia Progressiva

EE - Encefalopatia Estática

RDNPM - Retardo de Desenvolvimento Neuropsicomotor

DESC - Desconhecido

BCP - Broncopneumonia

MB - Meningite Bacteriana

IRA - Insuficiência Respiratória Aguda

EAP - Edema Agudo de Pulmão

TBC - Tuberculose

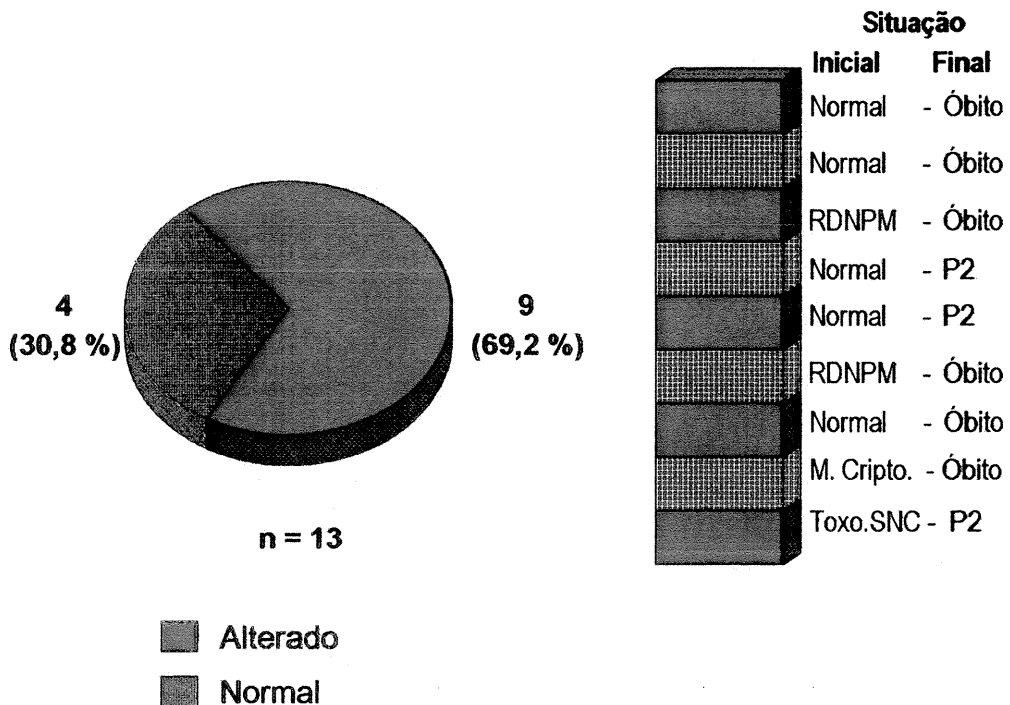
SC - Síndrome Consuntiva

IOS - Infecção Oportunista Sistêmica

FS - Fora do Serviço

5.6.3 - Evolução Neurológica do Grupo com Exposição Transfusional

A avaliação inicial dos 13 pacientes que se contaminaram por transfusão permitiu classificá-los de acordo com os critérios do CDC e destes, 9 (69,2%) iniciaram o acompanhamento como P2 e 4 (30,8%) como P1. O seguimento das 9 crianças do grupo P2 mostrou que o paciente que iniciou o acompanhamento com meningite por *Cryptococcus neoformans* evoluiu para óbito em 7 dias, mesmo com terapia antifúngica adequada. A criança em que a manifestação inicial foi toxoplasmose cerebral mostrou boa resposta à terapia instituída. Esta criança teve 1 AVC com recuperação posterior e manteve-se assintomática, do ponto de vista neurológico, enquanto durou o estudo. Duas crianças em que a avaliação neurológica mostrou RDNPM moderado desenvolveram EE e foram a óbito. Dos 5 pacientes com avaliação neurológica normal, 1 desenvolveu EP e morreu; 1 teve toxoplasmose cerebral com recuperação posterior, 1 apresentou meningite por *Cryptococcus neoformans* com cura posterior e morreu 6 meses depois e 2 mantiveram-se assintomáticos, do ponto de vista neurológico, 1 até o término do estudo e 1 até o óbito, por criptococose sistêmica. (Figura 37)



RDNPM – Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor
 M. Cripto – Meningite Criptocócica
 Toxo SNC – Toxoplasmose do Sistema Nervoso Central

Figura 37 - Evolução dos Pacientes do Grupo P2 com Exposição Transfusional

Os 4 pacientes, que iniciaram o estudo classificados como P1 e com exame neurológico normal, desenvolveram doença ao longo do seguimento. Em 1 paciente a primeira manifestação da doença foi EE, mantendo-se assim até o término da avaliação. Uma criança apresentou EP subaguda e no curso desta, crises convulsivas, indo a óbito. As outras 2 crianças mantiveram-se assintomáticos, do ponto de vista neurológico, no tempo em que durou o estudo. (Figura 38)

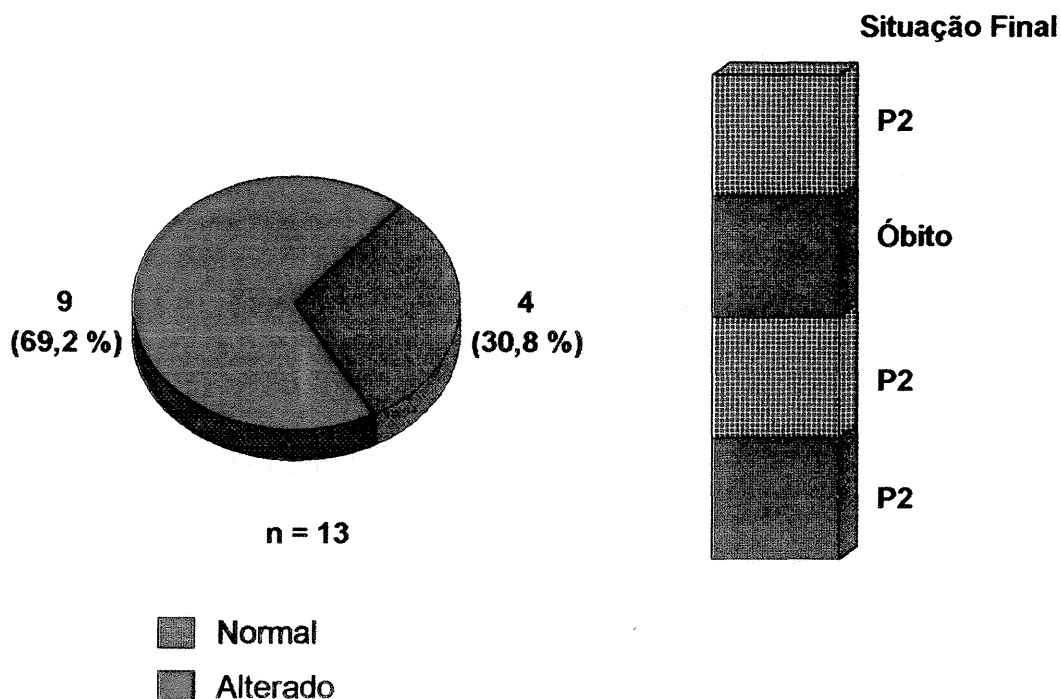


Figura 38 - Evolução dos Pacientes do Grupo P1 com Exposição Transfusional

Dentre os 13 pacientes que se contaminaram por transfusão, 7 (53,8%) foram a óbito. Destes, 6 (85,7%) ao iniciarem o acompanhamento faziam parte do grupo P2 e 1 (14,3%) era assintomático, clínica e neurologicamente, no início do acompanhamento.

Os óbitos foram por infecção oportunista em 4 pacientes e síndrome consuntiva em 3. Nas 4 crianças que morreram por infecção oportunista, o diagnóstico neurológico foi normal em 1, EE em 2 e sepse com meningite por *Criptococcus neoformans*, em 1. Nas 3 crianças que morreram por síndrome consuntiva, o diagnóstico neurológico foi de EP em 2 casos, e o exame neurológico estava normal em 1 caso, embora essa criança tenha tido 1 episódio de infecção oportunista de SNC por *Criptococcus neoformans* que, no entanto, não foi a causa do óbito.

Das 6 crianças que seguiram o acompanhamento, o diagnóstico neurológico foi normal em 3, ocorreu EE em 1, infecção oportunista de SNC por toxoplasmose em 2 e AVC em 1. Uma das crianças teve 2 diagnósticos.

6 - DISCUSSÃO

6.1 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

6.1.1 - Sexo

A maior parte dos autores que estudaram séries de crianças HIV⁺ encontraram incidência semelhante entre meninos e meninas, mesmo aqueles que incluíram hemofílicos (BELMAN et al., 1984, 1986; EPSTEIN et al., 1986, 1987; PRICE et al., 1988; CAMPOS et al., 1993). Por outro lado nas séries de BLANCHE et al. (1990) que incluíram somente crianças contaminadas por transmissão vertical foi observada maior incidência do sexo feminino. Este achado se repetiu na série de ARAÚJO (1994) que consta de crianças infectadas por via transfusional, vertical e por via não identificada. Nos trabalhos de BELMAN et al. (1988) e de CARLI et al. (1993) houve predominância do sexo masculino, tendo esse último autor incluído 13 hemofílicos.

Neste estudo encontrou-se maior número de crianças do sexo masculino provavelmente por causa da inclusão de hemofílicos uma vez que nas crianças contaminadas por via transfusional a predominância do sexo masculino foi marcante, enquanto que nos

expostos verticalmente a diferença foi irrelevante. A repercussão desse fato não foi maior devido ao pequeno número de contaminados por via transfusional na amostra.

6.1.2 - Categoria de Exposição

Os autores que descreveram os achados neurológicos em crianças HIV⁺, incluíram em suas séries tanto pacientes infectados por via vertical, como por via transfusional sem se preocupar se a via de contaminação teria alguma influência no desenvolvimento de encefalopatia (BELMAN et al., 1986, 1988; EPSTEIN et al., 1986; PARK et al., 1990; CARLI et al., 1993; CAMPOS et al., 1993; ARAÚJO, 1994). O período de incubação na SIDA, não está estabelecido para crianças. Parece ser menor para os pacientes infectados por via vertical do que para os contaminados por via transfusional. KRASINSKI, BORKOWSKY, HOLZMAN (1989) comparando crianças infectadas com o HIV, por via transfusional e vertical, detectaram um período de incubação com média de 3,6 anos para os contaminados por via transfusional e de 0,75 anos para os contaminados verticalmente. O período médio de incubação para os infectados no primeiro mês de vida foi de 2,1 anos. LAGAKOS & GRUTTOLA (1989) avaliando 844 pacientes com SIDA, por via transfusional encontraram um tempo de latência média de 6,7 anos em todo o grupo e 3,7 anos para os pacientes infectados no primeiro ano de vida. A sobrevivência das crianças infectadas por via transfusional está mais relacionada com a idade em que a contaminação ocorreu do que com a via de infecção.

BALE et al. (1991, 1993) avaliando o desempenho neuropsicológico de crianças hemofílicas consideraram que embora essa coagulopatia possa causar limitações físicas, longos períodos de imobilidade, sangramentos dolorosos e conseqüentemente comprometimento neurológico, as alterações nos reflexos osteotendinosos e cutâneos traduzem a doença neurológica.

COHEN et al. (1991) estudando comparativamente 15 crianças infectadas pelo HIV no período neonatal com outras 33 que receberam transfusão na mesma época e não se infectaram, não encontraram diferenças na inteligência como um todo, mesmo após 8 anos. Identificaram diferenças no desempenho escolar e em testes que necessitam de velocidade motora, concentração visual e flexibilidade cognitiva.

WHITT et al. (1993) pesquisando 63 crianças hemofílicas, 25 HIV⁺ e 38 HIV negativas não encontraram diferenças na avaliação neuropsicológica entre os 2 grupos.

No nosso grupo de 114 pacientes, 31 não estavam infectados; dos 83 restantes, 13 receberam transfusão de sangue e derivados, e em 70 a contaminação foi vertical.

Considerando a categoria de exposição, neste estudo também não foram observadas diferenças significativas quanto à evolução.

O número de pacientes infectados por transfusão no nosso grupo foi muito pequeno e as patologias observadas, com exceção das doenças oportunistas de SNC, foram muito semelhantes àquelas encontradas nas crianças infectadas por via vertical. Isso nos faz pensar que a via de contaminação não alterou o tipo da doença. Talvez tenha postergado o seu surgimento, uma vez que o período de incubação nos hemofílicos foi certamente maior do que o encontrado nas crianças com contaminação vertical. Toxoplasmose cerebral esteve

presente apenas em hemofílicos maiores de 10 anos e nesses não encontramos encefalopatia pelo HIV, reforçando a idéia de que a morbimortalidade nos infectados por transfusão está mais relacionada com a idade em que ocorreu a contaminação do que com a via da infecção.

6.1.3 - Idade

Os trabalhos que relatam as alterações neurológicas em crianças HIV⁺ fazem o seguimento de pacientes entre 2 meses e 14 anos e com uma média de idade relativamente mais baixa naqueles em que a infecção por via vertical predomina (BELMAN et al., 1984, 1986, 1988, 1990, 1993, 1994; PAHWA et al., 1986; EPSTEIN et al., 1986, 1987; COULTER, CHASE, McLEAN, 1988; PRICE et al., 1988; BLANCHE et al., 1990; EUROPEAN..., 1990; PARK et al., 1990; BALE et al., 1991; KAIRAM et al., 1991; CAMPOS et al., 1993; CARLI et al., 1993; ARAÚJO, 1994; NOZYCE et al., 1994; TARDIEU et al., 1995).

Como era esperado, no grupo estudado, a idade no início do acompanhamento foi menor para as crianças expostas verticalmente se comparadas às transfusionais, o que concorda com os autores citados.

Os pacientes com exposição intraútero, intraparto ou pós-parto entraram em contato com o HIV no início da vida, num momento em que o SNC estava em formação. Algumas crianças seguidas nesse trabalho adoeceram nos primeiros meses de vida e isso nos faz pensar que a infecção ocorreu precocemente, intraútero. Esse fato pode aumentar a

vulnerabilidade ao vírus, pois sofreram a ação do HIV num momento em que o SNC estava em formação.

6.1.4 - Diagnóstico Materno

Algumas publicações sobre a necessidade de testes de triagem em mulheres em idade fértil revelaram que apenas 15 a 54% das mulheres tinham conhecimento de sua soropositividade para o HIV, quando do diagnóstico da criança. Este trabalho detectou que apenas 38 mães (37,6%) tinham conhecimento da sua soropositividade para o HIV. Em 56 mães (55,4%) o diagnóstico da mãe foi feito junto ou após o do bebê.

Não podemos comparar estes dados com os de autores que avaliaram alterações neurológicas em crianças, porque não mencionaram quantas mães já se sabiam HIV⁺ no momento do diagnóstico do bebê.

Se no início da pandemia existiam dúvidas quanto às vantagens do diagnóstico precoce da infecção pelo HIV, atualmente esse questionamento está sendo revisado, principalmente onde o acesso ao AZT é garantido. Além dos benefícios do arsenal terapêutico, a revelação da soropositividade pode levar a uma mudança no comportamento das mulheres infectadas, sendo importante passo na prevenção da infecção nos parceiros sexuais dessas mulheres.

6.1.5 - Tempo de Seguimento

As médias de tempo de seguimento dos trabalhos a que tivemos acesso variou de 14 a 24 meses (BELMAN et al., 1985a, 1985b, 1988, 1993; BLANCHE et al., 1990; EUROPEAN...,1990; MSELATTI et al., 1993; NOZYCE et al., 1994; LOBATO et al.,1995).

Neste estudo, o seguimento médio de 22,5 meses é semelhante às séries desses autores. Esta amostra tem como característica especial o elevado número de recém-nascidos, o que significa, sem dúvida, a possibilidade de um seguimento maior. Isso deve-se, provavelmente, ao fato de ser o HCPA um Centro de Referência Nacional para atendimento de pacientes portadores do HIV e, portanto, local que recebe elevado número de gestantes HIV⁺.

6.2 - QUADRO CLÍNICO INICIAL

As alterações neurológicas descritas em pacientes contaminados com o HIV, não acontecem somente pela imunossupressão mas também pelo efeito direto do vírus no SNC (NAVIA, JORDAN, PRICE, 1986a; NAVIA et al., 1986b; GABUZDA & HIRSCH, 1987; ELDER & SEVER, 1988; JANSSEN et al., 1988; EPSTEIN & GENDELMAN, 1993; KOCH, 1994).

As complicações neurológicas podem ocorrer como primeira manifestação da infecção pelo HIV, logo após a contaminação ou durante a fase de latência clínica; também podem surgir quando outras manifestações da SIDA já estão presentes (CARNE et al., 1985; NAVIA et al., 1986a; DAVIS et al., 1987, 1992; GRANT et al., 1987; NAVIA & PRICE, 1987; ROTTA et al., 1987; PUCCIONI et al., 1989; BELMANN et al., 1990; COLLIER et al., 1992)

SNIDER et al. (1983) estudando 160 adultos com SIDA encontraram alterações neurológicas em 50 (31,2%) sendo as infecções do SNC os achados mais comuns.

DAVIS et al. (1987), ROTTA et al. (1987) e WEINER et al. (1988) relataram casos isolados de crianças HIV⁺ em que EP foi a primeira manifestação da SIDA.

BELMAN et al. (1990) descreveram os achados neurológicos em 30 crianças HIV⁺ e em 29 soronegativas. Encontraram 11 infectadas e dessas, 7 (64%) com doença neurológica. As alterações neurológicas precederam a imunodepressão em 5 crianças.

O Estudo Colaborativo Europeu (1990) reunindo os dados de 8 centros de atendimento a pacientes HIV⁻ investigou alterações neurológicas numa coorte de 39 crianças infectadas e 164 crianças não infectadas, nascidas de mães HIV⁺. Dezesesseis crianças desenvolveram SIDA e destas, 5 (31%) alterações neurológicas. Dentre as crianças não contaminadas, 2 (1,2%) apresentaram alterações neurológicas, relacionadas a uso de drogas pela mãe.

KAIRAM et al. (1991) analisando 47 e 118 crianças contaminadas com HIV constataram, respectivamente, alta e baixa prevalência de anormalidades neurológicas.

BALE et al. (1991) estudaram os achados neuropsicológicos de 333 hemofílicos, sendo que desses, 207 tinham sorologia positiva para o HIV. Concluíram que a hemofilia por si causa disfunção neurológica, mas que algumas alterações podem refletir os efeitos do HIV no SNC.

ARAÚJO (1994) estudando 63 crianças HIV⁺ encontrou alterações neurológicas em 26 (41,2%), todas classificadas como P2 pelos critérios do CDC.

NOZYCE et al. (1994) avaliaram o desenvolvimento neurológico de 21 crianças infectadas com o HIV, 65 HIV negativas nascidas de mães HIV⁺ e 95 HIV negativas nascidas de mães HIV negativas. Encontraram, nos infectados, relação direta entre a severidade dos sintomas clínicos e a presença de atraso no desenvolvimento.

LOBATO et al. (1995) relataram os resultados de um estudo multicêntrico envolvendo 6 centros nos Estados Unidos da América do Norte. O objetivo da investigação era avaliar a incidência, as características e a sobrevida de crianças infectadas com o HIV e que desenvolveram encefalopatia. Encontraram 1.811 pacientes contaminados, 766 com SIDA e 178 com encefalopatia. Assim, a encefalopatia esteve presente em 23,2% das crianças com SIDA (178/766) e em 9,8% das HIV⁺ (178/1811).

Neste estudo foi possível observar que 70% dos pacientes do grupo P2 apresentavam alterações neurológicas no início do acompanhamento. No entanto, o fato de apresentar comprometimento do SNC não está sempre relacionado a SIDA. Um exemplo desta situação é o paciente filho de mãe drogada, que iniciou o acompanhamento por alterações neurológicas e que posteriormente sororreverteu.

Estes achados reforçam a opinião dos autores que abordam a importância da avaliação neurológica inicial e no segmento das crianças HIV⁺. (EUROPEAN..., 1990; ARAÚJO, 1994; BELMAN et al., 1994; BROUWERS et al., 1994; SILVA et al., 1994b; LOBATO et al., 1995).

A avaliação inicial dos pacientes deste estudo não permitiu discriminar qual seria a evolução final daqueles que constituíam o grupo P0. Uma vez que não havia diferença entre os que se mantiveram sem infecção pelo HIV, e constituíram o grupo P3, e os que evoluíram para os grupos P1/P2.

Quanto à avaliação clínica inicial, nossos dados concordam com os de MACHADO (1994) que estudou 111 crianças, 55 do grupo P2 e 56 do grupo controle e encontrou diferença significativa entre os dois grupos quanto à presença de infecções de repetição. Em relação à positividade para anticorpos anti-HIV, mostrou sensibilidade de 89%, especificidade de 53,6%, valor preditivo positivo de 65,3% e valor preditivo negativo de 16,7%. A segunda situação, que com mais frequência denunciou infecção pelo HIV, nesta pesquisa foi doença neurológica.

6.3 - LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Os primeiros relatos de doença neurológica em adultos e crianças com SIDA já apontavam o HIV como o responsável pelas alterações ocorridas no SNC. (BELMANN et al., 1985a, 1986; MARWICK, 1985; SHAW et al., 1985; EPSTEIN et al., 1986; GABUZDA et al., 1986; NAVIA et al., 1986a; PAHWA et al., 1986). A semelhança

morfológica e genética entre esse e o vírus visna, que causa doença neurológica degenerativa em carneiros, reforçou o conceito neurotrófico do HIV (GONDA et al., 1985). Isto foi comprovado com a transmissão de infecção por HIV para chimpanzés usando tecido cerebral de pacientes que morreram com encefalopatia pelo HIV (GAJDUSEK et al., 1985). SHAW et al., (1985) identificaram, por hibridização, DNA e RNA do HIV em tecido cerebral de crianças e adultos com SIDA e encefalopatia. Constataram, também, a presença de DNA não integrado, o que caracteriza um estágio replicativo no ciclo vital dos retrovírus, sugerindo que o HIV é ativamente replicado no SNC desses pacientes.

A identificação do HIV e de anticorpos anti-HIV no SNC têm sido feita em pacientes contaminados, com ou sem doença neurológica. Vários autores isolaram HIV do LCR (HO et al., 1985; LEVY et al., 1985; HOLLANDER & LEVY, 1987; McARTHUR et al., 1988; RESNICK et al., 1988; CHALMERS, APRILL, SHEPHARD, 1990) e de tecido cerebral (HO et al., 1985; LEVY et al., 1985; GABUZDA et al., 1986; SHARER et al., 1986; STOLER et al., 1986; GYORKEY, MELNICK, GYORKEY, 1987; MONTE et al., 1987; PUMAROLA-SUNE et al., 1987) e demonstraram a síntese de anticorpos para o HIV na barreira sangue-cérebro em adultos (RESNICK et al., 1985, 1988; ACKERMANN, NEKIC, JURGENS, 1986; GOUDSMIT et al., 1986; ELOVAARA et al., 1987; AMADORI et al., 1988; APPLEMAN et al., 1988; SONNERBORG et al., 1989) e em crianças contaminadas com o HIV (EPSTEIN et al., 1986, 1987).

As alterações liquóricas encontradas em pacientes HIV⁺ foram relatadas por diversos pesquisadores. As evidências sugerem que macrófagos e microglia são os principais tipos de células que produzem infecção pelo HIV no SNC. (BARNES, 1986; GABUZDA et al., 1986; GARTNER et al., 1986; KOENIG et al., 1986; STOLER et al.,

1986; POPOVIC et al., 1988; KURE et al., 1990, 1991; DICKSON et al., 1991; GALLO et al., 1991; SCHINDELMEISER & GULLOTTA, 1991; BRINKMANN et al., 1992; MASLIAH et al., 1992)

Vários autores detectaram a presença de citocinas no LCR de crianças e adultos HIV⁺ com e sem encefalopatia e sugerem um papel importante desses mediadores do processo imunológico na patogênese da doença neurológica causada pelo HIV⁺ (MINTZ et al., 1989; GALLO et al., 1991; GRIMALDI et al., 1991; PERRELLA et al., 1992; TYOR et al., 1992; LAVERDA et al., 1994).

SNIDER et al. (1983), avaliando 50 pacientes adultos com SIDA e complicações neurológicas, estudaram o LCR de 16 e constataram em 12 leve aumento de células e de proteína e/ou hipoglicorraquia.

LEVY et al. (1985) relataram os achados liquóricos de 14 pacientes adultos com SIDA; todos com glicorraquia normal, 4 com pleocitose e 12 com aumento de proteína. Baixos níveis de anticorpos anti-HIV foi constatado em 13 pacientes.

BELMANN et al. (1985b) estudando 6 crianças com SIDA e encefalopatia, encontraram LCR normal em 5 e alterações do tipo meningítica em 1 paciente.

EPSTEIN et al. (1986) avaliando 26 LCR de crianças HIV⁺ sintomáticas verificaram alterações em 10, sendo encontrado pleocitose em 4 e aumento de proteína em 6; foi constatado síntese de anticorpos anti-HIV na barreira sangue-cérebro em 8.

NAVIA et al. (1986a), estudando adultos com SIDA e demência avaliaram o LCR de 41 pacientes, encontrando pleocitose em 8 e aumento de proteína em 27, sendo que em 10 pacientes esse aumento foi progressivo no curso da doença.

DAVIS et al. (1987) descrevendo criança HIV⁺ em que a primeira manifestação da SIDA foi EP, encontraram LCR com discreta pleocitose e anti- HIV negativo.

HOLLANDER & LEVY (1987) relataram os achados liquóricos de 48 adultos HIV⁺ sintomáticos e assintomáticos, onde verificaram leve aumento de proteína, pleocitose em 7 pacientes, havendo em 3 infecção oportunista. Foram encontrados títulos baixos de anticorpos anti-HIV em todos os pacientes.

SPINA-FRANÇA et al. (1987) relataram os achados liquóricos de 50 pacientes com SIDA, com idade entre 2 e 69 anos. Encontraram LCR normal em 5 casos (10%), pleocitose em 18 casos (36%), aumento de proteína em 30 casos (60%), diminuição de glicose em 14 casos (28%). Esses achados foram corroborados com as séries seguintes do mesmo grupo com 170 e com 470 casos, onde também foi possível observar anticorpos anti-HIV em 315 casos dos 358 testados (88,8%). Estas alterações mostram a alta incidência de anormalidades no LCR de indivíduos infectados com o HIV. (LIVRAMENTO, MACHADO, SPINA-FRANÇA, 1989; LIVRAMENTO et al., 1992).

