

Wladimir Queiroz

**Avaliação Longitudinal do Crescimento
de Crianças Nascidas de Mães Infectadas pelo HIV**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação da Coordenação dos
Institutos de Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

São Paulo
2003

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro Técnico de Documentação/GTIS/CPS/SES

©reprodução autorizada pelo autor

Queiroz, Wladimir

Avaliação longitudinal do crescimento de crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV/Wladimir Queiroz - - São Paulo, 2003.

Dissertação (mestrado) - - Programa de Pós-Graduação da Coordenação dos Institutos de Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Área de concentração: Infectologia em Saúde Pública

Orientador: Roberto Focaccia

Co-orientador: José Augusto Taddei

1. HIV/crescimento e desenvolvimento 2. Nutrição infantil 3. AIDS/congênito 4. Antropometria

SES/CIP/CTD-011/03

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Rubens e Nair
E aos sobrinhos, Raphael e Roberta

AGRADECIMENTOS

- Aos Professores: Dr. Roberto Focaccia e Dr. José Augusto Taddei, pela orientação segura e competente e dedicação na realização deste trabalho;
- À Dra. Marinella Della Negra, pelo apoio e estímulo, exemplo e confiança, mas acima de tudo, amizade, no mais pleno sentido da palavra;
- Ao “Professor” Fernando Colugnati, pela dedicação e paciência na árdua tarefa de tornar-me familiarizado com o mundo das análises estatísticas;
- Aos meus amigos que compõem a equipe da Segunda Unidade de Internação do Instituto de Infectologia Emílio Ribas: Ana Paula, Caetano, Denise, Flávia, Gisele e Yu, Ana Barica, Márcia e Maria Rosa;
- Aos funcionários da Pós-Graduação do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pela competência, disponibilidade e extrema simpatia;
- Aos funcionários da Biblioteca do Instituto de Infectologia Emílio Ribas;
- Aos meus amigos: Ana Lúcia (e Theodora), Carlos, Johnny, Dirce, Eduardo, Elaine, Grace, Marcel, Marcinha, Marisa, Mitter, Mônica, Simone, que suportaram minha ausência (e principalmente minha presença) durante a realização deste trabalho.
- Às crianças acompanhadas pela Segunda Unidade de Internação do Instituto de Infectologia Emílio Ribas;

Índice

RESUMO	7
ABSTRACT	9
1. AIDS PEDIÁTRICO.....	11
2. ASPECTOS NUTRICIONAIS E CRESCIMENTO.....	15
2.1 DÉFICIT DE CRESCIMENTO	16
2.1.1 INGESTÃO INADEQUADA.....	17
2.1.2 PERDA OU REDUÇÃO NA ABSORÇÃO DE NUTRIENTES	18
2.1.3 ALTERAÇÕES METABÓLICAS.....	21
2.1.4 DESENVOLVIMENTO INTRA-UTERINO E PESO AO NASCER	27
2.2 DADOS ANTROPOMÉTRICOS	34
3 OBJETIVOS.....	46
3.1 GERAL.....	46
3.2 ESPECÍFICO	46
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	47
4.1 PROCEDÊNCIA DOS DADOS	47
4.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	48
4.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:	48
4.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	49
4.3 COLETA DOS DADOS.....	49
4.4 METODOLOGIA ESTATÍSTICA	50
4.4.1 CONVERSÃO DOS DADOS ANTROPOMÉTRICOS	51
4.4.2 ANÁLISE DE PERFIS	53
4.4.3 ANÁLISE DE PREVALÊNCIA	54
4.5 ROTEIRO PARA INTERPRETAÇÃO.....	55
4.5.1 ANÁLISE DE PERFIS DE DESENVOLVIMENTO	55
4.5.2 ANÁLISE DE PREVALÊNCIA	56
5 RESULTADOS.....	57

5.1	ANÁLISE DE PERFIL	58
5.1.1	ÍNDICE WAZ (PESO PARA IDADE)	58
5.1.2	ÍNDICE HAZ (ESTATURA PARA IDADE)	62
5.1.3	ÍNDICE WHZ (PESO PARA ESTATURA)	64
5.2	ANÁLISE DE PREVALÊNCIA	67
5.2.1	BAIXO PESO PARA IDADE (WAZ).....	67
5.2.2	BAIXA ESTATURA PARA IDADE	71
5.2.3	BAIXO PESO PARA ESTATURA.....	75
6.	<u>DISCUSSÃO.....</u>	<u>77</u>
7-	<u>CONCLUSÕES</u>	<u>87</u>
8.	<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</u>	<u>88</u>
	<u>APÊNDICE 1 – FICHA PARA COLETA DE DADOS.....</u>	<u>102</u>

RESUMO

Avaliação Longitudinal do Crescimento de Crianças Nascidas de Mães Infectadas pelo HIV

OBJETIVOS: Determinar os efeitos da infecção materna pelo HIV durante a gravidez no crescimento de seus filhos e comparar o padrão de crescimento entre as crianças expostas à transmissão vertical do HIV, durante os dois primeiros anos de vida.

MÉTODOS: De Junho de 1986 até Julho de 1995, 379 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV foram seguidas até completarem 2 anos de vida. Dados antropométricos (peso e comprimento/estatura) foram coletados ao nascer e em consultas médicas mensais. Os dados foram convertidos em escores Z de acordo com o padrão NCHS (National Center for Health Statistics). De acordo com os achados clínicos e laboratoriais as crianças foram divididas em três grupos: não-infectadas, assintomáticas e sintomáticas (AIDS). As médias dos índices antropométricos foram comparadas.

RESULTADOS: Das 379 crianças, 61 (16,1%) desenvolveram AIDS durante os dois primeiros anos de vida, 116 (30,6%) foram consideradas infectadas pelo HIV, porém assintomáticas e 202 (53,3%) foram consideradas não-infectadas. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao peso ($p=0.346$) ou comprimento ($p=0.658$) ao nascer entre crianças infectadas e não-infectadas. A análise do escore Z médio das curvas de peso para idade (WAZ) revelou que os três grupos apresentaram os menores índices aos seis meses de idade.

A partir dessa idade as três curvas mostram recuperação, porém em patamares distintos. Os patamares médios de WAZ para os grupos AIDS, assintomáticos e não-infectados foram, respectivamente -1.71, -0.84 e +0.03. Padrões semelhantes foram observados na análise do parâmetro comprimento para a idade (HAZ), com valores médios, respectivamente, de -2.03, -0.88 e -0.47. A análise do parâmetro peso para estatura/comprimento (WHZ) revelou que as curvas apresentadas pelos grupos de crianças assintomáticas e AIDS mostraram o mesmo padrão, com escore Z médio de -0.50, e o grupo de crianças não-infectadas desenvolveu-se no patamar +0.36.

CONCLUSÃO: Na nossa amostra a infecção materna pelo HIV não influenciou o peso ou comprimento ao nascer, independentemente da situação de infecção da criança. As crianças infectadas pelo HIV mostraram menores valores médios nos parâmetros WAZ e HAZ, tornando-se mais alterados após a evolução para AIDS, e o parâmetro HAZ mostrou-se mais intensa- e precocemente alterado. O parâmetro WHZ foi o menos afetado, mostrando que todos os grupos mantêm uma relação harmoniosa entre peso e estatura.

ABSTRACT

LONGITUDINAL ASSESSMENT OF GROWTH AMONG CHILDREN BORN TO HIV-INFECTED MOTHERS

OBJECTIVE: To determine the effect of maternal HIV-infection during pregnancy on the growth of their offspring and to compare the growth patterns among HIV perinatally exposed children during the first two years of life.

METHODS: From June 1986 to July 1995 379 children born to HIV-infected mothers were followed from birth up to 2 years of age. Anthropometric data (weight and length/height) were collected at birth and at each monthly medical visit. Measurements were converted to age-specific z scores (NCHS - National Center for Health Statistics). According to clinical and laboratory findings, children were divided into 3 groups: uninfected, asymptomatic and symptomatic (AIDS). Mean anthropometric indexes for each group were put in a chart and the curves were compared.

RESULTS: Of the 379 children, 61 (16.1%) developed AIDS during their first two years of life, 116 (30.6%) remained HIV-infected, but asymptomatic and 202 (53.3%) were seroreverters (uninfected). There was no statistical differences in birth weight ($p=0.346$) or length ($p=0.658$) between infected and uninfected children. The mean weight-for-age (WAZ) z scores curves revealed that the 3 groups showed the lowest indexes at 6 months of age followed by a recovery. After 6 months of age all the groups established the same curve

pattern, but at distinctive malnutrition levels. The mean WAZ scores for AIDS, asymptomatic and uninfected children were respectively -1.71 , -0.84 and $+0.03$. The same was observed concerning the mean height-for-age (HAZ) z scores curves, with mean values, respectively, -2.03 , -0.88 and -0.47 . The mean weight-for-height (WHZ) z scores curves showed that both symptomatic and asymptomatic children presented the same pattern, with mean z score = -0.50 , whereas uninfected children's mean score was $+0.36$.

CONCLUSION: In our settings, maternal HIV infection does not alter birth weight or height, regardless the child's HIV status. HIV infected children experience lower WAZ and HAZ scores, more pronounced after the development of AIDS and HAZ is the most altered parameter. WHZ is the least affected parameter keeping a quite harmonious proportion between weight and height.

INTRODUÇÃO

1. AIDS PEDIÁTRICO

Antes mesmo da descoberta do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) como agente causador da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) em 1983, já haviam sido notificados aos CDC (Centers for Disease Control - Atlanta - USA) casos suspeitos de AIDS em crianças. Nessa época, iniciaram-se as primeiras publicações descrevendo o quadro clínico da AIDS na população pediátrica, compreendida entre 0 e 13 anos de idade, denotando diferenças em relação à definição de caso utilizada para adultos (1, 2).

Nos últimos 20 anos, a infecção pelo HIV em crianças avançou numérica e epidemiologicamente a partir de alguns raros casos isolados, geralmente associados à transfusão de sangue e seus derivados, até uma doença devastadora de grande impacto mundial, na qual a transmissão do vírus da mãe infectada para seu filho tornou-se a principal via de contaminação. Em 1997, cerca de 1600 crianças infectadas pelo HIV nasciam a cada dia, nos países em desenvolvimento (3).

No início da epidemia, virtualmente todos os casos de AIDS pediátrico estavam relacionados à transfusão de sangue ou derivados infectados pelo vírus (4).

A partir de 1985, iniciou-se a obrigatoriedade da sorologia anti-HIV em todo sangue coletado, associada a uma evolução tecnológica na produção de hemoderivados.

Ao mesmo tempo, observou-se uma alteração no padrão epidemiológico da pandemia, com aumento da transmissão heterossexual do vírus e, portanto, aumento do número de mulheres infectadas pelo HIV. Como consequência direta, pôde-se observar também, uma elevação no número de casos de

crianças que adquiriram a infecção através de suas mães (transmissão vertical) (5).

A transmissão vertical é, sem dúvida, a via mais importante de infecção da população pediátrica, sendo responsável por mais de 80% do total acumulado de casos notificados em crianças de todo o mundo.

No Brasil, até Março de 2002, 8.398 casos foram notificados ao Ministério da Saúde (4), sendo que 86,1% foram infectados por transmissão vertical, 6,6% por transfusão de sangue ou hemoderivados (incluindo hemofílicos), 0,1% por via sexual e, em cerca de 7,3% dos casos, a via de infecção não pode ser estabelecida.

A transmissão vertical do HIV pode ocorrer durante a gravidez, no momento do parto e através do aleitamento materno. Ainda existem controvérsias a respeito da contribuição relativa e eficiência de transmissão em cada um desses três períodos. Especial atenção tem sido dada atualmente aos mecanismos envolvidos na transmissão vertical e às estratégias para sua redução.

O aleitamento materno pode contribuir com um risco adicional da ordem de 14% (6) e consiste num risco de infecção importante, particularmente nos países em desenvolvimento, onde as alternativas para substituição do aleitamento materno são, por vezes, inacessíveis e/ou inadequadas.

Até meados da década de '90 a literatura médica relatava ampla variação dos índices de transmissão vertical, girando em torno de 14% em países europeus, até 35 a 40% em países africanos. Esta variação é devida a co-fatores amplamente conhecidos, como presença de doença sexualmente transmissível, integridade placentária, avitaminose A, estágio imunológico e carga viral maternos, assistência pré-natal e tipo de parto, além de outros fatores menos estudados, como os genéticos maternos, fetais e *quasispécies* do HIV (2, 7, 8).

Atualmente inúmeros estudos tentam elaborar estratégias para a redução da transmissão vertical do HIV. O protocolo ACTG 076 estabeleceu que a

administração de Zidovudina (AZT) à gestante, durante a gestação e parto, e ao recém nascido nas primeiras seis semanas de vida pode reduzir em dois terços a chance de transmissão vertical (7). Estudos mais recentes demonstraram que a utilização do protocolo ACTG 076 associado à cesariana eletiva (antes do início do trabalho de parto) pode reduzir o risco de transmissão a cifras tão baixas como 2% (9).

Em crianças filhas de mães soropositivas para o HIV, a passagem transplacentária de anticorpos da classe IgG faz com que praticamente a totalidade delas seja soropositiva ao nascer. Os anticorpos maternos podem permanecer detectáveis na criança até os 18 meses de idade, o que faz com que testes sorológicos como ELISA e Western-blot não dêem diagnóstico da infecção pelo HIV, pelo menos até os 18 meses de idade (10, 11). Este fato não ocorre em crianças expostas ao vírus por outras vias.

Nas crianças expostas à transmissão vertical com idade inferior a 18 meses, o diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV só pode ser determinado através de técnicas específicas, nas quais pesquisa-se a presença do vírus (co-cultivo), de antígenos virais (Antigenemia P-24 com acidificação) ou do genoma viral (PCR – Reação em cadeia da Polimerase) (12- 16). Estas técnicas apresentam grau de sensibilidade crescente, atingindo cerca de 95% a partir dos três meses de idade.

Outros testes, como anticorpopogênese “in vitro” e pesquisa de anticorpos específicos da classe IgA, estão em estudo para determinação de sua sensibilidade e especificidade (17, 18).

A infecção pelo HIV leva a uma deterioração do sistema imune, tendo como resultado final o quadro clínico da AIDS. O HIV altera o sistema imune, tanto pela ação direta do vírus (ou parte dele) nas células infectadas, como pela ação indireta nas células não infectadas (19, 20, 21).

A ação do vírus no sistema imune em desenvolvimento leva a alterações que são particulares à criança, além de alterações comuns também aos adultos. O

comprometimento do sistema imune é amplo e progressivo, envolvendo tanto a imunidade humoral como a celular (22- 25).

Na ausência de terapia anti-retroviral a evolução para doença não é uniforme na população pediátrica e, assim, temos crianças que apresentam uma evolução lenta e gradual e, outras, cuja progressão para a doença é rápida, ocorrendo antes dos 18 meses de vida. Este último grupo de pacientes perfaz um percentual de aproximadamente 30% do total de crianças infectadas (20, 21, 26- 28).

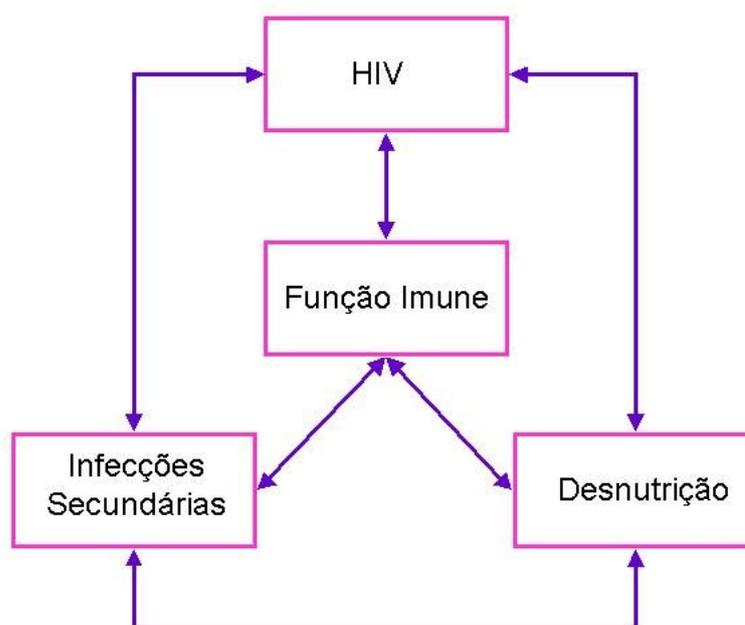
A infecção pelo HIV acarreta alterações em todos os órgãos e sistemas, provocando um quadro extremamente variável quanto à sua apresentação clínica e culminando com as infecções e neoplasias características da imunodeficiência decorrente da AIDS (2, 8, 29).

Apenas em 1987, os CDC estabeleceram o primeiro sistema de classificação específico para AIDS em pacientes com idade inferior a 13 anos, que foi substituída em 1994 (30, 31).

2. ASPECTOS NUTRICIONAIS E CRESCIMENTO

A desnutrição é uma das primeiras complicações observadas na AIDS, e o estado nutricional das crianças infectadas pelo HIV pode ser o determinante maior para a sua sobrevivência, a qual se torna impossível quando a depleção da massa corporal atinge limites críticos. Em adultos, esta perda chega a atingir 54% da massa total e o organismo torna-se incapaz de manter suas funções metabólicas básicas (32). Em crianças, esta perda de massa corporal ocorre precocemente, podendo ser uma das primeiras manifestações clínicas observadas (33- 35).

A perda de peso, a caquexia e as deficiências nutricionais, tanto de macro como de micronutrientes, atuam como co-fatores na evolução clínica da AIDS, propiciando um déficit do sistema imune e, conseqüentemente, um maior número de infecções que, por sua vez, contribuem para uma maior depleção das reservas nutricionais, criando um sinergismo entre estes fatores: (36).



2.1 Déficit de Crescimento

Pacientes na idade adulta conseguem manter seu peso durante um longo período da evolução natural da infecção pelo HIV. Em crianças, esta situação é mais complexa: até o final da adolescência, o corpo deve crescer. A criança que simplesmente “mantém” seu peso, não está apresentando um crescimento dentro dos padrões de normalidade (37).

A “falência” no desenvolvimento pode ser evidenciada por um peso corporal inadequado para sua idade (underweight, ou baixo peso), estatura inadequada para sua idade (stunting, ou nanismo) ou ainda como peso corporal inadequado para a estatura (wasting, ou emaciação) (38, 39).

Em crianças, a infecção pelo HIV pode promover alterações nestes três parâmetros. A maioria dos autores descreve a criança infectada como proporcionalmente “magra” (peso inadequado para idade) e “baixa” (estatura inadequada para idade), mantendo adequada a relação de peso para estatura, durante algum período da história natural da doença. Com a evolução para a AIDS, freqüentemente observa-se a emaciação, com inadequação do peso em relação à estatura, evento citado como definidor de caso para AIDS Pediátrico, segundo os CDC e o Ministério da Saúde (4, 30).

Déficit de crescimento é o principal sinal de desnutrição observado na criança infectada pelo HIV e não pode ser explicado unicamente como consequência da presença do vírus, do desenvolvimento de uma infecção secundária ou decorrente de ingestão inadequada. Trata-se de um complexo processo multifatorial, no qual diversos fatores, aparentemente independentes, interagem entre si e podem ser pormenorizados dentro de quatro situações:

- Ingestão inadequada,
- Redução da absorção de nutrientes,
- Alterações metabólicas, e

- Alterações do desenvolvimento intra-uterino.

2.1.1 Ingestão Inadequada

Intuitivamente, a ingestão inadequada é o principal mecanismo que leva à desnutrição. Se a criança não ingere o suficiente, não tem como apresentar um crescimento normal. Alterações quantitativas e qualitativas na ingestão de nutrientes são bastante freqüentes em crianças infectadas pelo HIV.

2.1.1.1 Oferta Inadequada

Recomenda-se que crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV não sejam amamentadas, pois o aleitamento materno pode ser responsável por um risco adicional de infecção pelo HIV da ordem de 14% (7 a 22%, IC 95%) quando a mãe apresenta uma infecção estabilizada e da ordem de 29% (16 a 42%, IC 95%), em casos de infecção recente (Resolução SS-265, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo). As desvantagens nutricionais, afetivas e operacionais do aleitamento artificial são indiscutíveis.

Muitas vezes, o ambiente no qual a criança está inserida é fator decisivo na qualidade e quantidade de nutrientes oferecidos à criança. Em nosso meio, freqüentemente nos deparamos com ambientes nos quais a situação cultural ou econômica, a desestruturação familiar e a drogadição comprometem seriamente o estado nutricional da criança.

2.1.1.2 Redução do Apetite

A anorexia é uma manifestação marcante na maioria das doenças infecciosas. Pode durar horas, dias ou meses, podendo ainda ser acompanhada por náuseas, vômitos ou diarreia. Sua duração e intensidade determinam a proporção do déficit qualitativo e/ou quantitativo de ingestão de alimentos, podendo, isoladamente, ser uma importante causa de morbidade e mortalidade (40). Assim como nos adultos, agravos agudos têm se mostrado a

principal causa de redução na ingestão de alimentos, em casos de AIDS pediátrico (161).

Aspectos mecânicos, como afecções da boca, esôfago, estômago ou duodeno (candidíase, gengivites, estomatite herpética, úlceras por Citomegalovírus, gastrites, duodenites, etc.), são freqüentes e podem tornar o ato de comer um evento traumático para a criança, que passa a recusar alimentos (73). Em um estudo americano, longitudinal, envolvendo 99 crianças infectadas por transmissão vertical, Katz et al. (80) identificaram que 72% das crianças desenvolveram candidíase oral, 47% hipertrofia de Parótidas e 24% lesões por Herpes simples. Outro estudo americano identificou que, entre 60 crianças em acompanhamento por infecção pelo HIV, 55 desenvolveram periodontite e 47, gengivite (72).

