

IMPACTO DA NEURO-AIDS NA INFÂNCIA

THE INFLUENCE OF NEURO-AIDS IN CHILDREN

Albertina V Capelo,¹ Carlos Alberto M Sá,² Norma P Rubini,³ Rosangela S Kalil,⁴
Eliane Miranda⁵

RESUMO

Introdução: a influência da infecção do sistema nervoso central no neurodesenvolvimento da criança com infecção pelo HIV-1 merece melhor compreensão. **Objetivo:** identificar as desordens neurológicas da infecção pelo HIV-1 em crianças e analisar possíveis fatores associados. **Métodos:** revisão de mais de 100 artigos recentemente publicados na literatura médica nacional e internacional referentes à patogênese da neuro-aids e sua implicação no desenvolvimento neurológico da criança com infecção pelo HIV-1. **Resultados:** o HIV-1 penetra precocemente no sistema nervoso central (SNC) e seu acometimento pode representar a manifestação inicial da aids em até 18% das crianças infectadas. Na neuropatogênese da aids na criança, destacam-se as interações virais com astrócitos. A diferença nos níveis de citocinas no líquido e a infecção ativa de neurônios são as principais diferenças da infecção do SNC pelo HIV-1 quando comparada com adultos. Após a era HAART, os quadros de encefalopatia diminuíram significativamente, permanecendo as alterações no neurodesenvolvimento, cuja prevalência varia de 8% a mais de 60%. Demonstra-se a associação com a gravidade da infecção, idade da criança, mas também com regimes de HAART eficientes. Os diferentes trabalhos analisados apresentam resultados contraditórios quanto à influência de fatores de risco no neurodesenvolvimento de crianças infectadas pelo HIV-1. **Conclusão:** os mecanismos da neuropatogênese da infecção pelo HIV são extremamente complexos e ainda pouco compreendidos. Os trabalhos apontam que atraso no neurodesenvolvimento pode ser importante indicador de progressão da doença. Identificar precocemente, por meio de instrumentos de avaliação de neurodesenvolvimento, sinais associados a desordens do SNC em crianças infectadas pelo HIV-1 é essencial.

Palavras-chave: HIV, neurodesenvolvimento, sistema nervoso central, crianças HIV-1.

ABSTRACT

Introduction: the influence of the infection of the central nervous system in the neurodevelopment of the child infected with HIV-1 deserves better understanding. **Objective:** to evaluate neurological disorders in HIV-1 infected children and possible associated factors. **Methods:** review of more than 100 papers published recently in national and international medical literature concerning neuropathogenesis of AIDS and its influence in the neurological development of HIV infected children. **Results:** HIV-1 invades the central nervous system (CNS) early in infection and is the first AIDS-defining illness in as many as 18% of pediatric patients. In the neuropathogenesis of AIDS in children we must stress the viral interactions with astrocytes. Differences in the level of proinflammatory mediators in the cerebrospinal fluid (CSF), and the productive infection of neurons are the main differences in children. The reported prevalence of delay in neurodevelopment among HIV-infected children has varied from 8% to more than 60%. An increased prevalence is associated with the severity of the infection, increasing age, but also occur with children with efficient HAART regimens. Papers selected have distinct conclusions in relation to the risk factors associated with neurodevelopmental delays of HIV infected children. **Conclusion:** the molecular and cellular mechanisms of the neuropathogenesis of HIV-1 infection are extremely complex and not well understood. Neurodevelopmental delay is clearly associated with HIV-1 infection in children and can be an important indicator of the infection evolution. It is essential to identify, using neurodevelopmental assessment tools, early warning signs of HIV-1 associated neurological disorders in infected children.

Keywords: HIV, neurodevelopment, central nervous system, HIV-1 infected children.

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(4): 259-262, 2006

INTRODUÇÃO

Os primeiros casos da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (aids) em adultos e crianças foram relatados no início da década de 1980 nos Estados Unidos da América. Atualmente, estima-se que existam no mundo cerca de 39,5 milhões de pessoas infectadas pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV) ou com aids. O primeiro registro de caso de aids em crianças menores de

13 anos de idade, no Brasil, foi documentado em 1984.¹ Hoje, dados da UNAIDS relatam que a aids atinge mais de 2,3 milhões de crianças, e 500 mil crianças morrem de aids por ano no mundo. Atualmente, com o emprego da “Highly Active Anti-retroviral Therapy” (HAART), as crianças infectadas com o vírus HIV-1 sobrevivem em média 10 anos, quatro vezes a média de idade que elas conseguiam alcançar até dez anos atrás, antes da era HAART, conferindo à infecção uma evolução crônica.