APPLEMAN et al. (1988) e CHALMERS et al. (1990) avaliando pacientes adultos HIV⁺, assintomáticos do ponto de vista clínico e neurológico, encontraram anormalidades liquóricas caracterizadas por pleocitose e/ou aumento de proteína, e anticorpos anti-HIV. Estes dados nos fazem pensar que pacientes assintomáticos, mesmo no início da doença, já têm LCR alterado, possivelmente pelo envolvimento precoce do HIV no SNC.

McARTHUR et al. (1988) descreveram as alterações liquóricas de pacientes adultos HIV⁺ com e sem alterações neuropsiquiátricas. Pleocitose leve estava presente em 18% dos pacientes assintomáticos e em 41% dos sintomáticos; aumento discreto de proteína foi

encontrado em 18% dos pacientes assintomáticos e em 32% dos sintomáticos; o HIV foi isolado através de cultura viral em 29% dos pacientes assintomáticos e em 69% dos sintomáticos. Essas alterações, presentes tanto em pacientes com, como em pacientes sem doença neuropsiquiátrica, reforça a hipótese de que o SNC seja um alvo precoce do HIV.

BELMANN et al. (1988), estudando 61 crianças com SIDA e alterações neurológicas, encontraram aumento de proteína e de células em apenas 4 crianças.

McARTHUR et al. (1989) examinaram a subpopulação de linfócitos do LCR nas diversas alterações neurológicas associadas a SIDA. Encontraram pleocitose nos indivíduos neurologicamente normais e nas alterações neurológicas que ocorrem nos estágios iniciais da infecção pelo HIV. Constataram, também, que as alterações do LCR acontecem paralelamente com as do sangue periférico e que existe, nos pacientes com SIDA, uma relação direta entre a severidade da demência, e a queda no CD4, tanto no LCR como no sangue periférico. Concluíram, assim, que a pleocitose está relacionada com o estágio da doença e representa uma resposta precoce do SNC à invasão do vírus. Sugerem, ainda, que a progressão do quadro neurológico acontece conforme progride a imunossupressão sistêmica.

HEYES et al. (1989, 1991) encontraram relação direta entre a concentração do ácido quinolínico no LCR e a severidade do comprometimento neurológico em adultos HIV⁺.

BLANCHE et al. (1990) e LAVERDA et al. (1994), estudando crianças HIV⁺, constataram que antígeno p24 foi detectado com maior frequência no LCR de pacientes com doença neurológica do que no LCR das crianças neurologicamente assintomáticas. Por outro lado, encontraram maiores títulos de anticorpos anti-HIV no LCR das crianças sem

encefalopatia. Esses dados sugerem que a expressão viral do HIV no SNC está relacionada com uma queda na síntese intratecal de anticorpos anti-HIV.

ARAÚJO (1994) avaliando 63 crianças com SIDA encontrou alterações neurológicas em 26, tendo examinado o LCR em 2 pacientes com resultados normais.

ROYAL et al. (1994) estudaram no LCR de 90 adultos HIV⁺, com e sem demência, a presença do antígeno p24, sabidamente um marcador plasmático de carga viral. Encontraram uma relação direta entre a severidade da doença neurológica e a concentração do antígeno p24 no LCR, mostrando, assim, que, além de marcador de carga viral sérica, também é útil como marcador de doença neurológica em indivíduos contaminados com o vírus da imunodeficiência humana.

Esta série de 369 exames de LCR em crianças, foi a maior observada entre as publicações a que tivemos acesso. Os achados concordam com a literatura em que LCR normal pode ser encontrado em crianças HIV⁺. Entre as alterações, pleocitose esteve presente em 32 exames, aumento de proteína em 39, anticorpos anti-HIV em 219, e infecção em atividade em 38 exames.

Comparando-se os pacientes do grupo P1/P2 com os do grupo P3 encontramos encefalite só nas crianças contaminadas.

Aumento de proteína foi mais encontrado em crianças do grupo P1/P2 do que em pacientes do grupo P3 com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos. Entre os 11 exames com aumento de proteína em crianças do grupo P3, 10 eram de recém-nascidos. Todos os exames de pacientes do grupo P3 mostraram proteína normal posteriormente.

Infecção em atividade foi mais encontrada em pacientes do grupo P1/P2 do que do grupo P3, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos.

Anticorpos anti-HIV foi mais encontrado em crianças do grupo P1/P2 do que do grupo P3, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos. Todos os exames líquóricos de crianças do grupo P3 em que foi constatada a presença de anticorpos anti-HIV eram de recém-nascidos ou de lactentes nos primeiros meses de vida e negativaram no LCR entre 3 a 6 meses antes de negativarem no soro do paciente. Isso faz pensar que seja devido a passagem passiva de anticorpos do sangue para o LCR; no entanto, não pesquisamos a síntese de anticorpos anti-HIV na barreira sangue-cérebro. Esses achados concordam com os de McARTHUR et al. (1989), BLANCHE et al., (1990), LAVERDA et al. (1994) que encontraram maiores títulos de anti-HIV no LCR de pacientes sem encefalopatia.

Exames líquóricos normais foram mais encontrados entre os pacientes do grupo P1/P2 do que do grupo P3, mas sem diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos. Pensamos que o fato de que entre as crianças contaminadas haviam pacientes com doença avançada, contribuiu para o elevado número de exames normais, uma vez que pacientes em fase terminal tornam-se incapazes de produzir anticorpos. Comparando-se a presença de anticorpos anti-HIV no LCR entre os pacientes que evoluíram para óbito, e os pacientes P1/P2 vivos, constatamos que entre as crianças que morreram 68,7% tinham exames normais enquanto entre os pacientes vivos apenas em 31,3% os exames de LCR estavam normais, havendo diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos. Isso quer dizer que óbito está significativamente associado a LCR normal em crianças com SIDA. Os resultados desta pesquisa concordam com os de BLANCHE et al. (1990) e

LAVERDA et al. (1994) que também encontraram com maior frequência anticorpos anti-HIV no LCR de crianças HIV⁺ assintomáticas do que em crianças com encefalopatia pelo vírus da imunodeficiência humana.

6.4 - ELETRENEFALOGRAMA

Vários autores têm salientado a importância do EEG para diagnosticar alterações precoces e sutis do SNC em pacientes HIV⁺ (ENZENSBERGER et al., 1985; PARISI et al., 1987; TINUPER et al., 1990; ELOVAARA et al., 1991; SILVA et al., 1995c).

BELMAN et al. (1984, 1985b) avaliando 6 crianças com SIDA encontraram EEG com ritmo de base lento em 5.

ENZENSBERGER et al. (1985) estudando 26 adultos HIV⁺ dos grupos III e IV do CDC constataram ritmo de base lento em 13 (50%).

PARISI et al. (1987) analisando 14 adultos com SIDA, sem doença neurológica, detectaram ondas lentas em 9 (64%). O seguimento mostrou que após 3-6 meses, 4 dos 9 pacientes apresentaram alterações neurológicas.

GABUZDA, LEVY, CHIAPPA (1988) estudando 47 adultos com SIDA ou, o que na época era chamado de ARC, constataram alterações em 67% (22/33) dos pacientes com SIDA e em 36% (5/14) dos pacientes com ARC.

PARISI et al. (1989) pesquisando os achados eletrencefálicos em 185 adultos HIV⁺ assintomáticos e com linfadenopatia encontraram traçado anormal em torno de 30% dos pacientes. Sendo a alteração mais comum, ondas lentas nos lobos frontais e fronto-parietais.

GOODIN et al. (1990) avaliando 55 adultos HIV⁺, 41 assintomáticos e 14 sintomáticos, não encontraram associação entre EEG alterado e gravidade da doença.

TINUPER et al. (1990) estudando prospectivamente 100 adultos HIV⁺ em diferentes estágios da doença, encontraram correlação entre as alterações eletrencefalográficas e disfunção do SNC. No grupo dos 42 pacientes sem doença neurológica, foi encontrado EEG normal em 28(67%) e traçado limítrofe em 14 (33%). O traçado estava normal no grupo dos 6 pacientes com neuropatia periférica. No grupo de 28 pacientes com comprometimento primário de SNC o EEG foi normal em 5 (18%), limítrofe em 8 (29%) e alterado em 15 (53%). Dentre os 24 pacientes com envolvimento secundário do SNC o traçado estava normal em 4 (17%), limítrofe em 2 (8%) e patológico em 18 (75%). A alteração mais frequentemente encontrada na experiência desses autores foi EEG com ondas lentas. Sugerem que pacientes HIV⁺ com EEG limítrofe devam ser monitorizados, do ponto de vista neurológico.

KORALNIK et al. (1990) avaliaram 29 adultos HIV⁺ assintomáticos e compararam os resultados com um grupo controle de 33 adultos soronegativos para o HIV. Encontraram alterações eletrencefalográficas constituídas por atividade lenta em 67% dos pacientes soropositivos e em 10% dos pacientes soronegativos.

ELOVAARA et al. (1991) analisando os EEG de 67 adultos HIV⁺ em diferentes estágios da doença e de 35 adultos HIV negativos encontraram alterações mesmo em

pacientes com estágios precoces da doença, embora as alterações mais severas tenham sido vistas nas fases de doença mais avançada. As anormalidades mais encontradas foram traçado lento associado a um baixo nível de amplitude máxima.

NUWER et al. (1992) num estudo multicêntrico avaliaram o EEG de 100 adultos HIV⁺ assintomáticos e 100 adultos soronegativos para o HIV. As alterações encontradas, ritmo lento difuso e diminuição da amplitude total do traçado, ocorreram com frequência semelhante nos 2 grupos. Os autores concluem que a simples presença do vírus não causa comprometimento cerebral detectável no EEG e sugerem que se procure outras causas para explicar EEG alterado em paciente HIV⁺ assintomático.

SCHMITT, SEEGER, JACOBI (1992) estudaram 47 crianças HIV⁺ classificadas de acordo com os critérios do CDC em P0, P1 e P2. Encontraram traçado lento em apenas 7 pacientes do grupo P2, 6 com encefalopatia. Duas crianças com encefalopatia apresentaram EEG com traçado normal.

PRADO, SILVA, LIMA (1993) analisaram o ritmo de base do EEG de 73 adultos infectados com o HIV e constataram um percentual maior de EEG lentos nos pacientes infectados do que na população normal. Estes resultados foram ratificados no trabalho de PRADO et al. (1994) quando avaliaram EEG e Teste de Rorschach de 19 adultos com SIDA.

Em nosso meio só encontramos referência a resultado eletrencefalográfico em criança HIV⁺ no trabalho de ARAÚJO (1994) que realizou 1 único EEG em sua série de 63 crianças e este mostrou lentificação.

NEWTON et al. (1994) estudando os achados eletrencefalográficos de 28 pacientes com SIDA comparados com os de 56 não infectados, observaram 4 vezes mais alterações nos infectados, 29% para 7% respectivamente.

RIEDEL et al. (1995) realizaram EEG em 320 hemofílicos contaminados com o HIV e em 50 hemofílicos soronegativos. Observaram que a maior lentificação eletrencefalográfica encontrada estava associada à severidade da doença.

Esta série de 211 traçados eletrencefalográficos realizados em crianças foi a maior observada entre as publicações a que tivemos acesso. Os achados concordam com a literatura em que a presença de encefalopatia em paciente HIV⁺ está relacionada com EEG alterado e que a lentificação do traçado foi a anormalidade mais encontrada em pacientes HIV⁺ com doença neurológica, e não ocorreu no grupo controle.

Esse é um padrão não específico, observado em várias patologias cerebrais, incluindo encefalopatias inflamatórias como nas meningites assépticas, nas meningites bacterianas e nas encefalites virais. Dos nossos 8 traçados eletrencefalográficos lentos, 6 pertenciam a pacientes com encefalopatia progressiva, o que concorda com a observação de TINUPER et al. (1990).

Traçado com alterações focais ocorreu com mais frequência em crianças dos grupos P1/P2 do que em pacientes do grupo P3, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos.

Ritmo lento associado a alterações focais esteve presente em traçados de crianças do grupo P2 com encefalopatia progressiva subaguda e em 1 criança do grupo P3, filha de

usuária de cocaína intravenosa, nascida prematura, asfixiada severa e com sepse e meningite neonatal. Posteriormente, essa criança apresentou EEG normal.

EEG normal esteve presente tanto em crianças do grupo P3 como em crianças do grupo P1/P2. No entanto, a franca predominância de EEG normais no grupo P3 em relação ao grupo P1/P2 foi estatisticamente significativa.

Traçado isoeétrico só foi encontrado em pacientes do grupo P2.

Nesta série foi possível acompanhar a evolução de traçado normal para alterado com surgimento e progressão dos sintomas neurológicos.

6.5 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA CEREBRAL

Os primeiros trabalhos relacionando as alterações tomográficas com SIDA foram realizados em adultos em 1983. Estes autores salientaram não só as alterações primárias do SNC como, principalmente, as relacionadas a infecções oportunistas com destaque para toxoplasmose. (DANZIGER & LEIBMAN, 1983; HANDLER et al., 1983; HOROWITZ et al., 1983; KELLY & BRANT-ZAWADZKI, 1983; PITCHENIK, FISCHL, WALLS, 1983; POST et al., 1983; SNIDER et al., 1983; WHELAM et al., 1983)

Em crianças, os relatos tomográficos iniciais, datam de 1984. BELMANN et al. (1984) e EPSTEIN et al. (1984) avaliando respectivamente 6 e 12 crianças com SIDA encontraram predominância de atrofia cortical, seguida de calcificações de gânglios da base, hipodensidade de substância branca e calcificações periventriculares. Estes resultados foram confirmados por BELMANN et al. (1985b) sendo que em 1 criança,

neurologicamente assintomática, a TCC era normal. Nesse mesmo ano, BELMANN et al. (1985a), em 5 TCC, 2 de adultos e 3 de crianças, encontraram calcificações e atrofia cortical em exames seriados de todos os pacientes pediátricos.

EPSTEIN et al. (1985) descreveram 4 crianças com encefalopatia progressiva e TCC com atrofia cortical confirmada em 3 pacientes, através de necrópsia.

Em 1986, vários autores relacionaram achados tomográficos em crianças com SIDA (BELMANN et al., 1986; HABIBI et al., 1986; PAHWA et al., 1986). A maior série foi de EPSTEIN et al. (1986) que estudaram 36 crianças infectadas pelo HIV, 33 sintomáticas e 3 crianças assintomáticas. Foram realizadas 30 TCC, 16 em pacientes com EP, 8 em pacientes com EE e 6 em crianças com exame neurológico normal. O achado mais comum foi atrofia cerebral com aumento do espaço subaracnóide e dos ventrículos, sendo visto em 14 das 16 crianças com EP. A atrofia era menos severa em 2 das 8 crianças com EE, e em 1 das 6 crianças neurologicamente normais. Em 5 crianças com EP também foram vistas calcificações bilaterais dos gânglios da base com calcificações periventriculares de substância branca em 3 delas. Em 4 crianças foi possível documentar a evolução tomográfica do aspecto normal ao atrófico com progressão dos sintomas neurológicos.

DAVIS et al. (1987) e ROTTA et al. (1987) descreveram casos isolados de criança contaminada pelo HIV em que a primeira manifestação da SIDA foi EP e a TCC mostrou atrofia cortical de leve a moderada.

WEINER et al. (1988) relataram o caso de 1 menino HIV⁺, por contaminação transfusional, com doença neurológica como manifestação inicial da SIDA e com TCC seriada mostrando atrofia progressiva e leucoencefalopatia.

COULTER et al. (1988) avaliando 7 crianças HIV⁺, 5 sintomáticas e 2 assintomáticas, observaram que os 5 pacientes sintomáticos apresentavam atrofia cortical no estudo tomográfico, sendo que em 3 havia também calcificações em gânglios da base.

BELMANN et al. (1988) estudando 68 crianças com infecção sintomática pelo HIV encontraram alterações neurológicas em 61 pacientes (90%). TCC foi realizada em 23 pacientes com EP subaguda, em 12 crianças com EP com curso em platô, em 9 crianças com EE e em 6 crianças com retardo mental. Nos 23 pacientes com EP subaguda foi visto atrofia cortical, sendo progressiva em 16. Dez crianças tinham também calcificações dos gânglios da base e destas, 2 apresentavam calcificações em substância branca. Nas 12 crianças com EP/platô a TCC mostrou atrofia cortical em 7, com evolução progressiva em 5. Calcificações dos gânglios da base foram identificadas em 2 pacientes. Das 9 TCC de crianças com EE foi mostrado atrofia cortical, de leve a moderada, em 6 pacientes. Nas 6 crianças com retardo mental a TCC mostrou atrofia cortical em 2 e exame normal em 4.

EPSTEIN et al. (1988b) relataram 3 crianças HIV⁺ com déficit neurológico progressivo e sintomas focais. A TCC revelou lesões hiperdensas e o exame anatomopatológico identificou neoplasia de células B.

RAPHAEL, De LEON, SAPIN (1989) descreveram o aparecimento súbito de sinais e sintomas indicativos de sofrimento agudo de tronco cerebral em 1 menino HIV⁺. A TCC evidenciou atrofia cerebral e cerebelar.

PARK et al. (1990) relataram 7 crianças HIV⁺ sintomáticas, 5 com sinais neurológicos focais. A TCC de 6 pacientes mostrou AVC.

Em 1990 o Estudo Colaborativo Europeu envolvendo 8 Centros relatou 39 crianças HIV⁺. Destas, 16 já apresentavam SIDA e 5 crianças alterações neurológicas. Estudo tomográfico realizado em 2 dessas crianças revelou áreas bilaterais de hipodensidade em 1 e atrofia cortical severa com calcificações bilaterais dos gânglios da base na outra.

KUGLER et al. (1991) descreveram lactente HIV⁺ com episódio agudo de hemiplegia, secundário a extenso infarto cerebral documentado através de TCC seriada.

TACONE et al. (1992) relataram paciente de 8 meses com TCC mostrando lesão arredondada e hipodensa além de atrofia cerebral, tendo sido identificado, microscopicamente, cisto de *Toxoplasma gondii*.

CARLI et al., (1993) avaliando 100 TCC de crianças HIV⁺ sintomáticos encontraram alterações em 86% sendo atrofia subcortical o achado mais comum. A alta sensibilidade e especificidade da TCC, neste trabalho, 76% deve-se ao fato de que a maior parte das crianças tinham encefalopatia..

CAMPOS et al. (1993) estudaram, através de TCC, 21 crianças com SIDA. Foram detectadas lesões cerebrais em 13 crianças sendo atrofia cerebral com dilatação ventricular e de cisternas, e proeminência dos sulcos os achados mais comuns, presentes em 12 pacientes. Calcificações de gânglios da base foi observado em 3 crianças, calcificações na substância branca em 2 e AVC em 2 .

ARAÚJO (1994) avaliando 63 pacientes com SIDA encontrou 26 com alterações neurológicas e realizou 9 TCC em crianças classificadas como P2 pelo CDC. Detectou atrofia cerebral em 4, múltiplas lesões nodulares em 2, lesão hipodensa em 1 e TCC normal em 2.

Esta série de 169 TCC em crianças foi a maior observada entre as publicações a que tivemos acesso. Os resultados concordam com a literatura em que o principal achado foi atrofia cortical seguido de calcificações, hipodensidade e AVC. Foi possível observar que entre as TCC com calcificações, nossos resultados concordam com os achados tomográficos em adultos, onde predominam as calcificações por Toxoplasmose (ELKIN et al., 1985; BISHBURG et al., 1989; DALSTON et al., 1994). Um de nossos pacientes apresentou calcificações cerebelares, o que se constitui achado incomum.

Este estudo detectou associação entre resultados tomográficos alterados e pacientes infectados, concordando com os resultados dos autores supracitados.

Como era esperado, o maior percentual de resultados normais ocorreu entre as crianças do grupo P3. Todos os exames que mostraram atrofia moderada a severa, e infecção em atividade, pertenciam a pacientes do grupo P2.

Chama atenção o fato de que nas crianças contaminadas por via transfusional as alterações mais encontradas foram calcificações, seguidas de AVC e atrofia cerebral, mostrando um padrão diferente de alterações, mais semelhante ao dos adultos. Esse fato motivou a avaliação em separado dos pacientes com exposição vertical e transfusional, uma vez que esses, em nossa série, se contaminaram mais tarde do que os pacientes com exposição vertical. Acredita-se, no entanto, que as diferenças entre os tipos de exposição deixa de ser importante no momento em que a contaminação transfusional ocorra precocemente.

Atrofia foi mais encontrada em crianças do grupo P1/P2 do que em pacientes do grupo P3, com diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos.

Calcificações, infecção em atividade e AVC só foram encontradas nas crianças contaminadas.

Encefalopatia progressiva subaguda estava mais associada à atrofia moderada e severa, como também a calcificações dos gânglios da base e periventriculares.

Foi possível documentar a evolução tomográfica do aspecto normal ao atrófico com progressão dos sintomas neurológicos, evidenciando clara relação entre progressão da encefalopatia e piora tomográfica. A EP é, provavelmente, causada pela permanente infecção do SNC pelo HIV.

Calcificações estavam presentes em crianças com comprometimento neurológico mais severo. Talvez o HIV, com seu efeito citopático tenha desencadeado a vasculopatia. Também pode estar refletindo a maior vulnerabilidade do SNC imaturo e, particularmente, dos vasos dos gânglios da base.

6.6 - EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA

O fato de que alterações neurológicas podem ser as primeiras manifestações da infecção pelo HIV e por outro lado surgir em qualquer momento do curso da doença, demonstra a importância do acompanhamento neurológico sistemático de todos os pacientes HIV⁺, desde o momento do diagnóstico da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (CARNE et al., 1985; NAVIA & PRICE, 1987; GRANT et al., 1987; ROTTA et al., 1987; PUCCIONI et al., 1989, 1991; BELMANN et al., 1990; JANSSEN et al., 1992). Por isso, é importante o acompanhamento neurológico sistemático

de todos os pacientes HIV⁺, desde o momento do diagnóstico da infecção pelos vírus da imunodeficiência humana.

Entre os primeiros relatos de seguimento de crianças com infecção sintomática pelo HIV estão os de BELMANN et al. (1984), que relataram 6 crianças com SIDA e encefalopatia, sendo estática em 2 e progressiva em 4. Nesse mesmo ano EPSTEIN et al. (1984) constataram EP em 8 crianças com SIDA, entre as 12 estudadas.

BELMANN et al. (1985b) e EPSTEIN et al. (1985) descreveram respectivamente 6 e 4 crianças com SIDA e encefalopatia progressiva caracterizada por perda dos marcos de desenvolvimento psicomotor e cognitivos acrescida de sinais do trato piramidal. Esses estudos pioneiros em seguimento de crianças com SIDA têm o problema de serem constituídos por amostra muito pequena e sem grupo controle.

BELMAN et al. (1986) relataram 13 crianças com SIDA das quais 12 desenvolveram encefalopatia e 8 apresentaram calcificações dos gânglios da base. EPSTEIN et al. (1986) avaliando 36 crianças HIV⁺, 3 assintomáticas e 33 sintomáticas encontraram 20 com EP, 8 com EE e 8 com exame neurológico normal, sendo que EP esteve mais presente nas crianças com comprometimento imunológico mais severo.

SHARER et al. (1986) descreveram os achados anatomo-patológicos de 11 crianças com EP que morreram de SIDA. As alterações mais freqüentemente encontradas foram diminuição de volume de tecido cerebral, infiltrado inflamatório celular disseminado, células multinucleadas, calcificação e inflamação vascular.

A correlação clínico-patológica em 30 pacientes que morreram de SIDA foi estudada por MONTE et al. (1987). Alterações histológicas de encefalite subaguda estavam

presentes em 90% dos pacientes, principalmente nos lobos frontal e temporal, gânglios da base, amígdala e hipocampo. Em 82% dos portadores de encefalite leve, a avaliação neurológica não mostrara qualquer tipo de alteração.

EPSTEIN et al. (1987) relacionando os achados liquóricos com encefalopatia em crianças HIV⁺ constataram a presença do vírus no LCR de pacientes com EP, não sendo detectado em crianças com EE e naquelas com exame neurológico normal.

Nas séries de BELMANN et al. (1988) e de COULTER et al. (1988) que estudaram, respectivamente, 68 e 7 crianças HIV⁺ foi observado franco predomínio de sintomas neurológicos, causados, principalmente, por encefalopatia progressiva e estática. EPSTEIN et al. (1988b) descreveram 3 crianças com SIDA que apresentaram déficit neurológico focal e a necrópsia evidenciou linfoma primário de SNC.

PARK et al. (1990) relataram AVC em 7 crianças HIV⁺ sintomáticas, das quais 5 já apresentavam quadro clínico de encefalopatia em que os sinais focais se deviam à vasculopatia.

O Estudo Colaborativo Europeu (1990) que avaliou 203 crianças HIV⁺, é semelhante ao nosso quanto às alterações neurológicas encontradas no grupo controle, que estavam relacionadas com prematuridade e com o uso de drogas pela mãe. A possibilidade de um grupo controle de crianças HIV⁺ que sororreverteram, foi muito importante uma vez que elas estiveram expostas às mesmas dificuldades socioeconômico e culturais. Entre estas situações destaca-se a falta de higiene, ausência de pré-natal e exposição a drogas, levando a uma maior morbi-mortalidade no período neonatal. Estas crianças participam do mesmo

ambiente, pobre em estimulação psicomotora e afetiva, diferenciando-se apenas quanto à presença do vírus.

Dentre as 65 crianças que constituíram o grupo P2, 7 iniciaram o acompanhamento por serem HIV⁺, 17 (26,1%) não apresentavam alterações neurológicas, 10 (14,4%) iniciaram o acompanhamento por comprometimento neurológico, e em 31 crianças em que o motivo da consulta inicial não estava relacionada ao SNC, a avaliação neurológica detectou alterações. Esses achados são diferentes dos de BELMAN et al. (1990) que avaliando 30 crianças HIV⁺, encontraram 11 infectadas, 7 com doença neurológica e destes, em 5 alterações do SNC precederam os sinais de imunodepressão.

BLANCHE et al. (1990) avaliando 94 crianças HIV⁺ sintomáticas detectaram, num terço dos pacientes, infecções oportunistas e/ou encefalopatia severa no primeiro ano de vida, tendo a maioria morrido até o 5º ano. Essas crianças expressavam sinais clínicos e laboratoriais de replicação viral ativa. Os outros 2/3 não apresentaram nem infecções oportunistas nem encefalopatia, e os achados clínicos-laboratoriais demonstravam replicação viral menos intensa, deixando clara a associação entre a severidade da doença neurológica e a intensidade da imunodeficiência. Estes autores encontraram associação entre ausência de anticorpos anti-HIV no LCR e pior prognóstico. Esta associação foi, também, observada neste estudo.