Irritação gástrica, náuseas, dor abdominal e alterações do paladar são freqüentes efeitos colaterais de medicamentos prescritos para as crianças com HIV/AIDS.

Processos infecciosos agudos e crônicos são acompanhados por produção de Fator de Necrose Tumoral α (TNF α). Provavelmente esta citocina seja responsável pelo retardo do esvaziamento gástrico, mecanismo básico para a instalação da anorexia primária (38, 152).

A encefalopatia pelo HIV, presente em cerca de 34% das crianças, pode estar relacionada à diminuição do apetite (47).

Outras condições menos mensuráveis, como alterações psicológicas e depressão, também são descritas em crianças portadoras de infecções crônicas.

2.1.2 Perda ou Redução na Absorção de Nutrientes

Miller et cols. (110) avaliaram quantitativa e qualitativamente a dieta diária ingerida por 100 crianças com infecção pelo HIV ou AIDS, e de 113 crianças expostas à transmissão vertical, porém não infectadas. Os autores puderam

observar que a dieta efetivamente ingerida nos dois grupos mostrava-se adequada e superava as necessidades mínimas requeridas pelo RDA (Recommended Daily Allowance) americano. O total de calorias ingeridas e a proporção entre carboidratos, proteínas e gordura eram semelhantes, nos dois grupos estudados. Os autores puderam observar que, apesar de consumir uma dieta adequada, as crianças infectadas pelo HIV apresentam uma velocidade de crescimento inferior aos controles não-infectados.

Potencialmente, inúmeros fatores podem contribuir para uma absorção inadequada nestas crianças.

2.1.2.1 Alterações da Função Intestinal

As causas mais estudadas de disfunção intestinal estão relacionadas à lesão primária de enterócitos, como resultado de infecções por *Cryptosporidium sp*, *Microsporidium sp*, *Isospora belli* e bactérias como *Salmonella sp* e *Shigella sp*. Tais infecções são capazes de reduzir a área da superfície absorptiva, através da atrofia parcial das vilosidades intestinais, apesar da hipertrofia das criptas, apresentando-se clinicamente como diarreia (32, 44).

A diarreia é um estado de hipersecreção que resulta em deficiência considerável de água, sódio, cloretos, vitaminas e oligo-elementos como zinco e vitamina A, agravando ainda mais as alterações nutricionais e o crescimento (55, 111, 99). Com exceção das fases avançadas da AIDS, estas infecções são potencialmente tratáveis e limitadas e não seriam capazes de explicar os fenômenos disabsortivos em longo prazo (84).

Enteropatia perdedora de proteínas (ou enteropatia exudativa) é um outro mecanismo de má absorção observado predominantemente nas infecções por micobactérias - especialmente as atípicas (86). Nesta situação, observa-se obstrução linfática decorrente de infiltração massiva de macrófagos infectados na lâmina própria e vasos linfáticos intestinais.

O uso freqüente de antimicrobianos pode alterar a flora intestinal, facilitando a ocorrência de infecções secundárias ou alterando a capacidade absorptiva normal. Redução na produção de IgA secretora e elevação numérica de linfócitos CD8+ na lâmina própria também facilitam o crescimento bacteriano. A redução da absorção pode, por exemplo, ser consequência direta da adesão bacteriana na mucosa intestinal com produção de toxinas, lise de enterócitos ou células das criptas intestinais ou hidrólise de ácidos biliares ou carboidratos. A longo prazo, as alterações provocadas no epitélio intestinal podem ser perpetuadas pelo processo de desnutrição (156).

O próprio HIV pode infectar células do epitélio intestinal, como foi descrito por Nelson, em 1988 (120), provocando alterações histológicas e funcionais crônicas da mucosa intestinal, descritas posteriormente por Kotler (83) como enteropatia associada ao HIV.

A alteração na absorção de carboidratos em crianças infectadas pelo HIV foi amplamente descrita na literatura médica (111, 159, 162) como sendo uma disfunção intestinal única. Um estudo multicêntrico italiano (150), estudando 47 crianças com AIDS (seis apresentando diarreia), demonstrou que a má absorção de carboidratos faz parte de um processo disabsortivo mais complexo, no qual observam-se também alterações na absorção de gorduras e proteínas. Este processo mostrou-se muitas vezes decorrente de alterações na integridade da mucosa jejunal e independente do estado nutricional da criança ou presença de diarreia.

2.1.2.2 Alterações Pancreáticas ou Hepato-biliares

O fígado é um órgão acometido em praticamente todas as crianças infectadas pelo HIV. Pelo menos 80% delas irá apresentar hepatomegalia e/ou alterações de enzimas hepáticas. Diversos agentes infecciosos, incluindo o HIV, e medicamentos podem provocar lesões hepáticas. No entanto, o efeito potencial dessas alterações hepáticas sobre o processo de digestão e absorção de nutrientes ainda não foi completamente esclarecido (78).

Aproximadamente metade dos pacientes com AIDS apresenta níveis séricos elevados de amilase, mesmo na ausência de sintomatologia. Em crianças, a pancreatite clinicamente manifesta é observada em cerca de 17% dos casos (112), podendo ser provocada por infecções por vírus (CMV, outros vírus do grupo Herpes etc.), micobactérias e uma grande variedade de medicamentos, como didanosina (ddl), pentamidina, cotrimoxazol etc.. O efeito das alterações pancreáticas sobre o processo de absorção de gorduras em crianças também foi pouco estudado. Carroccio et cols. avaliaram a função pancreática através da concentração de enzimas, como a elastase-1 e quimiotripsina em fezes de adultos (30) e crianças (31). Em ambos os casos, notaram redução da função pancreática nos pacientes infectados pelo HIV, quando comparados com controles saudáveis. No entanto, nenhuma correlação com processos disabsortivos ou desnutrição pôde ser estabelecida.

2.1.3 Alterações Metabólicas

Ainda que a ingestão e a absorção de nutrientes estejam adequadas, a criança infectada pelo HIV pode não apresentar um crescimento adequado, em decorrência de alterações metabólicas.

2.1.3.1 Gasto de Energia em Repouso (GER)

Uma elevação do gasto de energia total (metabolismo basal) está associada a uma série de agravos à saúde, desde processos infecciosos até insuficiência cardíaca congestiva. Habitualmente, a esses agravos associa-se a redução da ingestão calórica, contribuindo para um balanço energético negativo mais acentuado. Em indivíduos hígidos, o balanço energético negativo é compensado parcialmente através de reduções em componentes do metabolismo basal, como, por exemplo, a redução da atividade física e do gasto de energia em repouso (GER) (110). Segundo diversos autores, o indivíduo infectado pelo HIV apresenta falhas nesse processo adaptativo, mostrando elevações no GER (117).

Por outro lado, dados sobre o gasto de energia total mostram que adultos do sexo masculino infectados pelo HIV, porém assintomáticos, apresentam gasto de energia semelhante aos controles não infectados (11.550 kJ/dia). Durante períodos de perda de peso, o gasto total de energia cai para 9.156 kJ/dia, devido à redução da atividade física. A perda de peso, portanto, seria decorrência direta da redução de ingestão calórica (95).

Segundo alguns autores, o processo de desnutrição envolvido na AIDS estaria muito mais relacionado à redução da ingestão do que ao hiper metabolismo (59, 60, 95); porém, uma série de estudos tem demonstrado uma elevação no gasto de energia em repouso, em pacientes com AIDS (60, 105, 106, 146). Atualmente existe consenso de que adultos infectados pelo HIV apresentam elevação no gasto energético em repouso (GER), mesmo quando assintomáticos (69, 111).

Hommes et al. (71) estudaram o gasto de energia em repouso de 18 adultos infectados pelo HIV, livres de infecções secundárias ativas, e demonstraram uma elevação em torno de 9%, quando comparados com controles sadios. O mesmo autor (70) estudou 11 adultos com infecção assintomática pelo HIV, sem evidência clínica ou imunológica de imunossupressão, e observou um gasto de energia em repouso 8% maior, quando comparado com voluntários sadios, demonstrando que essa alteração pode estar presente desde fases muito iniciais da história natural da AIDS. Apesar da elevação no gasto de energia, os pacientes mostraram-se capazes de manter seu peso corporal.

Entre crianças, a situação é aparentemente diferente. Pacientes pediátricos freqüentemente mostram alterações do crescimento, mesmo em fases assintomáticas da infecção pelo HIV. Certamente, manutenção do peso e da velocidade de crescimento são processos distintos, sendo que o crescimento durante a infância seria muito mais sensível ao desequilíbrio energético (117).

Existem inúmeros trabalhos demonstrando elevação do GER em crianças com anemia falciforme, fibrose cística e distrofia muscular (64, 136, 144); porém, raros são os estudos em crianças infectadas pelo HIV. Um dos únicos estudos

pediátricos comparou crianças com AIDS com controles saudáveis, e revelou elevação do GER apenas durante episódios de infecções secundárias (6).

O mecanismo de elevação do GER é, aparentemente, complexo e possivelmente está relacionado à ação direta de produtos do genoma viral e a sua ação indireta sobre células, provocando a resposta inflamatória à infecção, com produção de citocinas (69).

Mais recentemente, Arpadi et cols. (10) estudaram a relação entre carga viral, gasto energético em repouso (GER), massa magra, quantidade de energia ingerida e velocidade de crescimento em 42 crianças infectadas pelo HIV, 16 delas apresentando déficit prévio de crescimento linear. Os resultados revelaram que os períodos de maior velocidade de replicação viral estão estreitamente relacionados com a menor velocidade de crescimento, menor quantidade de massa magra e menor quantidade de ingestão energética, mesmo que alguns pacientes possam ter apresentado redução, provavelmente compensatória, do gasto energético em repouso. O achado contrariou as expectativas dos pesquisadores, que esperavam encontrar elevação nas taxas de gasto energético em repouso, como resultado de hiper-metabolismo associado à replicação viral e conseqüente resposta imune. A redução do GER seria, supostamente, decorrente de um fenômeno adaptativo, semelhante ao observado em crianças submetidas cronicamente a restrição dietética extrema. O que diferenciaria uma criança infectada pelo HIV de uma criança desnutrida crônica por déficit alimentar é a irreversibilidade imediata do quadro após oferta adequada.

2.1.3.2 Resposta inflamatória à Infecção

Uma das causas de perda de massa magra e de tecido adiposo é a produção de citocinas, que são mediadores essenciais de defesa. Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) são as citocinas mais implicadas no processo de desnutrição. A infusão experimental de TNF- α ,

também conhecido como caquetina, em voluntários humanos é capaz de induzir 'a desnutrição (38, 152). Há alguns anos, existe o paralelo entre a desnutrição proteico-calórica associada ao HIV e as alterações na produção de citocinas, fato agravado pelas infecções por germes oportunistas (18).

A indução de uma resposta inflamatória aguda, com conseqüente produção de citocinas, pode afetar diretamente o processo de remodelagem óssea, necessário para o crescimento de ossos longos. Osteoclastos provêm da mesma célula mielóide precursora que, dependendo do estímulo, pode diferenciar-se em Monócito. Uma elevação na produção de TNF- α pode levar a uma produção exagerada de Monócitos em detrimento de osteoclastos, ou ainda alterar sua função, levando à osteoporose e ao comprometimento do crescimento ósseo (52, 145, 154).

Jahoor et al. (74) compararam o metabolismo da Leucina em crianças infectadas pelo HIV assintomáticas com idade inferior a 17 meses e crianças não infectadas, pareadas por sexo e idade, como grupo controle. Observaram que o grupo de crianças infectadas utilizou cerca de 19% da Leucina ingerida, enquanto o grupo controle utilizou cerca de 42%. Os autores concluíram que os achados são indicativos de maior proteólise, sugerindo que a infecção pelo HIV altera negativamente o metabolismo protéico da mesma forma como observado em condições de estresse intenso como infecções bacterianas agudas severas.

Independentemente da evolução para AIDS, os primeiros meses de vida correspondem a uma fase extremamente sensível para a criança infectada pelo HIV, pois é a fase de maior replicação viral e conseqüente produção exacerbada de citocinas (38, 41, 126).

2.1.3.3 Alterações Hormonais

Avaliações hormonais em crianças infectadas pelo HIV são descritas em diversos estudos, porém freqüentemente apresentam resultados controversos (57, 68, 79, 81, 89, 92, 100, 118, 137). É bastante razoável admitir que

alterações hormonais possam contribuir, de forma expressiva, para o déficit no crescimento.

Lumpkin et cols. (94) demonstraram que a glicoproteína gp120 do envelope do HIV inibe a liberação do fator de liberação de hormônio do crescimento (GH) do hipotálamo de ratos; porém, faltam estudos a esse respeito em seres humanos. Todavia, entre crianças infectadas pelo HIV nem sempre as alterações de crescimento observadas estão relacionadas a baixas concentrações de GH.

Seguindo essa linha, Jospe e Powell (79) publicaram em 1990 um relato de caso de uma garota de oito anos de idade, infectada por transmissão vertical, que apresentou marcada redução na velocidade de crescimento estatural, cerca de um ano antes do início do quadro clínico de AIDS. Diversos testes revelaram redução nos níveis séricos de Hormônio de Crescimento (GH) sob condições normais, embora, sob estímulo, a capacidade de liberação de GH da Pituitária se mostrasse intacta. As dosagens de outros hormônios (TSH, prolactina, Tiroxina, Tiroxina livre, cortisol, LH e FSH) mostraram-se normais. O tratamento com Hormônio de Crescimento fez com que a criança retomasse uma velocidade de crescimento próxima aos níveis normais.

Matarazzo et al. (100) avaliaram o crescimento ósseo, a secreção do Hormônio de Crescimento e a função tireoidiana em 24 crianças infectadas pelo HIV (15 com AIDS e 9 assintomáticas ou oligo-sintomáticas), e em 37 crianças não infectadas, nascidas de mães infectadas pelo vírus. Todas as crianças deste último grupo mostraram-se dentro dos limites da normalidade. Dentre as crianças assintomáticas, em 22% foi registrado atraso de crescimento; em 45%, redução dos níveis séricos de hormônio de crescimento e nenhuma delas mostrou alteração da função tireoidiana. Dentre as crianças com AIDS, puderam observar atraso no crescimento em 53% dos casos, redução nos níveis do hormônio de crescimento em 86% e disfunção tireoidiana em 40% dos casos. Os autores postularam que as alterações endócrinas observadas não são primariamente decorrentes da infecção pelo HIV, mas sim de ajustes do

metabolismo, decorrentes da elevação do gasto energético em repouso, provocado pela infecção crônica pelo HIV e/ou infecções concomitantes.

Por outro lado, Geffner et al. (57) estudaram 22 crianças (seis assintomáticas, dez com AIDS e seis controles, não infectadas), sendo que não encontraram diferenças na secreção do hormônio de crescimento, função tiroidiana, TSH e cortisol nos três grupos estudados. Partindo para análise da atividade desses hormônios *in vitro*, observaram, nas crianças com AIDS, resistência à ação proliferativa do hormônio de crescimento, não relacionada à presença de desnutrição, alterações hematológicas ou infecções concomitantes. O mesmo não foi observado nas crianças assintomáticas e no grupo controle. Os autores concluíram que a resistência periférica à ação do hormônio de crescimento é fator preponderante, responsável pelo déficit de crescimento, e não um déficit na sua produção.

Laue et al. (89) descreveram baixa resposta de secreção de GH, após estímulo, em apenas uma de nove crianças estudadas, além de função adreno-cortical normal em todas. Concluíram que o déficit de crescimento das crianças incluídas no estudo não era decorrente de alteração hormonal.

Existem evidências de que o estresse, a carência afetiva e o abandono sofrido por algumas crianças infectadas pelo HIV podem levar a um quadro conhecido como *nanismo psico-social* (110, 115). Nesta situação, observa-se hipopituitarismo com liberação reduzida de hormônio de crescimento e conseqüente redução do crescimento, quadro normalmente reversível a partir do momento em que a situação psico-social da criança se normaliza (5).

A maioria dos relatos de estudos da função tiroidiana em pacientes infectados pelo HIV mostra que a glândula é raramente acometida, ao menos primariamente (66, 89), de modo que a disfunção tiroidiana não seria responsável por alterações do crescimento em crianças.

Por outro lado, Hirschfeld et cols. (68) estudaram a função tiroidiana de 167 crianças (idade média = 9,15 anos). Todas as crianças apresentavam quadro

clínico de AIDS e foram seguidas por um período mínimo de seis meses. Os autores observaram níveis de tiroxina livre (T_4), abaixo dos valores de referência, em 18% das crianças, e baixos níveis de tireotropina em 30% delas. Tais alterações mostraram-se mais acentuadas quanto mais avançado era o quadro clínico de AIDS. Concluíram que as alterações da glândula são muito freqüentes em crianças com AIDS e estavam correlacionadas com a progressão da doença, podendo contribuir de maneira significativa para o déficit de crescimento.

Já as alterações das adrenais são bastante freqüentes em crianças e adultos com AIDS, na maioria das vezes secundárias a infecções da glândula, stress, ativação de citoquinas ou resistência ao cortisol. Sintomas como náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, febre, perda de peso e diarreia estão relacionados com insuficiência adrenal, porém sua relação direta com o déficit de crescimento ainda não foi totalmente estabelecida (39, 139).

Além das alterações próprias das glândulas, alterações nos níveis séricos de hormônios podem ser observadas em decorrência de lesões hepáticas ou uso de medicamentos como rifampicina (acelera o clearance de hormônios tireoidianos), cetoconazol (reduz síntese de hormônios testiculares e adrenocorticais) etc. (39).

2.1.4 Desenvolvimento intra-uterino e peso ao nascer

Diversos autores já demonstraram a relação entre o peso ao nascer e posterior desenvolvimento da criança (13, 16, 20). Apesar de freqüentemente exibir uma maior velocidade de crescimento, dificilmente uma criança nascida de baixo peso atingirá o mesmo peso e altura de uma criança nascida com peso normal, nos primeiros meses de vida. Portanto, o peso ao nascer pode ser um fator determinante do crescimento pós-natal de uma criança.

O mecanismo de nutrição fetal é complexo e depende da qualidade e quantidade da dieta materna, seu estado metabólico e endocrinológico, seus

mecanismos cardiovasculares de adaptação à gravidez e função placentária (48).

Galli et al. (54) estudaram prospectivamente 200 crianças infectadas pelo HIV a partir do nascimento. Observaram que aquelas nascidas com peso inferior a 2.400g apresentavam início dos sintomas mais precocemente que as nascidas com peso maior. Sugeriram que o baixo peso ao nascer seria um marcador importante para o prognóstico da criança infectada pelo vírus e propuseram duas hipóteses: o baixo peso ao nascer seria um fator predisponente para o desenvolvimento mais precoce dos sintomas da AIDS, pois a criança poderia ser considerada mais “frágil” ao nascer, ou o baixo peso ao nascer seria uma consequência da infecção viral mais precoce, que prejudicaria seu desenvolvimento intra-uterino.

As crianças expostas à transmissão vertical do HIV encontram-se particularmente sob maior risco de apresentar baixo peso ao nascer, em decorrência de alterações da saúde materna, presença de doenças sexualmente transmissíveis (DST's), a própria infecção pelo vírus, prematuridade e uso de drogas ilícitas pela mãe durante a gestação (51, 113).

O impacto do uso de drogas ilícitas (Maconha, Cocaína, Heroína) sobre o desenvolvimento fetal já foi amplamente demonstrado na literatura. O uso dessas drogas, como fator isolado, pode ser responsável por atraso no desenvolvimento intra-uterino, prematuridade, baixo peso ao nascer e baixo peso para a idade gestacional (14, 43, 53, 143, 155, 160).

Por outro lado, Ross et cols. (130) estudaram, no Reino Unido, 290 crianças nascidas de mães usuárias de drogas ilícitas, 93 delas infectadas pelo HIV. Essas crianças foram comparadas com um grupo de 186 crianças, nascidas de mães que negavam o uso de drogas, totalizando 476 crianças. Peso, altura e massa corporal foram os parâmetros verificados ao nascer e com idades de seis semanas, 10 meses e 3 anos. Oito crianças infectadas pelo HIV foram excluídas do estudo por apresentarem padrões de crescimento muito diferentes da demais. Os autores concluíram que a infecção materna pelo HIV

não altera o peso ao nascer e nem atua adversamente sobre o desenvolvimento de crianças não infectadas pelo vírus. Em contrapartida, o uso de drogas ilícitas pela mãe pode alterar esses parâmetros de maneira muito discreta.

Entre 1988 e 1990, Butz et al. (28) estudaram prospectivamente o peso e o comprimento ao nascer de 120 crianças americanas, sendo que 52,5% eram filhas de mães infectadas pelo HIV. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada, sendo considerado impossível distinguir, a partir dos dados neonatais, as crianças infectadas pelo HIV, expostas ao risco de infecção ou nascidas de mães soronegativas.

Analisando uma população de 191 gestantes usuárias de drogas endovenosas de Nova Iorque (22% infectadas pelo HIV), Selwyn et cols. (140) não observaram diferenças nas crianças nascidas dos dois grupos, quanto à duração da gestação, às características ou ao peso ao nascer.

Entre 1985 e 1989, Minkoff et cols. (114) compararam as crianças nascidas de 91 gestantes infectadas pelo HIV com aquelas nascidas de 126 mulheres soronegativas para HIV, todas atendidas por uma clínica no Bronx, Nova Iorque. Os achados falharam em demonstrar diferenças obstétricas ou neonatais entre os dois grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre peso ao nascer, comprimento, perímetro cefálico ou idade gestacional. Após ajustes de dados que pudessem também influenciar o peso ao nascer, como idade materna, uso de tabaco ou cocaína, observou-se que as crianças geradas por mães infectadas pelo HIV nasciam, em média, sete gramas mais pesadas que as crianças nascidas de mães soronegativas.