Desde os primeiros relatos da aids pediátrica na década de 1980, as anormalidades do neurodesenvolvimento constituem uma complicação freqüente da infecção pelo HIV-1 em crianças, contribuindo para o aumento da morbidade e mortalidade da doença. Hoje, a prevalência exata das complicações neurológicas em crianças infectadas com HIV-1 é desconhecida, variando de 8% a mais de 60%, destacando-se o atraso do neurodesenvolvimento como complicação mais freqüente.²

¹Mestranda – médica e professora do curso de Pós-graduação em Alergia e Imunologia e AIDS pediátrica.

²Livre docente – professor titular de Clínica Médica B da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

³Livre – docente pela UNIRIO – coordenadora do Serviço de Alergia e Imunologia e AIDS pediátrica do HUGG – UNIRIO.

⁴Mestre em neurociências – psicóloga chefe da Clínica Médica B da UNIRIO.

⁵Especialista em Alergia e Imunologia e AIDS – médica e professora do Curso de Pós-graduação em Alergia e Imunologia do HUGG – UNIRIO.

Diferentemente dos adultos, em que a infecção compromete um cérebro desenvolvido, levando à demência, na criança, a infecção acomete um cérebro imaturo, isto é, em desenvolvimento, e manifesta-se como encefalopatia pelo HIV, podendo o acometimento do sistema nervoso central (SNC) representar a manifestação inicial da AIDS em até 18% das crianças infectadas, independentemente da imunossupressão.³

OBJETIVO

Identificar as desordens neurológicas da infecção pelo HIV-1 em crianças, analisar conhecimentos atuais da neuropatogênese da infecção pelo HIV-1 nessa população, comparando-os com as alterações patológicas em adultos infectados.

Correlacionar possíveis fatores de risco associados às alterações neurológicas, destacando-se o atraso no neurodesenvolvimento provocado pelo HIV-1.

MÉTODOS

Revisão de mais de 100 artigos publicados na literatura nacional e internacional, realizada a partir das informações disponibilizadas pelas bases de dados Medline, MD consult, Medscape, LILACS e por pesquisa direta, utilizando-se os termos *aids*, *children* e neurodesenvolvimento, dos quais foram selecionadas 10 publicações, consideradas mais importantes, sobre a neuropatogênese da infecção pelo HIV-1 e o atraso no neurodesenvolvimento de crianças infectadas pelo HIV-1, bem como fatores de risco associados.

RESULTADOS

Neuropatogênese da infecção pelo HIV-1

As crianças, diferentemente dos adultos, apresentam mais complicações neurológicas da infecção pelo HIV, uma vez que o cérebro em desenvolvimento encontra-se mais propenso à disfunção e lesões neurológicas desencadeadas pela infecção precoce do HIV. Os mecanismos celulares e moleculares da neuropatogênese na infecção pelo HIV são extremamente complexos. A ação direta do HIV-1 no SNC como causa de desordens neurológicas ainda é pouco compreendida. Para penetrar na célula, o HIV necessita ligar-se a dois receptores de superfície na célula alvo. O receptor primário é a molécula CD4, encontrada na superfície de linfócitos T, células dendríticas e macrófagos. Há um co-receptor para ligar-se ao CCR5, infectando macrófagos (denominados de vírus R5 ou vírus "M-tropic") ou ao CXCR4, infectando células T (cepas denominadas de "T-tropic" ou vírus X4, que parecem ser mais patogênicas que o vírus R5). Portanto, o tropismo viral pode influenciar a neuropatogênese do HIV. Ambas as cepas R5 e X4 podem induzir sincício e ser altamente patogênicas, como ocorre na encefalite, cuja patogênese resulta em células multinucleadas no SNC, podendo, portanto, a neurotoxicidade pelo HIV estar associada à capacidade de formar sincício com macrófagos.⁴ Os alvos celulares do HIV no SNC são células fagocíticas, macrófagos/mioglia e células nervosas.