KAIRAM et al. (1991) analisando 47 e 118 crianças contaminadas com HIV constataram, respectivamente, alta e baixa prevalência de anormalidades neurológicas. BALE et al. (1991) estudaram os achados neuropsicológicos de 333 hemofílicos, sendo que desses, 207 tinham sorologia positiva para o HIV. Concluíram que a hemofilia por si causa

disfunção neurológica, mas que algumas alterações podem refletir os efeitos do HIV no SNC.

JANSEN et al. (1992) analisando 2.539 casos de SIDA em pacientes menores de 15 anos notificados para o CDC, encontraram, 13% de encefalopatia; destes, 5,3% tiveram a manifestação inicial relacionada ao SNC. Esses números não traduzem a incidência real de encefalopatia, principalmente porque os critérios do CDC para o diagnóstico da doença, exigem alterações cognitivas e motoras severas.

BELMAN et al. (1993) estudaram, prospectivamente, o comprometimento neurológico de 20 crianças infectadas com o HIV, 63 que sororverteram e 106 HIV negativas. Não encontraram diferença significativa na avaliação neurológica entre não infectados e infectados antes de desenvolverem SIDA e somente quando já estavam doentes. Esses resultados diferem de nossa série, uma vez que foi possível observar encefalopatia em crianças que ainda não tinham o diagnóstico de SIDA.

O estudo de MSELLATI et al. (1993) que acompanharam 218 crianças nascidas de mães HIV⁺ e compararam com 218 crianças nascidas de mães soronegativas chama atenção pelo baixo percentual de doença neurológica, uma vez que, só 4 crianças teriam desenvolvido encefalopatia.

ARAÚJO (1994) estudando 63 crianças HIV⁺ encontrou alterações neurológicas em 41,2%, todas classificadas como P2 pelos critérios do CDC. Apenas 16 crianças foram avaliadas por neurologista, o que, segundo a autora, pode ter contribuído para a frequência relativamente baixa de comprometimento do SNC.

Avaliando somente os pacientes HIV⁺ sintomáticas, nosso percentual de encefalopatia seria mais elevado (61,5%). É possível que a diferença destes resultados se deva a metodologias diferentes empregadas, embora em alguns trabalhos com metodologia semelhantes, cepas diferentes do vírus possam estar implicadas em resultados divergentes.

NOZYCE et al. (1994) compararam o desenvolvimento neurológico de 21 crianças infectadas com o HIV, 65 HIV⁺ que sororreverteram e 95 que nunca foram expostas ao vírus. Encontraram relação direta entre a severidade da infecção pelo HIV e atraso no desenvolvimento.

LOBATO et al. (1995) relataram os resultados de um estudo multicêntrico envolvendo 6 centros nos Estados Unidos da América do Norte. O objetivo da investigação era avaliar a incidência, as características e a sobrevida de crianças infectadas com o HIV e que desenvolveram encefalopatia. Encontraram 1.811 pacientes contaminados, 766 com SIDA sendo 178 com encefalopatia. Assim, a encefalopatia esteve presente em 23,2% das crianças com SIDA e em 9,8% das HIV⁺. É necessário chamar atenção para o fato de que 1/3 desses casos tinham diagnóstico presuntivo de encefalopatia.

TARDIEU et al. (1995) avaliando crianças HIV⁺ com transmissão vertical, com idade maior ou igual a 6 anos, concluíram que o percentual de CD4 no primeiro ano de vida tem valor preditivo no rendimento escolar.

O percentual exato de doença neurológica em crianças HIV⁺ é desconhecido. No início da pandemia, algumas séries relataram incidências entre 78-90% (EPSTEIN et al., 1986; BELMAN et al., 1988). Certamente refletiam a incidência de encefalopatia em crianças com doença sistêmica avançada. Em séries mais recentes, que incluíram tanto

crianças HIV⁺ assintomáticas como pacientes com SIDA, essas taxas caíram para aproximadamente 20% (SCOTT et al., 1989; BLANCHE et al., 1990; EUROPEAN..., 1990).

Sabe-se que embora alguns pacientes desenvolvam encefalopatia como manifestação inicial da SIDA, dois fatores costumam influenciar a incidência de doença neurológica em crianças HIV⁺, a idade da criança e o estágio da doença (DAVIS et al., 1987; ROTTA et al., 1987; SCOTT et al., 1989; JANSSEN et al., 1992; BROUWERS et al., 1994). Neste estudo que constou de 526 avaliações neurológicas, possivelmente o maior número de avaliações em crianças, foi possível observar que RDNPM foi o achado significativo na comparação entre os pacientes contaminados e não contaminados, o que concorda com BELMAN et al. (1994). A associação entre resultados da avaliação neurológica com o grupo de crianças contaminadas e os não contaminados foi altamente significativa o que reforça o resultado anterior.

Neste estudo o diagnóstico neurológico mais freqüente foi o de encefalopatia, que teve caráter progressivo na maior parte dos casos, o que concorda com a literatura (BELMAN et al., 1984, 1985b, 1988; EPSTEIN et al., 1984, 1986, 1987; BLANCHE et al., 1990; EUROPEAN..., 1990; CARLI et al., 1993; NOZYCE et al., 1994; LOBATO et al., 1995).

Apesar de não ter sido realizada avaliação imunológica, parece que a encefalopatia progrediu em paralelo com a severidade da imunodeficiência e da doença sistêmica, o que concorda com os achados de vários autores (EPSTEIN et al., 1986, 1988c; BLANCHE et al., 1990; BROUWERS et al., 1994)

Temos que considerar que a infecção neurológica pelo HIV, que faz parte do quadro clínico da doença, segue dois padrões de severidade e progressão. Por outro lado, encefalopatia está associada com maior morbidade, responsável por hospitalizações freqüentes e prolongadas que retroalimentam negativamente o vínculo da mãe com o bebê, mantendo constante na família a presença de doença e de morte. Seguramente, o RDNPM é potencializado pela falta de estímulo afetivo.

Comparando-se a totalidade dos pacientes estudados com o grupo de crianças com exposição vertical, quanto ao percentual de avaliações neurológicas normais e alteradas, constatou-se que são sobreponíveis. Essa sobreposição também foi detectada quando avaliamos os achados isoladamente. Não foi possível comparar esses resultados com a literatura porque não se encontrou tal abordagem. Este aspecto foi importante para o controle de possível viés causado pela inclusão de pacientes contaminados por transfusão.

A associação altamente significativa detectada entre alterações neurológicas e pacientes infectados concorda com os resultados de vários autores (BELMAN et al., 1985b, 1988, 1994; EPSTEIN et al., 1986; BLANCHE et al., 1990; EUROPEAN..., 1990; LEVENSON et al., 1992; MSELLATI et al., 1993; ARAÚJO, 1994; NOZYCE et al., 1994; LOBATO et al., 1995).

O fato de que neste estudo o grupo controle pertence ao mesmo ambiente sócio-econômico-cultural permitiu excluir associação das alterações neurológicas com outras possíveis etiologias, o que também foi encontrado por outros autores (EUROPEAN..., 1990; LEVENSON et al., 1992; MSELATTI et al., 1993; BELMAN et al., 1994; NOZYCE et al., 1994).

Sabe-se desde os estudos colaborativos como o Estudo Colaborativo Europeu de 1988, seguidos pelos de 1991 e 1994 que as taxas de transmissão variam de 13 a 33%, sendo que no Brasil foram encontradas taxas de até 60% (EUROPEAN... 1988, 1991, 1994; SILVA et al., 1989, 1994a; FERREZ et al., 1990, 1994; SUCCI et al., 1994)

Nesta série foi possível observar uma taxa de contaminação de 22,5%, o que se situa dentro das estimativas dos estudos multicêntricos e é inferior aos índices brasileiros já relatados.

O seguimento das crianças infectadas aponta para um maior número de EP entre aquelas que morreram tanto no grupo vertical como transfusional. Nossos resultados concordam com os de EPSTEIN et al. (1986); WEINER et al. (1988); BLANCHE et al. (1990); LOBATO et al. (1995).

Na avaliação neurológica das crianças com EP e EE o achado mais comum foi RDNPM, o que concorda com a literatura (BELMAN et al., 1985b, 1988, 1990, 1993, 1994; EPSTEIN et al., 1986; BLANCHE et al., 1990; EUROPEAN..., 1990; MSELLATI et al., 1993; NOZYCE et al., 1994).

O fato de que pacientes com EP apresentaram o mesmo percentual de EEG normal e com alteração focal concorda com a maioria dos autores (ENZENSBERGER et al., 1985; PARISI et al., 1987, 1989; GABUZDA et al., 1988; GOODIN et al., 1990; TINUPER et al., 1990; SCHIMITT et al., 1992; PRADO et al., 1993).

Nas crianças com EP e EE o resultado tomográfico mais freqüente, como era esperado, foi atrofia cerebral (BELMAN et al., 1985b, 1988; EPSTEIN et al., 1985, 1986;

COULTER et al., 1988; PRICE et al., 1988; CAMPOS et al., 1993; CARLI et al., 1993; SILVA et al., 1994b, 1995b).

Calcificações foram observadas nas TCC de crianças com infecção oportunista de SNC, o que concorda com os achados de POST et al. (1983); WHELAN et al. (1983); ELKIN et al. (1985); BISHBURG et al. (1989); TACONE et al. (1992); SILVA et al. (1994b, 1995b).

Algumas crianças, que tiveram diagnóstico neurológico de RDNPM, foram seguidas por pouco tempo porque morreram. Talvez tivessem encefalopatia mas os dados de história, o pouco tempo de seguimento e os exames não permitiram fazer esse diagnóstico.

Nem todos os pacientes que fizeram parte deste estudo usaram AZT. Alguns porque, pertencendo ao grupo P1, não tinham indicação. Todos os pacientes do grupo P2 tinham indicação para usar AZT, mas somente 31 tomaram esta medicação porque, muitas vezes, o medicamento não estava disponível ou a família não concordava. Embora as 31 crianças que usaram AZT estivessem no mesmo estágio grave de doença dos 47 que não tomaram, foi possível observar associação entre o uso de AZT e melhor prognóstico. Estes resultados chamam atenção para a importância do uso mais precoce desta droga (McKINNEY et al., 1991; PROBER & GERSHON, 1991; ROTTA et al., 1994).

7 - CONCLUSÕES

Com base nos dados obtidos nesta amostra e nestas condições, podemos concluir que:

- Foi possível avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças HIV⁺, sendo significativa a diferença dos achados entre as crianças infectadas e as não infectadas.
- Foi significativa a associação entre o comprometimento neurológico e o diagnóstico de HIV⁺.
- Existe relação entre alteração neurológica na 1ª consulta e evolução para encefalopatia (68,3%).
- As crianças com retardo no desenvolvimento neuropsicomotor mostraram tendência para encefalopatia.
- As crianças com síndrome deficitária focal evoluíram para encefalopatia.
- Encefalopatia foi encontrada em 35,1% de toda a amostra e em 61,5% das crianças sintomáticas, não tendo ocorrido no grupo controle.
- Houve associação entre LCR alterado e pacientes infectados. Os achados de HIV⁺, infecção aguda e aumento de proteína estiveram significativamente mais presentes nos pacientes contaminados.

- Foi encontrada associação entre EEG alterado e crianças infectadas, sendo que o achado de EEG com alteração focal teve diferença significativa entre os infectados e não infectados.

- Foi encontrada associação significativa entre TCC alterada e crianças infectadas. Atrofia esteve significativamente mais presente nos pacientes contaminados.

- Houve associação significativa entre avaliação neurológica alterada e pacientes infectados.

- Alteração do estado de consciência, paresia, paresia associada a ataxia e SIMR estiveram presentes apenas nas crianças infectadas.

- Houve associação entre ausência de anticorpos anti-HIV no LCR e curso fatal.

- Foi encontrado, no EEG, alterações focais como o resultado mais comum nas crianças com EE, RDNPM, epilepsia e infecções oportunistas do SNC.

- Foi detectado calcificações de gânglios de base apenas nas crianças doentes.

- Verificou-se que o grupo de pacientes com contaminação transfusional não alterou o perfil dos resultados obtidos no conjunto de pacientes.

- Foi encontrada associação entre tomar AZT e melhor evolução.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKERMANN, R.; NEKIC, M.; JURGENS, R. - Locally synthesized antibodies in cerebrospinal fluid of patients with AIDS. *J. Neurol.*, **233**:140-1, 1986.
- ADES, A.E.; DAVISON, C.F.; HOLLAND, F.J.; GIBB, D.M.; HUDSON, C.N.; NICHOLL, A.; GOLDBERG, D.; PECKHAM, C.S. - Vertically transmitted HIV infection in the British Isles. *Br. Med. J.*, **306**:1296-9, 1993.
- AIUTI, F.; LUZI, G.; MEZZAROMA, I.; SCANO, G.; PAPETTI, C. - Delayed appearance of HIV infection in children. *Lancet*, **2**:858, 1987.
- AMADORI, A.; ROSSI, A.; GALLO, P.; TAVOLATO, B.; CHIECO-BIANCHI, L. - Cerebrospinal fluid lymphocytes from HIV-infected patients synthesize HIV-specific antibody in vitro. *J. Neuroimmunol.*, **18**:181-6, 1988.
- AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY AIDS TASK FORCE. - Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*, **41**:778-85, 1991.
- AMMANN, A.J. - Human Immunodeficiency virus infection/AIDS in children: the next decade. *Pediatrics*, **93**:930-5, 1994a.
- AMMANN, A.J. - Overview of pediatric HIV disease. In: COHEN, P.T.; SANDE, M.A.; VOLBERDING, P.A., ed. - *The AIDS knowledge base*. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1994b. p. 8.1.
- AMMANN, A.J. - Immunopathogenesis of pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *J. Perinatol.*, **8**:154-9, 1988.
- AMMANN, A.J.; COWAN, M.J.; WARA, D.W.; WEINTRUB, P.; DRITZ, S.; GOLDMAN, H.; PERKINS, H.A. - Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. *Lancet*, **1**:956-8, 1983.
- ANDERSON, C.L.; SEDMAK, D.D.; LAIRMORE, M.D. - Vertical transmission of HIV: placenta as barrier. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - *Pediatric AIDS*. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p.159-69.

- ANDERSON, D.W. & VIRMANI, R. - Emerging patterns of heart disease in human immunodeficiency virus infection. **Human Pathol.**, **21**:253-9, 1990.
- ANDIMAN, W.A.; SILVA, T.J.; SHAPIRO, E.D.; O'CONNOR, T.; OLSON, B. - Predictive value of the human immunodeficiency virus 1 antigen test in children born to infected mothers. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **11**:436-40, 1992.
- ARAÚJO, A.P.Q-C. - Neurologic findings in Brazilian children with human immunodeficiency virus infection. **Pediatric AIDS and HIV Infection: Fetus to Adolescent.**, **5**:33-4, 1994.
- ASJO, B.; MORFELDT- MANSON, L.; ALBERT, J.; BIBERFELD, G.; KARLSSON, A; LIDMAN, K.;FENYÖ, E.V. - Replicative capacity of human immunodeficiency virus from patients with varying severity of HIV infection. **Lancet**, **2**:660-2, 1986.
- APPLEMAN, M.E.; MARSHALL, D.W.; BREY, R.L.; HOUK, R.W.; BEATTY, D. C.; WINN, R.E.; MELCHER, G. P.; WISE, M.G.; SUMAYA, C.V.; BOSWELL, R. N. - Cerebrospinal fluid abnormalities in patients without AIDS who are seropositive for the human immunodeficiency virus. **J. Infect. Dis.**, **158**:193-9, 1988.
- BALE JR, J. F.; CONTANT, C. F.; GARG, B.; TILTON, A.; KAUFMAN, D. M.; WASIEWSKI, W. - Neurologic history and examination results and their relationship to human immunodeficiency virus type 1 serostatus in hemophilic subjects: results from the hemophilia growth and development study. **Pediatrics**, **91**:736-741, 1993.
- BALE JR, J.; GARG, B.; TILTON, A.; WASIEWSKY, W.; CONTANT, C. - Neurological examination in hemophilic subjects: relationship to human immunodeficiency virus serostatus. **Ann. Neurol.**, **30**:508, 1991.
- BALIS, F.M. & POPLACK, D.G. - Drug development and clinical pharmacology of antiretroviral drugs. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 625-49.
- BALL, L.M. & HARPER, J.I. - Atopic eczema in HIV-seropositive haemophiliacs. **Lancet**, **2**:627, 1987.
- BARNES, D.M. - AIDS - related brain damage unexplained. **Science**, **232**:1091-3, 1986.
- BARNETT, E.D.; KLEIN, J.O.; PELTON, S.I.; LUGINBUHL, L.M. - Otitis media in children born to human immunodeficiency virus-infected mothers. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **11**:360-4, 1992.
- BARRÉ-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J. C.; REY, F.; NUGEYRE, M. T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VÉZITET-BRUN, F.; ROUZIOUX, C., ROZENBAUM, W.; MONTAGNIER, L. - Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Science**, **220**:868-71, 1983.

- BÉLEC, L.; BOUQUETY, J. C.; GEORGES, A. J.; SIOPATHIS, M. R.; MARTIN, P. M. V. - Antibodies to human immunodeficiency virus in the breast milk of healthy, seropositive women. **Pediatrics**, **85**:1022-6, 1990.
- BELMAN, A.L. - Acquired immunodeficiency syndrome and the child's central nervous system. **Pediatr. Neurol.**, **39**:691-714, 1992.
- BELMAN, A.L. - AIDS and pediatric neurology. **Pediatr. Neurol.**, **8**:571-603, 1990.
- BELMAN, A.L. - HIV-1 associated CNS disease in infants and children. In: PRICE, R.W. & PERRY, S.W., ed. - **HIV, AIDS and the brain**. New York, Raven Press, 1994. p. 289-310. (Association for Research in Nervous and Mental Disease, 72)
- BELMAN A.L. - Neurologic syndromes. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, **693**:107-22, 1993.
- BELMAN, A. L.; BROOK, S.; CAVELLI, T.; NOZYCE, M.; DIAMOND, G.; BUETI, C.; GOEDERT, J.; WILLOUGHBY, A.; RUBINSTEIN, A. - Neurologic and immunologic correlates in infants with vertically transmitted HIV infection: a prospective study. **Neurology**, **40** (suppl. 1):409, 1990.
- BELMAN, A.L.; BROOK, S.; MARCUS, J.; DURAKO, S.; MUENZ, L.; WILLOUGHBY, A. - Neurologic status of infants born to HIV-1-infected mothers and their controls: a prospective study from birth to 24 months of age. **Neurology**, **43**(suppl. 1):A347, 1993. (Abstract)
- BELMAN, A.L.; DIAMOND, G.; DICKSON, D.; HOROUPIAN, D.; LLENA, J.; LANTOS, G.; RUBINSTEIN, A. - Pediatric acquired immunodeficiency syndrome: Neurologic Syndromes. **Am. J. Dis. Child.**, **142**:29-35, 1988.
- BELMAN, A. L.; LANTOS, G.; HOROUPIAN, D.; NOVICK, B.E.; ULTMANN, M. H.; DICKSON, D.W.; RUBINSTEIN, A. - AIDS: calcification of the basal ganglia in infants and children. **Neurology**, **36**:1192-9, 1986.
- BELMAN, A. L.; LANTOS, G.; HOROUPIAN, D.; NOVICK, B.; WISNIA, A.; ULTMANN, M. - Basal ganglionic calcifications in patients with AIDS. **Neurology**, **35** (suppl.1):308, 1985a.
- BELMAN, A.L.; ULTMANN, M.H.; HOROUPIAN, D.; NOVICK, B.; SPIRO, A.J.; RUBINSTEIN, A.; KURTZBERG, D.; CONE-WESSON, B. - Neurological complications in infants and children with acquired immune deficiency syndrome. **Ann. Neurol.**, **18**:560-6, 1985b.
- BELMAN, A.L.; NOVICK, B.; ULTMANN, M.H.; SPIRO, A.; RUBINSTEIN, A.; HOROUPIAN, D.S.; COHEN, H. - Neurological complications in children with acquired immune deficiency syndrome. **Ann. Neurol.**, **16**:414, 1984.

- BELMAN, A.L.; TAYLOR, F.; NACHMAN, S.; MILAZZO, M. - HIV-1-associated CNS disease syndromes in infants and children. **Neurology**, **44**(suppl. 2):A168-9, 1994. (Abstract)
- BENVENISTE, E. N. - Cytokine circuits in brain implications for AIDS dementia complex. In: PRICE, R.W. & PERRY, S.W., ed. - **HIV, AIDS and the brain**. New York, Raven Press, 1994. p. 71-88. (Association for Research in Nervous and Mental Disease, 72)
- BERKOWITZ, F.E. - Infections in children with severe protein-energy malnutrition. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **11**:750-9, 1992.
- BERNSTEIN, L.J.; KRIEGER, B.Z.; NOVICK, B.; SICKLICK, M.J.; RUBINSTEIN, A. - Bacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome of children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **4**:472-5, 1985a.
- BERNSTEIN, L.J.; OCHS, H.D.; WEDGWOOD, R.J.; RUBINSTEIN, A. - Defective humoral immunity in pediatric acquired immune deficiency syndrome. **J. Pediatr.**, **107**:352-7, 1985b.
- BERQUÓ, E.S.; SOUZA, J.M.P.; GOTLIEB, S.L.D. - **Bioestatística**. São Paulo, EPU, 1981.
- BESTETTI, R.B. - Cardiac involvement in the acquired immune deficiency syndrome. **Int. J. Cardiol.**, **22**:143-6, 1989.
- BIGGAR, R.J. - The AIDS problem in Africa. **Lancet**, **1**:79-83, 1986.
- BISHBURG, E.; ENG, R.H.K.; SLIM, J.; PEREZ, G.; JOHNSON, E. - Brain lesions in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Arch. Intern. Med.**, **149**:941-3, 1989.
- BLACK, L.W. - A AIDS e o segredo. In: IMBER-BLACK, E. - **Os segredos na família e na terapia familiar**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1994. p. 351-64.
- BLANCHE, S.; DULIEGE, A.M.; NAVARETTE, M.S.; TARDIEU, M.; DEBRE, M.; ROUZIOUX, C.; SELDRUP, J.; KOUZAN, S.; GRISCELLI, C. - Low dose zidovudine in children with an human immunodeficiency virus type 1 infection acquired in the perinatal period. **Pediatrics**, **88**:364-70, 1991.
- BLANCHE, S.; ROUZIOUX, C.; MOSCATO, M.L.G.; VEBER, F.; MAYAUX, M.J.; JACOMET, C.; TRICOIRE, J.; DEVILLE, A.; VIAL, M.; FIRTION, G.; CREPY, A.; DOUARD, D.; ROBIN, M.; COURPOTIN, C.; CIRARU-VIGNERON, N.; DEIST, F.; GRISCELLI, C. - A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. **N. Engl. J. Med.**, **320**:1643-8, 1989.

- BLANCHE, S.; TARDIEU, M.; DULIEGE, A.M.; ROUZIOUX, C.; LE DEIST, F.; FUKUNAGA, K.; CANIGLIA, M.; JACOMET, C.; MESSIAH, A.; GRISCELLI, C. - Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinally acquired HIV infection: evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. **Am. J. Dis. Child.**, **144**:1210-5, 1990.
- BOLLINGER, R.C.; KLINE, R.L.; FRANCIS, H.L.; MOSS, M.W.; BARTLETT, J.G.; QUINN, T.C. Acid dissociation increases the sensitivity of p24 antigen detection for the evaluation of antiviral therapy and disease progression in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected persons. **J. Infect. Dis.**, **165**:913-6, 1992.
- BORKOVIC, S. P. & SCHWARTZ, R. A. - Kaposi's sarcoma presenting in the homosexual man. A new and striking phenomenon. **Ariz. Med.**, **38**:902-4, 1981.
- BORKOWSKY, W.; KRASINSKI, K.; POLLACK, H.; HOOVER, W.; KAUL, A.; ILMET-MOORE, T. - Early diagnosis of human immunodeficiency virus in children < 6 months of age: comparison of polymerase chain reaction, culture, and plasma antigen capture techniques. **J. Infect. Dis.**, **166**:616-9, 1992.
- BORKOWSKY, W.; PAUL, D.; BEBENROTH, D.; KRASINSKI, K.; MOORE, T.; CHANDWANI, S. - Human-immunodeficiency-virus infections in infants negative for anti-hiv by enzyme-linked immunoassay. **Lancet**, **1**:1168-70, 1987.
- BRANDEAU, M. L.; OWENS, D. K.; SOX, C. H.; WACHTER, R. M. - Screening women of childbearing age for human immunodeficiency virus. A cost-benefit analysis. **Arch. Intern. Med.**, **152**:2229-37, 1992.
- BRASIL. Ministério da Saúde. - **AIDS: Boletim Epidemiológico**. Brasília, 1990. v. 9.
- BRINKMANN, R.; SCHWINN, A.; NARAYAN, O.; ZINK, C.; KRETH, H.W.; ROGGENDORF, W.; DÖRRIES, R.; SCHWENDER, S.; IMRICH, H.; MEULEN, V. - Human immunodeficiency virus infection in microglia: correlation between cells infected in the brain and cells cultured from infectious brain tissue. **Ann. Neurol.**, **31**:361-5, 1992.
- BROUWERS, P.; BELMAN, A.L.; EPSTEIN, L. - Central nervous system involvement: manifestation, evaluation, and pathogenesis. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p.433-56.
- BRYANT, M.L. & RATNER, L. - Biology and molecular biology of human immunodeficiency virus. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **11**:390-400, 1992.
- BURGARD, M.; MAYAUX, M-J.; BLANCHE, S.; FERRONI, A.; GUIHARD-MOSCATO, M.L.; ALLEMON, M.C.; CIRARU-VIGNERON, N.; FIRTION, G.; FLOCH, C.; GUILLOT, F.; LACHASSINE, E.; VIAL, M.; GRISCELLI, C.; ROUZIOUX, C. - The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates. **N. Engl. J. Med.**, **327**:1192-7, 1992.