Saavedra et cols. (135) estudaram 109 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV (59 infectadas e 50 não infectadas), na região de Baltimore (EUA). Apesar de ambos os grupos terem apresentado peso e comprimento abaixo dos padrões de normalidade do NCHS (63), não houve diferenças entre esses grupos. Os autores concluem que peso e comprimento ao nascer são variáveis independentes da transmissão vertical do HIV.

Semprini et cols. (141) estudaram um grupo composto por 122 gestantes usuárias de drogas endovenosas (48 soronegativas para o HIV e 74 HIV+), residentes na área de Milão, Itália. Os achados revelaram maior incidência de nascimentos de crianças consideradas pequenas para a idade gestacional no grupo de mulheres infectadas pelo HIV, porém sem valor estatístico. Os autores concluíram que as alterações nutricionais observadas em crianças filhas de mães infectadas pelo HIV estariam muito mais relacionadas com as condições de vida pós-natal do que a exposição ao vírus na fase intra-uterina.

Com o objetivo de analisar os efeitos da infecção pelo HIV sobre gestantes e seus filhos, Alger et cols. (7) estudaram 101 gestantes infectadas pelo vírus que foram comparadas com outras 97 que apresentavam os mesmos riscos de infecção, porém eram soronegativas. O estudo realizado na região de Baltimore, Estados Unidos, revelou que a infecção pelo HIV não afeta o desenvolvimento fetal, originando crianças comparáveis àquelas nascidas de mães não infectadas.

Geffner et cols. (56) estudaram peso, estatura e perímetro cefálico de 53 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV (27 infectadas pelo HIV e 26 que apresentaram negativação das sorologias anti-HIV). Observaram que as crianças infectadas apresentavam, ao nascer, peso discretamente menor que o das crianças não infectadas, porém este dado mostrou insuficiente valor preditivo positivo para infecção pelo HIV. Não foram observadas diferenças quanto ao perímetro cefálico e estatura entre os dois grupos de crianças.

Por outro lado, uma série de estudos realizados com grandes casuísticas, em diferentes países africanos, como Quênia (22), Zaire (134), Zâmbia (67) e Congo (88) puderam demonstrar diferenças significativas de peso ao nascer entre crianças geradas de mães infectadas pelo HIV e de mães soronegativas.

Em 1992, Lepage et al. publicaram os resultados parciais de um estudo que seria publicado, na íntegra, quatro anos mais tarde (91, 92). Partindo de um universo de 436 gestantes (50% infectadas pelo HIV), em que nenhuma delas era usuária de drogas ilícitas, concluíram que as crianças filhas de mães

infectadas pelo HIV apresentavam, ao nascer, peso 130g inferior ao das crianças nascidas de mães soronegativas ($P < 0.01$).

Outro grande estudo realizado na África (Ruanda), reunindo 627 gestantes (50% infectadas pelo HIV), mostrou que crianças geradas por mães infectadas pelo HIV apresentavam, ao nascer, peso 120g inferior ao das crianças nascidas de mães não infectadas (26).

Nair et cols. (119) publicaram, em 1993, resultados de um estudo realizado em Maryland, após acompanhamento de 134 crianças, filhas de mães infectadas pelo HIV. As crianças infectadas ($n=31$ - 23.1%) apresentaram menor peso e comprimento ao nascer (média de 300g e 1,5cm, respectivamente), além de maior chance de prematuridade e maior incidência de crianças nascidas pequenas para a idade gestacional. Os autores demonstraram que crianças nascidas de mães soropositivas, com baixo peso ao nascer e/ou pequenas para a idade gestacional, tinham grande probabilidade de estarem infectadas pelo HIV.

Com metodologia semelhante ao estudo anterior, Abrams et cols. (1) observaram 351 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV (24% infectadas pelo vírus). Neste estudo, também, as crianças infectadas apresentavam maior tendência a prematuridade, menor peso ao nascer e maior incidência de crianças “pequenas para a idade gestacional”, sugerindo ação intra-útero do HIV. Os autores concluíram que esses dados seriam importantes fatores preditivos de transmissão vertical do vírus.

Miller et cols. (108), analisando 531 crianças americanas nascidas de mães infectadas pelo HIV, observou diferenças significativas entre o peso ao nascer das 92 crianças infectadas pelo vírus e as 439 não infectadas, embora o primeiro grupo tenha apresentado menor idade gestacional.

Mayers et cols. (101) relataram os resultados de um estudo prospectivo, realizado em Nova Iorque, comprando os dados obstétricos de 70 mães usuárias de drogas endovenosas, 33 delas infectadas pelo HIV. Apesar da

observação de maior freqüência de prematuridade entre as crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV (24 contra 36%), o peso ao nascer não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos. Os filhos de mães infectadas pelo vírus nasceram, em média, 5 gramas mais leves que os nascidos de mães não infectadas. Não houve ajuste de peso, ao nascer, com idade gestacional.

No Estudo Colaborativo Europeu, publicado em 1995 (149), crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV foram seguidas prospectivamente do nascimento até os quatro anos de vida. A análise de 123 crianças infectadas e 654 crianças não infectadas não revelou diferença significativa de peso ao nascer, entre os dois grupos. Em publicação mais recente, sete anos após a primeira, (148) o mesmo grupo reuniu 1587 crianças (1403 expostas, não infectadas). Os dados analisados confirmaram a ausência de diferenças significativas de peso e comprimento ao nascer, entre crianças infectadas e expostas.

Turner et cols. Publicaram, em 1996, os resultados de um estudo conduzido nos Estados Unidos (Filadélfia), reunindo 2254 gestantes infectadas pelo HIV (153). Demonstraram que cerca de 25% dos partos resultaram em crianças de baixo peso e 20%, em crianças consideradas pequenas para a idade gestacional, independentemente da situação de infecção da criança. Notaram também a ocorrência de prematuridade em 25% dos casos. Tais achados não se mostraram relacionados ao estado de saúde da mãe, porém fortemente associados ao consumo de drogas durante a gestação. A incidência de baixo peso ao nascer atingiu a cifra de 38% entre as mães usuárias de drogas.

No mesmo ano, Johnstone et cols. publicaram o resultado de um estudo reunindo 789 gestantes, 82 infectadas pelo HIV da região de Edimburgo, Escócia (77). Seus dados demonstram uma discreta diferença, porém estatisticamente significante, com relação ao peso ao nascer (cerca de 100g). Estes achados mostraram-se independentes do estado de saúde materno e persistiam mesmo após correção para idade gestacional.

Ainda em 1996, Moye et cols (116) publicaram os resultados de um estudo prospectivo realizado em diversos centros americanos, com 282 crianças

nascidas de mães infectadas pelo HIV. As crianças infectadas pelo HIV (n= 59) apresentaram, em média, 280g a menos no peso ao nascer e mediam 1,64cm a menos que as crianças não infectadas. Os autores explicaram essa diferença como resultado do uso de drogas ilícitas pela mãe e devido ao estado de saúde materno.

2.2 Dados Antropométricos

Desde as primeiras publicações referentes à infecção pelo HIV em crianças (9, 123, 131, 138), o atraso no desenvolvimento pôndero-estatural já constava da lista de suas possíveis manifestações clínicas. A primeira classificação para casos de AIDS pediátrica, elaborada pelos Centers for Disease Control (CDC) e mundialmente aceita (34), colocava o atraso no crescimento como parte do quadro clínico da infecção pelo vírus. Desde então se tem tentado correlacionar este achado ao diagnóstico ou prognóstico da história natural da doença em crianças.

Durante os primeiros anos da epidemia entre crianças hemofílicas, Jason et al. (75) compararam os escores z de quatro grupos distintos dessas crianças: Grupo 1- 41 crianças soropositivas para o HIV, assintomáticas (idade média 13 anos), Grupo 2: 11 crianças soronegativas (idade média 4 anos), Grupo 3: 20 crianças que freqüentemente recebiam concentrado de fator VIII, antes de 1979 (anterior à epidemia da AIDS), com idade média de 9 anos e Grupo 4- 11 crianças que raramente recebiam concentrado de fator VIII, avaliadas antes de 1979. Concluíram que os parâmetros peso para idade, altura para idade, peso para altura e massa corpórea não se encontravam alterados nos três últimos grupos; porém, no grupo de crianças infectadas pelo HIV, especialmente naquelas com idade inferior a 11 anos, notou-se declínio da altura para idade. Os autores concluíram que a infecção pelo HIV (e não a hemofilia ou o uso freqüente de concentrado de fator VIII) era responsável pelo atraso no crescimento, mais facilmente percebido entre as crianças menores, e que este atraso precedia as alterações clínicas e laboratoriais da AIDS.

Kaufman e Gomperts (81) estudaram 22 crianças hemofílicas infectadas pelo HIV e assintomáticas, e notaram que 66% delas encontravam-se abaixo dos valores normais de altura para idade, sem alterações de outros parâmetros. Três dessas crianças apresentavam retardo significativo do crescimento. A avaliação hormonal dessas crianças (pico e concentração de hormônio do crescimento, função tireoidiana e resposta ao cortisol) revelou alterações pouco significativas. Os autores discutiram as possíveis causas para este retardo de

crescimento, apontando para a possibilidade de ocorrência de alterações da neuro-regulação da secreção do hormônio de crescimento.

Em 1990, Brettler et cols. (24) publicaram os resultados de um estudo prospectivo envolvendo 36 crianças hemofílicas infectadas pelo HIV (idade inferior a 12,5 anos) que foram comparadas a um grupo de crianças hemofílicas não infectadas pelo HIV, com características semelhantes. Medidas antropométricas foram associadas à contagem de linfócitos CD4+/CD8+ e antigenemia p24. Os autores acreditaram que um decréscimo do peso para idade (W/A) ou altura para idade (H/A) maior que 15 pontos percentuais, em crianças infectadas pelo HIV, pode representar um marcador para progressão da doença, assim como a queda dos valores absolutos na contagem de linfócitos CD4+. Nenhuma correlação foi estabelecida com a dosagem de antigenemia p24.

Miller et al. (109) publicaram, em 1993, um dos primeiros estudos antropométricos com crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical. Foram estudadas 89 crianças, filhas de mães infectadas pelo HIV, com as mesmas condições sociais e econômicas, sendo que 52 mostraram-se infectadas pelo HIV, enquanto 37 mostraram negatificação de seus testes sorológicos. Foram excluídas do estudo as crianças que se tornaram sintomáticas quanto à infecção pelo HIV. Comparações quanto à idade gestacional e peso ao nascer não revelaram diferenças entre crianças infectadas e não infectadas. Na amostra analisada, diferenças com relação ao peso, peso para idade, pregas cutâneas e massa muscular puderam ser observadas a partir do 19º ao 21º mês de vida. Aparentemente, o crescimento estatural foi preservado, não sendo observadas diferenças entre as crianças infectadas e não infectadas.

O grupo de ensaios clínicos em AIDS Pediátrico da Universidade de Duke (Carolina do Norte, EUA), liderado pelo Dr. Ross Mckinney (103), publicou um estudo retrospectivo sobre o crescimento de 170 crianças, filhas de mães infectadas pelo HIV, com idade inferior a 25,5 meses. Os parâmetros

analisados foram peso para idade (W/A), altura para idade (H/A) e peso para altura (W/H), seguindo-se os padrões dos escores “z” do NCHS (63). As crianças não infectadas mostraram escores z próximos ao zero, no parâmetro peso para altura, durante os dois primeiros anos de vida, enquanto as crianças infectadas estavam, em média, um desvio padrão abaixo. Todas as crianças, infectadas ou não, nasceram com escore z pelo menos um desvio padrão abaixo do normal. Entretanto, as crianças não infectadas apresentaram recuperação rápida da estatura, mostrando-se significativamente maior que as infectadas em todos os períodos, a partir do 4^o mês de idade. Em contraste com os parâmetros anteriores, o peso para a altura mostrou-se essencialmente o mesmo para ambos os grupos, durante os dois primeiros anos de vida, com escore z próximo à normalidade (zero). Tais dados mantiveram-se sem alterações, mesmo após exclusão das crianças que desenvolveram AIDS durante o estudo. Os autores concluem que a infecção pelo HIV, por si, altera os parâmetros peso e altura para idade, porém as crianças infectadas são proporcionalmente menores em peso e altura, mantendo a relação peso para altura.

O mesmo grupo de pesquisadores publicou os dados antropométricos de 88 crianças com AIDS, com idade entre três meses e 13 anos (média 3,1 anos), que iniciaram terapia anti-retroviral com Zidovudina (AZT) (104). Durante um ano após o início da terapia, as crianças foram pesadas e medidas com intervalos de quatro semanas, além de serem submetidas a testes de contagem de linfócitos CD4. Ambos os parâmetros seriam utilizados como possíveis fatores prognósticos. A contagem de linfócitos CD4+ mostrou-se o parâmetro mais sensível preditivo de morte, além de mostrar estreita correlação com o escore z da altura para idade e sem relação significativa com peso para idade ou peso para altura. Os autores observaram ainda que, quanto maior o escore z para peso, para idade ou peso para altura, melhor o prognóstico, maior a sobrevivência.

Os autores concluíram que, apesar de ser menos sensível que a contagem de linfócitos CD4+, a avaliação antropométrica fornece dados importantes para a

avaliação do prognóstico de crianças com AIDS avançado, além de ser um marcador com baixíssimo custo. Concluem, também, que o ganho ponderal, após introdução de terapia anti-retroviral (monoterapia com AZT, no caso) é, aparentemente, um bom marcador de eficácia terapêutica.

Estudando retrospectivamente 53 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV, do nascimento aos 3 anos de idade, na Califórnia (EUA), Geffner et cols. (56) observaram importantes diferenças no peso de crianças infectadas, quando comparadas com as não infectadas ao redor dos nove meses de idade e entre 15 e 18 meses; o peso de ambos os grupos mostrou-se comparável nas outras faixas etárias.

Com relação ao comprimento, notaram que as crianças infectadas mostravam uma desaceleração importante do crescimento até os seis meses de idade, seguida por uma recuperação, mantendo-as com comprimento comparável ao das crianças não infectadas até por volta dos 9 aos 12 meses, quando os dois grupos voltavam a se distanciar. Como muitos dos dados pós-natais foram perdidos, a análise do crescimento foi apenas qualitativa.

Saavedra et cols. (135) estudaram o crescimento de 109 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV (59 crianças infectadas e 50 não infectadas) até a idade de 70 meses (média de 7 a 10 medidas do nascimento aos 70 meses). As curvas médias de crescimento foram comparadas ao padrão estabelecido pelo NCHS (63). Observaram que todas as crianças apresentavam peso abaixo dos padrões até os dois anos de idade; porém, as não infectadas apresentavam recuperação do peso após essa idade, sendo que as infectadas persistiam abaixo até os 70 meses de idade.

O parâmetro peso para idade (W/A) mostrou-se semelhante entre os dois grupos até o terceiro ano de vida, período em que as crianças infectadas distanciavam-se da normalidade. Com relação ao comprimento, ambos os grupos mostraram-se, também, abaixo dos padrões do NCHS, sendo que também foi observada recuperação entre as crianças não infectadas, porém somente por volta dos 40 meses de idade.

O parâmetro altura para idade (H/A) foi capaz de diferenciar os dois grupos de crianças bem mais precocemente (após os 15 meses de idade). Os autores concluem que apesar de as crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV nascerem com peso e estatura abaixo dos padrões de normalidade, as não infectadas acabam recuperando os patamares da normalidade com o passar do tempo, enquanto que as infectadas apresentam distanciamento paulatino da normalidade. Concluem também que o ganho em estatura é mais precocemente comprometido nas crianças infectadas pelo HIV.

No Estudo Colaborativo Europeu, publicado em 1995 (149), quase 800 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV foram seguidas, prospectivamente, em intervalos de três meses, do nascimento até os quatro anos de vida. Cerca de 16% das crianças mantinham sorologia anti-HIV positiva após os 18 meses de idade. Não foram observadas diferenças no peso ao nascer entre as crianças infectadas e não infectadas; porém, a partir dos três meses de vida, o grupo de crianças infectadas pelo vírus exibiu peso, em média, 8% inferior à média das não infectadas. Essa diferença tornava-se ainda maior (9,6%) aos seis meses de idade e, a partir deste período, havia uma recuperação no grupo de crianças infectadas, sendo que a diferença de peso médio entre os grupos não superava 6%, com um ano de idade.

A superposição do desvio-padrão, observada na média de peso de cada um destes grupos, não permitiu que o peso, em qualquer idade, fosse preditivo de infecção pelo HIV. As aferições de comprimento mostraram padrão semelhante ao observado no peso, porém com diferenças menos pronunciadas: cerca de 1,3% (0,8cm) aos três meses de idade, e nunca excederam dois centímetros.

Com relação à velocidade de ganho ponderal, o grupo de crianças infectadas mostrava redução significativa até os seis meses de idade, e, em seguida, apresentavam recuperação até os dois anos de vida, quando novamente havia desaceleração no ganho de peso. As crianças infectadas pelo HIV mostravam discreta diminuição na velocidade de crescimento estatural até o primeiro ano de vida, quando se equiparavam às crianças não infectadas até os três anos. A

partir desta idade, as crianças infectadas mostravam novamente desaceleração na velocidade do crescimento estatural. Quando a análise estatística era realizada excluindo-se as crianças sintomáticas, praticamente não se observavam diferenças em todas as variáveis. Os autores discutiram que as alterações antropométricas, observadas entre as crianças infectadas e não infectadas, foram muito discretas e, em grande parte, devido à morbidade resultante da AIDS. Comentaram que as alterações observadas nos primeiros seis meses de vida seriam atribuíveis à fase de infecção aguda pelo HIV. Os autores concluíram que as diferenças observadas entre os dois grupos eram muito discretas e provavelmente associadas aos sintomas decorrentes da AIDS, sugerindo que outros tipos de alterações, como as neuro-endócrinas ou disfunção intestinal, são raras ou de menor importância, durante os primeiros quatro anos de vida.

Em 2003, o mesmo grupo publicou um artigo de atualização dos dados publicados em 1995 (148), com um total de 1587 crianças (1403 não infectadas), um seguimento até os dez anos de idade e numa época em que a terapia anti-retroviral, com três drogas, já estava consolidada. Concluíram que, ainda que a terapia anti-retroviral possa beneficiar o padrão de crescimento das crianças infectadas, o distanciamento da normalidade aumenta com a idade, especialmente no parâmetro estatura para idade (H/A).

Com a finalidade de analisar a magnitude e natureza do efeito da infecção perinatal pelo HIV em crianças, Moye et cols. (116) acompanharam 282 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV. Do total de crianças, 59 estavam infectadas pelo vírus e 223 mostraram-se não infectadas. Observaram que, além de nascer com peso e comprimento inferior ao das crianças expostas (mas não infectadas), as infectadas apresentavam uma queda importante da altura para a idade (H/A) até por volta dos quatro meses de idade, com posterior recuperação, porém sem atingir os valores observados nas crianças não infectadas. Alterações semelhantes, porém menos intensas, eram observadas no parâmetro peso para idade (W/A). A massa corporal das crianças infectadas era menor desde o nascimento até por volta dos 12 meses

de idade. Os autores concluíram que as crianças infectadas pelo HIV mostravam-se com menor estatura, menor peso, e com menor massa corporal que aquelas não infectadas, situação encontrada na desnutrição aguda e crônica, e que não poderia ser explicada pela ocorrência de manifestações clínicas da AIDS, já que a maioria das crianças mostrava-se assintomática.

Lepage et cols. (90) também compararam prospectivamente as características antropométricas de crianças com e sem infecção pelo HIV, em Ruanda. Partiram de um universo de 218 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV que foram pareadas com 218 crianças nascidas de mães soronegativas para HIV, que apresentavam a mesma paridade, idade e condição sócio-econômica. Após dois anos de acompanhamento, puderam observar que, dentre as 218 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV, 46 também se mostraram infectadas pelo vírus, 140 mostraram-se não infectadas e 32 não puderam ser classificadas quanto à infecção pelo HIV. As crianças expostas à transmissão vertical, porém não infectadas, apresentaram o mesmo padrão de crescimento daquelas nascidas de mães não infectadas pelo HIV. Observaram, ainda, que as crianças infectadas exibiam alterações precoces, severas e duradouras de peso e altura, quando comparadas aos controles não infectados de mesma idade. Concluíram que as crianças infectadas apresentavam menor peso para idade (W/A) e menor altura para idade (H/A) quando comparadas aos controles, porém não foram notadas alterações do peso para altura (W/H).

Pollack et cols. (126) publicaram, em 1997, os resultados de um estudo avaliando os efeitos da carga viral sobre o crescimento de crianças infectadas pelo HIV. Partiram de um universo de 64 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV (em Nova Iorque), excluíram as nascidas prematuramente, chegando a um total de 18 crianças infectadas e 29 não infectadas. Não foram observadas diferenças no comprimento, ao nascer, entre os dois grupos de crianças, mesmo incluindo aquelas que apresentavam alta viremia durante os primeiros sete dias de vida.

Entre o terceiro e sexto meses de vida, as crianças infectadas mostraram escore z para comprimento para idade entre 0,75 e 1,0 desvios-padrão abaixo das crianças não infectadas ($p < 0.001$). Após esse período, houve recuperação parcial deste parâmetro, tornando-o sem valor estatístico. A análise estatística mostrou-se semelhante, mesmo após a exclusão de três crianças que haviam desenvolvido AIDS até os seis meses de idade. Puderam, ainda, observar que o período de maior declínio no parâmetro comprimento para idade coincidia com aquele de maior replicação viral (3 a 6 meses de vida) e a sua recuperação, com o declínio da replicação viral. As crianças com os piores escores z no comprimento para idade eram aquelas com maior carga viral. Ainda que as crianças infectadas apresentassem peso para idade inferior ao das não infectadas, durante todo o estudo esses valores não se mostraram estatisticamente significantes, bem como não houve relação com a carga viral.