Os astrócitos, as células mais prevalentes do SNC, parecem ser alvos somente de infecção restrita ou não-produtiva, que, também, pode contribuir na disfunção neuronal. Interações virais com

astrócitos parecem ter papel importante na encefalopatia pelo HIV em crianças, já que os astrócitos fetais são mais suscetíveis à infecção pelo HIV. O SNC em desenvolvimento sofre alterações na função de astrócitos. O HIV secreta citocinas pró-inflamatórias (MCP-1, MMP-9, RANTES, TNF-alfa, interleucina 1 beta, MIP-1 alfa, MIP-1 beta) nas células infectadas. Outros fatores solúveis como proteínas virais gp160 e produtos de clivagem (gp120 e gp41), Tat, Nef e Vpr, além de radicais livres que, em altas concentrações, são neurotóxicos, causadores de injúria e indução de apoptose neuronal.

McCoig⁵ observou que mediadores pró-inflamatórios MCP-1 e MMP-9 estão presentes em concentrações mais elevadas no líquido cefalorraquidiano de crianças infectadas, refletindo a queda de seus níveis na redução das agressões neurológicas. Agentes antiretrovirais podem reduzir sua produção. Outras citocinas, como TNF-alfa, MIP-1 alfa e beta, encontradas abaixo do limite de detecção, mostram a diferença entre o SNC de crianças e adultos.

Pequeno número de neurônios pode ser ativamente infectado em crianças, mas essa perda neuronal, característica patológica principal da encefalopatia associada ao HIV, é principalmente uma consequência indireta da infecção pelo HIV.

Semelhantemente aos adultos, também em crianças tem-se caracterizado a emergência de reservatórios virais, resultado de mutações genéticas e baixa penetração dos agentes antiretrovirais. Há padrões discordantes de mutações de resistência aos medicamentos entre sangue e líquido.

Ocorrem diferenças na patologia da infecção do SNC, destacando-se calcificações na substância branca e gânglios da base, observadas em mais de 90% das autópsias.

Manifestações neurológicas na infecção pelo HIV

As primeiras manifestações neurológicas em crianças foram descritas por Belman e colaboradores, em 1985.⁶ Em 1987, foi descrito o primeiro caso brasileiro de lactente infectado pelo HIV e com sintomas iniciais que comprometiam o sistema nervoso central. A partir de então, manifestações de atraso no neuro desenvolvimento motor, distúrbio de aprendizado e distúrbios cognitivos foram descritos.⁸ Recentemente Smith, com resultados semelhantes ao de Pollack em 1996,⁹ destacou a redução de encefalopatia grave e de rápida instalação na infecção por transmissão vertical em menores de dois anos de idade, principalmente quando infectados intra-útero.^{3,8}

As crianças, quando comparadas aos adultos, apresentam maior comprometimento do HIV no SNC, porém a grande maioria dos estudos que investigam os mecanismos da neuropatogênese do HIV foi realizada nos adultos. Desconhecemos as razões que fazem os adultos apresentarem um início mais tardio de sintomas e maior número de infecções oportunistas do SNC. Provavelmente, as crianças são mais vulneráveis por apresentarem neurônios e células da glia imaturas, com maior capacidade de replicações e infecção do HIV, é também possível que neurônios imaturos sejam mais lesados por diferentes citocinas.

Como distúrbios neurológicos primários destacam-se: encefalopatia progressiva ou não progressiva; mielite; neuropatia periférica como polineuropatia inflamatória ou sensitiva distal e miopatia. Dentre os distúrbios neurológicos secundários, em menor proporção que os adultos, destacam-se as infecções oportunistas,

acidentes vasculares encefálicos (AVE), neoplasias do SNC, neuropatia periférica e miopatia, sendo estes dois últimos mais freqüentemente provocados por agentes antiretrovirais. As infecções oportunistas mais freqüentes encontradas são: meningite por *Candida albicans*, por *Cryptococcus neoformans* e encefalite por citomegalovírus.

Com o advento da HAART, a encefalopatia progressiva caiu nos EUA em 21% -35% para menos de 2% e, na Espanha, também houve diminuição de 9,3% para 0-1,5%,^{7,8} porém persistem os problemas de desenvolvimento como: problemas comportamentais, neurológicos, cognitivos, dificuldade de aprendizado e risco de recorrência de encefalopatia.⁷

Atraso no neurodesenvolvimento

O sistema nervoso da criança apresenta um dinamismo evolutivo muito intenso, em virtude da mielinização progressiva, e por meio da sua inter-relação com o meio. Há dificuldades na tentativa de avaliar o desenvolvimento, por estar além de determinação biológica.