-
- BUTLER, K.M.; HUSSON, R.N.; BALIS, F.M.; BROUWERS, P.; EDDY, J.; EL-AMIN, D.; GRESS, J.; HAWKINS, M.; JAROSINSKI, P.; MOSS, H.; POPLACK, D.; SANTACROCE, S.; VENZON, D.; WIENER, L.; WOLTERS, P. PIZZO, P.A. - Dideoxyinosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. **N. Engl. J. Med.**, **324**:137-44, 1991.
- CAMPOS, J.M.S.; OLIVEIRA, M.C.B.; PONE, M.V.S.; SIMONETTI, J.P. - Tomografia computadorizada cerebral em crianças com AIDS. **J. Pediatr.**, **69**:371-4, 1993.
- CAPPELL, M.S.; SCHWARTZ, M.S.; BIEMPICA, L. - Clinical utility of liver biopsy in patients with serum antibodies to the human immunodeficiency virus. **Am. J. Med.**, **88**:123-30, 1990.
- CARLI, C.; CIVITELLO, L.A.; BROUWERS, P.; PIZZO, P.A. -The prevalence of computed tomographic abnormalities of the cerebrum in 100 consecutive children symptomatic with the human immune deficiency virus. **Ann. Neurol.**, **34**:198-205, 1993.
- CARNE, C.A.; SMITH, A.; ELKINGTON, S.G.; PRESTON, F.E.; TEDDER, R.S.; SUTHERLAND, S.; DALY, H.M.; CRASKE, J. - Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV-III. **Lancet**, **2**:1206-8, 1985.
- CASELLI, D.; MACCABRUNI, A.; FURIONE, M. - Congenital double infection by human immunodeficiency virus and human *cytomegalovirus*. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **12**:533-5, 1993.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. - Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. **MMWR**, **36**:1-15, 1987a.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. - Classification system for human T- lymphotropic virus type III/ lymphadenopathy-associated virus infection. **MMWR**, **35**:334-9, 1986.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. - 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. **MMWR**, **43 (RR-12)**:1-19, 1994.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. - Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men. New York City and California. **MMWR**, **30**:305-8, 1981a.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. - *Pneumocystis pneumonia*. Los Angeles. **MMWR**, **30**:250-6, 1981b.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. - Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. **MMWR**, **36**:1-15, 1987b.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. - Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants. **MMWR**, **31**:665-7, 1982.

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. - Update: acquired immunodeficiency syndrome. United States, 1992. **MMWR**, 42:547-57, 1993.
- CHADWICK, E.G.; CONNOR, E.J.; HANSON, C.G.; JOSHI, V.V.; ABU-FARSAKH, H.; YOGEV, R.; McSHERRY, G.; McCLAIN, K.; MURPHY, S.B. - Tumors of smooth-muscle origin in HIV-infected children. **JAMA**, 263:3182-4, 1990.
- CHALMERS, A.C.; APRILL, B.S.; SHEPHARD, H. - Cerebrospinal fluid and human immunodeficiency virus: finding in healthy, asymptomatic, seropositive men. **Arch. Intern. Med.**, 150:1538-40, 1990.
- CHANDRA, R.K. - Nutrition, immunity, and infection: present knowledge and future directions. **Lancet**, 1:688-91, 1983.
- CHANDRA, R.K. - Nutritional regulation of immunity and infection: from epidemiology to phenomenology to clinical practice. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, 5:844-52, 1986.
- CHANOCK, S.J.; LUGINBUHL, L.M.; McINTOSH, K.; LIPSHULTZ, S.E. - Life-threatening reaction to trimethoprim/sulfamethoxazole in pediatric human immunodeficiency virus infection. **Pediatrics**, 93:519-21, 1994.
- CHANOCK, S.J. & PIZZO, P.A. - Infectious complications in children with cancer and children with human immunodeficiency virus infection. In: RUBIN, R.H. & YOUNG, L.S., ed. - **Clinical Approach to Infection in the Compromised Host**. 3. ed. New York, Plenum Medical Book, 1994. p. 491-519.
- CHANOCK, S. & SIMONDS R.J.- Medical issues related to provision of care for HIV-infected children in hospital, home, day care, school, and community. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 889-906.
- CHEEVERS, W. P. & McGUIRE, T. C. - Equine infectious anemia virus: immunopathogenesis and persistence. **Rev. Infect. Dis.**, 7:83-8, 1985.
- CHENG-MEYER, C.; RUTKA, J.T.; ROSENBLUM, M.L.; McHUGH, T.; STITES, D.; LEVY, J.A. - Human immunodeficiency virus can productively infect cultured human glial cells. **Proc. Natl. Acad. Sci USA**, 84:3526-30, 1987.
- CLARK, S.J.; SAAG, M.S.; DECKER, W.D.; CAMPBELL-HILL, S.; ROBERSON, J.L.; VELDKAMP, P.J.; KAPPES, J.C.; HAHN, B.H.; SHAW, G.M. - High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. **N. Engl. J. Med.**, 324:954-60, 1991.
- CLAVEL, F.; GUETARD, D.; BRUN-VENIZET, F.; CHAMARET, S.; REY, M. A.; SANTOS-FERREIRA, M. O.; LAURENT, A. G.; DAUGUET, C.; KATLAMA, C.;

- ROUZIUX, C. - Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. **Science**, **233**:343-6, 1986a.
- CLAVEL, F.; GUYADER, M.; GUETARD, D.; SALLE, M.; MONTAGNIER, L.; ALIZON, M. - Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. **Nature**, **324**:691-5, 1986b.
- CLAVEL, F.; MANSINHO, K.; CHAMARET, S.; GUETARD, D.; FAVIER, V.; NINA, J.; SANTOS-FERREIRA, M.O.; CHAMPALIMAUD, J.L.; MONTAGNIER, L. - Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. **N. Engl. J. Med.**, **316**:1180-5, 1987.
- CLERICI, M. & SHEARER, G.M. - A Th1 to Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. **Immunol. Today**, **14**: 107-11, 1993.
- COHEN, A.H.; DANOVIATCH, G.; PARSA, K.P. - Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the kidney. **Ann. Intern. Med.**, **112**:35-49, 1990a.
- COHEN, E.A.; DEHNI, G.; SODROSKI, J.G.; HASELTINE, W.A. - Human immunodeficiency virus *vpr* product is a virion-associated regulatory protein. **J. Virol.**, **64**:3097-9, 1990b.
- COHEN, S. E.; MUNDY, T.; KARASSIK, B.; LIEB, L.; LUDWIG, D. D.; WARD, J. - Neuropsychological functioning in human immunodeficiency virus type 1 seropositive children infected through neonatal blood transfusion. **Pediatrics**, **88**:58-68, 1991.
- COLLIER, A.C.; MARRA, C.; COOMBS, R.W.; CLAYPOOLE, K.; COHEN, W.; LONGSTRETH JR, W. T.; TOWNES, B.D.; MARAVILLA, K.R.; CRITCHLOW, C.; MURPHY, V.L.; HANDSFIELD, H.H. - Central nervous system manifestations in human immunodeficiency virus infection without AIDS. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, **5**:229-41, 1992.
- COMMITTEE ON INFECTIONS DISEASES. - Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. **Pediatrics**, **89**:161-5, 1992.
- CONNOR, E.M. & ANDIMAN, W.A. - Lymphoid interstitial pneumonitis. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 467-81.
- CONNOR, E. ; BOCCON-GIBOD, L.; JOSHI, V.; JUST, J.; GRIMFELD, A.; MORRISON, S.; McSHERRY, G.; OLESKE, J. - Cutaneous acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi's Sarcoma in pediatric patients. **Arch. Dermatol.**, **126**:791-3, 1990.
- CONNOR, E.; GUPTA, S.; JOSHI, V.; DiCARLO, F.; OFFENBERGER, J.; MINNEFOR, A.; UY, C., OLESKE, J.; ENDE, N. - Acquired immunodeficiency syndrome-associated renal disease in children. **J. Pediatr.**, **113**:39-44, 1988.

- CONNOR, R.I. & HO D.D. - Biology and molecular biology of HIV. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 97-113.
- CONNOR, E. M.; SPERLING, R. S.; GELBER, R.; KISELEV, P.; SCOTT, G.; O'SULLIVAN, M. J.; VANDYKE, R.; BEY, M.; SHEARER, W.; JACOBSON, R. L.; JIMENEZ, E.; O'NEILL, E.; BAZIN, B.; DELFRAISSEY, J.F.; CULNANE, M.; COOMBS, R.; ELKINS, M.; MOYE, J.; STRATTON, P.; BALSLEY, J. - Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. **N. Engl. J. Med.**, **331**:1173-80, 1994.
- COULTER, D.L.; CHASE, C.; McLEAN, K. - Possible neuropsychological deficits in infants with acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Neurol.**, **24**:358, 1988.
- CULLEN, B.R. AIDS: the positive effect of the negative factor. **Nature**, **351**:698-9, 1991.
- CUMMINS, A.G.; LABROOY, J.T.; STANLEY, D.P.; ROWLAND, R.; SHEARMAN, D.J.C. - Quantitative histological study of enteropathy associated with HIV infection. **Gut**, **31**:317-21, 1990.
- CUNNINGHAM-BURLEY, S. & McKEGANNEY, N. - HIV testing of pregnant women. **Lancet**, **2**:1530, 1987.
- DAAR, E.S.; MOUDGIL, T.; MEYER, R.D.; HO, D.D. - Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. **N. Engl. J. Med.**, **324**:961-4, 1991.
- DALSTON, M.O.; OLIVEIRA, S.A.; HAHN, M.D.; MIYAGUI, T.; TORRES, M.L. - Manifestações neurológicas da síndrome de imunodeficiência adquirida: correlação histopatológica de 30 casos. **Rev. Bras. Neurol.**, **30**:103-9, 1994.
- DANIEL, M. D.; LETVIN, N. L.; KING, N. W.; KANNAGI, M.; SEHGAL, P. K.; HUNT, R. D.; KANKI, P. J.; ESSEX, M.; DESROSIERS, R. C. - Isolation of T-cell tropic HTLV-III-like retrovirus from macaques. **Science**, **228**:1201-4, 1985.
- DANZIGER, A. & LEIBMAN, A. J. - Cerebral toxoplasmosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **Surg. Neurol.**, **20**:332-4, 1983.
- DAVEY, R.T.; VASUDEVACHARI, M.B.; LANE, HC. - Serologic tests for human immunodeficiency virus infection. In: De VITTA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSEMBERG, S.A.; **AIDS: etiology, diagnosis, treatment and prevention**. 3. ed. Philadelphia, Lippincott, 1992. p.141-55.
- DAVIS, S.L.; HALSTED, C.C.; LEVY, N.; ELLIS, W. - Acquired immune deficiency syndrome presenting as progressive infantile encephalopathy. **J. Pediatr.**, **110**:884-8, 1987.

- DAVIS, L.E.; HJELLE, B.L.; MILLER, V.E.; PALMER, D.L.; LLEWELLYN, A.L.; MERLIN, T.L.; YOUNG, S.A.; MILLS, R.G.; WASCHSMAN, W.; WILEY, C.A. - Early viral brain invasion in a iatrogenic human immunodeficiency virus infection. **Neurology**, **42**:1736-9, 1992.
- DAVISON, C. F.; ADES, A. E.; HUDSON, C. N.; PECKHAM, C. S. - Antenatal testing for human immunodeficiency virus. **Lancet**, **2**:1442-4, 1989.
- DENNEHY, P.J.; WARMAN, R.; FLYNN, J.T.; SCOTT, G.B.; MASTRUCCI, M.T. - Ocular manifestations in pediatric patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Arch. Ophthalmol.**, **107**:978-82, 1989.
- DENNY, TN. & PALUMBO, P.E. - Laboratory tools for diagnosis and monitoring HIV infected women and children. In: YOGEV, R. & CONNOR, E., ed. - **Management of HIV infection in infants and children**. Saint Louis, Mosby, 1992. p. 129-161.
- DIAMENT, A. - Exame neurológico do lactente. In: DIAMENT, A.; CYPEL, S. - **Neurologia infantil Lefèvre**. 2. ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1989. p. 49-87.
- DICKSON, D.W.; LLENA, J.F.; NELSON, S.J.; WEIDENHEIM, K.M. - Central nervous system pathology in pediatric AIDS. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, **693**:93-106, 1993.
- DICKSON, D.W.; MATTIACE, L.A.; KURE, K.; HUTCHINS, K.; LYMAN, W.D.; BROSANAN, C.F. - Microglia in human disease, with an emphasis on acquired immunodeficiency syndrome. **Lab. Invest.**, **64**:135-56, 1991.
- DOMANSKI, M.J.; SLOAS, M.M.; FOLLMANN, D.A.; SCALISE III, P.P.; TUCKER, E.E.; EGAN, D.; PIZZO, P.A. - Effect of zidovudine and didanosine treatment on heart function in children infected with human immunodeficiency virus. **J. Pediatr.**, **127**:137-46, 1995.
- DUFFY, L.F.; DAUM, F.; KAHN, E.; TEICHBERG, S.; PAHWA, R.; FAGIN, J.; KENIGSBERG, K.; KAPLAN, M.; FISHER, S.E.; PAHWA, S. - Hepatitis in children with acquired immunodeficiency syndrome. **Gastroenterology**, **90**:173-81, 1986.
- DWYER, D.E.; MATHERON, S.; BAKCHINE, S.; BECHET, J.L.; MONTAGNIER, L.; VAZEUX, R. - Detection of human immunodeficiency virus type 2 in brain tissue. **J. Infect. Dis.**, **166**:888-91, 1992.
- EARLY diagnosis of HIV infection in infants. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, **5**:1169-78, 1992.
- EDWARDS, P.; TURNER, J.; GOLD, J.; COOPER, D.A. - Esophageal ulceration by zidovudine. **Ann. Int. Med.**, **112**:65-7, 1990.

- EHRNST, A.; LINDGREN, S.; DICTOR, M.; JOHANSSON, B.; SÖNNERBORG, A.; CZAJKOWSKI, J.; SUNDIN, G.; BOHLIN, A. B. - HIV in pregnant women and their offspring: evidence for late transmission. **Lancet**, **338**:203-7, 1991.
- ELDER, G.A. & SEVER, J.L. - AIDS and neurologic disorders: an overview. **Ann. Neurol.**, **23**(suppl.):S4-6, 1988.
- ELLAURIE, M.; BURNS, E.R.; BERNSTEIN, L.J.; SHAH, K.; RUBISTEIN, A. - Thrombocytopenia and human immunodeficiency virus in children. **Pediatrics**, **82**:905-8, 1988.
- ELLAURIE, M.; BURNS, E.R.; RUBINSTEIN, A. - Hematologic manifestations in pediatric HIV infection: severe anemia as a prognostic factor. **Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, **12**:449-53, 1990.
- ELLIS, M.; GUPTA, S.; GALANT, S.; HAKIM, S.; VANDEVEN, C.; TOY, C.; CAIRO, M.S. - Impaired neutrophil function in patients with AIDS or AIDS-related complex: a comprehensive evaluation. **J. Infect. Dis.**, **158**:1268-76, 1988.
- ELKIN, C.M.; LEON, E.; GRESELL, S.L.; LEEDS, N.E. - Intracranial lesions in the acquired immunodeficiency syndrome: radiological (computed tomographic) features. **JAMA**, **253**:393-6, 1985.
- ELOVAARA, I.; IIVANAINEN, M.; VALLE, S.L.; SUNI, J.; TERVO, T.; LAHDEVIRTA, J. - Cerebrospinal fluid protein and cellular profiles in various stages of HIV infection related to neurological manifestations. **J. Neurol. Sci.**, **78**:331-42, 1987.
- ELOVAARA, I.; SAAR, P.; VALLE, S.L.; HOKKANEN, L.; IIVANAINEN, M.; LAHDEVIRTA, J. - EEG in early HIV-1 infection is characterized by anterior dysrhythmicity of low maximal amplitude. **Clin. Electroencephalogr.**, **22**:131-40, 1991.
- ENZENSBERGER, W.; FISCHER, P.A.; HELM, E.B.; STILLE, W. - Value of electroencephalography in AIDS. **Lancet**, **1**:1047-8, 1985.
- EPSTEIN, L.G.; BOUCHER, C.A.B.; MORRISON, S.H.; CONNOR, E.M.; OLESKE, J.M.; LANGE, J.M.A.; VAN DER NOORDAA, J.; BAKKER, M.; DEKKER, J.; SCHERPBIER, H.; VAN DER BERG, H.; BOER, K.; GOUDSMIT, J. - Persistent human immunodeficiency virus type 1 antigenemia in children correlates with disease progression. **Pediatrics**, **82**:919-24, 1988a.
- EPSTEIN, L.G.; DICARLO, F.J.; JOSHI, V.V.; CONNOR, E.M.; OLESKE, J.M.; KAY, D.; KOENIGSBERGER, M. R.; SHARER, L.R. - Primary lymphoma of the central nervous system in children with acquired immunodeficiency syndrome. **Pediatrics**, **82**:355-63, 1988b.

-
- EPSTEIN, L.G.; SHARER, L.R.; GOUDSMIT, J. - Neurological and neuropathological features of human immunodeficiency virus infection in children. **Ann. Neurol.**, **23**(suppl.):S19-23, 1988c.
- EPSTEIN, L.G. & GENDELMAN, H.E. - Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: pathogenic mechanisms. **Ann. Neurol.**, **33**:429-36, 1993.
- EPSTEIN, L.G.; GOUDSMIT, J.; PAUL, D. A.; MORRISON, S.H.; CONNOR, E. M.; OLESKE, J.M.; HOLLAND, B. - Expression of human immunodeficiency virus in cerebrospinal fluid of children with progressive encephalopathy. **Ann. Neurol.**, **21**:397-401, 1987.
- EPSTEIN, L.G.; SHARER, L.R.; JOSHI, V.V.; FOJAS, M.M.; KOENIGSBERGER, M.R.; OLESKE, J.M. - Progressive encephalopathy in children with acquired immune deficiency syndrome. **Ann. Neurol.**, **17**:488-96, 1985.
- EPSTEIN, L.G.; SHARER, L.R.; JOSHI, V.V.; FOJAS, M.M.; KOENIGSBERGER, M.R.; OLESKE, J.M. - Progressive encephalopathy in children with acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings. **Ann. Neurol.**, **16**:414, 1984.
- EPSTEIN, L.G.; SHARER, L.R.; OLESKE, J.M.; CONNOR, E.M.; GOUDSMIT, J.; BAGDON, L.; ROBERT-GUROFF, M.; KOENIGSBERGER, R. - Neurological manifestations of human immunodeficiency virus infection in children. **Pediatrics**, **78**:678-87, 1986.
- EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. - Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. **Lancet**, **337**:253-60, 1991.
- EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. - Mother-to-child transmission of HIV infection. **Lancet**, **2**:1039-42, 1988.
- EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. - Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. **Pediatrics**, **94**:815-9, 1994.
- EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. - Neurologic signs in young children with human immunodeficiency virus infection. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **9**:402-6, 1990.
- EVANS, J. A.; MARRIAGE, S. C.; WALTERS, M. D. S.; LEVIN, M. - Unsuspected HIV infection pretesting in first year of life. **BMJ**, **310**:1235-6, 1995.
- FEREZ, M.C.C.; PINHATA, M.M.; ISAAC, M.L. - Estudos prospectivos das características clínicas e epidemiológicas de mães infectadas pelo HIV. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA, 7, Rio de Janeiro, 1990. **Anais**. Rio de Janeiro, 1990.

- FEREZ, M.C.C.; PINHATA, M.M.; ISAAC, M.L.; LIMA, M.; VASCONCELOS, V.; ROSSI, I. -Aspectos da morbi-mortalidade em crianças com SIDA adquirida por transmissão vertical. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA, 9, Porto Alegre, 1994. **Temas Livres**. Porto Alegre, 1994.
- FISCHL, M.A.; RICHMAN, D.D.; HANSEN, N.; COLLIERS, A.C.; CAREY, J.T.; PARA, M.F.; HARDY, W.D.; DOLIN, R.; POWDERLY, W.G.; ALLAN, J.D.; WONG, B.; MERIGAN, T.C.; McAULIFFE, V.J.; HYSLOP, N.E.; RHAME, F.S.; BALFOUR, H.H.; SPECTOR, S.A. VOLBERDING, P.; PETTINELLI, C.; ANDERSON, J. - The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. **Ann. Intern. Med.**, **112**:727-37, 1990.
- FOLKS, T.M.; KESSLER, S.W.; ORENSTEIN, J.M.; JUSTEMENT, J.S.; JAFFE, E.S.; FAUCI, A.S. -Infection and replication of HIV-1 in purified progenitor cells of normal human bone marrow. **Science**, **242**:919-22, 1988.
- FOX, C.H.; KOTLER, D.; TIERNEY, A.; WILSON, C.S.; FAUCI, A.S. - Detection of HIV-1 RNA in the lamina propria of patients with AIDS and gastrointestinal disease. **J. Infect. Dis.**, **159**:467-71, 1989.
- FRANK, Y.; LIM, W.; KAHN, E.; FARMER, P.; GOREY, M.; PAHWA, S. - Multiple ischemic infarcts in a child with AIDS, varicella zoster infection and cerebral vasculitis. **Pediatr. Neurol.**, **5**:64-7, 1989.
- FREEMAN, W.R.; GROSS, J.G.; LABELLE, J.; OTEKEN, K.; KATZ, B.; WILEY, C.A. - *Pneumocystis carinii* choroidopathy: a new clinical entity. **Arch. Ophthalmol.**, **107**:863-7, 1989.
- GABIANO, C.; TOVO, P.A.; MARTINO, M.; GALLI, L.; GIAQUINTO, C.; LOY, A.; SCHOELLER, M. C.; GIOVANNINI, M.; FERRANTI, G.; RANCILIO, L.; CASELLI, D.; SEGNI, G.; LIVADIOTTI, S.; CONTE, A.; RIZZI, M.; VIGGIANO, D.; MAZZA, A.; FERRAZIN, A.; TOZZI, A.E.; CAPPELLO, N. - Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk of infection and correlates of transmission. **Pediatrics**, **90**:369-74, 1992.
- GABUZDA, D.H. & HIRSCH, M.S. - Neurologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus. **Ann. Intern. Med.**, **107**:383-91, 1987.
- GABUZDA, D.H.; HO, D.D.; MONTE, S.M.; HIRSCH, M.S.; ROTA, T.R.; SOBEL, R.A. - Immunohistochemical identification of HTLV-III antigen in brains of patients with AIDS. **Ann. Neurol.**, **20**:289-95, 1986.
- GABUZDA, D.H.; LEVY, S.R.; CHIAPPA, K.H. - Electroencephalography in AIDS and AIDS-related complex. **Clin. Electroencephalogr.**, **19**:1-6, 1988.

- GAETANO, C.; SCANO, G.; CARBONARI, M.; GIANNINI, G.; MEZZAROMA, I.; AIUTI, F.; MAROLLA, L.; CASADEI, A.M.; CARAPPELLA, E. - Delayed and defective anti-HIV IgM response in infants. **Lancet**, 1:631, 1987.
- GAJDUSEK, D.C.; AMYX, H.L.; GIBBS JR, C.J.; ASHER, D.M.; RODGERS-JOHNSON, P.; EPSTEIN, L. G.; SARIN, P. S.; GALLO, R.C.; MALUISH, A.; ARTHUR, L.O.; MONTAGNIER, L.; MILDVAN, D. - Infection of chimpanzees by human T- lymphotropic retroviruses in brain and other tissues from AIDS patients. **Lancet**, 1:55-6, 1985.
- GALLO, P.; LAVERDA, A. M.; ROSSI, A.; PAGNI, S.; DEL MISTRO, A.; COGO, P.; PICCINNO, M.G.; PLEBANI, A.; TAVOLATO, B.; CHIECO-BIANCHI, L. - Immunological markers in the cerebrospinal fluid of HIV-1-infected children. **Acta Paediatr. Scand.**, 80:659-66, 1991.
- GALLO, R. C.; SALAHUDDIN, S. Z.; POPOVIC, M.; SHEARER, G. M.; KAPLAN, M.; HAYNES, B. F.; PALKER, T. J.; REDFIELD, R.; OLESKE, J.; SAFAI, B.; WHITE, G.; FOSTER, P.; MARKHAM, P. D. - Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science**, 224:500-2, 1984.
- GARTNER, S.; MARKOVITZ, P.; MARKOVITZ, D.M.; BETTS, R.F.; POPOVIC, M. - Virus isolation from and identification of HTLV-III /LAV- producing cells in brain tissue from a patients with AIDS. **JAMA**, 256:2365-71, 1986.
- GATIGNOL, A.; KUMAR, A.; RABSON, A.; JEANG K-T. - Identification of cellular proteins that bind to the human immunodeficiency virus type 1 trans- activation-responsive TAR element RNA. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 86: 7828-32, 1989.
- GERSHON, A.A. & PITT, J. - Common childhood infections. In: YOGEV, R. & CONNOR, E., ed. - **Management of HIV infection in infants and children**. Saint Louis, Mosby, 1992. p. 477-504.
- GESNER, M.; DESIDERIO, D.; KIM, M.; KAUL, A.; LAWRENCE, R.; CHANDWANI, S.; POLLACK, H.; RIGAUD, M.; KRAISNSKI, K.; BORKOWSKY, W. - *Streptococcus pneumoniae* in human immunodeficiency virus type 1-infected children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, 13:697-703, 1994.
- GIBB, D. & NEWELL, M. L. - HIV infection in children. **Arch. Dis. Child.**, 67:138-41, 1992.
- GOEDERT, J. J.; DULIÈGE, A. M.; AMOS, C. I.; FELTON, S.; BIGGAR, R. J. - High risk of HIV-1 infection for first-born twins. **Lancet**, 338:1471-5, 1991.
- GONDA, M.A.; WONG-STAAAL, F.; GALLO, R.C.; CLEMENTS, J.E.; NARAYAN, O.; GILDEN, R.V. - Sequence homology and morphologic similarity of HTLV- III and visna virus, a pathogenic lentivirus. **Science**, 227: 173- 7, 1985.

- GOODIN, D.S.; AMINOFF, M.J.; CHERNOFF, D.N.; HOLLANDER, H. - Long latency event-related potentials in patients infected with human immunodeficiency virus. **Ann. Neurol.**, **27**:414-9, 1990.
- GOUDSMIT, J.; WOLTERS, E.C.; BAKKER, M.; SMIT, L.; VAN DER NOORDAA, J.; HISCHE, E.A.H.; TUTUARIMA, J.A.; VAN DER HELM, H.J. - Intrathecal synthesis of antibodies to HTLV-III in patients without AIDS or AIDS related complex. **Br. Med. J.**, **292**:1231-4, 1986.
- GRANATO, C. - Diagnóstico laboratorial. In: LACAZ, C.S.; MARTINS, J.E.C.; MARTINS, E. L. - **AIDS - SIDA**. São Paulo, Sarvier, 1990. p. 234-9.
- GRANT, I.; ATKINSON, J.H.; HESSELINK, J.R.; KENNEDY, C.J.; RICHMAN, D.D.; SPECTOR, S.A.; McCUTCHAN, J.A. - Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. **Ann. Intern. Med.**, **107**:828-36, 1987.
- GRAZIOZI, C.; PANTALEO, G.; KOTLER, D.P.; FAUCI, A.S. - Dissociation between HIV expression in peripheral blood versus lymphoid organs of the same patient. **Clin. Res.**, **40**:333A, 1992. (Abstract)
- GREENE, W.C. - The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. **N. Engl. J. Med.**, **324**:308-17, 1991.
- GREENSON, J.K.; BELITSOS, P.C.; YANDLEY, J.H.; BARTLETT, J.G. - AIDS enteropathy: occult enteric infections and duodenal mucosal alterations in chronic diarrhea. **Ann. Int. Med.**, **114**:366-72, 1991.
- GRIFFIN, T.C.; SQUIRES, J.E.; TIMMONS, C.F.; BUCHANAN, G.R. - Chronic human parvovirus B-19-induced erythroid hypoplasia as the initial manifestation of human immunodeficiency virus infection. **J. Pediatr.**, **118**:899-901, 1991.
- GRIMALDI, L.M.E.; MARTINO, G.V.; FRANCIOTTA, D.M.; BRUSTIA, R.; CASTAGNA, A.; PRISTERÀ, R.; LAZZARIN, A. - Elevated alpha-tumor necrosis factor levels in spinal fluid from HIV-1-infected patients with central nervous system involvement. **Ann. Neurol.**, **29**:21-5, 1991.
- GROHMANN, G.S.; GLASS, R.I.; PEREIRA, H.G.; MONROE, S.S.; HIGHTOWER, A.W.; WEBER, R.; BRYAN, R.T. - Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. **N. Engl. J. Med.**, **329**:14-20, 1993.
- GRUNFELD, C. & FEINGOLD, K.R. - Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, **327**:329-37, 1992.
- GUYADER, M.; EMERMAN, M.; SONIGO, P.; CLAVEL, F.; MONTAGNIER, L.; ALIZON, M. - Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. **Nature**, **326**:662-9, 1987.