Os autores concluíram que o crescimento linear é mais comprometido que o ponderal na infecção pelo HIV, e que a velocidade de crescimento linear está diretamente relacionada à carga viral. Eles atribuem seus achados principalmente às alterações inflamatórias decorrentes da replicação viral, com liberação de citocinas com atividade osteoclástica e responsáveis por um balanço nitrogenado negativo. Tal processo seria semelhante aos fenômenos adaptativos observados em processos de privação alimentar prolongada, nos quais o organismo tenta manter a massa magra, apesar do balanço nitrogenado negativo, tão importante para o crescimento linear de crianças.

Peters et cols. (125) estudaram 70 crianças expostas à transmissão vertical do HIV (54 com infecção confirmada) na região de Nova Iorque (EUA), com idade entre três e 168 meses. A análise retrospectiva comparou a classificação da criança, segundo as normas ditadas pelos CDC (33), com os escores z apresentados no mesmo período. Puderam, também, observar que o crescimento linear (estatura) mostrava-se comprometido mais precocemente que as alterações observadas no peso corporal. Descreveram as crianças assintomáticas ou oligo-sintomáticas como “imperceptivelmente baixas” (baixo peso para idade) e com peso compatível à estatura, mostrando-se,

aparentemente, bem nutridas. O mesmo não foi observado entre as crianças seriamente comprometidas pela AIDS (Categoria C, CDC) que, em sua maioria, apresentavam-se claramente desnutridas, com alteração de todos os parâmetros. As crianças com desnutrição severa foram submetidas à terapia nutricional intensiva (alimentação enteral e/ou parenteral), porém os autores não acreditaram que tal intervenção tenha resultado em benefício à criança, em termos de sobrevivência. A letalidade neste grupo foi elevada e o ganho ponderal, quando observado, não foi acompanhado de crescimento linear.

Os autores concluíram que uma das primeiras manifestações da desnutrição em crianças infectadas pelo HIV é a redução da velocidade do crescimento linear, expressa por baixos escores z no parâmetro altura para idade, com manutenção dos escores z no critério peso para altura por períodos prolongados. Alertaram, também, para a falsa impressão de bom estado nutricional que essa condição proporciona. Por fim, os autores sugeriram a possibilidade de intervenção nutricional precoce, com a qual acreditam ter maior chance de sucesso.

Berhane et cols. (19) também sugeriram intervenção nutricional precoce, em um estudo conduzido em Uganda. Oitenta e quatro crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical foram acompanhadas do nascimento até o 25º mês de vida e comparadas com crianças não infectadas pelo HIV (crianças que apresentaram soro reversão do teste anti-HIV ou filhas de mães não infectadas). A média dos escores z no critério peso para idade e altura para idade foi significativamente menor para as crianças infectadas pelo vírus. Cinquenta e quatro por cento das crianças infectadas morreram antes do segundo aniversário, enquanto o índice de mortalidade entre as que apresentaram soro reversão e as filhas de mães não infectadas foi, respectivamente, 5,6 e 1,6%. A mortalidade das crianças que atingiram escore z inferior a -1,5 no parâmetro peso para altura foi cinco vezes maior, sugerindo a relação entre desnutrição e mortalidade.

Num grande estudo multicêntrico, Carey et cols. (29) tentaram traçar as possíveis correlações entre crescimento somático e prognóstico em pacientes infectados pelo HIV. Para tanto, foram revistos os dados antropométricos de 1665 pacientes infectados pelo HIV, com idade entre três meses e 19,3 anos (média 6,2 anos), todos participantes de ensaios clínicos conduzidos nos Estados Unidos para avaliação de terapia anti-retroviral. Os autores concluíram que a velocidade do crescimento estatural mostrava-se um importante fator prognóstico, principalmente se associado à contagem de linfócitos CD4+. A análise de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier demonstrou que, tanto os escores z de peso para idade como os de altura para idade são importantes e influenciam a sobrevida. Quando a análise estatística tentou encontrar um único parâmetro que pudesse ter maior valor prognóstico, a velocidade de ganho ponderal pareceu ser o melhor, embora a velocidade de crescimento estatural tenha apresentado, também, um excelente valor prognóstico, como parâmetro isolado.

Agostoni et cols. (3) acompanharam, em Milão, os primeiros dois anos de vida de uma população composta por 119 crianças expostas à transmissão vertical do HIV (92 das quais não infectadas) e 65 crianças nascidas de mães não infectadas pelo vírus. Nenhuma criança incluída no estudo nasceu de parto prematuro. Todas receberam, desde o nascimento, aleitamento artificial exclusivo. As crianças nascidas de mães infectadas apresentaram valores significativamente menores de escores z de comprimento para idade ao nascer. Durante os primeiros três meses de vida, essa diferença tornou-se quase imperceptível, porém voltou a crescer após o quarto mês de vida, sendo estatisticamente significativa a partir do 18º mês. Os autores atribuíram este achado à alta incidência de alcoolismo, tabagismo e drogadição entre as mães, além de esse grupo apresentar características sociais menos favoráveis.

Os autores ainda especulam a existência de um mecanismo de “retro-regulação da programação” na vida intra-uterina, responsável pela menor estatura dessas crianças aos dois anos de idade, além da possível necessidade de suplementação dietética nessa fase, para reverter esse

processo. Os escores z de peso para idade e estatura para idade de todas as crianças não infectadas foi discretamente negativo ao nascer, tornando-se positivos entre o quarto e nono mês de vida. A recuperação do peso para idade foi maior e mais precoce no grupo de crianças expostas, não infectadas. Os autores compararam essa maior velocidade de ganho ponderal, não acompanhada de crescimento linear, ao que se observa após intervenção nutricional em crianças com AIDS, desnutridas. Sugerem que esse ganho rápido de peso seja reflexo de mecanismos compensatórios, relacionados à privação durante a vida intra-uterina.

Em uma outra publicação (2), o mesmo autor comparara os padrões de crescimento daquelas 119 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV, classificando-as, segundo a idade, no início dos sintomas da AIDS. Nove crianças foram classificadas no grupo de início precoce da sintomatologia (início dos sintomas de 1 a 3 meses de idade), 18 no grupo de início tardio (6 a 24 meses de idade) e 92 mostraram-se não infectadas. Os menores valores de escores z nos parâmetros peso para idade e comprimento para idade foram observados nas crianças classificadas como de início precoce da sintomatologia, e tais valores mostraram-se significativamente diferentes dos observados no grupo de crianças não infectadas desde o nascimento. No grupo das crianças com início tardio da sintomatologia, observou-se primeiramente alterações no parâmetro comprimento para idade e, posteriormente, peso para idade.

O autor, mais uma vez, concluiu que o primeiro parâmetro a ser afetado negativamente pela infecção pelo HIV é o crescimento linear, sendo que o ganho ponderal é proporcionalmente afetado, mantendo-se a relação peso para altura. Dentre as crianças com início tardio dos sintomas, as alterações no peso são mais tardiamente observadas.

Ainda com o objetivo de analisar as possíveis diferenças de padrões de crescimento entre crianças infectadas pelo HIV, expostas ao risco de infecção e nascidas de mães não infectadas, o mesmo autor (4) analisou o índice de

massa corporal durante os seis primeiros meses de vida, na mesma população de crianças (119 expostas - 92 não infectadas - e 65 nascidas de mães não infectadas). A massa corporal ao nascer mostrou-se semelhante em todas as crianças, porém se podia observar uma tendência a menores valores no grupo de crianças infectadas. Os maiores valores de massa corporal, em todos os momentos do estudo, foram observados no grupo de crianças expostas, não infectadas, particularmente nos três primeiros meses de vida. A partir deste período, esse grupo passava, paulatinamente, a apresentar padrões mais próximos aos observados em crianças nascidas de mães não infectadas.

O autor sugere que as crianças expostas à transmissão vertical, porém não infectadas, desenvolvem um mecanismo compensatório logo após o nascimento, que as faz aumentar significativamente o índice de massa corporal, durante os primeiros meses de vida, o que as diferencia das crianças infectadas pelo vírus e, até mesmo, daquelas nascidas de mães não infectadas.

O autor sustentou a hipótese de que um desenvolvimento fetal, em condições desfavoráveis, poderia ter como consequência um diferente índice de deposição de energia, durante os primeiros meses de vida, bem como uma maior necessidade de nutrientes nesta fase. Esta maior necessidade energética compensaria os gastos suficientes para manter e melhorar o índice de massa corporal (quando não infectadas) ou para suprir os mecanismos catabólicos (quando infectadas).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Estudar o crescimento de crianças expostas ao risco de transmissão vertical do HIV, desde o nascimento até os 24 meses de idade, comparando as crianças infectadas (sintomáticas ou não) com as crianças não-infectadas.

3.2 Específico

Comparar o padrão de crescimento observado entre crianças expostas ao risco de transmissão vertical, utilizando como parâmetros sua situação em relação à infecção pelo HIV (Infectadas – sintomáticas ou não – e não infectadas) e os escores “z” de peso para idade, altura para idade e peso para altura, de acordo com a referência do NCHS (National Center for Health Statistics, referência 63).

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Procedência dos dados

Desde meados de 1986, a segunda unidade de internação do Instituto de Infectologia Emílio Ribas implantou um ambulatório especial para atendimento de crianças que apresentam risco para infecção pelo HIV. Desde o início de seu funcionamento até dezembro de 2002, foram atendidas por esse serviço cerca de 3.500 crianças, sendo que mais de 90% delas eram nascidas de mães infectadas pelo HIV.

As crianças expostas ao risco de transmissão vertical do HIV são admitidas no ambulatório após coleta de dados que compõem o histórico clínico e epidemiológico. Na admissão, são colhidos dados referentes às consultas dos serviços de obstetrícia e neonatologia, preferencialmente confirmados por documentações solicitadas aos postos de saúde, hospitais e maternidades. Após a admissão, as crianças passam por consultas médicas agendadas com intervalos regulares de aproximadamente 30 dias. Todas são submetidas a testes anti-HIV (ELISA + Western blot) aos 3, 6, 12, 18 e 24 meses de idade. São consideradas soro-reversoras (não infectadas) as crianças que apresentam pelo menos três testes negativos até os 24 meses de idade, momento em que são encaminhadas para outros serviços da rede básica de saúde. As crianças infectadas permanecem em atendimento ambulatorial, em nosso serviço.

A aferição de peso e estatura é efetuada a cada visita médica. Para a tomada de peso, nossa equipe médica tem utilizado balança eletrônica marca Filizola[®], com concha de aço inoxidável tipo “pesa bebê”, com sensibilidade de 5 gramas. Conforme nossa rotina, a pesagem é feita com a criança despida, após aferimento da balança. Para a medida da estatura (comprimento), temos utilizado craveira constituída por um suporte longitudinal, com duas hastes laterais e escala métrica com aproximação de 0,1cm. A medida é tomada com a criança em posição dorsal, mantendo o ápice da cabeça apoiado no

anteparo vertical fixo da craveira e os membros inferiores em extensão, juntos, com a planta dos pés em contato com o anteparo vertical móvel, com o qual delimita-se o comprimento (também aferido por pessoal médico treinado).

4.2 Seleção dos pacientes

Para a execução deste estudo, foram selecionados os dados dos pacientes que se enquadravam nos seguintes critérios:

4.2.1 Critérios de inclusão:

Foram incluídas, neste estudo, as crianças:

- Que nasceram de mães infectadas pelo HIV, fato comprovado através do relato da família ou de documentação de outros serviços;
- cujos pais ou responsáveis apresentaram documentação do hospital/maternidade onde a criança nasceu, contendo os seguintes dados: peso e estatura ao nascer e idade gestacional;
- cuja consulta inicial em nosso ambulatório tenha sido antes dos 12 meses de idade;
- que compareceram em, pelo menos, seis consultas médicas no ambulatório, nas quais tiveram aferidos peso e comprimento, segundo rotina estipulada pela equipe médica da segunda unidade de internação do Instituto de Infectologia Emílio Ribas;
- que obtiveram definição clínica e laboratorial de sua condição em relação ao HIV até a idade de 24 meses, de acordo com os critérios vigentes para definição de infecção pelo HIV em crianças, adotados pelos CDC (Centers for Disease Control – Atlanta – EUA) e de acordo com critérios para definição de caso de AIDS pediátrico, adotados pelo Ministério da Saúde.

Desta forma, as crianças puderam ser divididas em três grupos:

Grupo 1: ASSINTOMÁTICAS - Crianças infectadas pelo HIV, assintomáticas ou oligo-sintomáticas, que não tenham preenchido os critérios de definição de caso de AIDS pediátrico do Ministério da Saúde e, portanto, não receberam terapia anti-retroviral, de acordo com o consenso vigente.

Grupo 2: AIDS - Crianças que tenham apresentado sinais clínicos compatíveis com a definição de caso de AIDS pediátrico do Ministério da Saúde.

Grupo 3: NÃO INFECTADAS- Crianças que tenham exibido pelo menos três testes anti-HIV negativos até os 24 meses de idade, sendo consideradas soro-reversoras (CDC).

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas deste estudo as crianças que:

- demonstraram outro possível fator de risco para infecção pelo HIV que não a transmissão vertical;
- apresentaram qualquer outra doença ou infecção congênita que pudesse interferir no seu desenvolvimento e estado nutricional;
- por qualquer razão, não tenham definida sua situação quanto à infecção pelo HIV, ou seja: infectada (assintomática ou AIDS) ou não-infectada, até a idade de 24 meses.
- tenham recebido aleitamento materno por um período superior a três semanas.

4.3 Coleta dos dados

Foram levantados os seguintes dados de prontuários de crianças atendidas

neste ambulatório, de Junho de 1986 até Julho de 1995, de acordo com fichas-padrão (Anexo 1):

- Identificação da criança, data de nascimento, sexo e situação final quanto à infecção pelo HIV;
- Peso e comprimento ao nascer, história obstétrica (se possível);
- Resultados das sorologias anti-HIV, na idade que foram colhidas;
- Peso e comprimento ou estatura a cada visita médica;
- Intercorrências clínicas (associadas ou não à infecção pelo HIV), medicamentos em uso e idade (em meses) em cada visita médica.

As datas das aferições de peso e comprimento foram ajustadas para a idade nominal (em meses) mais próxima, com intervalo nunca superior a ± 10 dias.

4.4 Metodologia Estatística

A metodologia empregada para coleta dos dados apresentados neste estudo possibilitou uma análise longitudinal, na qual as crianças incluídas tiveram seus dados antropométricos aferidos em intervalos regulares de tempo. Os métodos estatísticos tradicionais têm como característica a suposição de que as observações de uma mesma variável são independentes, ou seja, o grupo de crianças analisado em cada corte de tempo não é, necessariamente, o mesmo. Quando aplicados num estudo em que as medidas de uma mesma variável são repetidas em um mesmo indivíduo, numa escala de tempo, os métodos tradicionais desconsideram as informações temporais e podem levar a conclusões contraditórias.

Os avanços científicos e tecnológicos permitiram o desenvolvimento de técnicas mais adequadas para este tipo de estudo, as quais levam em consideração todas as informações que a amostra pode oferecer,

possibilitando uma análise mais fidedigna.

As análises realizadas tiveram por objetivo responder a duas perguntas principais:

- 1- O perfil do padrão de crescimento de crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV independe do status de infecção (não infectada, infectada assintomática ou desenvolvimento precoce da AIDS) da criança? (Análise de Perfis)
- 2- A prevalência de desnutrição é a mesma, ao longo do tempo, nos três grupos de crianças estudados? (Análise de Prevalências)

Para responder a essas perguntas, utilizou-se como medida de crescimento a conversão dos dados obtidos (peso, estatura/comprimento e idade) em escores-z dos três índices antropométricos adequados para a faixa etária estudada: Peso para Idade (WA), Estatura para Idade (HA) e Peso para Altura (WH).

4.4.1 Conversão dos dados antropométricos

Não há padrão de referência para crescimento de crianças que possa ser considerado isento de críticas severas. Neste estudo, as medidas obtidas foram comparadas com a referência recomendada pela Organização Mundial da Saúde como internacional e adotada pelo Ministério da Saúde como referência para a população brasileira, ou seja, as curvas do NCHS (National Center for Health Statistics - 1979) (63). Entretanto, é preciso sempre ter em mente que os dados referentes a crianças com idade inferior a três anos, contidos no padrão NCHS, foram obtidos através da coleta de dados antropométricos de 867 crianças de classe média, brancas, procedentes da região de Yellow Springs, Ohio, Estados Unidos (42). Estudos comprovaram que aquela amostra apresentava estatura maior que o padrão americano (158).

Para a análise nutricional, neste estudo, foi utilizada variação expressa em

escores “z” relativos à população de referência internacional. O valor expresso pelo escore “z” baseia-se na medida do número de desvios-padrão acima ou abaixo da média que um dado valor antropométrico apresenta, e é calculado a partir da seguinte fórmula (42):

$$\text{Escore z} = \frac{(\text{valor observado}) - (\text{valor de referência})}{(\text{valor do desvio padrão da referência})}$$

Desta forma, matematicamente falando, uma criança “mediana” teria valores de escores z de peso para idade (WA), estatura para idade (HA) e peso para estatura (WH) igual a zero. Se uma criança apresenta um escore z de -1 para o critério peso para idade, significa que a criança pesa 1 desvio-padrão a menos que a média da população de referência internacional, na mesma idade e sexo.

Apesar de todas as críticas feitas ao padrão NCHS, acredita-se que 98% da população “normal” tenha escores “z” entre +2 e -2, ou seja, afastada até dois desvios-padrão da média (42).

O cálculo dos escores “z” foi processado através da utilização do software produzido pelos CDC (Centers for Disease Control - Atlanta - EUA), EPI INFO, versão 6.0, que leva em consideração as medidas antropométricas, a idade e o sexo da criança.

4.4.2 Análise de Perfis

Com o objetivo de reduzir o efeito da diferença de tamanho da amostragem entre os três grupos de crianças estudadas, optou-se pelo emprego da Análise de Variância Multivariada para Medidas Repetidas (MANOVA), através da abordagem de Somas de Quadrados Totais, também chamada de Soma do Tipo III (58). Partiu-se da suposição de que os dados são homoganeamente equiparados no tempo, e foram incluídos apenas os indivíduos com todas as medidas ao nascer, aos 6, 12, 18 e 24 meses de idade.

Para esta análise, utilizou-se como medida de crescimento os escores “z” dos três índices antropométricos adequados para a idade da população estudada: peso para idade (WAZ), estatura/comprimento para a idade (HAZ) e peso para estatura/comprimento (WHZ). Medidos através do tempo, estes índices podem ser interpretados como curvas de adequação de desenvolvimento, em comparação com a população de referência.

As curvas obtidas são comparadas e podem diferir quanto ao nível (patamar) no qual se desenvolvem, representado pelas médias marginais, ou seja, médias aritméticas das medidas em cada tempo (idades). Diferenças também podem ser observadas quanto ao formato (ou tendência) da curva.

Desta forma, a metodologia empregada analisa as comparações das curvas de maneira simultânea, verificando se existem diferenças no tempo (isto é, se há alguma tendência), se existem diferenças entre os grupos (efeito das classes) e se há diferenças entre os grupos no decorrer do tempo (se as curvas têm o mesmo formato).

Em nenhum momento, as crianças estudadas foram classificadas quanto ao estado nutricional. Buscou-se apenas verificar qual o padrão de crescimento apresentado por cada um dos grupos. Os testes de hipóteses levaram em consideração a dependência das medidas no tempo.

4.4.3 Análise de Prevalência

A análise de prevalência foi estimada através da proporção de desnutridos em cada grupo estudado. Admitiu-se como desnutrida a criança com escore “z” menor que -2. Como critério de comparação utilizou-se o coeficiente de Odds Ratio (OR), que é uma das razões de prevalência de desnutrição entre os grupos estudados. Este coeficiente deve ser interpretado como uma medida de chance (ou risco) de desnutrição na amostra, dado o fator de estudo (status da infecção pelo HIV, peso ao nascer etc.). O cálculo de OR para desnutrição da classe “A” em relação à classe “B” pode ser expresso da seguinte maneira:

$$OR_{AB} = \frac{\left[\frac{\text{Prevalência de desnutridos na classe A}}{\text{Prevalência de não desnutridos na classe A}} \right]}{\left[\frac{\text{Prevalência de desnutridos na classe B}}{\text{Prevalência de não desnutridos na classe B}} \right]}$$

Se este coeficiente é igual ou próximo a 1, pode-se interpretar que as chances de desnutrição são as mesmas, tanto na classe A como na classe B. Se o valor obtido é maior que 1 interpreta-se que a classe A oferece maior risco para a desnutrição. Se o valor obtido é menor que 1, diz-se que a classe A oferece “proteção” contra a desnutrição.

A análise dos dados categorizados, ou Análise de Prevalência será realizada através de modelos lineares generalizados (102), utilizando-se a estimação por equações de estimação generalizadas (GEE) (93) para dados discretos, considerando a distribuição de referência Binomial, função *link* logito e estrutura de covariância intercambiável (*exchangeable*). Desta forma podemos obter e interpretar os parâmetros estimados do modelo como *Odds Ratios*.

As estimativas para as crianças incluídas no grupo 2 - AIDS (de parâmetros e de diferenças) serão sempre as menos precisas devido ao menor número de observações neste grupo. Logo, os testes de hipótese que envolvem este grupo deverão ser interpretados com cautela.

Testes com nível de significância entre 0.10 e 0.05 serão considerados uma fraca evidência para a rejeição da hipótese testada. Níveis abaixo de 0.05 serão considerados de forte evidência de rejeição da hipótese testada.

4.5 Roteiro para interpretação

4.5.1 Análise de Perfis de Desenvolvimento

As análises serão apresentadas nas formas de gráficos e tabelas, seguindo uma ordem de investigação. As classes de crianças quanto à situação em relação ao HIV está codificada como:

- Grupo 1 - Assintomáticas (Infecção confirmada, ausência de sintomas);
- Grupo 2 - AIDS (crianças com sinais/sintomas definidores de AIDS);
- Grupo 3 - Não Infectados (soro-reversoras).