- GYORKEY, F.; MELNICK, J.L.; GYORKEY, P. - Human immunodeficiency virus in brain biopsies of patients with AIDS and progressive encephalopathy. **J. Infect. Dis.**, **155**:870-6, 1987.
- HABIBI, P.; MORGAN, G.; STROBEL, S.; SMITH, I.; WILSON, J.; BRETT, E.; HOLZEL, H.; LEVINSKY, R. - Clinical features of AIDS in childhood. **Arch. Dis. Child.**, **61**:627-32, 1986.
- HAMMES, S. R.; DIXON, E.P.; MALIM, M.H.; CULLEN, B.R.; GREENE, W.C. - Nef protein of human immunodeficiency virus type 1: evidence against its role as a transcriptional inhibitor. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **86**:9549-53, 1989.
- HANDLER, M.; HO, V.; WHELAN, M.; BUDZILOVICH, G. - Intracerebral toxoplasmosis in patients with acquired immune deficiency syndrome. **J. Neurosurg.**, **59**:994-1001, 1983.
- HAROUSE, J.M.; KUNSCH, C.; HARTLE, H.T.; LAUGHLIN, M.A.; HOXIE, J.A.; WIGDAHL, B.; GONZALEZ-SCARANO, F. - CD4-independent infection of human neural cells by human immunodeficiency virus type 1. **J. Virol.**, **63**:2527-33, 1989.
- HEISE, C.; DANDEKAR, S.; KUMAR, P.; DUPLANTIER, R.; DONOVAN, R.M.; HALSTED, C.H. - Human immunodeficiency virus infection of enterocytes and mononuclear cells in human jejunal mucosa. **Gastroenterology**, **100**:1521-7, 1991.
- HENRARD, D.R.; PHILLIPS, J.F.; MUENZ, L.R.; BLATTNER, W.A.; WIESNER, D.; EYSTER, M.E.; GOEDERT, J.J. - Natural history of HIV-1 cell-free viremia. **JAMA**, **274**:554-8, 1995.
- HEYES, M.P.; BREW, B.J.; MARTIN, A.; PRICE, R.W.; SALAZAR, A.M.; SIDTIS, J.J.; YERGEY, J.A.; MOURADIAN, M.M.; SADLER, A.E.; KEILP, J.; RUBINOW, D.; MARKEY, S.P. - Quinolinic acid in cerebrospinal fluid and serum in HIV-1 infection: relationship to clinical and neurological status. **Ann. Neurol.**, **29**:202-9, 1991.
- HEYES, M.P.; RUBINOW, D.; LANE, C.; MARKEY, S.P. - Cerebrospinal fluid quinolinic acid concentrations are increased in acquired immune deficiency syndrome. **Ann. Neurol.**, **26**:275-7, 1989.
- HO, D.D.; NEUMANN, A.V.; PERELSON, A.S.; CHEN, W.; LEONARD, J.M.; MARKOWITZ, M. - Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. **Nature**, **373**:123-6, 1995.
- HO, D.D.; ROTA, T.R.; SCHOOLEY, R.T.; KAPLAN, J.C.; ALLAN, J.D.; GROOPMAN, J.E.; RESNICK, L.; FELSENSTEIN, D.; ANDREWS, C.A.; HIRSCH, M.S. - Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, **313**:1493-7, 1985.

- HOLLANDER, H. & LEVY, J.A. - Neurologic abnormalities and recovery of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid. **Ann. Intern. Med.**, **106**:692-5, 1987.
- HOROWITZ, S.L.; BENTSON, J.R.; BENSON, F.; DAVOS, I.; PRESSMAN, B.; GOTTLIEB, M.S. - Central nervous system toxoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome. **Arch. Neurol.**, **40**:649-52, 1983.
- HSU, H. W.; MOYE JR, J.; KUNCHES, L.; NG, P.; SHEA, B.; CALDWELL, B.; DEMARIA, A.; MOFENSON, L.; GRADY, G. F.; - Perinatally acquired human immunodeficiency virus infection: extent of clinical recognition in a population-based cohort. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **11**:941-5, 1992.
- HUGHES, W.T. - *Pneumocystis carinii* pneumonia. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 405-18.
- HUGHES, W. T. & PARHAM, D. M. - *Molluscum contagiosum* in children with cancer or acquired immunodeficiency syndrome. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **10**: 152-6, 1991.
- HUMPHREYS, M. H. & SCHOENFELD, P.Y. - Renal complications in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Am. J. Nephrol.**, **7**:1-7, 1987. [Editorial]
- INGULLI, E.; TEJANI, A.; FIKRIG, S.; NICASTRI, A.; CHEN, C.K.; POMRANTZ, A. - Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. **J. Pediatr.**, **119**:710-6, 1991.
- ITALIAN MULTICENTER STUDY. - Epidemiology, clinical features, and prognostic factors of paediatric HIV infection. **Lancet**, **2**:1043-6, 1988.
- JABS, D.A.; ENGER, C.; BARTLETT, J.G. *Cytomegalovirus* retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. **Arch. Ophthalmol.**, **107**:75-80, 1989.
- JANSSEN, R.S.; NWANYANWU, O.C.; SELIK, R.M.; STEHR-GREEN, J.K. - Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. **Neurology**, **42**:1472-6, 1992,
- JANSSEN, R.S.; SAYKIN, A.J.; KAPLAN, J.E.; SPIRA, T.J.; PINSKY, P.F.; SPREHN, G.C.; HOFFMAN, J.C.; MAYER, W. B.; SCHONBERGER, L.B. - Neurological symptoms and neuropsychological abnormalities in lymphadenopathy syndrome. **Ann. Neurol.**, **23**(suppl.):S17-8, 1988.
- JOHNSON, J. P.; NAIR, P.; HINES, S. E.; SEIDEN, S.W.; ALGER, L.; REVIE, D. R.; O'NEIL, K. M.; HEBEL, R. - Natural history and serologic diagnosis of infants born to human immunodeficiency virus-infected women. **Am. J. Dis. Child.**, **143**:1147-53, 1989.

-
- JOHNSON J.P. & VINK P.E. - Diagnosis and classification of HIV infection in children. In: YOGEV, R. & CONNOR, E., ed. - **Management of HIV infection in infants and children**. Saint Louis, Mosby, 1992. p. 117-128.
- JONHSON, T.M.; DUVIC, M.; RAPINI, R.P.; RIOS, A. - AIDS exacerbates psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, **313**:1415, 1985. [Letter]
- JOSHI, V.V. - Pathology of pediatric AIDS. Overview, update. and future direction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **693**:71-92, 1993.
- JULIÃO, F. - O exame neurológico do adulto. In: TOLOSA, A. P. M. & CANELAS, H. - **Propedêutica neurológica**. São Paulo, Sarvier, 1975. p. 333-75.
- JURA, E.; CHADWICK, E. G.; JOSEPHS, S. H.; STEINBERG, S. P.; YOGEV, R.; GERSHON, A. A.; KRASINSKI, K. M.; BORKOWSKY, W. - *Varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus*. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **8**:586-90, 1989.
- KAIRAM, R.; KUGLER, S.; NAGEL, M.; ROJAS, V.; BARTNETT, M.; LEVENSON, R. - Spectrum of neurological dysfunction in pediatric human immunodeficiency viral infection. *Ann. Neurol.*, **30**:508, 1991.
- KAMINSKI H.J.; KATZMAN, M.; WIEST, P.M.; ELLNER, J.J.; GIFFORD, D.R.; RACKLEY, R.; ISKANDAR, S.S.; LEDERMAN, M.M. - Cardiomyopathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **1**:105-10, 1988.
- KAUL, S.; FISHBEIN, M.C.; SIEGEL, R.J. - Cardiac manifestations of acquired immune deficiency syndrome: a 1991 update. *Am. Heart. J.*, **122**:535-44, 1991.
- KELLEY, R.; MANCAO, M.; LEE, F.; SAWYER, M.; NAHMIAS, A.; NESHEIM, S. - Varicella in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J. Pediatr.*, **124**:271-3, 1994.
- KELLY, W. M. & BRANT - ZAWADZKI, M. - Acquired immunodeficiency syndrome: neuroradiologic findings. *Radiology*, **149**:485-91, 1983.
- KESTELYN, P.; LEPAGE, P.; VAN DE PERRE, P. - Perivasculitis of the retinal vessels as an important sign in children with AIDS-related complex. *Am. J. Ophthalmol.*, **100**:614-5, 1985.
- KIM, S.; IKEUCHI, K.; BYRN, R.; GROOPMAN, J.; BALTIMORE, D. - Lack of a negative influence on viral growth by the nef gene of human immunodeficiency virus type 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**:9544-8, 1989.

- KLIMKAIT, T.; STREBEL, K.; HOGGAN, M.D.; MARTIN, M.A.; ORENSTEIN, J.M. - The human immunodeficiency virus type 1-specific protein *vpu* is required for efficient virus maturation and release. **J. Virol.**, **64**:621-9, 1990.
- KOCK, T.K. - Neurologic complications of pediatric HIV infections. In: BERG, B. O., ed. - **Child Neurology: a clinical manual**. 2. ed. San Francisco, Lippincott, 1994.
- KOENIG, S.; GENDELMAN, H.E.; ORENSTEIN, J.M.; DAL-CANTO, M.C.; PEZESHKPOUR, G.H.; YUNGBLUTH, M.; JANOTTA, F.; AKSAMIT, A.; MARTIN, M.A.; FAUCI, A.S. - Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. **Science**, **233**:1089-93, 1986.
- KORALNIK, I.J.; BEAUMANOIR, A.; HÄUSLER, R.; KOHLER, A.; SAFRAM, A.B.; DELACOUX, R.; VIBERT, D.; MAYER, E.; BURKHARD, P.; NAHORY, A.; MAGISTRIS, M.R.; SANCHES, J.; MYERS, P.; PACCOLAT, F.; QUOËX, F.; GABRIEL, V.; PERRIN, L.; MERMILLOD, B.; GAUTHIER, G.; WALDVOGEL, F.A.; HIRSCHL, B. - A controlled study of early neurologic abnormalities in men with asymptomatic human immunodeficiency virus infection. **N. Engl. J. Med.**, **323**:864-70, 1990.
- KOTLER, D.P. - Malnutrition in HIV infection and AIDS. **AIDS**, **3**(suppl.1):S175-80, 1989.
- KOTLER, D.P. - Nutritional effects and support in the patient with acquired immunodeficiency syndrome. **J. Nutr.**, **122**:723-7, 1992.
- KOYANAGI, Y.; O'BRIEN, W.A.; ZHAO, J.Q.; GOLDE, D.W.; GASSON, J.C.; CHEN, I.S. - Cytokines alter production of HIV-1 from primary mononuclear phagocytes. **Science**, **241**:1673-5, 1988.
- KRASINSKI, K.; BORKOWSKY, W.; BONK, S.; LAWRENCE, R.; CHANDWANI, S. - Bacterial infections in human immunodeficiency virus-infected children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **7**:323-8, 1988.
- KRASINSKI, K.; BORKOWSKY, W.; HOLZMAN, R. S. - Prognosis of human immunodeficiency virus infection in children and adolescents. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **8**:216-20, 1989.
- KRIVINE, A.; FIRTION, G.; CAO, L.; FRANCOUAL, C.; HENRION, R.; LEBON, P. - HIV replication during the first weeks of life. **Lancet**, **339**:1187-9, 1992.
- KRONE, W.J.A.; SNINSKY, J.J.; GOUDSMIT, J. - Detection and characterization of HIV 1 by polymerase chain reaction. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, **3**:517-24, 1990.
- KUGLER, S. L.; BARZILAI, A.; HODES, D.S.; STOLLMAN, A.; KIM, C.K.; HYATT, A.C.; ARON, A.M. - Acute hemiplegia associated with HIV infection. **Pediatr. Neurol.**, **7**:207-10, 1991.

- KURE, K.; LYMAN, W.D.; WEIDENHEIM, K.M.; DICKSON, D.W. - Cellular localization of an HIV-1 antigen in subacute AIDS encephalitis using an improved double-labeling immunohistochemical method. **Am. J. Pathol.**, **136**:1085-92, 1990.
- KURE, K.; LLENA, J.F.; LYMAN, W.D.; SOEIRO, R.; WEIDENHEIM, K.M.; HIRANO, A.; DICKSON, D.W. - Human immunodeficiency virus-1 infection of the nervous system: an autopsy study of 268 adult, pediatric, and fetal brains. **Hum. Pathol.**, **22**:700-10, 1991.
- LAGAKOS, S. W. & GRUTTOLA, V. D. The conditional latency distribution of AIDS for persons infected by blood transfusion. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, **2**:84-7, 1989.
- LANDESMAN, S.; WEIBLEN, B.; MENDEZ, H.; WILLOUGHBY, A.; GOEDERT, J.J.; RUBISTEIN, A.; MINKOFF, H.; MOROSO, G.; HOFF, R. - Clinical utility of HIV-IgA immunoblot assay in the early diagnosis of perinatal HIV infection, **JAMA**, **266**:3443-6, 1991.
- LANG, W.; PERKINS, H.; ANDERSON, R.E.; ROYCE, R.; JEWELL, N.; WINKELSTEIN W. JR. - Patterns of T- lymphocyte changes with human immunodeficiency virus infection: from seroconversion to the development of AIDS. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, **2**:63-69, 1989.
- LASPIA, M.F.; RICE, A.P.; MATHEWS, M.B. - HIV-1 Tat protein increases transcriptional initiation and stabilizes elongation. **Cell**, **59**:283-92, 1989.
- LAVERDA, A.M.; GALLO, P.; ROSSI, A.; SIVIERI, S.; COGO, P.; PAGLIARO, A.; CHIECO-BIANCHI, L.; TAVOLATO, B. - Cerebrospinal fluid analysis in HIV-1-infected children: immunological and virological findings before and after AZT therapy. **Acta Paediatr.**, **83**:1038-42, 1994.
- LEAF, A.N.; LAUBENSTEIN, L.J.; RAPHAEL, B.; HOCHSTER, H.; BAEZ, L.; KARPATKINS. - Trombotic thrombocytopenic purpura associated with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. **Ann. Intern. Med.**, **109**:194-7, 1988.
- LEE, T.H.; SHEPPARD, H.W.; REIS, M.; DONDERO, D.; OSMOND, D.; BUSCH, M.P. - Circulating HIV-1-infected cell burden from seroconversion to AIDS: importance of postseroconversion viral load on disease course. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, **7**:381-8, 1994.
- LEIBOVITZ, E.; RIGAUD, M.; CHANDWANI, S.; KAUL, A.; GRECO, M.A.; POLLACK, H.; LAWRENCE, R.; DI JOHN, D.; HANNA, B.; KRASINSKI, K.; BORKOWSKY, W. - Disseminated fungal infections in children infected with human immunodeficiency virus. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **10**:888-94, 1991.

- LEPAGE, P.; BATUNGWANAYO, J.; VAN DE PERRE, P. - Seronegativity and HIV infection. *Arch. Dis. Child.*, **64**:135-7, 1989.
- LEPAGE, P.; VAN DE PERRE, P.; CARAEL, M.; NSENGUMUREMYI, F.; NKURUNZIZA, J.; BUTZLER, J. P.; SPRECHER, S. - Postnatal transmission of HIV from mother to child. *Lancet*, **2**:400, 1987.
- LEPAGE, P.; VAN DE PERRE, P.; SIMONON, A.; MSELLATI, P.; HITIMANA, D.G.; DABIS, F. - Transient seroreversion in children born to human immunodeficiency virus 1-infected mothers. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **11**:892-4, 1992.
- LEFRÈVE, A. - O exame físico e neurológico da criança. In: DIAMENT, A.; CYPEL, S. - *Neurologia infantil Lefèvre*. 2. ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1989. p. 89-109.
- LEFÈVRE, A. & DIAMENT, A. - Exame neurológico do recém nascido de termo. In: DIAMENT, A.; CYPEL, S. - *Neurologia infantil Lefèvre*. 2. ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1989. p. 16-31.
- LEVENSON, R.L.; MELLINS, C.A.; ZAWADZKI, R.; KAIRAM, R.; STEIN, Z. - Cognitive assessment of human immunodeficiency virus-exposed children. *Am. J. Dis. Child.*, **146**:1479-83, 1992.
- LEVY, J. A. - Features of human immunodeficiency infection and disease. *Pediatr. Res.*, **33** (suppl.1):S63-70, 1993a.
- LEVY, J. A. - HIV pathogenesis and long-term survival. *AIDS*, **7**:1401-1410, 1993b.
- LEVY, J. A. - Mysteries of HIV : challenges for therapy and prevention. *Nature*, **333**:519-22, 1988.
- LEVY, J. A.; HOFFMAN, A. D.; KRAMER, S. M.; LANDIS, J. A.; SHIMABUKURO, J. M.; OSHIRO, L. S. - Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science*, **225**:840-2, 1984.
- LEVY, J. A.; SHIMABUKURO, J.; HOLLANDER, H.; MILLS, J.; KAMINSKY, L. - Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. *Lancet*, **2**:586-8, 1985.
- LEWIS, W. & DORN, G.W. - Cardiac structure and function in HIV-infected children. *N. Engl. J. Med.*, **328**:513-4, 1993.
- LEWIS, S.H.; REYNOLDS-KOHLER, C.; FOX, H.E.; NELSON, J.A. - HIV-1 in trophoblastic and villous Hofbauer cells, and haematological precursors in eight-week fetuses. *Lancet*, **335**:565-8, 1990.
- LIFSON, A. R. - Do alternate modes for transmission of human immunodeficiency virus exist? *JAMA*, **259**:1353-6, 1988.

- LIPSHULTZ, S.E. - Cardiovascular problems. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 483-511.
- LIPSHULTZ, S.E.; CHANOCK, S.; SANDERS, S.P.; COLAN, S.D.; PEREZ-ATAYDE, A.; McINTOSH, K. - Cardiovascular manifestations of human immunodeficiency virus infection in infants and children. **Am. J. Cardiol.**, **63**:1489-97, 1989.
- LIPSHULTZ, S.E.; FRASSICA, J.J.; ORAV, E. J. - Cardiovascular abnormalities in infants prenatally exposed to cocaine. **J. Pediatr.**, **118**:44-51, 1991.
- LIPSHULTZ, S.E.; ORAV, E.J.; SANDERS, S.P.; HALE, A.R.; McINTOSH, K.; COLAN, S.D. - Cardiac structure and function in children with human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. **N. Engl. J. Med.**, **327**:1260-5, 1992.
- LIPSHULTZ, S.E.; SANDERS, S.P.; COLAN, S.D.; ORAV, E.J.; McINTOSH, K. - The use of left ventricular fractional shortening as an index of contractility in HIV-infected children. **Am. J. Cardiol.**, **66**:521, 1990. (Abstract)
- LIVRAMENTO, J. A.; MACHADO, L.R.; GOMES, H.R.; VIANNA, L.S.; SPINA-FRANÇA, A. - AIDS: A CSF laboratory experience on 470 cases in a 7 year time period. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, **50**:56-9, 1992.
- LIVRAMENTO, J.A. ; MACHADO, L.R.; SPINA-FRANÇA, A. - Anormalidades do líquido cefalorraqueano em 170 casos de AIDS. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, **47**:326-331, 1989.
- LOBATO, M.N.; CALDWELL, M.B.; NG, P.; OXTOBY, M.J. - Encephalopathy in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. **J. Pediatr.**, **126**:710-5, 1995.
- LOUACHE, F.; BETTAIEB, A.; HENRI, A.; OKSENHENDLER, E.; FARCET, J.P.; BIERLING, P.; SELIGMANN, M.; VAINCHENKER, W. - Infection of megakaryocytes by human immunodeficiency virus in seropositive patients with immune thrombocytopenic purpura. **Blood**, **78**:1697-705, 1991.
- LUGINBUHL, L.M.; ORAV, E.J.; McINTOSH, K.; LIPSHULTZ, S.E. - Cardiac morbidity and related mortality in children with HIV infection. **JAMA**, **269**:2869-75, 1993.
- LUZURIAGA, K.; McQUILKEN, P.; ALIMENTI, A.; SOMASUNDARAN, M.; HESSELTON, R. ; SULLIVAN, J. L. - Early viremia and immune responses in vertical human immunodeficiency virus type 1 infection. **J. Infect Dis.**, **167**:1008-13, 1993.
- MACHADO, A.R.L. - **Avaliação da proposta de definição clínica de AIDS pediátrica da Organização Mundial da Saúde**. Porto Alegre, 1994. [Dissertação - Mestrado - Universidade Federal do Rio Grande do Sul]

- MACHADO, A. R. L.; SILVA, C. L. O.; GALVÃO, N. A. M. - SIDA e infecção por HIV. In: PITREZ, J. L. B.; PITREZ, P. M. C. - **Pediatria: consulta rápida**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1995. p. 438-9.
- MACKEWICZ, C. & LEVY, J. A. - CD8⁺ cell anti-HIV activity: nonlytic suppression of virus replication. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, **8**:1039-50, 1992
- MALDONADO, Y.A. & PETRU, A. - Diagnosis of pediatric HIV disease. In: COHEN, P.T.; SANDE, M.A.; VOLBERDING, P.A., ed. - **The AIDS knowledge base**. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1994. p. 8.2.
- MALIM, M.H.; HAUBER, J.; LE- S-Y; MAIZEL, J.V.; CULLEN, B. R. - The HIV-1 *rev* *trans*-activator acts through a structured target sequence to activate nuclear export of unspliced viral mRNA. **Nature**, **338**:254-7, 1989.
- MALIM, M.H.; TILEY, L.S.; McARN, D.F.; RUSCHE, J.R.; HAUBER. J.; CULLEN, B.R. - HIV-1 structural gene expression requires binding of *rev* *trans*-activator to its RNA target sequence. **Cell**, **60**:675-83, 1990.
- MANN, J.M. & CHIN, J. - AIDS: a global perspective [editorial]. **N. Engl. J. Med.**, **319**:302-3. 1988.
- MARGOLIS, TP; LOWDER, C.Y.; HOLLAND, G.N.; SPAIDE, R.F.; LOGAN, A.G.; WEISSMAN, S.S.; IRVINE, A.R.; JOSEPHBERG, R.; MEISLER, D.M.; O'DONNELL, J.J.- *Varicella-zoster* virus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **Am. J. Ophthalmol.**, **112**:119-31, 1991.
- MAROLDA, J.; PACE, B.; BONFORTE, R.J.; KOTIN, N.M.; RABINOWITZ, J.; KATTAN, M. - Pulmonary manifestations of HIV infection in children. **Pediatr. Pumonol.**, **10**:231-5, 1991.
- MARWICK, C. - Neurological complications appear often in AIDS. **JAMA**, **253**:3379-83, 1985.
- MARX, J. - Do sperm spread the AIDS virus? **Science**, **245**:30, 1989.
- MASLIAH, E.; ACHIM, C.L.; GE, N.; DeTERESA, R.; TERRY, R.D.; WILEY, C.A. - Spectrum of human immunodeficiency virus-associated neocortical damage. **Ann. Neurol.**, **32**:321-9, 1992.
- McARTHUR, J.C.; COHEN, B. A.; FARZEDEGAN, H.; CORNBLATH, D.R.; SELNES, O.A.; OSTROW, D.; JOHNSON, R.T.; PHAIR, J.; POLK, B.F. - Cerebrospinal fluid abnormalities in homosexual men with and without neuro-psychiatric findings. **Ann. Neurol.**, **23**(suppl.):S34-7, 1988.

- McARTHUR, J.C.; SIPOS, E.; CORNBLATH, D. R.; WELCH, D.; CHUPP, B.A.; GRIFFIN, D.E.; JOHNSON, R.T. - Identification of mononuclear cells in CSF of patients with HIV infection. **Neurology**, **39**:66-70, 1989.
- McCANCE-KATZ, E.F.; HOECKER, J.L.; VITALE, N.B. - Severe neutropenia associated with anti-neutrophil antibody in a patient with acquired immunodeficiency syndrome-related complex. **Pediatr. Infect. Dis. J.** **6**:417-8, 1987.
- McINTOSH, K. - Human immunodeficiency virus: the virus and its pathogenicity. In: YOGEV, R. & CONNOR, E., ed. - **Management of HIV infection in infants and children**. Saint Louis, Mosby, 1992. p. 35-51.
- McKINNEY JR., R.E.; MAHA, M. A.; CONNOR, E.M.; FEINBERG, J.; SCOTT, G.B.; WULFSOHN, M.; McINTOSH, K.; BORKOWSKY, W.; MODLIN, J.F.; WEINTRUB, P.; O'DONNELL, K.; GELBER, R.D.; ROGERS, G.K.; LEHRMAN, S.N.; WILFERT, C.M., ed. - A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. **N. Engl. J. Med.**, **324**:1018-25, 1991.
- McLEISH, W.M.; PULIDO, J.S.; HOLLAND, S.; CULBERTSON, W.W.; WINWARD, K. - The ocular manifestations of syphilis in the human immunodeficiency virus type 1 infected host. **Ophthalmology**, **97**:196-203, 1990.
- McLOUGHLIN, L.C. - Gastrointestinal manifestations of pediatric HIV infection. In: YOGEV, R. & CONNOR, E., ed. - **Management of HIV infection in infants and children**. Saint Louis, Mosby, 1992. p. 371-88.
- McLOUGHLIN, L.C.; NORD, K.S.; JOSHI, V.V.; DiCARLO, F.J.; KANE, M.J. - Disseminated leiomyosarcoma in a child with acquired immunodeficiency syndrome. **Cancer**, **67**:2618-21, 1991.
- McLOUGHLIN, L.C.; NORD, K.S.; JOSHI, V.V.; OLESKE, J.M.; CONNOR, E.M. - Severe gastrointestinal involvement in children with the acquired immunodeficiency syndrome. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **6**:517-24, 1987.
- MILLER, T.L.; ORAV, E.J.; MARTIN, S.R.; COOPER, E.R.; McINTOSH, K.; WINTER, H.S. - Malnutrition and carbohydrate malabsorption in children with vertically transmitted human immunodeficiency virus 1 infection. **Gastroenterology**, **100**:1296-302, 1991.
- MILLER, T.L.; WINTER, H.S.; LUGINBUHL, M.L.; ORAV, E.J.; McINTOSH, K. - Pancreatitis in pediatric human immunodeficiency virus infection. **J. Pediatr.**, **120**:223-7, 1992.
- MINKOFF, H. & MOFENSON, L. M. - The role of obstetric interventions in the prevention of pediatric human immunodeficiency virus infection. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **171**:1167-75, 1994.

- MINTZ, M.; RAPAPORT, R.; OLESKE, J.M.; CONNOR, E.M.; KOENIGSBERGER, M.R.; DENNY, T.; EPSTEIN, L.G. - Elevated serum levels of tumor necrosis factor are associated with progressive encephalopathy in children with acquired immunodeficiency syndrome. **Am. J. Dis. Child.**, **143**:771-4, 1989.
- MOFENSON, L.M. & WOLINSKY, S.M. - Vertical transmission of HIV: current insights regarding vertical transmission. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 179-203.
- MOK, J.Y.Q.; HAGUE, R. A.; YAP, P.L.; HARGREAVES, F.D.; INGLIS, J.M.; WHITELAW, J.M.; STEEL, C.M.; EDEN, O.B.; REBUS, S.; PEUTHERER, J.F.; LUDLAM, C.; TAYLOR, R.; McCALLUM, L.R.; BRETTLE, R.P. - Vertical transmission of HIV: a prospective study. **Arch. Dis. Child.**, **64**:1140-5, 1989.
- MONTE, S.M.; HO, D.D.; SCHOOLEY, R.T.; HIRSCH, M.S.; RICHARDSON, E.P. - Subacute encephalomyelitis of AIDS and its relation to HTLV-III infection. **Neurology**, **37**:562-9, 1987.
- MORAN, C.A.; SUSTER, S.; PAVLOVA, Z.; MULLICK, F.G.; KOSS, M.N. - The spectrum of pathological changes in the lung in children with the acquired immunodeficiency syndrome: an autopsy study of 36 cases. **Human Pathol.**, **25**:877-82, 1994.
- MORRIS, L.; DISTENFELD, A.; AMOROSI, E.; KARPATKIN, S. - Autoimmune thrombocytopenic purpura in homosexual men. **Ann. Intern. Med.**, **96**:714-7, 1982.
- MOYER, M.P.; HUOT, R.I.; RAMIREZ JR., A.; JOE, S.; MELTZER, M.S.; GENDELMAN, H.E. - Infection of human gastrointestinal cells by HIV-1. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, **6**: 1409-15, 1990.
- MSELLATI, P.; LEPAGE, P.; HITIMANA, D.G.; VAN GOETHEM, C.; VAN DE PERRE, P.; DABIS, F. - Neurodevelopmental testing of children born to human immunodeficiency virus type 1 seropositive and seronegative mothers: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda. **Pediatrics**, **92**:843-8, 1993.
- MUELLER, B.U. - Hematological problems and their management in children with HIV infection. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 591-601.
- MUELLER, B.U. & PIZZO, P.A. - Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. **J. Pediatr.**, **126**:1-10, 1995.
- MURPHY, P.M.; LANE, H.C.; FAUCI, A.S.; GALLIN, J.I. - Impairment of neutrophil bactericidal capacity in patients with AIDS. **J. Infect. Dis.**, **158**:627-30, 1988.
- MUSTAFA, M.M. - *Cytomegalovirus* infection and disease in the immunocompromised host. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **13**:249-59, 1994.

- NADEL, S.; MCGANN, K.; HODINKA, R.L.; RUTSTEIN, R.; CHATTEN, J. - Measles giant cell pneumonia in a child with human immunodeficiency virus infection. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, 10:542-4, 1991.
- NAIR, J.M.; BELLEVUE, R.; BERTONI, M.; DOSIK, H. - Trombotic thrombocytopenic purpura in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - related complex. **Ann. Intern. Med.**, 109:209-12, 1988.
- NANCE, K.V.; SMITH, M.L.; JOSHI, V.V. - Cutaneous manifestations of acquired immunodeficiency syndrome in children. **Int. J. Dermatol.**, 30:531-9, 1991.
- NARAYAN, O. & CORK, L. C. - Lentiviral diseases of sheep and goats: chronic pneumonia leukoencephalomyelitis and arthritis. **Rev. Infect. Dis.**, 7:89-98, 1985.
- NAVIA, B.A.; JORDAN, B.D.; PRICE, R.W. - The AIDS dementia complex: I. Clinical features. **Ann. Neurol.**, 19:517-24, 1986a.
- NAVIA, B.A.; CHO, E-S.; PETITO, C.K.; PRICE, R.W. - The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. **Ann. Neurol.**, 19:525-35, 1986b.
- NAVIA, B.A. & PRICE, R.W. - The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. **Arch. Neurol.**, 44:65-9, 1987.
- NELSON, J.A.; REYNOLDS-KOHLER, C.; MARGARETTEN, W.; WILEY, C.A.; REESE, C.E.; LEVY, J.A. - Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms. **Lancet**, 1:259-62, 1988.
- NESHEIM, S.; LEE, F.; SAWYER, M.; JONES, D.; LINDSAY, M.; SLADE, B.; SHAFER, N.; HOLMES, R.; ASHBY, R.; GRIMES, V.; ROGERS, M.; CZERKINSKY, C.; NAHMIAS, A. - Diagnosis of human immunodeficiency virus infection by enzyme-linked immunospot assay in a prospectively followed cohort of infants of human immunodeficiency virus-seropositive women. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, 11:635-9, 1992.
- NEUMANN, C. G.; JELLIFFE, D.B.; JELLIFFE, E.F.P. - Interaction of nutrition and infection. **Clin. Pediatr.**, 17:807-12, 1978.
- NEWTON, T.F.; LEUCHTER, A.F.; WALTER, D.O.; VAN-GORP, W.G.; MORGENSTERN, H.; MILLER, E.N.; LIEB,K.; VISSCHER, B.; SATZ, P.; WEINER, H. - Electroencephalographic coherence in acquired immune deficiency syndrome. **Psychiatry Res.**, 54:1-11, 1994.
- NIEDERMAN, T.M.; THIELAN, B.J.; RATNER, L. - Human immunodeficiency virus type 1 negative factor is a transcriptional silencer. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 86:1128-32, 1989.

- NIELSEN, K.; SANTOS, E.; RUBINI, N.; SALES, W.; SION, F.; SÁ, C.A.; DETELS, R.; WEI, L.; BRYSON, Y. Immune complex-dissociated p24 antigenemia in the diagnosis of human immunodeficiency virus infection in vertically infected Brazilian children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **14**: 67-9, 1995.
- NISHANIAN, P.; HUSKINS, K.R.; STEHN, S.; DETELS, R.; FAHEY, J.L. - A simple method for improved assay demonstrates that HIV p24 antigen is present as immune complexes in most sera from HIV-infected individuals. **J. Infect. Dis.**, **162**:21-8, 1990.
- NORTHFELT, D.W. - Hematologic aspects of HIV infection. In: COHEN, P.T.; SANDE, M.A.; VOLBERDING, P.A., ed. - **The AIDS knowledge base**. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1994. p. 5.16.
- NOZYCE, M.; HITTELMAN, J.; MUENZ, L.; DURAKO, S.J.; FISCHER, M.L.; WILLOUGHBY, A. - Effect of perinatally acquired human immunodeficiency virus infection on neurodevelopment in children during the first two years of life. **Pediatrics**, **94**: 883-91, 1994.
- NUWER, M.R.; MILLER, E.N.; VISSCHER, B.R.; NIEDERMAYER, E.; PACKWOOD, J.W.; CARLSON, L.G.; SATZ, P.; JANKEL, W.; McARTHUR, J.C. - Asymptomatic HIV infection does not cause EEG abnormalities: results from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). **Neurology**, **42**:1214-9, 1992.
- O'BRIEN, W.A. - Genetic and biologic basis of HIV-1 neurotropism. In: Price R.W.; PERRY, S.W. - **HIV, AIDS and the brain**. New York, Raven Press, 1994. p. 47 - 70.
- OLESKE, J.; MINNEFOR, A.; COOPER JR, R.; THOMAS, K.; dela CRUZ, A.; AHDIEH, H.; GUERRERO, I.; JOSHI, V. V.; DESPOSITO, F. - Immune deficiency syndrome in children. **JAMA**, **249**:2345-9, 1983.
- ORTIZ, M.R.L.; GOLDIM, J.R.; FERRARO, K.; HENNEMAN, M.F.; GALVÃO, N.; MACHADO, A.R.L.; SILVA, C.L.O. - Families, parents and babies. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF THE ASSOCIATION FOR CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY AND ALLIED PROFESSIONS, 13, San Francisco, 1994. **Temas Livres**. San Francisco, 1994.
- ORTIZ, M.R.L.; SILVA, C.L.O.; MACHADO, A.R.L.; GALVÃO, N.A.M. - Estudo comparativo de desenhos de crianças internadas com SIDA e outras patologias e crianças sadias sem internação hospitalar. In: ENCONTRO LATINO-AMERICANO DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2, Santa Maria, 1990. **Temas Livres**. Santa Maria, 1990.
- OSMOND D.H. & PADIAN, N. - Sexual transmission of HIV. In: COHEN, P.T.; SANDE, M.A.; VOLBERDING, P.A., ed. - **The AIDS knowledge base**. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1994. p. 1.9.

- OXTOBY, M.J. - Vertically acquired HIV infection in the United States. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 3-20.
- PAHWA, S.; BIRON, K.; LIM, W.; SWENSON, P.; KAPLAN, M.H.; SADICK, N.; PAHWA, R. - Continuous *varicella-zoster* infection associated with acyclovir resistance in a child with AIDS. **JAMA**, **260**:2879-82, 1988.
- PAHWA, S.; KAPLAN, M.; FIKRIG, S.; PAHWA, R.; SARNGADHARAN, M. G.; POPOVIC, M.; GALLO, R.C. - Spectrum of human T- cell lymphotropic virus type III infection in children. **JAMA**, **255**:2299-305, 1986.
- PALUMBO, P.E.; KWOK, S.; WATERS, S.; WESLEY, Y.; LEWIS, D.; MCKINNEY, N.; BARDEGUEZ, A.; CONNOR, E. M. ; OLESKE, J.M. - Viral measurement by polimerase chain reaction-based assays in human immunodeficiency virus-infected infants. **J. Pediatr.**, **126**: 592-5, 1995.
- PANTALEO, G.; GRAZIOSI, C.; FAUCI, A.S. - The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **N. Engl. J. Med.**, **328**:327-35, 1993.
- PARDO, V.; ALDANA, M. COLTON, R.M.; FISCHL, M.A.; JAFFE, D.; MOSKOWITZ, L.; HENSLEY, G.T.; BOURGOIGNIE, J.J. - Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Intern. Med.**, **101**:429-34, 1984.
- PARISI, A.; Di PERRI, G.; STROSSELLI, M.; MINOLI, L. - Testing for neurological involvement in HIV infection. **Lancet**, **2**:1531, 1987.
- PARISI, A.; STROSSELLI, M.; Di PERRI, G.; CAIROLI, S.; MINOLI, L.; BONO, G.; MOGLIA, A.; NAPPI, G. - Electroencephalography in the early diagnosis of HIV-related subacute encephalitis: analysis of 185 patients. **Clin. Electroencephalogr.**, **20**:1-5, 1989.
- PARK, Y. D.; BELMANN, A. L.; DICKSON, D.W.; LLENA, J.F.; LANTOS, G.; DIAMOND, G.; BERNSTEIN, L.; RUBISTEIN, A. - Stroke in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Neurol.**, **24**:359-60, 1988.
- PARK, Y. D.; BELMANN, A. L.; KIM, T-S.; KURE, K.; LLENA, J.F.; LANTOS, G.; BERNSTEIN, L.; DICKSON, D.W. - Stroke in Pediatric acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Neurol.**, **28**:303-11, 1990.
- PARKIN, J.M.; EALES, L.J.; GALAZKA, A.R.; PINCHING, A.J. - Atopic manifestations in the acquired immunodeficiency syndrome: response to recombinant interferon gamma. **Br. Med. J.**, **294**:1185-6, 1987.
- PAVIA, A.; LONG, E. G.; RYDER, R.W.; NSA, W.; PUHR, N.D.; WELLS, J.G.; MARTIN, P.; TAUXE, R.V.; GRIFFIN, P.M. - Diarrhea among African children

- born to human immunodeficiency virus 1-infected mothers: clinical, microbiologic and epidemiologic features. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **11**:996-1003, 1992.
- PECKHAM, C. & GIBB, D. - Mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus. **N. Engl. J. Med.**, **333**:298-302, 1995.
- PELTIER, J.Y.; LAMBIM, P.; DOINEL, C.; COUROUCE, A.M.; ROUGER, P.; LEFRERE, J.J. - Frequency and prognostic importance of thrombocytopenia in symptom free HIV-infected individuals: a 5 year prospective study. **AIDS**, **5**:381-4, 1991.
- PEREIRA, D.; SITYÁ, J.; SOUZA, W.A.; SILVA, C.L.O.; MACHADO, A.R.L.; GALVÃO, N. - Pancreatite aguda em crianças com SIDA. In: SEMANA CIENTÍFICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, 12, Porto Alegre, 1992. **Temas Livres**. Porto Alegre, 1992.
- PERRELLA, O.; GUERRIERO, M.; IZZO, E.; SOSCIA, M.; CARRIERI, P.B. - Interleukin-6 and granulocyte macrophage-CSF in the cerebrospinal fluid from HIV infected subjects with involvement of the central nervous system. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **50**:180-2, 1992.
- PERSAUD, D.; BANGARU, B.; GRECO, A.; NACHMAN, S.; MITTAL, K.; CHANDWANI, S.; KRASINSKI, K.; BORKOWSKY, W.; KAUL, A. - Cholestatic hepatitis in children infected with the human immunodeficiency virus. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **12**:492-8, 1993.
- PETRU, A.; DUNPHY, M.G.; AZIMI, P.; JANNER, D.; GALLO, D.; HANSON, C.; SOHMER, P.; STANLEY, M. - Reability of polymerase chain reaction in the detection of human immunodeficiency virus infection in children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **11**:30-3, 1992.
- PEUDENIER, S.; HERY, C.; MONTAGNIER, L.; TARDIEU, M. - Human microglial cells: characterization in cerebral tissue and in primary culture, and study of their susceptibility to HIV-1 infection. **Ann. Neurol.**, **29**:152-61, 1991.
- PITCHENIK, A.E.; FISCHL, M.A.; WALLS, K.W. - Evaluation of cerebral mass lesions in acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, **308**:1099, 1983. [Letter]
- PIZZO, P.A.; EDDY, J.; FALLOON, J.; BALIS, F.M.; MURPHY, R.F.; MOSS, H.; WOLTERS, P.; BROUWERS, P.; JAROSINSKI, P.; RUBIN, M.; BRODER, S.; YARCHOAN, R.; BRUNETTI, A.; MAHA, M.; NUSINOFF-LEHRMAN, S.; POPLACK, D.G. - Effect of continous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. **N. Engl. J. Med.**, **319**:889-96, 1988.
- POLI, G. & FAUCI, A.S. - The effect of cytokines and pharmacologic agents on chronic HIV infection. **AIDS Res. Hum. Retrovir.**, **8**:191-7, 1992.

- POPOVIC, M.; MELLERT, W.; ERFLE, V.; GARTNER, S. - Role of mononuclear phagocytes and accessory cells in human immunodeficiency virus type I infection of the brain. **Ann. Neurol.**, **23**(suppl):S74-7, 1988.
- POPOVIC, M.; SARNGADHARAN, M. G.; READ, E.; GALLO, R. C. - Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. **Science**, **224**:497-500, 1984.
- POST, M.J.; CHAN, J.C.; HENSLEY, G.T.; HOFFMAN, T.A.; MOSKOWITZ, L. B.; LIPPMANN, S. - Toxoplasma encephalitis in Haitian adults with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical-pathologic CT correlation. **AJR Am. J. Roentgenol.**, **140**:861-8, 1983.
- POTTER, D.A.; DANFORTH, D.N.; MACHER, A.M.; LONGO, D.L.; STEWART, L.; MASUR, H. - Evaluation of abdominal pain in the AIDS patient. **Ann. Surg.**, **199**:332-9, 1984.
- PRADO, G.F.; CARVALHO, L.B.C.; SILVA, A.B.; LIMA, J.G.C. - EEG and dementia indicators in AIDS patients' Rorschach test. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **52**:314-9, 1994.
- PRADO, G.F.; SILVA, A.B.; LIMA, J.G.C. - Electroencephalogram base rhythm in AIDS patients. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **51**:169-74, 1993.
- PRICE, D. B.; INGLESE, C.M.; JACOBS, J.; HALLER, J.O.; KRAMER, J.; HOTSON, G.C.; LOH, J.P.; SCHLUSSELBERG, D.; MENEZ-BAUTISTA, R.; ROSE, A.L.; FIKRIG, S. - Pediatric AIDS: neuroradiologic and neurodevelopmental findings. **Pediatr. Radiol.**, **18**:445-8, 1988.
- PRINCIPI, N.; MARCHISIO, P.; TORNAGHI, R.; MASSIRONI, E.; ONORATO, J.; PICCO, P.; LIBRETTI, C. - Occurrence of infections in children infected with human immunodeficiency virus. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **10**:190-3, 1991.
- PROBER, C.G. & GERSHON, A.A. - Medical management of newborns and infants born to human immunodeficiency virus-seropositive mothers. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **10**:684-95, 1991.
- PROSE, N. - Human immunodeficiency virus infection in childhood: the disease and its cutaneous manifestations. **Adv. Dermatol.**, **5**:113-29, 1990.
- PROSE, N.S. - Skin problems. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 535-46.
- PRÜFER-KRÄMER, L.; KRÄMER, A.; WEIGEL, R.; RÖGLER, G.; FLEIGE, B.; KRAUSE, P.H.; HAHN, E.G.; RIECKEN, E.O.; POHLE, H.D. - Hepatic involvement in patients with human immunodeficiency virus infection: discrepancies between AIDS patients and those with earlier stages of infection. **J. Infect. Dis.**, **163**:866-9, 1991.

- PUCCIONI-SOHLER, M.; CORRÊA, R.B.; PEREZ, M. A.; SCHECHTER, M.; RAMOS FILHO, C.; NOVIS, S. A.P. - Complicações neurológicas da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. **Arq. Neuro-Psiquiat.**, **49**:159-63, 1991.
- PUCCIONI, M.; FAVORETO, A. N.; ANDRÉ, C.; PEIXOTO, C.A.; NOVIS, S.A.P. - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: análise das complicações neurológicas em 44 casos. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, **47**:385-91, 1989.
- PUMAROLA-SUNE, T.; NAVIA, B.A.; CORDON-CARDO, C.; CHO, E-S.; PRICE, R.W. - HIV antigen in the brains of patients with the AIDS dementia complex. **Ann. Neurol.**, **21**:490-6, 1987.
- QUINN, T.C.; KLINE, R.L.; HALSEY, N.; HUTTON, N.; RUFF, A.; BUTZ, A.; BOULOS, R.; MODLIN, J.F. - Early diagnosis of perinatal HIV infection by detection of viral-specific IgA antibodies. **JAMA**, **266**:3439-42, 1991.
- RAPHAEL, S.A.; De LEON, G.; SAPIN, J. - Symptomatic primary human immunodeficiency virus infection of the brain stem in a child. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **8**:654-6, 1989.
- RASKIN, R.R. ; ROTTA, A.T.; GUNTZEL, I.B.; MACHADO, A.L.; ESTEVES, J.F.; GALVÃO, N.M. - Achados oculares em crianças HIV⁺. **Rev. Bras. Oftalmol**, **51**:73-6, 1992.
- RECOMMENDATIONS on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. **N. Engl. J. Med.**, **329**:898-1007, 1993.
- REDFIELD, R.R.; WRIGHT, D.C.; TRAMONT, E.C. - The Walter Reed staging classification of HTLV-III infection. **N. Engl. J. Med.**, **314**:131-2, 1986.
- RESNICK, L.; BERGER, J.R.; SHAPSHAK, P.; TOURTELLOTT, W.W. - Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV. **Neurology**, **38**:9-14, 1988.
- RESNICK, L.; diMARZO-VERONESE, F.; SCHÜPBACH, J.; TOURTELLOTTE, W.W.; HO, D.D.; MÜLLER, F.; SHAPSHAK, P.; VOGT, M.; GROOPMAN, J.E.; MARKHAM, P.D.; GALLO, R.C. - Intra-blood-brain-barrier synthesis of HTLV-III-specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS-related complex. **N. Engl. J. Med.**, **313**:1498-504, 1985.
- RICHMAN, D.D. & BOZZETTE, S.A. - The impact of the syncytium-inducing phenotype of human immunodeficiency virus on disease progression. **J. Infect. Dis.**, **169**:968-74, 1994.
- RIEDEL, R.R.; ALPER, K.; BULAU, P.; BRACKMANN, H.H.; NIESE, D.; SHIECK, U.; GUNTHER, W. - QEEG in hemophiliacs with HIV infection. **Clin. Electroencephalogr.**, **26**:84-91, 1995.

- RIGAUD, M.; LEIBOVITZ, E.; QUEE, C.S.; KAUL, A.; NARDI, M.; POLLACK, H.; LAWRENCE, R.; DiJOHN, D.; KRASINSKI, K.; KARPATKIN, M.; BORKOWSKY, W. - Thrombocytopenia in children infected with human immunodeficiency virus: long-term follow-up and therapeutic considerations. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, **5**:450-5, 1992.
- RODRIGUES, M.V.; ORTIZ, M.R.L.; MACHADO, A.R.L.; SILVA, C.L.O.; GALVÃO, N.; BEIER, S. - Grupo de pais e familiares de pacientes aidéticos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PSICOLOGIA HOSPITALAR, 1, São Paulo, 1992. **Temas Livres**. São Paulo, 1992.
- ROGERS, M.F.; OU, C.-Y.; KILBOURNE, B.; SCHOCHETMAN, G. - Advances and problems in the diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infants. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **10**:523-31, 1991.
- ROGERS, M.F.; OU, C.-Y.; RAYFIELD, M.; THOMAS, P.A.; SCHOENBAUM, E.E.; ABRAMS, E.; KRASINSKI, K.; SELWYN, P.A.; MOORE, J.; KAUL, A.; GRIMM, K.T.; BAMJI, M.; SCHOCHETMAN, G. - Use of the polymerase chain reaction for early detection of the proviral sequences of human immunodeficiency virus in infants born to seropositive mothers. **N. Engl. J. Med.**, **320**:1649-54, 1989.
- ROGERS, M.F.; SCHOCHETMAN, G.; HOFF, R. - Advances in diagnosis of HIV infection in infants. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 219-38.
- ROILIDES, E.; MERTINS, S.; EDDY, J.; WALSH, T.J.; PIZZO, P.A.; RUBIN, M. - Impairment of neutrophil chemotactic and bactericidal function in children infected with human immunodeficiency virus type 1 and partial reversal after *in vitro* exposure to granulocyte - macrophage colony-simulating factor. **J. Pediatr.**, **117**:531-40, 1990.
- ROSENBERG, Z.F. & FAUCI, A.S. - Immunopathology and pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **10**:230-8, 1991.
- ROSENBERG, Z.F. & FAUCI, A.S. - The immunopathogenesis of HIV infection. **Adv. Immunol.**, **47**:337-431, 1989.
- ROSSI, A.; ADES, A. E.; MAMMANO, F.; MISTRO, A.D.; AMADORI, A.; GIAQUINTO, C.; CHIECO-BIANCHI, L. - Antigen detection, virus culture, polymerase chain reaction, and *in vitro* antibody production in the diagnosis of vertically transmitted HIV-1 infection. **AIDS**, **5**:15-20, 1991.