As tabelas de MANOVA são a primeira etapa da análise, apresentando resultados gerais para o modelo. As hipóteses testadas são quanto à significância dos parâmetros no modelo, ou seja, a tendência no tempo (Tempo) e as diferenças entre os grupos (Classe). Além destes testes são apresentadas as médias marginais e de cada instante de medida nos três grupos. As hipóteses testadas são do tipo “O parâmetro de Classe é igual a zero”.

Em seguida, são feitos testes para diferenças de médias marginais entre os grupos. A anotação utilizada deve ser lida como: 2-1, diferença entre os grupos 2 (AIDS) e 1 (Assintomáticas). Logo a hipótese testada é “Não existe diferença entre as médias marginais dos grupos 2 e 1”.

A tabela seguinte apresenta a análise para diferenças de perfis, ou seja, analisa-se se as tendências entre os grupos são as mesmas. Com base nos gráficos, é escolhida uma tendência polinomial (linear, quadrática etc...) que será a base de comparação entre os grupos. Testa-se a tendência de maior

grau segundo análise visual, sem levar em consideração os grupos. Caso não seja significativo, testa-se a de grau imediatamente inferior. Depois de definida a tendência, testam-se as mesmas entre os grupos. Após estas análises, caso necessário, são feitas outras complementares através de diferenças entre medidas no tempo. Estas serão explicadas no decorrer do trabalho.

4.5.2 Análise de Prevalência

As prevalências serão analisadas de forma descritiva (tabelas) e em forma de regressão logística, conforme descrito na metodologia.

Os modelos serão observados comparando-se os grupos 2 a 2, de forma a termos apenas variáveis dicotômicas (dois níveis) no modelo, facilitando a análise. A interpretação dos *Odds Ratios* (OR) para dados de medidas repetidas deve ser feita como um efeito marginal no tempo. Ou seja, é uma “média” dos OR no tempo.

5 RESULTADOS

As principais características da população estudada estão sumarizadas na tabela 5:

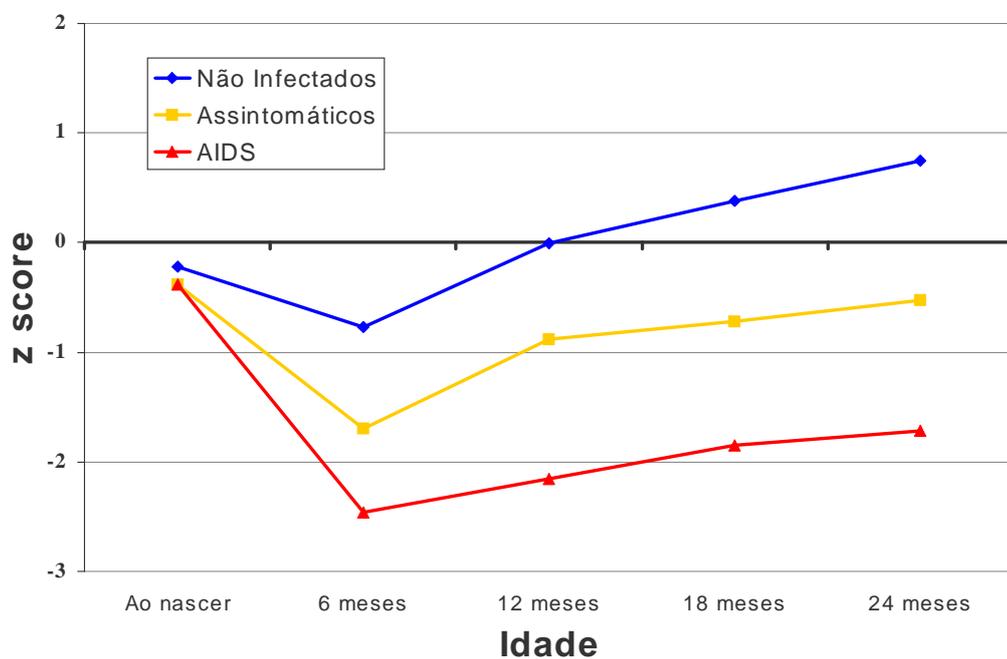
Tabela 5: Características da População Estudada:

Características		Crianças (N=379)			Total
		Assintomáticas (N= 116 – 30.6%)	AIDS (N= 61 – 16.1%)	Não Infectadas (N= 202 – 53.3%)	
Sexo					
	Masculino	66 (35.7%)	24 (13.0%)	95 (51.4%)	185 (48.8%)
	Feminino	50 (25.8%)	37 (19.1%)	107 (55.2%)	194 (51.2%)
Cor					
	Branca	78 (29.2%)	37 (13.9%)	152 (56.9%)	267 (70.4%)
	Parda	25 (42.4%)	13 (22.0%)	21 (35.6%)	59 (15.6%)
	Negra	13 (24.5%)	11 (20.8%)	29 (54.7%)	53 (14.0%)
Óbito					
	Sim	0 (0.0%)	17 (4.5%)	0 (0.0%)	17 (4.5%)
	Não	116 (32.0%)	44 (12.2%)	202 (55.8%)	362 (95.5%)
Peso ao Nascer (g) (±Desvio-padrão)		3.107 (±0.378)	3.002 (±0.373)	3.087 (±0.469)	
Comprimento ao Nascer (cm) (±Desvio-padrão)		49,069 (±1,192)	48,639 (±1,144)	48,953 (±1,381)	

5.1 Análise de Perfil

5.1.1 Índice WAZ (Peso para idade)

Figura 5.1.1: Curvas de variações de escores “z” de peso para idade (WAZ)



- a) As curvas de peso para idade dos três grupos desenvolvem-se sobre patamares (médias marginais) estatisticamente distintos (Tabela 5.1.1a). Os piores índices são observados entre as crianças com AIDS (média = -1,71), seguido pelas crianças assintomáticas (média = -0,84) e não infectadas (média +0,02).

Tabela 5.1.1a: Médias e Erro Padrão do índice WAZ

	Ao nascido	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Média Marginal	N
Grupo 1 Assintomáticos	-0,382 (0,08)	-1,70 (0,15)	-0,88 (0,11)	-0,72 (0,08)	-0,53 (0,09)	-0,84	44
Grupo 2 AIDS	-0,380 (0,10)	-2,46 (0,21)	-2,15 (0,16)	-1,85 (0,13)	-1,72 (0,14)	-1,71	10
Grupo 3 Não infectados	-0,217 (0,07)	-0,77 (0,07)	-0,006 (0,07)	0,38 (0,07)	-0,75 (0,05)	0,028	134

b) As curvas têm formato que sugere um polinômio de segundo grau (parábola), sendo o menor valor aquele observado aos seis meses de idade; porém, o fato de o parâmetro da interação ser significativo ($p < 0.001$, Tabela 5.1.1b) indica que existe diferença entre o formato das três curvas.

Tabela 5.1.1b: MANOVA para o parâmetro WAZ

	Graus de Liberdade	F	Valor de p
Grupo	2	59,66977	0,000000
Tempo	4	46,25244	0,000000
Interação	8	15,73203	0,000000

c) A análise de contrastes entre perfis indica forte evidência de diferenças entre a curva apresentada pelas crianças com AIDS e aquelas apresentadas pelas crianças não infectadas (Tabela 5.1.1c). Há fraca

evidência de diferença entre as curvas de assintomáticas e não infectadas e entre as assintomáticas e com AIDS.

Tabela 5.1.1c: Contrastes de perfis (Polinomial de 2º grau)

	F	Valor de p
Grupos 1 – 2	4,170564	0,042551
Grupos 1 – 3	2,972204	0,086377
Grupos 2 – 3	9,586479	0,002265

d) Todas as curvas mostram-se descendentes entre as duas primeiras medidas e ascendentes a partir de então (recuperação). Como as diferenças entre as curvas poderiam estar ocorrendo em qualquer uma dessas fases, optou-se por testar um modelo de tendência linear, sem a primeira medida, e também uma análise de variância simples da diferença entre a primeira e a segunda medidas (tabelas **5.1.1d** e **5.1.1e**). Os contrastes entre perfis lineares (Tabela **5.1.1d**) indicam forte evidência de diferenças entre as crianças infectadas pelo HIV (AIDS e assintomáticas, somadas) e as não infectadas ($p < 0.001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as tendências apresentadas pelas crianças assintomáticas e com AIDS ($p = 0.25$).

Tabela 5.1.1d: Contrastes de Perfis (Polinomial de 1º grau)

	Graus de Liberdade	Mean Square	F	P value
Grupos (1+2)-3	1	4,690814	11,34188	0,000922
Grupos 1-2	1	0,535564	1,294936	0,256612
Grupos 1-3	1	2,878909	6,960891	0,009041
Grupos 2-3	1	2,827098	6,835618	0,009672

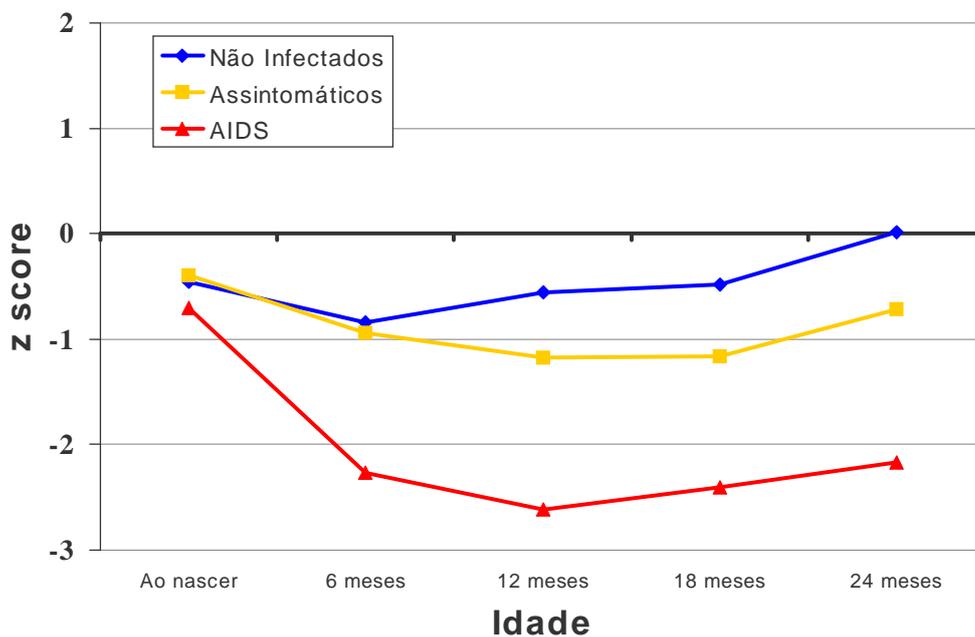
e) A tabela **5.1.1e** apresenta a ANOVA para as diferenças entre as duas primeiras medidas (ao nascer e aos seis meses de idade). Há forte evidência de diferença entre todos os grupos, sendo que esta é menor entre as crianças assintomáticas e com AIDS.

Tabela 5.1.1e: Contrastes 0 – 6 meses

	Graus de Liberdade	Mean Square	F	P value
Grupos (1+2)-3	1	57,43164	39,28796	0,000000
Grupos 1-2	1	5,502264	3,764001	0,053496
Grupos 1-3	1	25,47610	17,42775	0,000041
Grupos 2-3	1	40,88252	27,96700	0,000000

5.1.2 Índice HAZ (Estatura para idade)

Figura 5.1.2: Curvas de variações de escores “z” de estatura para idade (HAZ)



- a) Mais uma vez, as curvas desenvolvem-se sobre patamares estatisticamente distintos (Tabela 5.1.2a, Figura 5.1.2), sendo que o grupo de crianças com AIDS apresenta o escore médio mais baixo (-2,03), seguido pelo grupo de assintomáticas (-0,88) e pelo grupo de não infectadas (-0,47).

Tabela 5.1.2a: Médias e Erros Padrão do índice HAZ

	Ao nascer	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Média Marginal	N
Grupo 1 Assintomáticos	-0,40 (0,05)	-0,94 (0,17)	-1,17 (0,13)	-1,16 (0,10)	-0,72 (0,09)	-0,88	44
Grupo 2 AIDS	-0,70 (0,06)	-2,27 (0,27)	-2,61 (0,18)	-2,41 (0,16)	-2,17 (0,15)	-2,03	11
Grupo 3 Não infectados	-0,46 (0,04)	-0,84 (0,08)	-0,56 (0,07)	0,48 (0,07)	-0,009 (0,07)	-0,47	130

b) É visível a inferioridade do grupo de crianças que desenvolveu AIDS neste índice, bem como o formato desta curva em relação às demais. Após teste de função quadrática, pode-se comprovar tais diferenças (Tabela 5.1.2b).

Tabela 5.1.2b: MANOVA para o parâmetro HAZ

	Graus de Liberdade	F	Valor de p
Grupo	2	28,52260	0,000000
Tempo	4	29,87357	0,000000
Interação	8	13,13885	0,000000

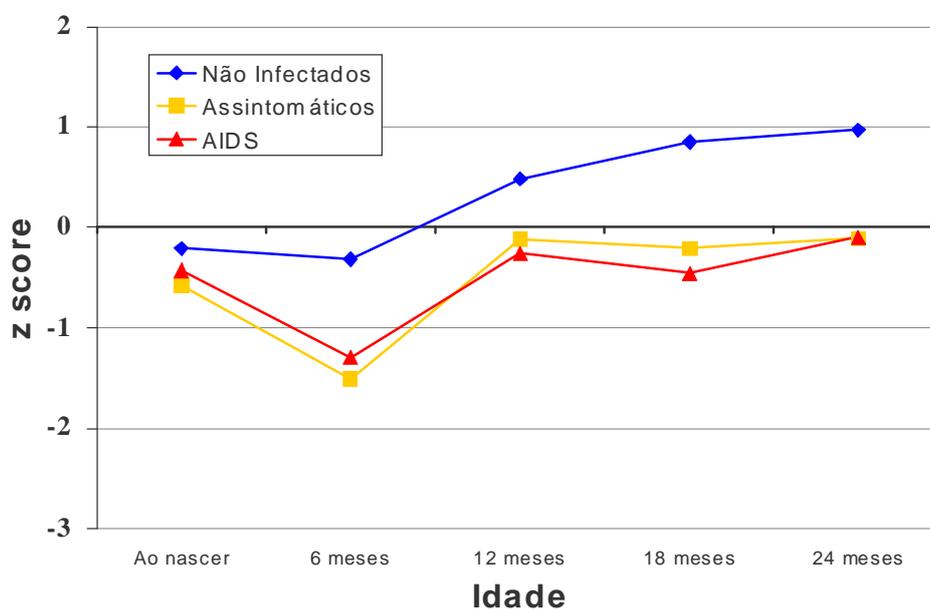
c) Os testes para diferenças de tendências entre as curvas confirmam o observado no item anterior (Tabela 5.1.2c). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de crianças assintomáticas e não infectadas.

Tabela 5.1.2c: Contrastes de Perfis (Polinomial de 2º grau)

	Graus de Liberdade	Mean Square	F	P value
Grupos (1+2)-3	1	5,268961	11,00210	0,001099
Grupos 1-2	1	2,461989	5,140873	0,024545
Grupos 1-3	1	0,968819	2,022989	0,156645
Grupos 2-3	1	4,978107	10,39477	0,001498

5.1.3 Índice WHZ (Peso para Estatura)

Figura 5.1.3: Curvas de variações de escores “z” de peso para estatura (WHZ)



a) O aspecto visual do gráfico (Figura 5.1.3) já deixa claro que as crianças assintomáticas e as que desenvolveram AIDS apresentam um padrão muito semelhante neste índice. Os testes de médias marginais (Tabela 5.1.3a) comprovam essa semelhança, sendo que estes grupos apresentaram desenvolvimento dentro do mesmo patamar (-0.50). Os contrastes entre médias (Tabela 5.1.3b) confirmam que os grupos 1 e 2 (assintomáticas e AIDS) não diferem entre si ($p=0.98$) e há forte evidência da diferença de ambos com o grupo de não infectados (grupo 3).

Tabela 5.1.3a: Médias e Erros Padrão do índice WHZ

	Ao nascer	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Média Marginal	N
Grupo 1 Assintomáticas	-0,58 (0,09)	-1,50 (0,18)	-0,11 (0,09)	-0,21 (0,09)	-0,10 (0,06)	-0,50	34
Grupo 2 AIDS	-0,43 (0,18)	-1,29 (0,22)	-0,25 (0,16)	-0,45 (0,12)	-0,10 (0,10)	-0,50	5
Grupo 3 Não infectados	-0,20 (0,08)	-0,32 (0,08)	0,48 (0,07)	0,85 (0,08)	0,97 (0,06)	0,36	86

Tabela 5.1.3b: Contrastes de Médias

	Graus de Liberdade	Mean Square	F	P value
Grupos (1+2)-3	1	53,89991	29,94857	0,000000
Grupos 1-2	1	0,000763	0,000424	0,983604

b) Como o modelo matemático empregado exige que somente sejam incluídas as crianças com todas as cinco medidas (0, 6, 12, 18 e 24 meses), o grupo das crianças que desenvolveu AIDS ficou reduzido a apenas cinco pacientes. Por estas razões os grupos 1 e 2 (assintomáticas e AIDS) foram analisados como um único grupo (Infectadas). As curvas sugerem uma tendência cúbica (terceiro grau). Os testes para tendências (Contrastes de Perfis) não apresentaram significância estatística em nenhuma comparação (Tabela 5.1.3c).

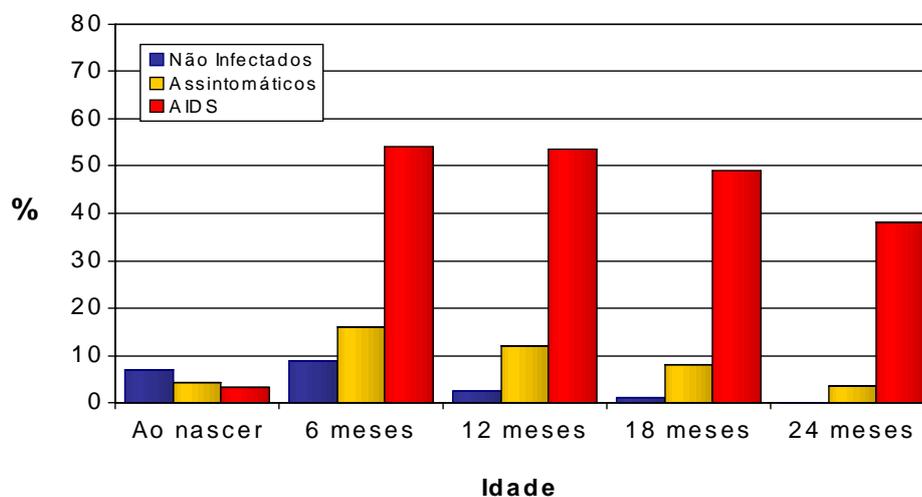
Tabela 5.1.3c: Contrastes de Perfis (Polinomial de 3º grau)

	Graus de Liberdade	Mean Square	F	P value
Grupos (1+2)-3	1	0,461535	1,186303	0,278223
Grupos 1-2	1	0,259709	0,667540	0,415503

5.2 Análise de Prevalência

5.2.1 Baixo Peso para Idade (WAZ)

Figura 5.2.1: Prevalências percentuais de baixo peso para a idade nos cinco momentos estudados



A Tabela 5.2.1a e a figura 5.2.1 apresentam as prevalências de baixo peso para idade dentre as crianças estudadas nas cinco ocasiões das medidas. É nítida a diferença do grupo que desenvolveu AIDS em comparação com os demais, resultando numa prevalência média de baixo peso para idade de 35,7% contra 7,8% e 4,0%, respectivamente para assintomáticos e não infectados. Nota-se um período crítico no 6º mês.

Tabela 5.2.1a: Prevalências (%) de baixo peso para idade – Perfil no Tempo

	Ao Nascer	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Média
Grupo 1 (Assintomáticos)	4,35	16,00	12,22	8,18	3,60	7,77
Grupo 2 (AIDS)	3,33	54,17	53,66	48,98	38,10	35,65
Grupo 3 (Não Infectados)	6,93	8,99	2,53	1,12	0,00	4,06

a) Na comparação entre os grupos em termos de Odds Ratios brutas observamos, dentre as crianças infectadas pelo HIV, que o fato de a AIDS ter se manifestado aumenta em 6,3 vezes a chance de a criança vir a apresentar baixo peso para idade, comparando-se com as que se mantiveram assintomáticas (Tabela 5.2.1b). O risco de uma criança que desenvolveu AIDS apresentar baixo peso para idade é 12,3 vezes maior em relação a uma criança não infectada (Tabela 5.2.1c), e o risco de uma criança assintomática é quase duas vezes maior que o da criança não infectada (Tabela 5.2.1d).

Tabela 5.2.1b: Odds Ratios brutas para baixo peso – Assintomáticos X AIDS

	Odds Ratio	Z	p> z 	Intervalo de Confiança (95%)	
Grupos	6,291847	6,835	0,000	3,712915	10,66206
Peso ao nascer	3,889833	3,298	0,001	1,735171	8,720062

Tabela 5.2.1c: Odds Ratios brutas para baixo peso – Não Infectados X AIDS

	Odds Ratio	Z	p> z 	Intervalo de Confiança (95%)	
Grupos	12,3204	9,096	0,000	7,171879	21,16493
Peso ao nascer	6,931231	6,806	0,000	3,969123	12,10392

Tabela 5.2.1d: Odds Ratios brutas para baixo peso – Assintomáticos X Não Infectados

	Odds Ratio	Z	p> z	Intervalo de Confiança (95%)	
Grupos	1,968811	2,251	0,024	1,091634	3,550839
Peso ao nascer	14,97956	8,587	0,000	8,076234	27,78364

b) O baixo peso ao nascer mostrou efeito sobre o desenvolvimento de baixo peso para idade. Neste caso, o risco de baixo peso para idade entre as crianças que nasceram com peso inadequado é 15 vezes maior na comparação entre assintomáticas e não infectadas (Tabela **5.2.1d**), 6,4 vezes entre as que desenvolveram AIDS e as não infectadas (Tabela **5.2.1c**) e de 3,8 vezes entre as assintomáticas e as que desenvolveram AIDS (Tabela **5.2.1b**).

c) As tabelas **5.2.1e**, **5.2.1f** e **5.2.1g** mostram os resultados dos modelos logísticos onde as Odds Ratios são calculadas corrigindo-se o efeito de outras variáveis envolvidas. Observa-se claramente o efeito protetor do peso adequado ao nascer. Comparando-se os Grupos 1 e 3 (Assintomáticas e Não Infectadas) observa-se que a Odds Ratio para Grupo passa a 2,8, enquanto a de peso ao nascer passa a 18,4, ou seja, na presença do vírus, mesmo sem a manifestação da doença, o risco de apresentar baixo peso para a idade é 2,8 vezes maior que nas crianças não infectadas. Já as crianças do Grupo 1 (Assintomáticas) que nascem com peso adequado têm 18,4 vezes menos chance de desenvolverem baixo peso para a idade, durante os dois primeiros anos de vida (Tabela **5.2.1e**). Efeito semelhante, porém menos intenso, é observado na comparação dos grupos 2 e 3 (com AIDS e não Infectadas), com valores de, respectivamente, 14,7 e 9,0 (Tabela **5.2.1f**). Pode-se entender que, na amostra estudada, a evolução para a

AIDS contribuiu mais para o desenvolvimento de baixo peso para idade do que a infecção assintomática pelo HIV. Pode-se também concluir que as crianças que desenvolveram AIDS nos primeiros dois anos de vida e que nasceram com peso adequado têm 9 vezes menos chances de desenvolverem baixo peso, durante o período estudado (Tabela 5.2.1g). Quando analisamos apenas as crianças infectadas (Grupos 1 e 2 – Assintomáticas e AIDS), observamos que a relação não é a mesma. O risco para grupo é de 6 vezes, enquanto para peso ao nascer é de 3 vezes (Tabela 5.2.1h). Ainda assim pode-se observar o efeito protetor da condição do peso ao nascer, porém o desenvolvimento da AIDS tem efeito mais forte sobre o risco de baixo peso para a idade.

Tabela 5.2.1e: Odds Ratios ajustadas entre grupos e peso ao nascer para baixo peso para idade – Assintomáticos X Não Infectados

	Odds Ratio	Z	p> z 	Intervalo de Confiança (95%)	
Grupos	2,766081	3,398	0,001	1,538134	4,974339
Peso ao nascer	18,40611	9,091	0,000	9,822915	34,48922

Tabela 5.2.1f: Odds Ratios ajustadas entre grupos e peso ao nascer para baixo peso para idade – AIDS X Não Infectados

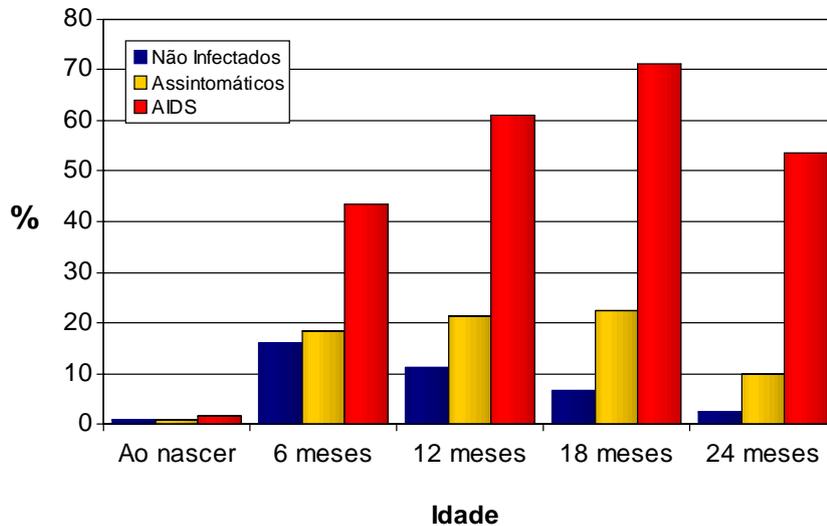
	Odds Ratio	Z	p> z 	Intervalo de Confiança (95%)	
Grupos	14,70039	9,906	0,000	8,636944	25,02060
Peso ao nascer	9,016437	6,506	0,000	4,648643	17,48814

Tabela 5.2.1g: Odds Ratios ajustadas entre grupos e peso ao nascer para baixo peso para idade – Assintomáticos X AIDS

	Odds Ratio	Z	p> z	Intervalo de Confiança (95%)	
Grupos	5,950168	6,580	0,000	3,498052	10,12121
Peso ao nascer	3,073625	2,724	0,006	1,370004	6,895723

5.2.2 Baixa estatura para idade

Figura 5.2.2: Prevalências percentuais de baixa estatura para a idade nos cinco momentos estudados



a) A tabela 5.2.2a e a Figura 5.2.2 mostram as prevalências de baixa estatura para idade, nas cinco medidas tomadas. Novamente os três grupos mostram padrões bastante distintos: a prevalência média de

baixa estatura para idade, no grupo de crianças que desenvolveram AIDS, é de aproximadamente 44%, enquanto as assintomáticas e não infectadas apresentam prevalências médias de 13,8 e 7,4%, respectivamente.

- b) As Odds Ratios brutas apresentam contrastes menores que nos parâmetros previamente estudados, porém podemos observar que as crianças Assintomáticas (Grupo 1) apresentam risco 2 vezes maior de desenvolverem baixa estatura para a idade, quando comparadas às não infectadas (Tabela **5.2.2b**). As crianças com AIDS apresentam risco 4,6 vezes maior que as Assintomáticas e 9,3 vezes maior que as Não Infectadas de apresentarem baixa estatura para a idade (Tabelas **5.2.2c** e **5.2.2d**). Pode-se entender daqui que, uma vez infectada, o risco de desenvolverem baixa estatura para a idade aumenta 4,6 vezes, se a criança desenvolve AIDS.
- c) O baixo peso ao nascer pode contribuir com uma elevação de 2 a 4 vezes no risco de desenvolver baixa estatura para idade, sendo que apresentou maior efeito quando foram comparadas as crianças Assintomáticas e Não Infectadas (Tabela **5.2.2b**).

Tabela 5.2.2a: Prevalências (%) de baixa estatura para idade – Perfil no Tempo

	Ao Nascer	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Média
Grupo 1 (Assintomáticos)	0,87	18,37	21,51	22,52	9,91	13,78

Grupo 2 (AIDS)	1,67	43,48	60,98	71,15	53,49	43,84
Grupo 3 (Não Infectados)	0,99	16,07	11,17	6,78	2,45	7,39

Tabela 5.2.2b: Odds Ratios brutas para baixa estatura – Não Infectados X Assintomáticos

	Odds Ratio	Z	p> z 	Intervalo de Confiança (95%)	
Grupos	2,015747	2,753	0,006	1,22369	3,320476
Peso ao nascer	4,191355	4,136	0,000	2,125473	8,265201

Tabela 5.2.2c: Odds Ratios brutas para baixa estatura – Assintomáticos X AIDS

	Odds Ratio	Z	p> z 	Intervalo de Confiança (95%)	
Grupos	4,611392	5,854	0,000	2,764243	7,692863
Peso ao nascer	2,251414	1,859	0,063	0,956758	5,297954

Tabela 5.2.2d: Odds Ratios brutas para baixa estatura – Não Infectados X AIDS

	Odds Ratio	Z	p> z 	Intervalo de Confiança (95%)	
Grupos	9,352241	9,055	0,000	5,764534	15,17285
Peso ao nascer	3,124815	3,796	0,000	1,735115	5,627562

d) No modelo logístico, pode-se observar as mesmas situações, sem grandes interações quanto ao peso ao nascer e os diferentes grupos, apresentando praticamente os mesmos resultados do item anterior. Confirma-se a evidência de que a simples presença do vírus influencia

negativamente o desenvolvimento estatural da criança e as condições de nascimento podem significar importante fator de proteção.

Tabela 5.2.2e: Odds Ratios ajustadas entre grupos e peso ao nascer para baixa estatura para idade – Assintomáticos X AIDS

	Odds Ratio	Z	p> z 	Intervalo de Confiança (95%)	
Grupos	4,469777	5,707	0,000	2,672791	7,474922
Peso ao nascer	1,753463	1,256	0,209	0,730015	4,211735

Tabela 5.2.2f: Odds Ratios ajustadas entre grupos e peso ao nascer para baixa estatura para idade – Assintomáticos X Não Infectados

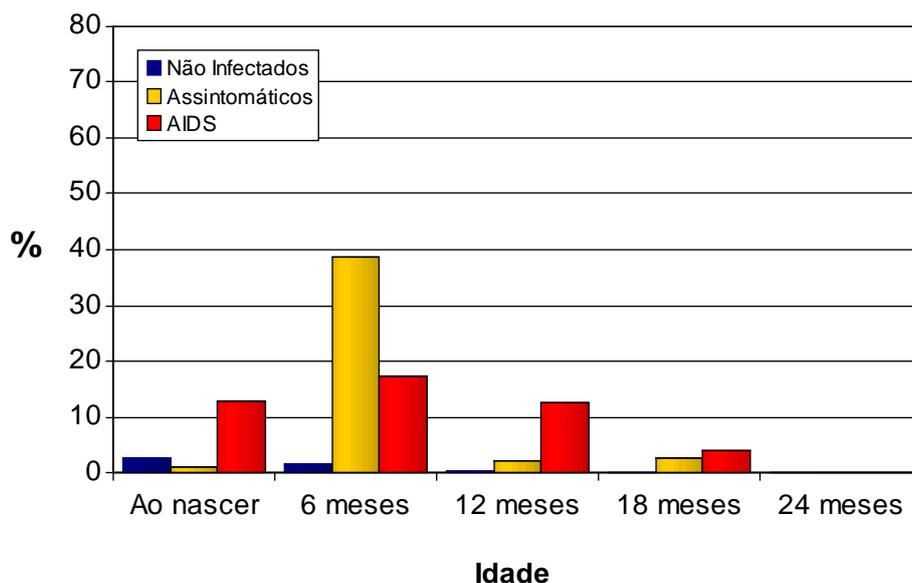
	Odds Ratio	Z	p> z 	Intervalo de Confiança (95%)	
Grupos	2,204845	3,124	0,002	1,342656	3,620691
Peso ao nascer	4,717113	4,479	0,000	2,392637	9,299846

Tabela 5.2.2g: Odds Ratios ajustadas entre grupos e peso ao nascer para baixa estatura para idade – Não Infectados X AIDS

	Odds Ratio	Z	p> z 	Intervalo de Confiança (95%)	
Grupos	9,503202	9,266	0,000	5,902456	15,30056
Peso ao nascer	3,456475	1,203459	0,000	1,746892	6,83913

5.2.3 Baixo peso para estatura

Figura 5.2.3: Prevalências percentuais de baixo peso para a estatura nos cinco momentos estudados



- a) A prevalência de alterações na relação peso/estatura não foi muito elevada. Na média, observamos maior prevalência nos grupos de crianças infectadas pelo HIV (Grupos 1 e 2) e inferior a 1% no grupo das crianças não infectadas (Grupo 3). É interessante notar que as prevalências são mais pronunciadas nos primeiros meses de vida (especialmente aos 6 meses) e praticamente desaparecem aos 18 e 24 meses de idade (Figura 5.2.3, Tabela 5.2.3a). Interessante observar, também, que este foi o parâmetro com maior prevalência ao nascimento, nas crianças que desenvolveram AIDS durante os dois primeiros anos de vida (12,9%). A baixa prevalência inviabilizou a utilização de um modelo logístico.

Tabela 5.2.3a: Prevalências (%) de baixo peso para estatura – Perfil no Tempo

	Ao Nascer	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Média
Grupo 1 (Assintomáticos)	1,25	38,78	2,20	2,75	0,00	5,68
Grupo 2 (AIDS)	12,90	17,39	12,50	4,00	0,00	8,06
Grupo 3 (Não Infectados)	2,86	1,78	0,52	0,00	0,00	0,97

6. DISCUSSÃO

Os dados antropométricos que serviram de material para este estudo têm características únicas:

- Foram colhidos numa época em que a Segunda Unidade de Internação era um dos únicos serviços destinados ao atendimento de crianças infectadas pelo HIV do Estado de São Paulo. Até 1995 o Estado de São Paulo contava com 1453 casos de AIDS pediátrico, infectados por transmissão vertical, o que correspondia a 48,6% de todos os casos notificados ao Ministério da Saúde, com as mesmas características epidemiológicas (23). A população estudada foi, portanto, bastante representativa do universo de crianças expostas à transmissão vertical no Brasil.
- Retratam de maneira bastante fiel a História Natural da infecção pelo HIV na população pediátrica, uma vez que os sujeitos da pesquisa (mães e filhos) tiveram exposição mínima aos agentes anti-retrovirais. Ainda que a Zidovudina (AZT) já fosse liberada para uso pediátrico desde maio de 1990, a formulação pediátrica somente começou a ser distribuída pelo Ministério da Saúde em 1992. O segundo medicamento a ser utilizado na população pediátrica, a Didanosina (ddl), somente foi distribuída no ano seguinte. A terapia com uma dessas drogas (monoterapia) estava indicada apenas para as crianças sintomáticas (com quadro compatível com AIDS) e a terapia combinada somente começou a ser prescrita depois de 1995. A prevenção da transmissão vertical do HIV com administração de AZT durante a gestação, parto e período pós-natal somente foi estabelecida a partir de 1994 (37).

As crianças infectadas pelo HIV, sintomáticas ou não, foram comparadas às crianças expostas à transmissão vertical, porém não infectadas. A escolha

desse grupo-controle foi baseada nas semelhanças com o grupo de crianças infectadas:

- Ambos os grupos passaram igualmente pelas adversidades causadas pela infecção materna pelo HIV durante o período gestacional;
- Além da doença materna, o consumo de drogas ilícitas e medicamentos que poderiam influenciar o crescimento intra-uterino estavam presentes em todos os grupos.
- As características dietéticas do período pós-natal puderam ser muito semelhantes; nenhuma criança incluída no estudo recebeu aleitamento materno por período superior a três semanas.
- As condições sociais, incluindo a desestruturação do ambiente familiar provocada pela doença ou drogadição dos pais, foram iguais para todos os grupos.

Desta forma, subtraindo-se inúmeros fatores perturbadores, podemos afirmar com maior clareza que as alterações de crescimento observadas são, realmente, provocadas pela infecção pelo HIV.

As crianças incluídas neste estudo apresentaram média de peso ao nascer superior a 3.000 gramas e média de comprimento em torno de 49 centímetros. A prevalência de baixo peso para a idade foi inferior a 7% nos três grupos e a prevalência de baixa estatura (comprimento) para a idade foi inferior a 2%. Estes dados demonstram que, na população estudada, a infecção materna pelo HIV não interfere de maneira importante o desenvolvimento fetal. Achados semelhantes foram reportados pela maioria dos autores que estudaram populações de países desenvolvidos como Butz (28), Minkoff (114), Pollack (126) e Alger (7) nos Estados Unidos, Ross (130) no Reino Unido, e os estudos

da Comunidade Européia (148, 149). Johnstone (77) publicou um artigo que é exceção à regra para os países desenvolvidos. Estudando uma população de Edimburgo (Escócia) demonstrou que as filhas de mães infectadas pelo HIV apresentam menor peso ao nascer. Seus resultados podem ser explicados pelo fato de que a população de mães infectadas estudada pelo autor era formada principalmente por mulheres usuárias de heroína e/ou cocaína, e o autor não levou em consideração a idade gestacional. A influência dos opiáceos sobre o crescimento fetal é ainda maior que a exercida pelo estado nutricional materno (130). Em contraponto aos resultados observados em países desenvolvidos observamos os estudos realizados com populações africanas. Os autores que estudaram crianças nascidas em diversos países da África como Bulterys (26) e Lepage (90, 91) em Ruanda, Braddick (22) no Quênia, Hira (67) em Zâmbia, Lallemand (88) no Congo e Ryder (134) no Zaire demonstraram que crianças filhas de mães infectadas pelo HIV apresentavam baixo peso e baixa estatura ao nascer com maior freqüência que as nascidas de mães não infectadas. A suplementação dietética em gestantes infectadas pelo HIV e gestantes soronegativas para o vírus em populações africanas resultou em elevação significativa no peso ao nascer e redução do óbito fetal (48, 50). Estudo semelhante em população americana revelou resultados modestos (133). Tal diferença poderia ser explicada pelos altos índices de desnutrição materna associada à infecção pelo HIV nos países africanos além das condições sociais e de atendimento pré-natal. Nossa população apresentou comportamento mais próximo ao observado pelos estudos realizados em países desenvolvidos.

No presente estudo as crianças que desenvolveram AIDS durante os dois primeiros anos de vida apresentaram média de peso ao nascer discretamente inferior àquela apresentada pelos demais grupos, entretanto tal diferença não se mostrou estatisticamente significativa. Vários autores tentaram estabelecer o diagnóstico de infecção pelo HIV no recém-nascido através de dados antropométricos, com resultados discordantes. Abrams (1), Moye (116) e Nair (119) encontraram diferenças de peso e comprimento ao nascer entre as

crianças infectadas e não infectadas. O estudo colaborativo europeu (148), que reúne a maior casuística, assim como os estudos conduzidos por Mayers (101), Pollack (126) e Saavedra (135) não encontram diferenças antropométricas entre os dois grupos. Abrams (1), Mayers (101) e Miller (108) descreveram alto índice de prematuridade entre as crianças infectadas, porém a primeira autora acredita que a infecção pelo HIV é responsável pela redução do crescimento intra-útero, além de favorecer o parto prematuro. Os resultados apresentados em nosso estudo são concordes, ao menos em parte, com a afirmação de Saavedra (135) de que peso e comprimento ao nascer são variáveis independentes da infecção do recém-nascido pelo HIV. Entretanto, a infecção fetal em fases precoces da gestação é apontada como uma das razões para o início precoce (antes dos 18 meses de idade) dos sintomas associados à AIDS (40, 41, 49). Ainda que discreta, a redução do peso ao nascer nas crianças que desenvolveram AIDS até os 24 meses de idade pode ser resultante de infecção mais precoce durante a gestação.

Apesar de não apresentarem diferenças estatisticamente significativas quanto ao peso ao nascer, o ganho ponderal pós-natal demonstra curvas de crescimento distintas entre os grupos estudados. Durante os primeiros seis meses de vida todos os grupos apresentaram curvas de peso para idade (WAZ) descendentes, com recuperação variável até os 24 meses. As crianças que desenvolveram AIDS durante o período do estudo apresentaram queda de cerca de 2.0 desvios-padrão (DP) e as assintomáticas cerca de 1,5 DP aos seis meses de idade. Esse período corresponde ao de maior índice de replicação viral em todas as crianças infectadas (21, 40). Arpadi (11) e Pollack (126) referem que, em períodos de maior replicação viral, observa-se redução na velocidade de crescimento e de ganho ponderal. Soraggi Neto (XX) estudou os índices antropométricos de crianças de 2 a 14 anos, observados nos seis meses que precederam a introdução de esquema anti-retroviral baseado em inibidores da protease e nos seis meses seguintes. O autor concluiu que a redução nas taxas de replicação viral não provoca alterações antropométricas significativas. Entretanto, sabe-se que dificilmente uma criança com idade

superior a 2 anos apresenta velocidade de replicação viral comparável ao descrito nos primeiros meses de vida (41). A queda de cerca de 0,5 DP na curva WAZ das crianças não infectadas também foi observada por Agostoni (2, 3), McKinney (103), Miller (109, 111) e Pollack (126). Todos discutem que as adversidades sociais desempenham fator preponderante nessa fase da vida. Agostoni e Miller sugerem que, além do problema social, a programação do metabolismo durante o desenvolvimento fetal poderia desviar a utilização dos nutrientes para a manutenção das funções essenciais, em detrimento do ganho ponderal e estatural. Em nossa casuística, a fase de recuperação no parâmetro WAZ que se segue após os seis meses de idade é menos pronunciada nas crianças infectadas pelo HIV, sendo bastante discreta no grupo que desenvolveu AIDS. A prevalência de crianças com AIDS e baixo peso para a idade supera os 40% dos 6 aos 24 meses de idade. Moye (116) descreve esse padrão de desenvolvimento ponderal como aquele observado em crianças acometidas por doenças crônicas severas com infecções agudas de repetição. Entretanto, tais diferenças não apresentaram poder estatístico para distinguir os três grupos entre si. Este padrão mostrou-se extremamente semelhante ao descrito por todos os autores que estudaram populações com as mesmas características. Agostoni (2, 3, 4) descreve que a recuperação observada nas crianças assintomáticas é semelhante ao descrito em crianças não infectadas pelo HIV com aporte nutricional adequado após período de desnutrição crônica. Há maior deposição de massa gorda, com recuperação do parâmetro WAZ e pouca alteração no parâmetro estatura para idade (HAZ).