- ROTTA, N. T.; SANTOS, B.A.; ZAMBOM, C.; REOLON, R.M.K. Aspectos neurológicos em lactente com AIDS. In: LIPPI, J. R.S.; CRUZ, A.R. - **Neurologia infantil: estudo multidisciplinar**. Belo Horizonte, 1987. p.149-50.
- ROTTA, N.T.; SILVA, C.L.O.; VIZIOLI, J.; OHLWEILER, L.; LAGO, I.S.; RONNAU, S.; CABRAL, R.M. - Síndrome de imunodeficiência adquirida e o sistema nervoso central da criança em uso do AZT. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE NEUROLOGIA, 16, Fortaleza, 1994. **Temas Livres**. Fortaleza, 1994.
- ROYAL, W. 3rd; SELNES, O.A.; CONCHA, M.; NANCE-SPROSON, T.E.; McARTHUR, J.C. - Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) p24 antigen levels in HIV-1-related dementia. **Ann Neurol.**, **36**:32-9, 1994.
- RUBINI, N. P. M. & PASSMAN, L. J. - Transmission of human immunodeficiency virus infection from a newly infected mother to her two-year-old child by breast-feeding. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **11**:682-3, 1992.
- RUBINSTEIN, A.; MORECKI, R.; SIVERMAN, B.; CHARYTAN, M.; KRIEGER, B.Z.; ANDIMAN, W.; ZIPRKOWSKI, M.N.; GOLDMAN, H. - Pulmonary disease in children with acquired immunodeficiency syndrome and AIDS-related complex. **J. Pediatr.**, **108**:498-503, 1986.
- RUBINSTEIN, A.; SICKLICK, M.; GUPTA, A.; BERNSTEIN, L.; KLEIN, N.; RUBINSTEIN, E.; SPIGLAND, I.; FRUCHTER, L.; LITMAN, N.; HOLLANDER, M. - Acquired immunodeficiency with reversed T₄/T₈ ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. **JAMA**, **249**:2350-6, 1983.
- SADAIE, M.R.; BENTER, T.; WONG-STAAAL, F. - Site-directed mutagenesis of two trans-regulatory genes (tat-III, trs) of HIV-1. **Science**, **239**:910-3, 1988.
- SADICK, N.; KAPLAN, M.H.; PAHWA, S.G.; SARNGADHARAN, M.G. - Unusual features of scabies complicating human t-lymphotropic virus type III infection. **J. Am. Acad. Dermatol.**, **15**:482-6, 1986.
- SAKAGUCHI, M.; SATO, T.; GROOPMAN, J.E. - Human immunodeficiency virus infection of megakaryocytic cells. **Blood**, **77**:481-5, 1991.
- SAKAI, K.; MA, X.Y.; GORDIENKO, I.; VOLSKY, D.J. - Recombinational analysis of a natural noncytopathic human immunodeficiency virus type 1(HIV-1) isolate: role of the *vif* gene in the HIV-1 infection kinetics and cytopathicity. **J. Virol.**, **65**: 5765-73, 1991.
- SALOMON, D. & SAURAT, J.H. - Erythema multiforme major in a 2-month-old child with human immunodeficiency virus (HIV) infection. **Br. J. Dermatol.**, **123**:797-800, 1990

- SAULSBURY, F.T.; BOYLE, R.J.; WYKOFF, R.F.; HOWARD, T.H. - Thrombocytopenia as the presenting manifestation of human T-lymphotropic virus type III infection in infants. **J Pediatr.**, **109**:30-4, 1986.
- SCHINDELMEISER, J. & GULLOTTA, F. - HIV-p24-antigen-bearing macrophages are only present in brains of HIV-seropositive patients with AIDS-encephalopathy. **Clin. Neuropathol.**, **10**:109-11, 1991.
- SCHLEUPNER, C.J.; - Detection of HIV-1 infection. In: MANDELL, G.L.; DOUGLAS, R.G.; BENNETT, J.E. - **Principles and practice of infectious disease**. 3. ed. New York, Churchill Livingstone, 1990. p. 1092-102.
- SCHMITT, B.; SEEGER, J.; JACOBI, G. - EEG and evoked potentials in HIV-infected children. **Clin. Electroencephalogr.**, **23**:111-7, 1992.
- SCOTT, G. B.; BECK, D. T.; FLEISCHMAN, A. R.; MOFENSON, L. M.; PANTELL, R. H.; SCHONBERG, S. K.; SKLAIRE, M. W.; WILFERT, C. - Perinatal human immunodeficiency virus testing. **Pediatrics**, **95**:303-7, 1995.
- SCOTT, G. B.; BUCK, B.E.; LETERMAN, J.G.; BLOOM, F.L.; PARKS, W.P. - Acquired immunodeficiency syndrome in infants. **N. Engl. J. Med.**, **310**:76-81, 1984.
- SCOTT, G.B.; HUTTO, C.; MAKUCH, R.W. ; MASTRUCCI, M.T.; O'CONNOR, T.; MITCHELL, C.D.; TRAPIDO, E.J.; PARKS, W.P. - Survival in children with perinatally acquired immunodeficiency virus type 1 infection. **N. Engl. J. Med.**, **321**:1791-6, 1989.
- SCOTT, G.B. & MASTRUCCI, M. T. - Pulmonary complications of HIV-1 infection in children. In: YOGEV, R. & CONNOR, E., ed. - **Management of HIV infection in infants and children**. Saint Louis, Mosby, 1992. p. 323-55.
- SERWADDA, D.; MUGERWA, R.D.; SEWANKAMBO, N.K.; WEGABA, A.L.; CARSWELL, J.W.; KIRYA, G.B.; BAYLEY, A.C.; DOWNING, R.G.; TEDDER, R.S.; CLAYDEN, S.A. ; WEISS, R.A.; DALGLEISH, A.G.- Slim disease: a new disease in Uganda and its association with HTLV-III infection. **Lancet**, **2**:849-52, 1985.
- SHARER, L.R.; EPSTEIN, L.G.; CHO, E-S.; JOSHI, V.; MEYENHOFER, M.F.; RANKIN, L.F.; PETITO, C.K. - Pathologic features of AIDS encephalopathy in children: evidence for LAV/HTLV-III infection of brain. **Hum. Pathol.**, **17**:271-84, 1986.
- SHARKEY, S.J.; SHARKEY, K.A.; SUTHERLAND, L.R.; CHURCH, D.L. - Nutritional status and food intake in human immunodeficiency virus infection. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, **5**:1091-8, 1992.

- SHAW, G.M.; HARPER, M.E.; HAHN, B.H.; EPSTEIN, L.G.; GAJDUSEK, D. C.; PRICE, R.W.; NAVIA, B.A.; PETITO, C.K.; O'HARA, C.J.; GROOPMAN, J.E.; CHO, E. S.; OLESKE, J.M.; WONG-STAAAL, F.; GALLO, R.C. HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science*, **227**:177-82, 1985.
- SILVA, C.L.O.; CABRAL, R.; OLHWEILER, L.; LAGO, I.; NORA, D.; GALVÃO, N.; ROTTA, N. - Achados líquóricos em crianças HIV⁺. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE NEUROLOGIA E PSIQUIATRIA INFANTIL, 13, Brasília, 1995. **Temas Livres**. Brasília, 1995a.
- SILVA, C.L.O.; CABRAL, R.; PEDROSO, F.; GONÇALVES, F.; VIZIOLI, J.; GALVÃO, N.; ROTTA, N. - Achados tomográficos em crianças HIV⁺. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE NEUROLOGIA E PSIQUIATRIA INFANTIL, 13, Brasília, 1995. **Temas Livres**. Brasília, 1995b.
- SILVA, C.L.O.; CORDOVA, N.; BRAGATTI, J.; CABRAL, R.; LAGO, I.; OLHWEILER, L.; GALVÃO, N.; ROTTA, N. - Achados eletrencefalográficos em crianças HIV⁺. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE NEUROLOGIA E PSIQUIATRIA INFANTIL, 13, Brasília, 1995. **Temas Livres**. Brasília, 1995c.
- SILVA, C.L.O.; HORTA, V.; TEDESCO, C.; MACHADO, A.R.L.; GALVÃO, N.; CURCIO, F. - AIDS pediátrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: características gerais do cohorte. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA, 9, Porto Alegre, 1994. **Temas Livres**. Porto Alegre, 1994a.
- SILVA, C.L.O.; VIZIOLI, J.; RONNAU, S.; CABRAL, R.; PEDROSO, F.; OHLWEILER, L.; LAGO, I.; ROTTA, N.; GALVÃO, N. - Avaliação neurológica e o desenvolvimento (AN) de crianças HIV⁺. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA, 9, Porto Alegre, 1994. **Temas Livres**. Porto Alegre, 1994b.
- SILVA, C.L.O.; MACHADO, A.R.L.; GALVÃO, N.; CARVALHO, P.R.A. - Meningite criptocócica como primeira manifestação da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) na infância. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA, 23, Belo Horizonte, 1989. **Temas Livres**. Belo Horizonte, 1989.
- SILVA, C.L.O.; MACHADO, A.R.L.; SITYÁ, J.; BARBOSA, E.; BRANDÃO, C.; VIZIOLLI, J.; GALVÃO, N.; ROTTA, N. - Meningite criptocócica em pacientes pediátricos com AIDS. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE NEUROLOGIA, 15, Porto Alegre, 1992. **Temas Livres**. Porto Alegre, 1992.
- SILVA, C.L.O.; PROLLA, I.A.; MACHADO, A.R.L.; GALVÃO, N. - Internação de crianças com AIDS em UTI: causas e desfecho. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA, 27, Porto Alegre, 1991. **Temas Livres**. Porto Alegre, 1991a.

- SILVA, C.L.O.; RIGOTTI, G.M.; RAMOS, M.; MACHADO, A.R.L.; SILVEIRA, E.; ARRUDA, A.; DUZZO, R.L.; QUEIROGA, R.; GALVÃO, N. - Casa-lar especializada para crianças HIV⁺. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA, 27, Porto Alegre, 1991. **Temas Livres**. Porto Alegre, 1991b.
- SILVEIRA, T.R.; GALVÃO, N.; VIEIRA, S.; CAVALCANTI, S.; MELLO, E.; SILVA, C.L.O. - Diarréia crônica em crianças com AIDS. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA E NUTRIÇÃO, 6, Salvador, 1990. **Temas Livres**. Salvador, 1990.
- SIMPSON, B. & ANDIMAN, W. - Difficulties in assigning human immunodeficiency virus-1 infection and seroreversion status in a cohort of HIV-exposed in children using serologic criteria established by the Centers for Disease Control and Prevention. **Pediatrics**, **93**:840-2, 1994.
- SMET, M.D. & NUSSENBLAT, R.B. - Ocular manifestations of AIDS. **JAMA**, **266**:3019-22, 1991.
- SMET, M.D. & NUSSENBLAT, R.B. - Ocular manifestations of HIV in pediatric population. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 457-66.
- SNIDER, W.D.; SIMPSON, D.M.; NIELSEN, S.; GOLD, J.W.M.; METROKA, C. E.; POSNER, J. B. - Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. **Ann. Neurol.**, **14**:403-18, 1983.
- SOAVE, R. & JOHNSON JR., W.D. - *Cryptosporidium* and *isospora belli* infections. **J. Infect. Dis.**, **157**:225-9, 1988.
- SONIGO, P.; ALIZON, M.; STASKUS, K.; KLATZMANN, D.; COLE, S.; DANOS, O.; RETZEL, E.; TIOLLAIS, P.; HAASE, A.; WAIN-HOBSON, S. - Nucleotide sequence of the visna lentivirus: relationship to the AIDS virus. **Cell**, **42**:369-382, 1985.
- SONNERBORG, A. B.; von SYDOW, M.A.; FORSGREN, M.; STRANNEGARD, O. O. - Association between intrathecal anti-HIV-1 immuno-globulin G syntesis and occurrence of HIV-1 in cerebrospinal fluid. **AIDS**, **3**:701-5, 1989.
- SPINA-FRANÇA, A.; LIVRAMENTO, J.A.; MACHADO, L. R.; BACHESCHI, L.A.; NÓBREGA, J. P.S. - Líquido cefalorraqueano na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida: análise de 50 casos. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, **45**: 412-8, 1987.
- SPRECHER, S.; SOUMENKOFF, G.; PUISSANT, F.; DEGUELDRE, M. - Vertical transmission of HIV in a 15-week fetus. **Lancet**, **2**:288-9, 1986.
- SREEPADA RAO, T.K. & FRIEDMAN, E.A. - AIDS (HIV) -associated nephropathy; does it exist? **Am. J. Nephrol.**, **9**:441-53, 1989. [Editorial]

- STEPHENS, R. M.; CASEY, J. W.; RICE, N. R. - Equine infectious anemia virus gag and pol genes: relatedness to visna and AIDS virus. **Science**, **231**:589-94, 1986.
- STEWART, J.M.; KAUL, A.; GROMISCH, D.S.; REYES, E.; WOOLF, P.K.; GOWITZ, M.H. - Symptomatic cardiac dysfunction in children with human immunodeficiency virus infection. **Am. Heart J.**, **117**:140-4, 1989.
- STIEHM, E. R. & VINK, P. - Transmission of human immunodeficiency virus infection by breast-feeding. **J. Pediatr.**, **118**:410-2, 1991.
- STOLER, M.H.; ESKIN, T.A.; BENN, S.; ANGERER, R.C.; ANGERER, L. M. - Human T-cell lymphotropic virus type III infection of the central nervous system: a preliminary un situ analysis. **JAMA**, **256**:2360-4, 1986.
- STRAUSS, J.; ABITBOL, C.; ZILLERUELO, G.; SCOTT, G.; PAREDES, A.; MALAGA, S.; MONTANÉ, B.; MITCHELL, C.; PARKS, W.; PARDO, V. - Renal disease in children with the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, **321**:625-30, 1989.
- STRAUSS, J.; ZILLERUELO, G.; ABITBOL, C.L.; MONTANE, B.S. - Pediatric AIDS and renal-genitourinary changes. In: YOGEV, R. & CONNOR, E., ed. - **Management of HIV infection in infants and children**. Saint Louis, Mosby, 1992. p. 389-405.
- STRAUSS, J.; ZILLERUELO, G.; ABITBOL, C.; MONTANE, B.; PARDO, V. - Human immunodeficiency virus nephropathy. **Pediatr. Nephrol.**, **7**:220-5, 1993.
- SUCCI, R.C.M.; IAZZETTI, A.V.; BARSANTI, C.; PERES, L.V.C.; KENJ, G.; GOMES, I.M.; LEITE, R.D. - Transmissão vertical do HIV: análise epidemiológica e clínica de 115 casos seguidos na disciplina de Infectologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA, 9, Porto Alegre, 1994. **Temas Livres**. Porto Alegre, 1994.
- SZELC, C.M.; MITCHELTREE, C.; ROBERTS, R.L.; STIEHM, E.R. - Deficient polymorphonuclear cell and mononuclear cell antibody-dependent cellular cytotoxicity in pediatric and adult human immunodeficiency virus infection. **J. Infect. Dis.**, **166**:486-93, 1992.
- TACCONE, A.; FONDELLI, M.P.; FERREA, G.; MARZOLI, A. - An unusual CT presentation of congenital cerebral toxoplasmosis in a 8 month-old boy with AIDS. **Pediatr. Radiol.**, **22**:68-9, 1992.
- TARDIEU, M.; HÉRY, C.; PEUDENIER, S.; BOESPFLUG, O.; MONTAGNIER, L. - Human immunodeficiency virus type 1-infected monocytic cells can destroy human neural cells after cell-to-cell adhesion. **Ann. Neurol.**, **32**:11-7, 1992.

- TARDIEU, M.; MAYAUX, M.J.; SEIBEL, N.; FUNCK-BRENTANO, I.; STRAUB, E.; TEGLAS, J.P.; BLANCHE, S. - Cognitive assessment of school-age children infected with maternally transmitted human immunodeficiency virus type 1. **J. Pediatr.**, **126**:375-9, 1995.
- TERWILLIGER, E.F.; COHEN, E.A.; LU, Y.C.; SODROSKI, J.G.; HASELTINE, W.A. - Functional role of human immunodeficiency virus type 1 *vpv*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **86**:5163-7, 1989.
- THIRY, I.; SPRECHER-GOLDBERGER, S.; JONCKHEER, T.; LEVY, J.; VAN DE PERRE, P.; HENRIVAUX, P.; COGNIAUX-LECLERC, J.; CLUMECK, N. - Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers. **Lancet**, **2**:891-2, 1985.
- THOMAS, P. A.; JAFFE, H. W.; SPIRA, T. J.; REISS, R.; GUERRERO, I. C.; AUERBACH, D. - Unexplained immunodeficiency in children. **JAMA**, **252**:639-44, 1984.
- TINUPER, P.; CAROLIS, P.; GALEOTTI, M.; BALDRATI, A.; GRITTI, F.M.; SACQUEGNA. - Electroencephalogram and HIV infection: a prospective study in 100 patients. **Clin. Electroencephalogr.**, **21**:145-50, 1990.
- TORRE, D.; MONTANARI, M.; FIORI, G.P.; DIETZ, A.; SAMPIETRO, C. - HIV and the pancreas. **Lancet**, **2**:1212, 1987.
- TOVO, P.A.; de MARTINO, M.; GABIANO, C.; CAPPELLO, N.; D'ELIA, R.; LOY, A.; PLEBANI, A.; ZUCCOTTI, G.V.; DALLACASA, P.; FERRARIS, G.; CASELLI, D.; FUNDARO, C.; D'ARGENIO, P.; GALLI, L.; PRINCIPI, N.; STEGAGNO, M.; RUGA, E.; PALOMBA, E. - Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. **Lancet**, **339**:1249-53, 1992.
- TRIPP, M.E.; MCKINNEY, R.E.; KATZ, S.L. - Cardiac complications of human immunodeficiency (HIV) infection in children. **Pediatr. Res.**, **33**: 185A, 1993. (Abstract)
- TYOR, W.R.; GLASS, J.D.; GRIFFIN, J.W.; BECKER, P.S.; McARTHUR, J.C.; BEZMAN, L.; GRIFFIN, D.E. - Cytokine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Neurol.**, **31**:349-60, 1992.
- ULLRICH, R.; HEISE, W.; BERGS, C.; L'AGE, M.; RIECKEN, E.O.; ZEITZ, M. - Gastrointestinal symptoms in patients infected with human immunodeficiency virus: relevance of infective agents isolated from gastrointestinal tract. **Gut**, **33**:1080-4, 1992.
- VAN DE PERRE, P.; SIMONON, A.; MSELLATI, P.; HITIMANA, D. G.; VAIRA, D.; BAZUBAGIRA, A.; VAN GOETHEM, C.; STEVENS, A.M.; KARITA, E.; SONDAG-THULL, D.; DABIS, F.; LEPAGE, P. - Postnatal transmission of human

- immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. **N. Engl. J. Med.**, **325**:593-8, 1991.
- VENDRELL, J.; NUBIOLA, A.; GODAY, A.; BOSCH, X.; MUÑOZ, A.; ESMATJES, E.; GOMIS, R. - HIV and the pancreas. **Lancet**, **2**:1212, 1987.
- VISCARELLO, R.R.; CULLEN, M.T.; DeGENNARO, N.J.; HOBBS, J.C.- Fetal blood sampling in human immunodeficiency virus-seropositive women before elective midtrimester termination of pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **167**:1075-9, 1992.
- VOGEL, R. L. - Cardiac manifestations of pediatric acquired immunodeficiency syndrome. In: YOGEV, R. & CONNOR, E., ed. - **Management of HIV infection in infants and children**. Saint Louis, Mosby, 1992. p. 357-69.
- WALKER, C.M.; MOODY, D.J.; STITES, D.P.; LEVY, J.A. - CD8⁺ lymphocytes can control HIV infection *in vitro* by suppressing virus replication. **Science**, **234**:1563-6, 1986.
- WARRIER, I. & LUSHNER, J. M. - Hematologic manifestations of HIV infection. In: YOGEV, R. & CONNOR, E., ed. - **Management of HIV infection in infants and children**. Saint Louis, Mosby, 1992. p. 447-60.
- WEI, X.; GHOSH, S.K.; TAYLOR, M.E.; JOHNSON, V.A.; EMINI, E.A.; DEUTSCH, P.; LIFSON, J.D.; BONHOEFFER, S.; NOWAK, M.A.; HAHN, B.H.; SAAG, M.S.; SHAW, G.M. - Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. **Nature**, **373**:117-22, 1995.
- WEIBLEN, B.J.; LEE, F.K.; COOPER, ER.; LANDESMAN, S.H.; McINTOSH, K.; HARRIS, J.A.S.; NESHEIM, S.; MENDEZ, H.; PELTON, S.I.; NAHMIAS, A.J.; HOFF, R. - Early diagnosis of HIV infection in infants by detection of IgA HIV antibodies. **Lancet**, **335**:988-90, 1990.
- WEINBLATT, M.E.; SCIMECA, P.G.; JAMES-HERRY, A.G.; PAHWA, S. - Thrombocytopenia in an infant with AIDS. **Am. J. Dis. Child.**, **141**:15, 1987.
- WEINER, S.P.; ROSENBAUM, F.; HANSON, I.C.G.; FISHMAN, M. A. - A 5-year-old boy with a neurodegenerative process as the initial manifestation of human immunodeficiency virus infection. **Ann. Neurol.**, **24**:360, 1988.
- WHELAN, M.A.; KRICHEFF, L.L.; HANDLER, M.; HO, V.; CRYSTAL, K.; GOPINATHAN, G.; LAUBENSTEIN, L. - Acquired immunodeficiency syndrome: cerebral computed tomographic manifestations. **Radiology**, **149**:477-84, 1983.
- WHITCUP, S.M.; BUTLER, K.M.; CARUSO, R.; DeSMET, M.D.; RUBIN, B.; HUSSON, R.N.; LOPEZ, J.S.; BELFORT JR., R.; PIZZO, P.A.;

- NUSSENBLATT, R.B. - Retinal toxicity in human immunodeficiency virus-infected children treated with 2', 3' - dideoxyinosine. **Am. J. Ophthalmol.**, **113**:1-7, 1992.
- WHITT, J. K.; HOOPER, S. R.; TENNISON, M. B.; ROBERTSON, W. T.; GOLD, S. H.; BURCHINAL, M.; WELLS, R.; McMILLAN, C.; WHALEY, R. A.; COMBEST, J.; HALL, C. D. - Neuropsychologic functioning of human immunodeficiency virus-infected children with hemophilia. **J. Pediatr.**, **122**:52-9, 1993.
- WHITWORTH, J.M.; JANNIGER, C.K.; OLESKE, J.O.; SCHWARTZ, R.A. - Cutaneous manifestations of childhood acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. **Cutis**, **55**:62-72, 1995.
- WIENER, L. & SEPTIMUS, A. - Psychosocial support for child and family. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 809-28.
- WIGFALL, D.R. - Renal problems. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 547-57.
- WILCOX, C.M. - Esophageal disease in the acquired immunodeficiency syndrome: etiology, diagnosis, and management. **Am. J. Med.**, **92**:412-9, 1992.
- WINTER, H.S. & MILLER, T.L. - Gastrointestinal and nutritional problems in pediatric HIV disease. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C. M., ed. - **Pediatric AIDS**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p. 513-33.
- WINTER, H.S.; MILLER, T.L.; HOBSON, C.D.; NAIM, H.Y. - Enteropathy in congenital HIV infection: histological and molecular evaluation. **Gastroenterology**, **100**:A626, 1991. (Abstract)
- YARCHOAN, R.; PLUDA, J.M.; THOMAS, R.V.; MITSUYA, H.; BROUWERS, P.; WYVILL, K.M.; HARTMAN, N.; JOHNS, D.G.; BRODER, S. - Long-term toxicity/activity profile of 2', 3'- dideoxyinosine in AIDS or AIDS - related complex. **Lancet**, **336**:526-9, 1990.
- YOLKEN, R.H.; HART, W.; OUNG, I.; SHIFF, C.; GREENSON, J.; PERMAN, J.A. - Gastrointestinal dysfunction and disaccharide intolerance in children infected with human immunodeficiency virus. **J. Pediatr.**, **118**:359-63, 1991a.
- YOLKEN, R.H.; LI, S.; PERMAN, J.; VISCIDI, R. - Persistent diarrhea and fecal shedding of retroviral nucleic acids in children infected with human immunodeficiency virus. **J. Infect. Dis.**, **164**:61-6, 1991b.
- ZIEGLER, J.B.; COOPER, D.A.; JOHNSON, R.O.; GOLD, J. - Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. **Lancet**, **1**:896-8, 1985.
- ZUGER, A.; WOLF, B.Z.; EL-SADR, W.; SIMBERKOFF, M.S.; RAHAL, J.J. - Pentamidine - associated fatal acute pancreatitis. **JAMA**, **256**:2383-5, 1986.

ANEXOS

IDENTIFIC:

DN: ESCOLAR: REG: EX. Nº
 DATA EX: DATA DIAGN: CLASSIF. CDC*:

HISTÓRIA CLÍNICA

A) ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS; HIV: GRAVIDEZ Nº _____ Desejada _____ Pré-Natal _____ Rh _____
 Movimentos fetais _____ m. Gemelar _____ Ameaças de Aborto _____ Exigiu Repouso _____
 Medicação _____ Qual? _____

DOENÇAS INTERCORRENTES: Rubéola _____ Toxoplasmose _____ Sífilis _____ Toxemia _____
 Outras? _____ Em que mês? _____ PARTO Nº _____

IG _____ Duração TP _____ h. Rotura da Bolsa _____ Aplicação de Manobras _____
 Qual? _____ Anestesia _____

Endovenosa _____ Inalação _____ Raqueana _____ No início do Parto? _____
 No fim? _____ Precisou Oxigênio? _____ Ocitócico? _____ Soro? _____

Apresentação _____

CONDIÇÕES DO RN: Boa _____ Má _____ Regular _____ Apgar _____ Peso _____ g Cianose _____
 Palidez _____ Asfixia _____ Choro _____ Tipo _____ Gemido _____

Oxigênio? _____ Sucção _____ Alimentação _____

Movimentos Anormais _____ Crises convulsivas? _____

Encubadora _____ Tempo? _____ Deformação Cefálica? _____ Diagnóstico
 de Hemorragia Cerebral? _____ Icterícia _____ Em que dia começou? _____ Termi-
 nou? _____ Transfusão de Sangue _____ Exangüíneo Transfusão _____

Fototerapia _____ Infecções _____

Outros Problemas? _____

B) EVOLUÇÃO PSICOMOTORA: Fixou o Olhar _____ m. Sorriu _____ m. Sustentou a Cabeça _____ m.

Sentou c/Ajuda _____ m. Sentou s/ajuda _____ m. Ficou em Pé _____ m. Engatinhou _____ m.

Primeiros Passos _____ m. Andou Bem _____ m. Palavra-Frase _____ Frase completa _____

Preensão _____ Controle da Urina Durante o Dia _____ Durante a noite _____

Controle de Evacuações _____ Canhoto _____ Dextro _____

Ambidestro _____

C) ANTECEDENTES PESSOAIS - Sarampo _____ Rubéola _____ Coqueluche _____ Varicela _____

Cachumba _____ OMA _____ Amígdala _____ Laring _____ Faring _____

BCP _____ GEA _____ IU _____ Mening _____ Encefal _____

Cand. Oral _____ Traumatismo craniano _____ Sequelas _____

Quando? _____ Com perda de Consciência? _____ Duração _____ Convulsão _____

Com febre _____ Sem febre _____ Vacinas _____

Complicações de Vacinação? _____

Desnutrição _____ Ano _____ Desidratação _____ Ano _____ Outras

Doenças _____

D) HISTÓRIA DOS PROBLEMAS - LACTENTE E CRIANÇA PEQUENA: Comportamento durante o dia _____

Alimentação _____

Choro _____ Sono _____

***CLASSIF. CDC**

PO: INFEC. INDET.

P1: INFEC. ASSINT.

P2: INFEC. SINT.

PRÉ-ESCOLA E ESCOLAR: Hiperatividade _____
 _____ Impulsividade _____
 Torpeza _____ Dispersão _____
 Dificuldade práxica para rivalizar com seus iguais _____
 Alterações no relacionamento com amigos _____

 Escassa tolerância às frustrações _____
 Necessidade de participar de turmas _____
 Necessidade de afeto _____ Crises de terror noturno _____
 Sonambulismo _____ Enurese _____ Dificuldade de aprendizado _____
 _____ Problemas de linguagem? _____
 oral _____ disgrafia _____
 disortografia _____ Problemas na matemática? _____
 confusão de símbolos _____ acalculia _____
 Desorganizado? _____ Agressivo? _____

HISTÓRIA FAMILIAR:

MÃE: Idade _____ Estado Civil _____ Nacionalidade _____
 Profissão _____ Instrução _____
 E.Saúde* _____ HIV _____

PAI: Idade _____ Estado Civil _____ Nacionalidade _____
 Profissão _____ Instrução _____
 E.Saúde* _____ HIV _____

IRMÃOS: Nº _____ Sexo _____
 E.Saúde* _____ HIV _____

RELACIONAMENTOS: PAI/MÃE

Pai/Paciente _____
 Mãe/Paciente _____
 Irmãos/Paciente _____
 Amigos/Paciente _____
 Outros _____

DOENÇAS NA FAMÍLIA: Epilepsia _____ Retardo Mental _____
 Doenças Psiquiátricas _____ Sífilis _____
 Alcoolismo _____ Outras _____

FICHA SOCIAL: Habitação _____ T.Constr. _____ Própria _____ Alugada _____
 Nº Peças _____ Cohabitação _____ Leito Comum _____ Luz e Ventilação _____
 _____ Água _____ Saneamento _____

OBSERVAÇÕES: _____

***E S T A D O D E S A Ú D E**

SORONEGATIVO	1
SOROPOSITIVO ASSINT.	2
SOROPOSITIVO SINT.	3
Ñ TESTADO	4

EXAME FÍSICO

P	A/C	Tax	TA	
GERAL: BEG []	REG []	MEG []	HIDRAT. []	DESIDRAT. []
I GRAU []	II GRAU []	III GRAU []	CORAÇO []	
PÁLIDO []	PÁLIDO-CIANÓT []			

OROF:

OTOSC:

ACP: FC FR

ABD: FÍG BAÇO

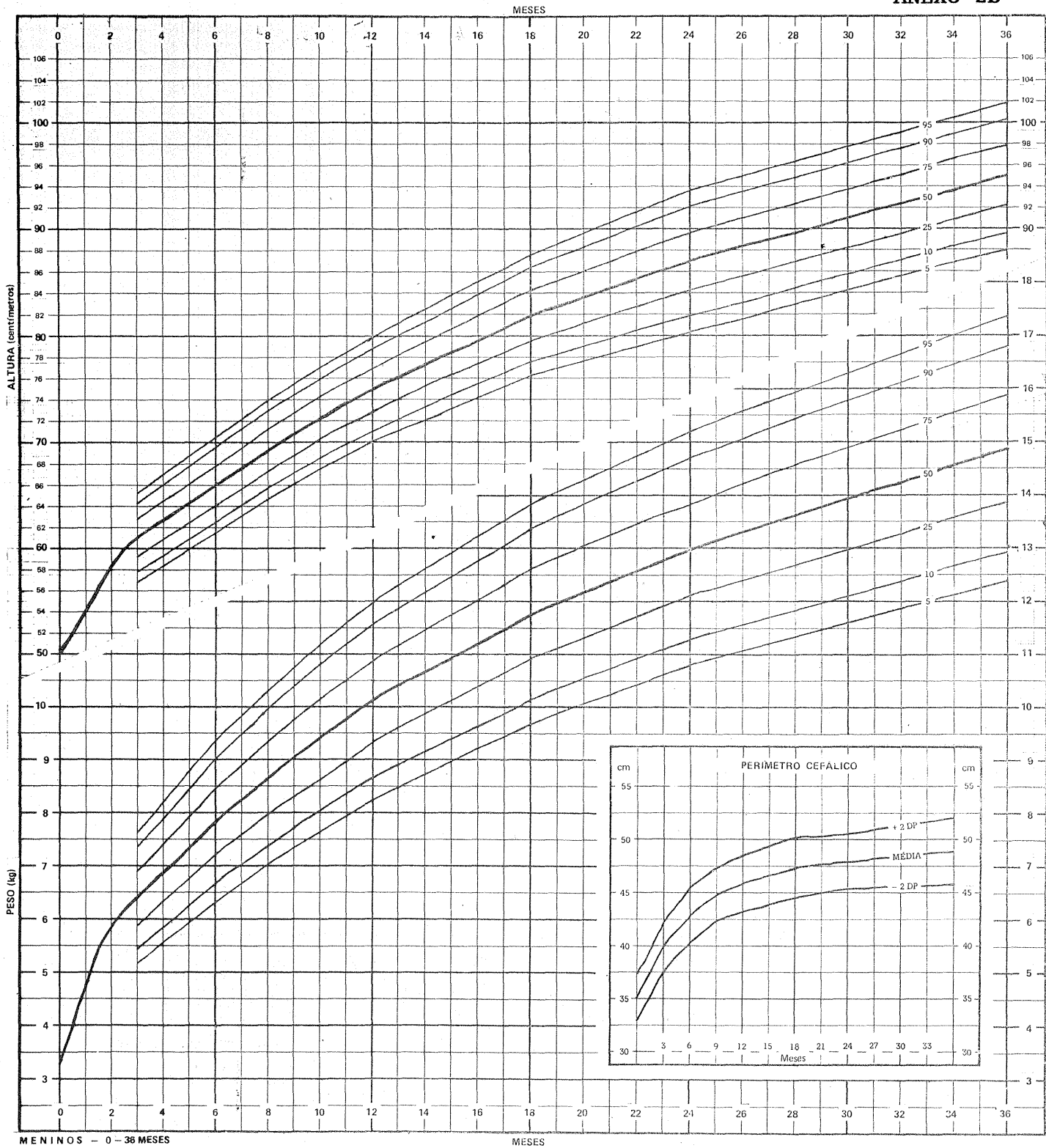
GEN/PERÍNEO:

EXTREM.

ADENOPATIAS:

PELE/FÂNEROS: DERMATITE: ATÓPICA, SEBORR, FRALDAS

AUMENTO PARÓT:

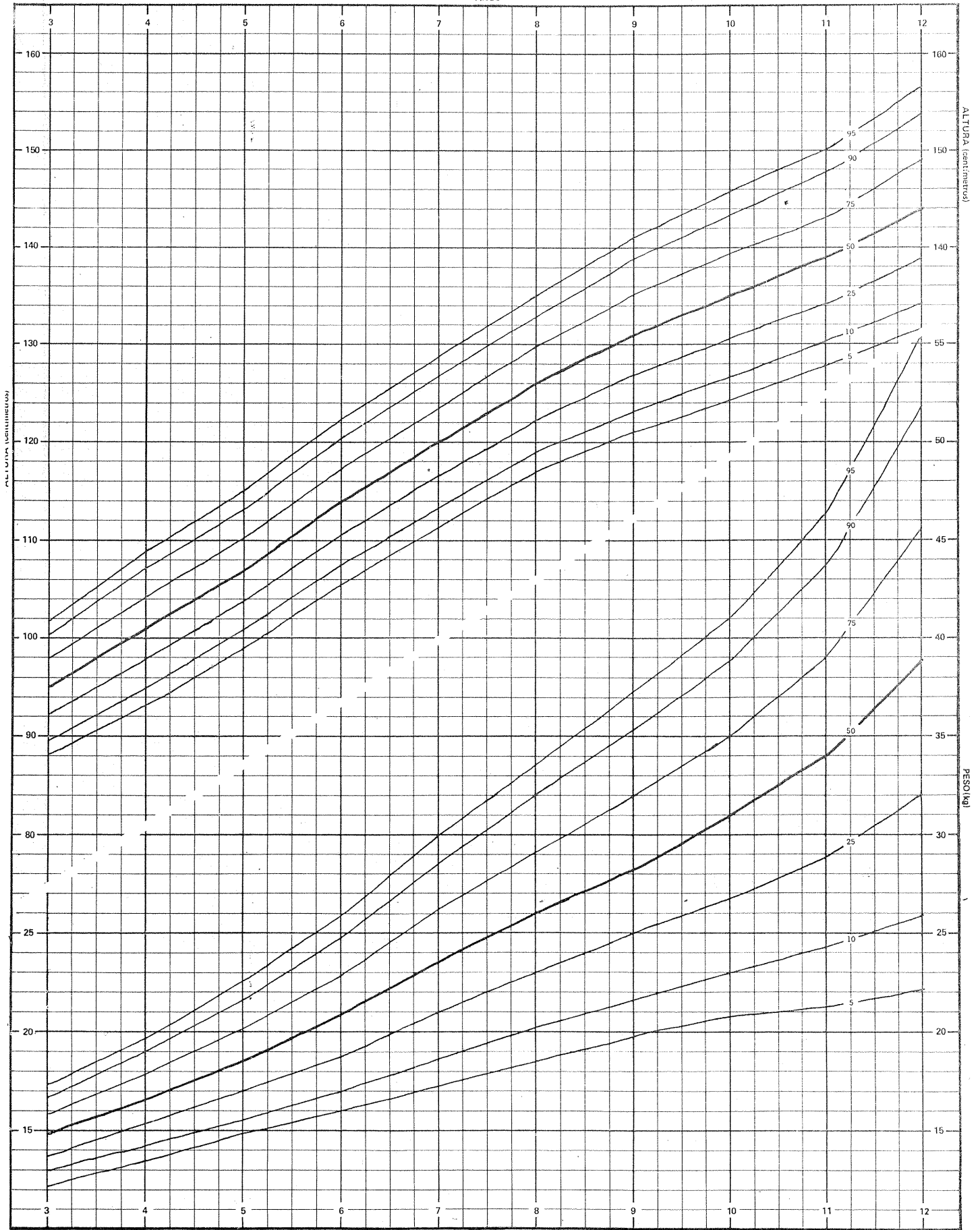


REFERÊNCIAS:

1. MARCONDES, E. Desvio-Padrão vs. Percentil. *Pediat. (S.Paulo)* 1: 148-158, 1979.
2. MARCONDES, E. et alii. Estudo Antropométrico de Crianças Brasileiras de Zero a Doze anos de Idade. *Anais Nestlé* 84, 1971.

GRÁFICO DE CRESCIMENTO
 PONDERO-ESTATURAL
 MENINOS

ANOS

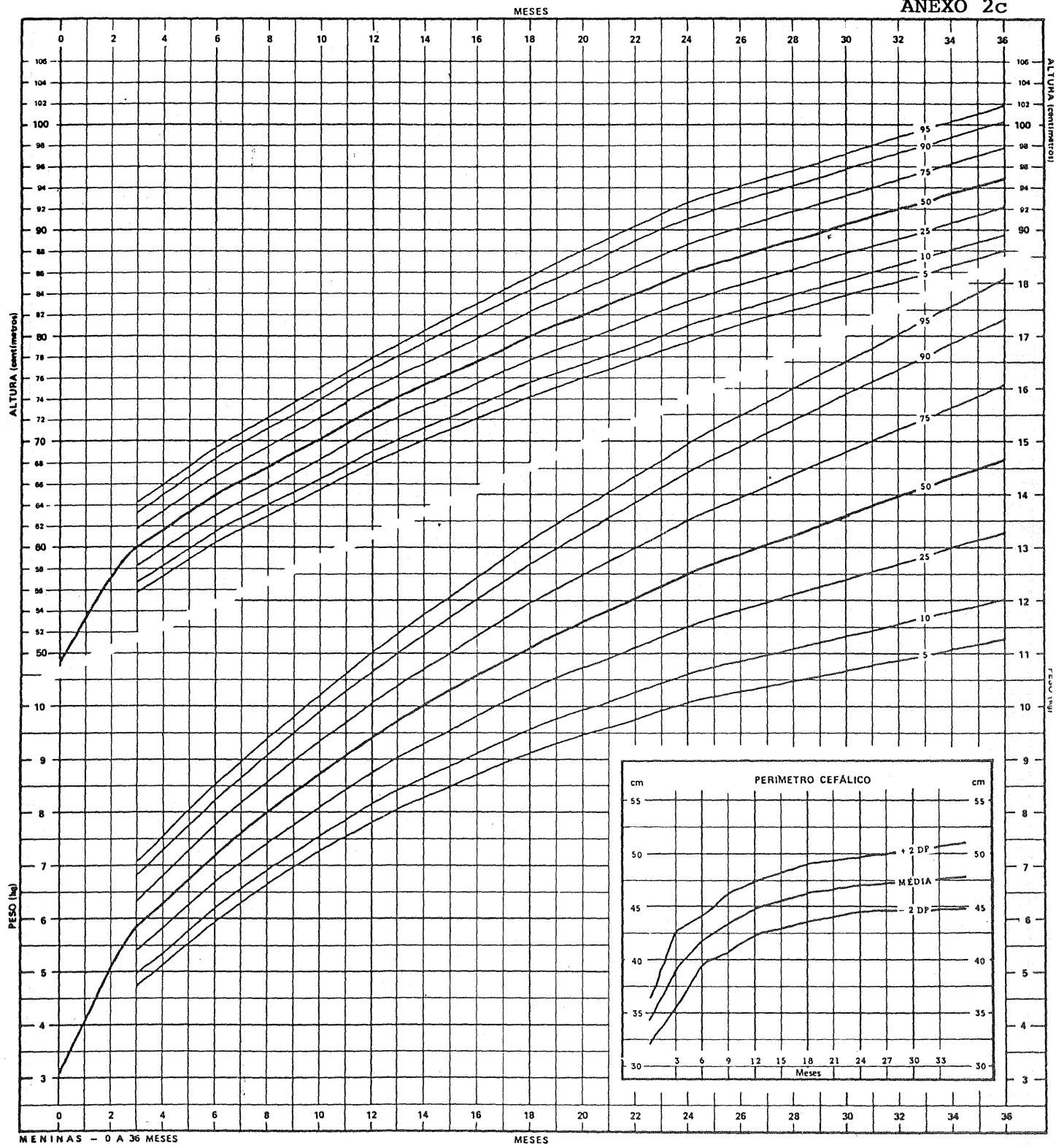


MENINOS (3 - 12 ANOS)

ANOS

ALTURA (centímetros)

PESO (kg)

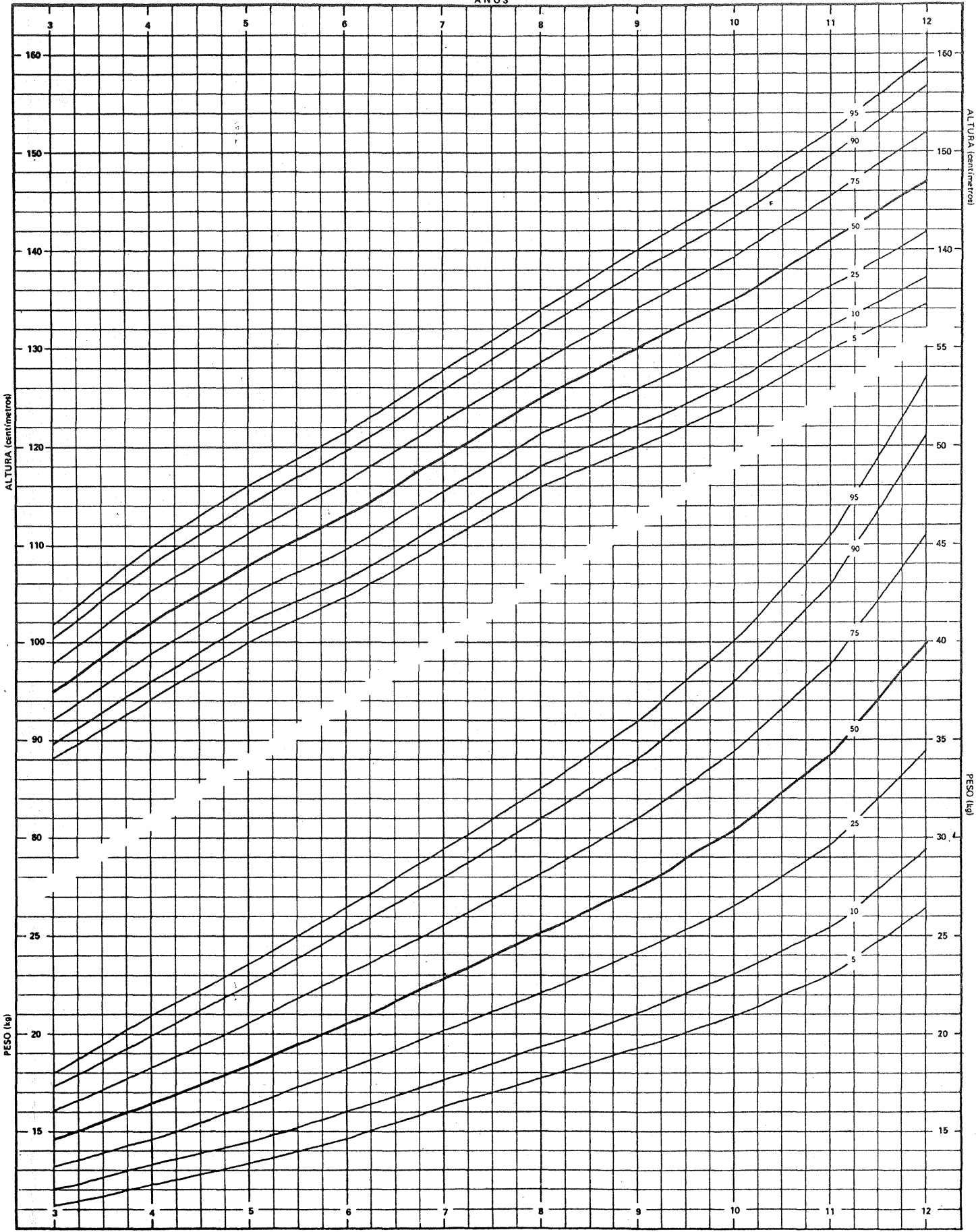


REFERÊNCIAS:

1. MARCONDES, E. Desvio-Padrão vs. Percentil. *Pediat. (S.Paulo)* 1:148-158, 1979.
2. MARCONDES, E. et alii. Estudo Antropométrico de Crianças Brasileiras de Zero a Doze anos de Idade. *Anais Nestlé* 84, 1971.

GRÁFICO DE CRESCIMENTO
PONDERO-ESTATURAL
MENINAS

ANOS



MENINAS - 3 A 12 ANOS

ANOS

1 – EXAME DO CRÂNIO:

Perímetros: PC: BA: AP: PT:

2 – FÁCIES

3 – ATITUDE

4 – ESTADO DE CONSCIÊNCIA

5 – FALA

6 – EQUILÍBRIO

7 – SISTEMA MOTOR

a) Motricidade ativa:

a.1 – Trofismo

a.2 – Força muscular

a.3 – Manobras deficitárias

b) Motricidade automática

c) Tono muscular

d) Coordenação

e) Reflexos

1. Profundos:

1.1 – Aquileu

1.2 – Patelar

1.3 – Adutor

1.4 – Estilo-radial

1.5 – Bicipital

1.6 – Tricipital

1.7 – Nasopalpebral

1.8 – Mental

1.9 – Oro-orbicular

1 – PERÍMETROS

PC: BA: AP: PT:

2 – FONTANELA

3 – TRANSLUMINAÇÃO

4 – FÁCIES

5 – ATITUDE

6 – ESTADO DE CONSCIÊNCIA

7 – CHORO

8 – MOVIMENTAÇÃO ESPONTÂNEA

9 – TONO: INSPEÇÃO

PALPAÇÃO

MOVIMENTAÇÃO PASSIVA

10 – REFLEXOS

a) Próprios do Recém-Nascido:

1. Sucção

2. Pontos cardeais

3. Fuga asfixia

4. Moro

5. Preensão dos dedos

6. Preensão dos artelhos

7. Apoio plantar

8. Marcha reflexa

9. Magnus-e-Keijn

10. Landau I

11. Landau II

12. Extensão cruzada

13. Reptação

- b) Profundos:
1. Aquileu
 2. Patelar
 3. Adutor
 4. Estilo-radial
 5. Bicipital
 6. Tricipital
 7. Nasopalpebral
 8. Mental
 9. Oro-orbicular

- c) Superficiais:
1. Cutâneo-abdominais
 2. Cutâneo-plantares

11 – SENSIBILIDADE

- a) Tátil
- b) Dolorosa
- c) Vibratória

12 – NERVOS CRANIANOS

- a) Movimentação Ocular :.....
Olhos de Boneca
- Foco Luminoso
- b) Fotomotor
- c) Fundo de Olho
- d) Movimentação da Face
- e) Audição
- f) Movimentação do Palato

OBSERVAÇÕES:

.....

.....

.....

.....

.....

1 – EXAME DO CRÂNIO

- a) Perímetros: PC: BA: AP: PT:
- b) Fontanela
- c) Transiluminação

2 – FÁCIES

3 – ATITUDE

4 – ESTADO DE CONSCIÊNCIA

5 – FALA

6 – EQUILÍBRIO

- a) Estático

- b) Dinâmico

7 – SISTEMA MOTOR

- a) Mobilidade espontânea

- b) Tono muscular

- c) Força muscular

- d) Coordenação

- e) Movimentação automática

- f) Reflexos:

1. Profundos:

- 1.1 – Aquileu

- 1.2 – Patelar

- 1.3 – Adutor

- 1.4 – Estilo-radial

- 1.5 – Bicipital

- 1.6 – Tricipital

- 1.7 – Nasopalpebral

- 1.8 – Mental

- 1.9 – Oro-orbicular

EXAME NEUROLÓGICO DO LACTENTE

Nome			
Idade	Data de Nascimento	Data	Médico

IDADE						
7						
6						
5						
4						
3						
	<i>Equil. Estático</i>	<i>Equil. Dinâmico</i>	<i>Coorden. Apendic.</i>	<i>Coorden. Tronco- membros</i>	<i>Persistência Motora</i>	<i>Sensibi- lidade</i>

LINGUAGEM

LATERALIDADE Mão
 Pé
 Olho

TONO MUSCULAR

REFLEXOS

PSIQUISMO

FICHA DE EXAME NEUROLÓGICO EVOLUTIVO	
--------------------------------------	--



SERVIÇO DE PEDIATRIA

- GRUPO DE TRABALHO - AIDS NA INFANCIA -

COORDENADOR: Prof. Nilo A. Milano Galvão

PEDIATRAS: Prof. Clóvis Weissheimer, Dr. Adão R. Leal Machado, Dr^a Carmem Lúcia Oliveira da Silva; **NEUROPEDIATRAS:** Prof^a Newra Tellechea Rotta, Dr^a Isa Stone Lago, Dr^a Lygia Ohlweiler; **GASTROENTEROLOGISTAS:** Prof^a Themis Reverbel da Silveira, Dr^a Elza D. de Mello; **NEFROLOGISTAS:** Prof^a Noêmia Goldraich, Dr. Isidoro Goldraich; **PNEUMOLOGISTAS:** Prof. Fernando Abreu e Silva, Dr. Gilberto Fischer; **PSICÓLOGA:** Psic. Maria Regina Ortiz; **ASSISTENTE SOCIAL:** As. Simone Beier; **ENFERMEIRA:** Prof^a Sheila Almoarques; **RECREACIONISTAS:** Regina Sikilero, Guilherme Alfonso Duarte.

AVALIAÇÃO BÁSICA DO PACIENTE

- 1- História e exame físico; Peso; Altura; TA
 - 2- Contato com Equipe da AIDS, Serviço Social e Psicologia
 - 3- Exames a solicitar
 - a) Confirmar infecção: Anticorpo - anti-HIV (ELISA) (a não ser que o paciente tenha pelo menos 2 exames positivos em laboratório conhecido).
Se já tiver 2 testes positivos para HIV solicitar imunofluorescência ou Western-Blot (combinar com a equipe da AIDS).
 - b) Perfil laboratorial básico (Paciente assintomático)
 - Rx tórax
 - Hemograma completo com plaquetas
 - Sorologia para toxoplasmose e citomegalovírus + Herpes
 - EQU com pesquisa de hemácias dismórficas (fazer durante os dias de semana, levar imediatamente após a coleta)
 - PSP com pesquisa de anaeróbios* e fungos (NÃO EM HEMOFÍLICOS E PACIENTE COM DISTÚRBO DA COAGULAÇÃO OU PLAQUETOPENIA)
 - Mantoux
 - EPF 3 amostras (solicitar 1 por dia) com Baermann
 - Cálcio, fósforo, magnésio, cloro, Na, K, CO₂) creatinina, ácido úrico, Fosfatase Alcalina, Gama GT
 - TGO, TGP, proteinograma (se não tiver nos últimos três meses), bilirrubinas, HBsAG, IgA, IgE, IgG, IgM
 - Líquor com Bacterioscópico, Bacteriológico com teste, Glicorraquia, Proteinorraquia, Citológico com diferencial, TORCH, Pesquisa fungos e Anticorpos Anti-HIV -
 - ECG
- Coprocultura com pesquisa criptosporídio

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CGCMF nº 87020517/0001-20 - Cx. Postal 1247
Telefone (0512) 31.6699 - Telex (051) 5202 APCH-BR - 90210-Porto Alegre - RS



- Rx idade óssea 6/6m se > 1 ano de idade
- * Mandar em seringa s/contato com o ar
- Proteinúria de 24h (se tiver controle esfinteriano) ou por amostra (se não tiver controle) solicitar dosagem de creatinina, proteína, Na⁺ urinário, Ac.úrico

c) Consultoria de rotina: Neuropediatria, Gastropediatria, Nefropediatria, avaliação oftalmológica

d) SOMENTE SOLICITAR APÓS COMBINAR COM A EQUIPE DA AIDS

- Contagem de linfócitos T₄ e T₈
- Exames invasivos (endoscopia, biópsia, etc)
- Outras consultorias

4- Pacientes sintomáticos

a) Diarréia. Coprocultura com pesquisa de criptosporídio, ísospora, E.Coli invasiva e enteropatogênica, Yersinia, Campylobacter, fungos, giárdia, BAAR

b) Sépsis: Hemocultura com antibiograma e pesquisa de fungos; urocultura com pesquisa de anaeróbios e fungos (mandar em seringa, sem contato com o ar); pesquisa de hifas na urina; Rx de tórax. Líquor com pesquisa de fungos e toxoplasma coprocultura como descrita em 4a.

c) Sintomas Pulmonares: Rx de tórax, cultura de escarro com pesquisa de BK, LDH sérica, hemograma.

ANEXO 6

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

O presente projeto de pesquisa tem por objetivo avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças HIV⁺. A justificativa de realizar este projeto é devido a informações de estudos que mostram comprometimento neuropsicomotor em 50% a 90% dessas crianças tem.

Os dados necessários para a realização do projeto serão obtidos através do registro dos dados de prontuário. Todos os procedimentos e exames realizados fazem parte da rotina de atendimento dessas crianças (Protocolo de Atendimento de Crianças HIV⁺).

Os resultados obtidos neste projeto poderiam orientar o tratamento dessas e de outras crianças.

Pelo presente Consentimento Pós-Informação, declaro que fui informado, de forma clara e detalhada, sobre o presente Projeto de Pesquisa, que é realizado pela Dr^a Carmem Lúcia Oliveira Silva, do Serviço de Pediatria do HCPA.

Fui, igualmente, informado da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca da pesquisa: da liberdade de não participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuação do cuidado e tratamento recebidos pelo paciente, da segurança do sigilo e caráter confidencial das informações.

Data: ___ / ___ / ___

Registro:

Grau de Parentesco

.....
Nome do Responsável Legal

.....
Assinatura

.....
Pesquisador Responsável