As curvas que representam o parâmetro estatura/comprimento para a idade (HAZ) também são distintas para os três grupos estudados. Os três grupos apresentam queda nos primeiros seis meses de idade, porém no grupo de crianças não infectadas essa queda é muito discreta e a recuperação mostra-se rápida, conferindo diminutas prevalências de baixo HAZ após os seis meses de vida. No extremo oposto observamos o grupo de crianças que desenvolveu AIDS antes dos dois anos de idade. Nesse grupo o escore HAZ apresenta queda importante nos primeiros seis meses de vida e praticamente não há

recuperação. A prevalência de baixa estatura para a idade permanece elevada até os 24 meses. O padrão de crescimento linear observado em nossas crianças é muito semelhante aos descritos por todos os autores consultados. Todos são unânimes em relatar que o crescimento linear é séria e precocemente afetado durante o curso da infecção pelo HIV e maiores decréscimos na velocidade de crescimento linear são observados imediatamente antes do aparecimento dos sintomas relacionados à AIDS. Miller (109-111) foi uma das primeiras autoras a descrever esse padrão de crescimento linear, em 1993. Comparou o crescimento da criança infectada pelo HIV ao observado nas crianças desnutridas crônicas. Pollack (126), em 1997, compara seus achados àqueles observados em pacientes submetidos à fome crônica, nos quais o organismo tenta conservar a massa magra e interrompe o crescimento linear em decorrência do balanço nitrogenado negativo. Agostoni (2, 3, 4), em 1998, acrescenta que as fórmulas infantis tradicionalmente utilizadas podem ser insuficientes para suprir as necessidades dietéticas das crianças infectadas em termos qualitativos e/ou quantitativos.

Na análise do parâmetro peso para estatura (WHZ) crianças infectadas pelo HIV (assintomáticas e que desenvolveram AIDS até os 24 meses) representam, sob o ponto de vista estatístico, um único grupo. O escore z médio apresenta queda de aproximadamente 1,0 DP nos primeiros seis meses de idade, com posterior recuperação próxima à normalidade a partir dos 12 meses. Essas crianças mantêm certa proporcionalidade entre peso e estatura, conferindo-lhes a falsa impressão de bom estado nutricional. O quadro de síndrome da emaciação (Wasting Syndrome), quando o parâmetro WHZ é seriamente comprometido, é observado em fases avançadas da História Natural da infecção pelo HIV, momento em que freqüentemente estão associadas doenças por germes oportunistas e diarreia crônica. Como os dados deste estudo foram colhidos em consultas ambulatoriais de rotina não houve coleta de dados das crianças seriamente enfermas, em regime de internação hospitalar; além do mais, muitas crianças que desenvolveram AIDS

morreram antes dos 24 meses de idade. A ausência desses dados explica a manutenção do grupo de crianças que desenvolveram AIDS dentro dos parâmetros de normalidade. Peters (125) e Moye (116) lembram que o parâmetro WHZ é alterado em pacientes com AIDS, na vigência de diarreia ou infecções severas. O grupo de crianças não infectadas apresenta variações discretas, mantendo proporcionalidade entre peso e comprimento em todos os períodos estudados, sempre dentro dos padrões de normalidade do NCHS. Mais uma vez, o padrão evolutivo do parâmetro WHZ exibido por nossas crianças é semelhante ao descrito por todos os autores. Mc Kinney (103) relata que as crianças são mais sensíveis aos problemas sociais nos primeiros meses de vida, daí o padrão descendente das curvas até os seis meses de idade, mesmo nas crianças não infectadas. Miller (109-111) relata que a recuperação e manutenção do escore Z para WHZ são resultantes de um fenômeno adaptativo à desnutrição crônica, e Pollack (126) completa que o organismo consegue manter o peso relativamente estável às custas da interrupção do crescimento linear, para manter a massa magra.

Os dois grupos que compõem o total de crianças infectadas pelo HIV (Assintomáticas e AIDS) mostraram alterações precoces do crescimento, conforme descrito desde o início da epidemia por Rubinstein (131) e Oleske (123) e confirmado por inúmeros relatos posteriores. Segundo Hirschfeld (69) e Mckinney (103, 104) o déficit de crescimento é o indicador mais sensível para a progressão da doença durante a infecção pelo HIV.

Mesmo antes do aparecimento dos primeiros sinais e sintomas que definem o quadro de AIDS o crescimento já mostra-se comprometido. Hirschfeld (69), Miller (113) e Mulligan (117, 118) apontam a elevação do gasto energético em repouso (GER) como o principal responsável pelo déficit de crescimento observado. Arpadi (10) chegou a observar redução do GER, explicando-o como fenômeno adaptativo semelhante ao observado em crianças submetidas a restrição dietética extrema. Grunfeld (59, 60) e Macallan (95, 96) completam que a chave para a alteração do crescimento está na ingestão inadequada,

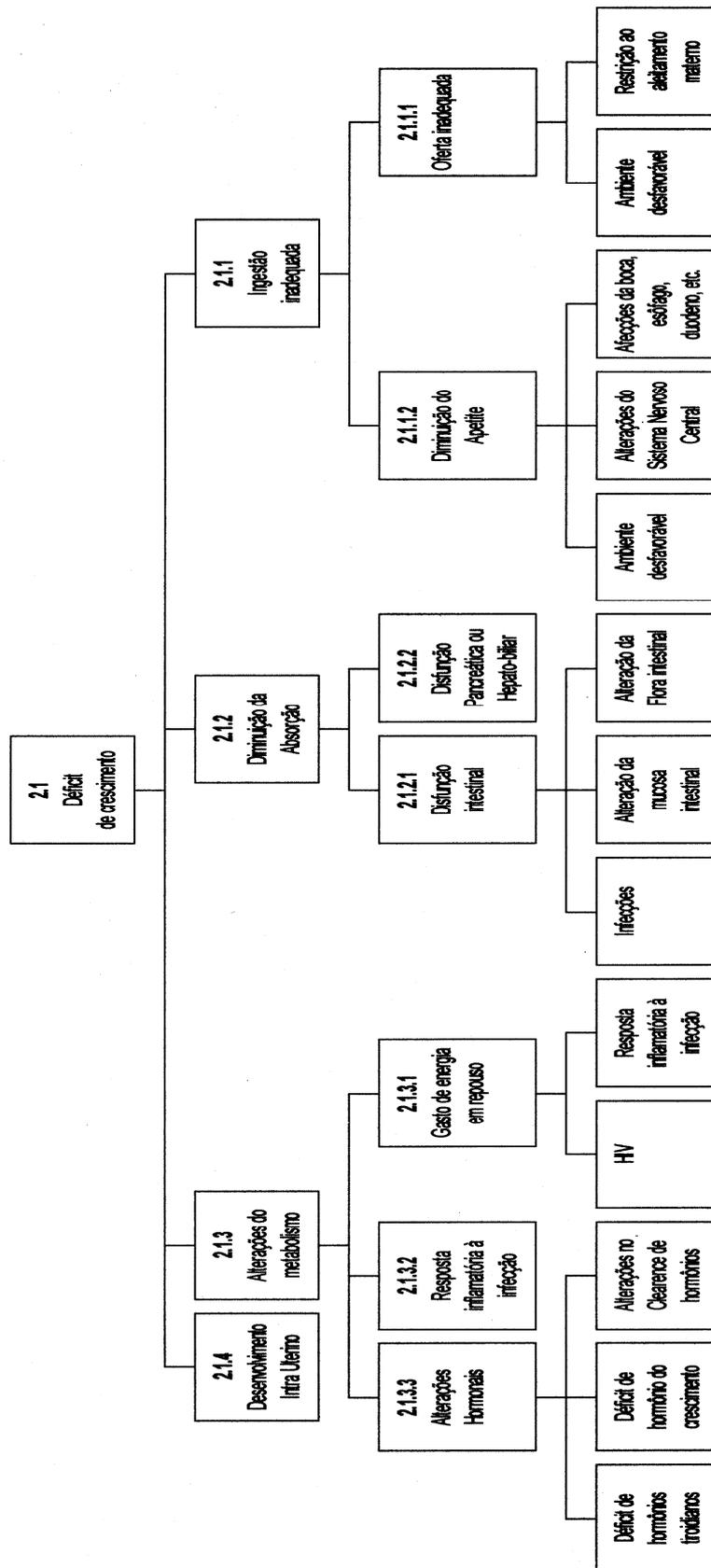
que não atende às alterações adaptativas do gasto energético em repouso.

Por outro lado, autores como Hirschfeld (69), Kotler (85), Macallan (96), McKinney (103) e Melchior (105, 106) obtiveram resultados pobres após a suplementação nutricional oral, parenteral ou através de sondas gástricas ou enterais. A maioria dos pacientes submetidos à terapia nutricional apresenta aumento da massa gorda, mas poucos apresentam alterações na velocidade de crescimento. Segundo Arpadi (10) O que diferenciaria uma criança infectada pelo HIV de uma criança desnutrida crônica por déficit alimentar é a irreversibilidade imediata do quadro após oferta adequada.

À medida que progride a imunodeficiência decorrente da infecção pelo HIV, inúmeros outros fatores como infecções agudas e crônicas, diarreia e má absorção, afecções do tubo digestivo e alterações do sistema nervoso central passam a contribuir com o déficit de crescimento. Macallan (96) lembra que a apresentação clínica da AIDS não é igual para todos os pacientes, mas todas as patologias associadas contribuem para as alterações do crescimento.

A patogênese do déficit de crescimento nas crianças infectadas pelo HIV é, certamente, multifatorial. A análise da patogênese do déficit de crescimento (e conseqüentemente seu tratamento) deve ser individualizada para cada paciente e para cada momento que ele atravessa no decorrer da infecção. Seguindo as normas práticas apresentadas por Béghin (17), pode-se estabelecer um modelo hipotético causal, como o apresentado na figura 6. Todos os fatores listados podem atuar simultaneamente, com intensidades e importâncias diferentes e merecem estudos pormenorizados.

Déficit de Crescimento em Crianças expostas à Transmissão Vertical do HIV – Modelo Hipotético Causal



7- CONCLUSÕES

A análise dos dados obtidos nessa amostra permite concluir que:

- 1- As crianças expostas à transmissão vertical do HIV nascem, em média, com peso e comprimento adequados e não há como identificar as infectadas através dos dados antropométricos ao nascer;
- 2- O crescimento linear é negativamente influenciado desde fases muito precoces da história natural da infecção pelo HIV. Tal influência é mais significativa após o desenvolvimento da AIDS;
- 3- A infecção pelo HIV interfere negativamente sobre o ganho ponderal, mesmo na ausência de sintomas relacionados à AIDS, porém de maneira menos intensa que o crescimento linear;
- 4- Existe certa harmonia entre peso e estatura/comprimento, que confere à criança a falsa impressão de estar em bom estado nutricional;
- 5- Estudos pormenorizados são necessários para um maior conhecimento sobre a patogênese e tratamento do déficit de crescimento observado nas crianças infectadas pelo HIV.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oleske, J; Minnefor, A; Cooper ER, Thomas K, Ahdieh H, Guerrero I, et al: **Immune Deficiency Syndrome in Children.** JAMA1983;249(17):2345-9
2. Rubstein A. **Pediatric AIDS.** Curr Probl Pediatr 1986; 16(7):361-409
3. World Health Organization. **Global AIDS surveillance – Part I.** Weekly Epidemiological Record 1997;72:357-360
4. BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Boletim Epidemiológico DST/AIDS, Ano XV número 02** – Outubro de 2001 a Março de 2002
5. Nicholas SW; Sondheimer DL; Willoughby AD; Yaffe SJ; Katz SL. **Human Immunodeficiency virus infection in childhood, adolescence and pregnancy: a status report and national research agenda.** Pediatrics 1989; 83 (2): 293-308
6. Dunn DT; Newell ML; Ades AE; Peckhan CS. **Risk of human Immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding.** Lancet 1992, 340(8819): 585-88
7. Connor EM; Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. **Reduction of maternal-infant transmission of HIV-1 with Zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 076 Study Group.** N Engl J Med 1994, 331(18):1173-80
8. Falloon J, Eddy J, Wiener L, Pizzo PA. **Human immunodeficiency virus infection in children.** J Pediatr 1989; 114 (1): 1-30
9. Read J. **Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies (The International Perinatal HIV Group)** [abstract 23603LB] – (Abs) 12th World AIDS Conference, Geneva, 1998
10. Hanson IC, Shearer WT. **Diagnosis of HIV infection.** Semin Pediatr Infect Dis 1994; 5: 266-71
11. Martin NL, Levy JA, Legg H, Weintrub PS, Cowan MJ, Wara DW. **Detection of infection with human immunodeficiency virus (HIV) type 1 in infants by an anti-HIV immunoglobulin A essay using recombinant proteins.** J Pediatr 1991; 118(3): 354-8

12. Borkowsky W, Krasinski K, Paul D, Holzman R, Moore T, Bebenroth D, et al. **Human Immunodeficiency virus type 1 antigenemia in children.** J Pediatr 1989; 114(6): 940-5
13. Comeau AM, Harris JA, McIntosh K, Weiblen BJ, Hoff R, Grady GF. **Polymerase chain reaction in detecting HIV infection among seropositive infants: relation to clinical status and age and to results of other assays.** J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5 (3): 271-8
14. Epstein LG, Boucher CAB, Morrison SH, Connor EM, Oleske JM, Lange JM, et al. **Persistent human immunodeficiency virus type 1 antigenemia in children correlates with disease progression.** Pediatrics 1988; 82(6): 919-24
15. Miles SA, Balden E, Magpantay L, Wei L, Leiblen A, Hofheinz D, et. al. **Rapid serologic testing with immune-complex-dissociated HIV p24 antigen for early detection of HIV infection in neonates.** N Engl J Med 1993; 328(5): 297-302
16. Roger MF, Chin-Yih Ou, Rayfield M, Thomas PA, Schoenbaum EE, Abramns E, et al. **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 1989; 320(25):1649-54
17. Amadori A, De Rossi A, Giaquinto C, Faulkner-Valle G, Zacchello F, Chieco-Bianchi L. **In vitro production of HIV-specific antibody at risk of AIDS.** Lancet 1988; 1(8590): 852-4.
18. Krasinski K, Borkowsky W. **Laboratory diagnosis of HIV infection.** Pediatr Clin North Am 1991; 38(1):17-35
19. Bruunsgaard H, Pedersen C, Sihnshof P, Pedersen BK. **Clinical progression of HIV infection: role of NK cells.** Scand J Immunol 1997; 46: 91-5
20. Noel GJ. **Host defense abnormalities associated with HIV infection.** Pediatr Clin North Am 1991; 38: 37-43.
21. Romagnani S. **Immunologic and clinical aspects of human immunodeficiency virus infection.** Allergy 1994;49(9):685-95
22. Klein MR, van Baalen CA, Holwerda AM, Kerkhof Garde SR, Bende RJ, Keet IP, et al. **Kinetics of Gag-specific cytotoxic T lymphocyte responses during the clinical course of HIV-1 infection: a longitudinal analysis of rapid progressors and long term asymptomatics.** J Exp Med 1995; 181(4): 1365-72

23. Shearer WT, Rosenblatt HM, Schluchter MD, Moffenson LM, Denn TN. **Immunologic targets of HIV infection: T cells.** Ann NY Acad Sci 1993; 693: 35-51
24. Townsley-Fuchs J, Neshat MS, Margolin DH, Braun J. **HIV-1 gp120: a novel viral B cell superantigen.** Int Ver Immunol 1997; 14: 325-38
25. Zunich KM, Lane HC. – **Immunologic abnormalities in HIV infection.** Hematol Oncol Clin North Am 1991;5(2):215-28
26. de Martino M, Tovo PA, Galli L, Gabiano C, Cozzani S, Gotta C, et al. **Prognostic significance of immunologic changes in 675 infants Perinatally exposed to human immunodeficiency virus.** J Pediatr 1991; 119(5): 702-9
27. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector SA, et al. **Predictive value of quantitative plasma RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV infected infants and children.** JAMA 1998;279(10):756-61
28. Than S, Hu R, Oyaizu N, Romano J, Wang X, Sheikh S, Pahwa S. **Cytokine pattern in relation to disease progression in human immunodeficiency virus-infected children.** J Infect Dis 1997; 175(1): 47-56
29. Galli L, Martino M, Tovo PA and the Italian Register for HIV Infection in Children. **Onset of Clinical Signs in Children with HIV-1 Perinatal Infection.** AIDS 1995; 9:455-61
30. Centers for Disease Control and Prevention. **1994 revised classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children less than 13 years of age.** MMWR 1994; 43(RR 12): 1-19
31. Centers for Disease Control: **Current Trends Classification System for Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Children Under 13 Years of Age.** MMWR 1987; 36(15):225-30
32. Macallan DC. **Wasting in HIV infection and AIDS.** J Nutr 1999;129(1 suppl 1):238S-242S
33. Arpadi SM, Wang J, Cuff PA, Thornton J, Horlick M, Kotler DP, Pierson RN. **Application of bioimpedance analysis for estimating body composition in prepuberal children infected with human immunodeficiency virus type 1.** J Pediatr 1996 129(5):755-7
34. Beau JP, Imboua-Coulibaly L. **Body mass index: a prognosis factor among HIV seropositive malnourished children.** J Trop Ped 1997; 43:301-303
35. Berhane R, Bagenda D, Marum L, Aceng E, Bosh RJ, Olness K. **Growth Failure as a Prognostic Indicator of Mortality in Pediatric HIV Infection.** Pediatrics 1997; 100(1):E7-126

36. Beisel WR. **Impact of infectious disease on the interaction between nutrition and immunity.** In: Nutrient modulation of immune response, 1993, (Cunningham-Rundles, S., ed.), 475-80. Marcel Dekker, Inc., New York, NY
37. Hirschfeld S: **Dysregulation of growth and development in HIV-infected children.** J Nutr 1996; 126:2641S-2650S
38. Guenter P, Muurahainem N, Simons G, Kosok A, Cohan GR, Rudenstein R, Turner JL. **Relationships among nutritional status, diseases progression, and survival in HIV infection.** J Acquir Immune Defic Syndr 1993 6(10):1130-8
39. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN. **Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS.** Am J Clin Nutr 1989 50(3):444-7.
40. Mata L. **Interacciones Infección-Nutrición** in "Crecimiento y Desarrollo" Cusminky M, Moreno EM, Ojeda ENS (eds) 1988, Publicación Científica No. 510, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., EUA
41. Zuin G, Comi D, Fontana M, Tornaghi R, Brugnani M, Fadini S, Principi N. **Energy and nutrient intakes in HIV-infected children.** Pediatr AIDS HIV Infect 1994 5(6):159-61
42. Itin PH, Lautenschlager S, Fluckiger R, Ruffli T. **Oral manifestations in HIV-infected patients: Diagnostics and management.** J Am Acad Dermatol 1993; 29(5Pt1):749-60
43. Katz MH, Mastrucci MT, Leggott PJ, Westenhouse J, Greenspan J, Scott GB. **Prognostic significance of oral lesions in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection.** Am J Dis Children 1993; 147(1):45-48
44. Howell RB, Jandinski JJ, Palumbo P, Shey Z, Houpt MI. **Oral soft tissue manifestations and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected children.** Pediatr Dent 1996; 18(2): 117-20
45. Cunningham-Rundles S, Sang YK, Dnistrian A, Noroski L, Menedez-Botet C, Grasseby CB, et al. **Micronutrient and Citokine Interaction in Congenital Pediatric HIV infection.** J Nutr 1996; 126(10 Suppl):2674S-2679S
46. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsar IW, et al. **Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin.** Science 1986; 234(4775):470-4
47. Epstein, LG; Gendelman, HE. **Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: Pathogenetic mechanisms.** Ann Neurol 1993; 33(5): 429-36

48. Miller TL, Garg S. **“Gastrointestinal and nutritional problems in pediatric HIV disease”** in Pizzo PA & Wilfert CM (ed)– Pediatric AIDS – Lippincott, Williams & Wilkins (Philadelphia), 3rd ed., 1998; 363-82.
49. Cello JP. **Gastrointestinal manifestations of HIV infection.** Infect Dis Clin North Am 1988; 2: 387-96
50. Duffy LF. **Gastrointestinal Manifestations in AIDS.** Pediatric AIDS and HIV Infection: Fetus to Adolescent 1993; 4 (3): 151-156
51. Garlick PJ, McNurlan MA, Bark T, Lang CH, Gelato MC. **Hormonal regulation of protein metabolism in relation to nutrition and disease.** J Nutr 1998;128(2 Suppl): 356S-359S
52. Miller TL, Orav EJ, Martin SR, Cooper ER, McIntosh K, Winter HS. **Malnutrition and Carbohydrate Malabsorption in Children with Vertically Transmitted Human Immunodeficiency Virus 1 Infection.** Gastroenterology 1991; 100(5Pt1): 1296-302
53. Kotler DP, Reka S, Chow K, Orenstein JM. **Effects of enteric parasitoses and HIV infection upon small intestinal structure and function in patients with AIDS.** J Clin Gastroenterol 1996; 16(1):10-5
54. Kotler DP. **Human immunodeficiency virus-related wasting: malabsorption syndromes.** Semin Oncol 1998; 25(2-suppl 6):70-5
55. Winter H. **Gastrointestinal tract function and malnutrition in HIV-infected children.** J Nutr 1996; 126(10 Suppl):2620S-2622S
56. Nelson JA, Wiley CA, Reynolds-Kohler C, Reese CE, Levy JA. **Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms.** Lancet 1988; 1(8580): 259-62
57. Kotler DP, Gaetz HP, Lange M, Klein EB, Holt PR. **Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome.** Ann Int Med 1994; 104:421-8
58. Yolken RH, Hart W, Oung I, Schiff C, Greenson J, Perman A. **Gastrointestinal dysfunction and disaccharide intolerance in children infected with human immunodeficiency virus.** J Pediatr 1991; 118(3):359-63
59. Zuin G, Fontana M, Monti S, Marchisio P, Beretta P, Principi N. **Malabsorption of different lactose loads in children with immunodeficiency virus infection.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992; 15(4):408-12

60. The Italian Paediatric Intestinal/HIV Study Group: **Intestinal malabsorption of HIV- infected children: relationship to diarrhoea, failure to thrive, enteric micro-organisms and immune impairment.** AIDS 1993; 7:1435-40
61. Jonas MM, Roldan EO, Lyons HJ, Fojaco RM, Reddy RK. **Histopathologic features of the liver in pediatric acquired immunodeficiency syndrome.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989; 9: 73-81
62. Miller TL, Winter HS, Luginbuhl LM, Orav EJ, McIntosh K. **Pancreatitis in human immunodeficiency virus infection.** J Pediatr 1992; 120(2 Pt 1): 223-7
63. Carroccio A, Di Prima L, Di Grigoli C, Soresi M, Farinella E, Di Martino D, et al. **Exocrine pancreatic function and fat malabsorption in human immunodeficiency virus-infected patients.** Scand J Gastroenterol 1999; 34(7):729-34
64. Carroccio A, Fontana M, Spagnuolo MI, Zuin G, Canani RB, Verghi F, et al. **Pancreatic dysfunction and its association with fat malabsorption in HIV infected children.** Gut 1998; 43(4): 558-63
65. Mulligan K, Bloch AS. **Energy expenditure and protein metabolism in human immunodeficiency virus infection and cancer cachexia.** Semin Oncol 1998; 25(2- suppl 6): 82-91
66. Macallan DC, Noble C, Baldwin C, Jebb SA, Prentice AM, Coward WA, et al. **Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection.** N Engl J Med 1995; 333(2):83-8
67. Grunfeld C, Pang M, Shimizu L, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. **Anorexia, not hyper metabolism, determines weight loss in AIDS.** Int. Conf. AIDS 1991;7:285 (abs)
68. Grunfeld C, Pang M, Shimizu L, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. **Resting energy expenditure, caloric intake, and short term weight change in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome.** Am J Clin Nutr 1992; 55:455-60
69. Melchior JC, Raguin G, Boulier A, Bouvet E, Rigaud D, Matheron S, et al. **Resting energy expenditure in HIV-infected patients: comparison between patients with and without secondary infections.** Am J Clin Nutr 1993; 57:614-9
70. Melchior JC, Salmon D, Rigaud D, Leport C, Bouvet E, Detruichis I, et al. **Resting energy expenditure is increased in stable, malnourished HIV- infected patients.** Am J Clin Nutr 1991; 53(2):437-41

71. Suttman U, Ockenga J, Hoogestraat L, Shelberg O, Schedel I, Deicher H, Muller MJ. **Resting energy expenditure and weight loss in HIV-infected patients.** *Metabolism* 1993; 42(9):1173-9
72. Hommes MJT, Romijn JA, Godfried MH, Schattenkerk JK, Buurma WA, Endert E, Sauerwein HP. **Increased resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected men.** *Metabolism* 1990; 39(11):1186-90
73. Hommes MJ, Romijn JA, Endert E, Sauerwein HP. **Resting energy expenditure and substrate oxidation in human immunodeficiency virus (HIV)-infected asymptomatic men: HIV affects host metabolism in the early asymptomatic stage.** *Am J Clin Nutr* 1991; 54:311-5
74. Hankard R, Galtrand F, Truck D, Carpentier A, Romon M, Farriaux JP. **Resting energy expenditure and energy substrate utilization in children with Duchenne Muscular Dystrophy.** *Pediatr Res* 1996; 40(1): 29-33
75. Salman EK, Haymon MW, Bayne E, Sager BK, Wiisanen A, Pitel P, Darmaun D. **Protein and energy metabolism in prepubertal children with sickle cell anemia.** *Pediatr Res* 1996; 40(1): 34-40
76. Stallings VA, Zemel BS, Davies JC, Cronk CE, Charney EB. **Energy expenditure of children and adolescents with severe disabilities: a cerebral palsy model.** *Am J Clin Nutr* 1996; 64(4): 627-34
77. Alfaro MP, Siegel RM, Baker RC, Heubi JE. **Resting energy expenditure and body composition in pediatric HIV infection.** *Pediatr AIDS HIV Infect* 1995; 6: 276-80
78. Arpadi SM, Cuff PA, Kotler DP, Wang J, Bamji M, Lange M, Pierson RN, Matthews DE. – **Growth velocity, fat-free mass and energy intake are inversely related to viral load in HIV-infected children.** *J Nutr* 2000;130:2498-502
79. Fuller K, Owens JM, Chambers TJ. **Macrophage Inflammatory Protein-1 α and IL-8 Stimulate the Motility but Suppress the Resorption of Isolated Rat Osteoclasts.** *J Immunol* 1995; 154(11):6065-72
80. Stephensen CB. **Burden of infection and Growth Failure.** *J Nutr* 1999; 129:534S-538S.
81. Udagawa N, Takahashi N, Katagiri T, Tamura T, Wada S, Findlay DM, et al. **Interleukin-6 Induction of Osteoclast Differentiation Depends on IL-6 Receptors Expressed on Osteoblastic Cells But Not on Osteoclasts Progenitors.** *J Exp Med* 1995; 182(5):1461-8
82. Jahoor F, Abramson S, Heird WC. **-The protein metabolic response to HIV infection in young children.** *Am J Clin Nutr* 2003;78:182-189

83. De Rossi A; Ometto L; Mammano F, Zanotto C, del Mistro A, Giaquinto C, et al. **Time course of antigenaemia and seroconversion in infants with vertically acquired HIV-1 infection.** AIDS 1993; 7(11): 1528-9
84. Pollack H, Glasberg H, Lee E, Niremberg A, David R, Krasinski K, Borkowsky W, et al. **Impaired Early Growth of Infants Perinatally Infected with Human Immunodeficiency Virus: Correlation with Viral Load.** J Pediatr 1997; 130(6):915-22
85. Geffner ME, Yeh DY, Landaw M, Scott ML, Stiehm ER, Bryson YJ, et al. **In vitro Insulin-like Growth Factor-I, Growth Hormone, and Insulin Resistance Occurs in Symptomatic Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Children.** Pediatr Res 1993; 34(1):66-72
86. Hirschfeld S, Laue L, Pizzo PA, Cutler GB Jr,. **Thyroid abnormalities in children infected with human immunodeficiency virus.** J Pediatr 1996; 128: 70-4
87. Jospe P, Powell KR. **Growth hormone deficiency in an 8-year-old girl with human immunodeficiency virus infection.** Pediatrics 1990; 86:309-12
88. Kaufman FR, Gomperts ED. **Growth Failure in Boys with Hemophilia and HIV Infection.** Am J Pediatr Hematol Oncol 1989; 11(3):292-4
89. Laue L, Pizzo PA, Butler K, Cutler GB. **Growth and neuroendocrine dysfunction in children with acquired immunodeficiency syndrome.** J Pediatr 1990; 117:541-5
90. Lepage P, Van de Perre P, Van Vliet G, Nsengumuremyi F, van Goethen C, Kestelyn P, et al. **Clinical and Endocrinologic Manifestations in Perinatally Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Children Aged 5 years or Older.** Am J Dis Child 1991; 145(11):1248-51
91. Matarazzo P, Palomba E, Lala R, Ciuti E, Altare F, Tovo PA. **Growth impairment, IGF I hypo secretion and thyroid dysfunction in children with perinatal HIV-1 infection.** Acta Pediatr 1994; 83:1029-34
92. Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK, Neese RA, Schambelan M. **Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection.** J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:956-62
93. Schwartz LJ, St Louis Y, Wu R, Wiznia A, Rubinstein A, Saenger I. **Endocrine function in children with Human Immunodeficiency Virus infection.** Am J Dis Child 1991; 145(3):330-3
94. Lumpkin MD, McDonnell KJ, Mulrone SE, Pert CB, Peisen JN. **Human Immunodeficiency Virus (HIV) envelope protein gp120 acts rapidly in**

the brain to inhibit growth hormone. Washington (DC): 77th Annual Endocrine Society Meeting, 1995, p. 492

95. Money J. **The syndrome of abuse dwarfism (psychosocial dwarfism or reversible hyposomatotropism).** Am J Dis Child 1997; 131:508-13
96. Albanese A, Hamil G, Jones J, Skuse D, Matthews DR, Stanhope R. **Reversibility of physiological growth hormone secretion in children with psychosocial dwarfism.** Clin Endocrinol 1994; 40(5): 687-92
97. Heufelder AE, Hofbauer LC. **Human immunodeficiency virus infection and the thyroid gland.** Eur J Endocrinol 1996; 134: 669-74
98. Danoff A . **Endocrinologic complications of HIV infection.** Med Clin N Am 1996; 80:1453-69
99. Sellmeyer DE, Grunfeld C. **Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome.** Endocr Ver 1996; 17:518-32
100. Babson SG. **Growth of low birthweight infants.** J Pediatr 1970;77:11-8
101. Beck GJ, van den Berg BJ. **The relationship of the rate of intrauterine growth of low birthweight infants to later growth.** J Pediatr 1975; 86:504-11
102. Binkin NJ, Yip R, Fleshood L, Trowbridge FL. **Birth Weight and Childhood Growth.** Pediatrics 1988; 82:828-34
103. Fall CHD, Yajnik CS, Rao S, Davies AA, Brown N, Farrant HJW. - **Micronutrients and Fetal Growth.** J Nutr 2003;133:1747S-1756S
104. Fowler MG, Rogers MF. **Overview of Perinatal HIV Infection.** J Nutr 1996; 126:2602S-2607S
105. Miller TL: **Malnutrition. Metabolic Changes in Children, Comparisons with Adults.** J Nutr 1996; 126: 2623S-2631S
106. Baternan DA, Ng SKC, Hansen CA, Heagarty MC. **The Effects of Intrauterine Cocaine Exposure in Newborns.** Am J Public Health 1993; 83:190-3
107. Doberczack TM, Thornton JC, Bernstein J, Kandall SR. **Impact of Maternal Drug Dependency on Birth Weight and Head Circumference of Offspring.** Am J Dis Child 1987; 141:1163-7
108. Fulroth R, Phillips B, Durand DJ. **Perinatal Outcome of Infants Exposed to Cocaine and/or Heroin in Utero.** Am J Dis Child 1989; 143:905-10

109. Singer L, Arendt R, Song LY, Warshawsky E, Kliegman R. **Direct and Indirect Interactions of Cocaine with Childbirth Outcomes.** Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148:959-64
110. Volpe JJ. **Effect of Cocaine on the Fetus.** N Engl J Med 1992; 327(6):399-404
111. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, et al. **Effects of Maternal and Cocaine use on Fetal Growth.** N Engl J Med 1989; 320(12):762-8
112. Ross A, Raab GM, Mok J, Gilkison S, Hamilton B, Johnstone FD. **Maternal HIV Infection, Drug Use, and Growth of Uninfected Children in their First 3 Years.** Arch Dis Child 1995; 73: 490-5
113. Butz A, Hutton N, Larson E. **Immunoglobulins and Growth Parameters at Birth of Infants Born to HIV Seropositive and Seronegative Women.** Am J Public Health 1991; 81:1323-6
114. Selwyn PA, Schoenbaum EE, Davenny K, Robertson VJ, Feingold AR, Shulman JF, et cols. **Prospective Study of Human Immunodeficiency Virus Infection and Pregnancy Outcomes in Intravenous Drug Users.** JAMA 1989; 261(9):1289-94
115. Minkoff HL, Henderson C, Mendez H, Gail MH, Holman S, Willoughby A, et al. **Pregnancy Outcomes among Mothers Infected with Human Immunodeficiency Virus and Uninfected Control Subjects.** Am J Obstet Gynecol 1990; 163(5 Pt 1):1598-604
116. Saavedra JM, Henderson RA, Perman JA, Hutton N, Livingston RA, Yolken RH. **Longitudinal Assessment of Growth in Children Born to Mothers with Human Immunodeficiency Virus Infection.** Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149:497-502
117. Hamil PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. **Physical growth: National Center for Health Statistics Percentiles.** Am J Clin Nutr 1979; 32:607-29
118. Semprini AE, Ravizza M, Bucceri A, Vucetich A, Pardi G. **Perinatal Outcome in HIV-Infected Pregnant Women.** Gynecol Obstet Invest 1990; 30(1):15-8
119. Alger LS, Farley JJ, Robinson BA, Hines SE, Berchin JM, Johnson JP. **Interactions of Human Immunodeficiency Virus Infection and Pregnancy.** Obstet Gynecol 1993; 82(5):787-96
120. Geffner ME, Van Dop C, Kovacs AA, Yeh DY, Bryson YJ, Israele V, Landaw EM. **Intrauterine and Postnatal Growth in Children Born to Women Infected with HIV.** Pediatr AIDS HIV Infect 1994; 5(3):162-8

121. Braddick MR, Kreiss JK, Embree JB, Datta P, Ndinya-Achola JO, Pamba H, et al. **Impact of Maternal HIV Infection on Obstetrical and early neonatal outcome.** AIDS 1990; 4(10):1001-5
122. Ryder RW, Nsa W, Hassig SE, Behets F, Rayfield M, Ekungola B, et al. **Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 to Infants of Seropositive Women in Zaire.** N Engl J Med 1989; 320(25):1637-42
123. Hira SK, Kamanga J, Bhat GJ, Mwale C, Tembo G, Luo N, et al. **Perinatal Transmission of HIV-1 in Zambia.** BMJ 1989; 299(6710):1250-2
124. Lallermant M, Lallermant-Le-Coeur S, Cheynier D, Nzingoula S, Jourdain G, Sinet M, Dazza MC, et al. **Mother to child Transmission of HIV-1 and Infant Survival in Brazzaville, Congo.** AIDS 1989; 3(10):643-6
125. Lepage P, Msellati P, van der Perre P, Hitimana DG, Dabis F: **Characteristics of Newborns and HIV-1 Infection in Rwanda.** AIDS 1992;6(8):882-3
126. Bulterys M, Chao A, Munyemana S, Kurawige JB, Nawrocki P, Habimana P, et al. **Maternal Human Immunodeficiency Virus Infection and Intrauterine Growth: Prospective Cohort Study in Butare, Rwanda.** Ped Infect Dis J 1994; 13(2):94-100
127. Nair P, Alger L, Hines S, Seiden S, Hebel R, Johnson JP. **Maternal and Neonatal Characteristics Associated with HIV Infection in Infants of Seropositive Women.** J Acquir Immune Defic Syndr 1993; 6(3):298-302
128. Abrams EJ, Matheson PB, Thomas PA and the New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. **Neonatal Predictors of Infection Status and Early Death Among 332 Infants at Risk of HIV-1 Infection Monitored Prospectively from Birth.** Pediatrics 1995; 96(3):451-8
129. Miller TL, Easley KA, Zhang W, Orav EJ, Bier DM, Luder E, Ting A, Shearer WT, Vargas JH, Lipshultz SE. - **Maternal and infant factors associated with failure to thrive in children with vertically transmitted human immunodeficiency virus-1 infection: the prospective, P2C2 human immunodeficiency virus multicenter study.** Pediatrics 2001;108(6):1287-96
130. Mayers MM, Davenny K, Schoenbaum EE, Feingold AR, Selwyn PA, Robertson V, et al. **A Prospective Study of Infants of Human Immunodeficiency Virus Seropositive and Seronegative Women with History of Intravenous Drug Use or of Intravenous Drug-using Sex Partners, in the Bronx, New York City.** Pediatrics 1991; 88(6): 1248-56

131. The European Collaborative Study. **Weight, Height and Human Immunodeficiency Virus Infection in Young Children of Infected Mothers.** *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 685-90
132. The European Collaborative Study. **Height, weight and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe.** *Pediatrics* 2003; 111(SS-1):e52-e60
133. Turner BJ, McKee LJ, Silverman NS, Hauck WW, Fanning TR, Markson LE. **Prenatal Care and Birth Outcomes of a Cohort of HIV-Infected Women.** *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12(3):259-67
134. Johnstone FD, Raab GM, Hamilton BA. **The Effect of Human Immunodeficiency Virus Infection and Drug Use on Birth Characteristics.** *Obstet Gynecol* 1996; 88(3):321-6
135. Moye J, Rich KC, Kalish LA, and the Women and Infants Transmission Study Group. **Natural History of Somatic Growth in Infants Born to Women Infected by Human Immunodeficiency Virus.** *J Pediatrics* 1996; 128(1):58-67
136. Ammann AJ. **The Acquired Immunodeficiency Syndrome in Infants and Children.** *Ann Int Med* 1985; 103:734-7
137. Rubinstein A; Sicklick M, Gupta A, Bernstein L, Klein N, Rubinstein E, et al: **Acquired Immunodeficiency Syndrome with reversed T4/t8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers.** *JAMA* 1983; 249 (17):2350-6
138. Scott GB, Buck BE, Leterman JG, Bloom FL, Parks WP. **Acquired Immunodeficiency Syndrome in Infants.** *N Eng J Med* 1984; 310:76-81
139. Jason J, Gomperts E, Lawrence DN, Holman RC, Bouhasin JD, Evatt BL. **HIV and Hemophilic Children's Growth.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2(3):277-82
140. Brettler DB, Forsberg A, Bolivar E, Brewster F, Sullivan J. **Growth Failure as a Prognostic Indicator for Progression to Acquired Immunodeficiency Syndrome in Children with Hemophilia.** *J Pediatrics* 1990; 117(4):584-8
141. Miller TL, Evans SJ, Orav EJ, Morris V, McIntosh K, Winter HS. **Growth and Body Composition in Children Infected with the Human Immunodeficiency Virus-1.** *Am J Clin Nutr* 1993; 57:588-92
142. McKinney Jr RE, Robertson WR and the Duke Pediatric AIDS Clinical Trials Unit. **Effect of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Growth of Young Children.** *J Pediatr* 1993; 123:579-82

143. McKinney Jr RE, Wilfert C, and the AIDS Clinical Trials Group Protocol 043 Study Group. **Growth as a Prognostic Indicator in Children with Human Immunodeficiency Virus Infection Treated with Zidovudine.** J Pediatr 1994; 125:728-33
144. Lepage P, Msellati P, van der Perre P, Hitimana DG, Bazubagira A, van Goethen C, Simonon A, et al. **Growth of Human Immunodeficiency Type 1 Virus-Infected and Uninfected Children: a Prospective cohort study in Kigali, Rwanda, 1988 to 1993.** Ped Infect Dis J 1996; 15(6):479-85
145. Peters VB, Rosh JR, Mugrditchian L, Birnbaum AH, Benkov KJ, LeLeiko NS. **Growth Failure as the First Expression of Malnutrition in Children with Human Immunodeficiency Virus Infection.** Mt Sinai J Med 1998; 65(1):1-4
146. Carey VJ, Young FH, Frenkel LM, McKinney Jr RE. **Pediatric AIDS Prognosis Using Somatic Growth Velocity.** AIDS 1998;12:1361-9
147. Agostoni C, Zuccotti GV, Giovannini M, Decarlis S, Gianni ML, D'Auria E, Riva E. **Growth in the First Two Years of Uninfected Children Born to HIV-1 Seropositive Mothers.** Arch Dis Child 1998; 79:175-8
148. Agostoni C, Riva E, Gianni ML, Silano M, Giovannini M, Zuccotti GV. **Anthropometrical Indicators of Human Immunodeficiency Virus Infection in Infants with Early and Late Symptoms in the First Months of Life.** Eur J Pediatr 1998; 157:811-3
149. Agostoni C, Zucotti GV, Gianni ML, D'Auria E, Giovannini M, Riva E. **Body mass index development in children during first 6 months of life in infants born to human immunodeficiency virus seropositive mothers.** Acta Paediatr 1998; 87:378-80
150. Dibley MJ, Goldsby JB, Staehling NW, Trowbridge FL. **Development of normalized curves for the international growth reference: historical and technical considerations.** Am J Clin Nutr 1987; 46(5): 736-48
151. Yip R, Parvanta I, Scanlon K, Borland EW, Russel CM, Trowbridge FL. **Pediatric nutrition surveillance system – United States, 1980-1991.** MMWR 1992;41(SS-7): 1- 24
152. Graybill FA. **Theory and Application of the Linear Model.** Wadsworth & Brooks, Inc., 1976, Pacific Grove, CA.
153. McCullag P & Nelder JA.: **Generalized Linear Models.** 1983, London: Chapman and Hall
154. Liang Ky, Zeger SL. **Longitudinal Data Analysis Using Generalized Linear Models.** Biometrika 1986, 73(1) 13-22

155. Fawzi WW, Msamanga G, Spiegelman D, Urassa E, McGrath N, Mwakagile D, Antelman G, Mbise R, Herrera G, Kapiga S, Willett W, Hunter D. – **Randomised trial of effects of Vitamin A supplements on pregnancy outcomes and T cells counts in HIV-1 infected women in Tanzania.** Lancet 1998;351:1477-1482
156. Rush D. – **Maternal nutrition and perinatal survival.** Nutr Rev 2001;59:315-326
157. De Rossi A, Masiero C, Giaquinto C, Ruga E, Comar M, Giacca M, Chieco-Bianchi L. **Dynamics of Viral Replication in Infants with Vertically Acquired Immunodeficiency Virus Type 1 Infection.** J Clin Invest 1996; 97(2):323-30
158. Arpadi SM. - **Growth failure in children with HIV infection.** J Acquir Immune Defic Syndr 2000;1(25-Suppl 1):S37-42
159. Soraggi Neto C.- **Indicadores antropométricos em crianças com AIDS em uso de terapêutica com inibidores de protease.** São Paulo; 2001. [Tese de Doutorado – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina]
160. Béghin I, Cap M, Dujardin B. **Guía para evaluar el estado de nutrición.** Washington, D.C., OPAS., 1989 (Publicación Científica 515)

APÊNDICE 1 – FICHA PARA COLETA DE DADOS

Avaliação Longitudinal do Crescimento de Crianças Nascidas de Mães Infectadas pelo HIV

Nome: _____

RG _____ Data Nascimento: ____/____/19____

Sexo: M F Cor: B N M A Outro: _____

Situação (Final): Infectado Não-Infectado AIDS

Idade (Meses)	Peso (Gramas)	Estatura (Centímetros)	Sorologia HIV	AIDS S / N	Terapia	Manifestação Clínica
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						