A prevalência de alterações no neurodesenvolvimento devido à infecção por HIV varia de 8% a mais de 60%, englobando atrasos cognitivos na função motora, fala e na linguagem, aumentando com a idade da criança.²

Atraso no desenvolvimento da linguagem, especialmente na linguagem de expressão, comumente ocorre em crianças infectadas e geralmente precede anormalidades no exame clínico neurológico ou exames de imagem do SNC.

Parece haver associação entre a intensidade da infecção por HIV em crianças e o risco de alterações no neurodesenvolvimento, nos primeiros dois anos de vida.⁴ Porém, Tamula et al¹⁰ observaram que pacientes clínica e imunologicamente estáveis, com níveis elevados de células TCD4, carga viral plasmática indetectável e tomografia craniana normal, apresentaram declínios importantes na função neurocognitiva, provavelmente por replicação viral no SNC, mesmo quando tratados com regimes de HAART eficientes, já que os antiretrovirais não penetram adequadamente no líquor.

As crianças com infecção pelo HIV apresentaram mais falhas nos testes de neurodesenvolvimento do que as não-infectadas nascidas de mães soropositivas, em especial, precocemente na função motora. São resultados semelhantes aos ocorridos nos EUA e África. O atraso no neurodesenvolvimento parece ser consequência da infecção pelo HIV, a despeito da geografia.¹¹

No Brasil, Rocha¹² e Bruck¹³ mostram uma maior prevalência de anormalidades neurológicas leves e de atraso do desenvolvimento, tanto em crianças infectadas quanto nas expostas.

Fatores ambientais, como abuso materno de drogas ilícitas, álcool, pobreza, educação materna baixa, e ambiente domiciliar precário também estão associados aos atrasos no neuro-desenvolvimento.^{8,11} Contrariamente, Chase¹¹ aponta uma proporção significativa de crianças com atrasos motor e cognitivo precoces, independentemente da exposição a fatores como prematuridade, nível socioeconômico ou uso de drogas ilícitas no período pré-natal.

Infelizmente, os antiretrovirais não eliminam as manifestações do SNC associadas ao HIV, persistindo problemas comportamentais, neurológicos, cognitivos, atrasos de rendimento escolar e risco de recorrência da encefalopatia progressiva.^{7,14} Há efeitos neurológicos adversos dos antiretrovirais, e ainda a replicação viral no SNC, mesmo quando parece ocorrer controle virológico da infecção.¹⁵

DISCUSSÃO

Proporção significativa de crianças infectadas pelo HIV apresenta atraso no neurodesenvolvimento, podendo ser um indicador de progressão da doença.³ A avaliação do neurodesenvolvimento dessas crianças, ao lado dos parâmetros imunológicos e virológicos para indicação de marcadores biológicos de evolução da doença, pode oferecer orientação importante.

Entre adultos e crianças foram observadas alterações distintas na neuropatogênese, evolução da doença e desordens propriamente neurológicas.

A prevalência de atraso do neurodesenvolvimento dessas crianças é variada, não obstante as diferenças na metodologia utilizada. Houve diferenças na população alvo, variabilidade individual da gravidade da doença, tempo do início do comprometimento do desenvolvimento da criança, entre outros.^{4,11}

É importante esclarecer os mecanismos de lesão, morte neuronal e mutações genéticas virais, objetivando-se o melhor entendimento da evolução do neurodesenvolvimento da criança após a era HAART. Embora saibamos da natureza invasiva dos métodos de diagnóstico e detecção da infecção do HIV no SNC, como a biópsia cerebral e a punção lombar, que dificultam a melhor caracterização da infecção, faz-se necessária a realização de novos estudos para melhor compreensão do processo.

CONCLUSÃO

Identificar precocemente sinais associados a desordens no sistema nervoso central em crianças infectadas pelo HIV é essencial para que possamos instituir medidas eficientes, tanto terapêuticas quanto de suporte, revertendo a perda dos marcos de desenvolvimento e melhorando a qualidade de vida dessas crianças. Novos estudos precisam sinalizar se diferenças neurológicas e neuropsicológicas persistem com o tempo e são acentuadas em domínios específicos de desenvolvimento, como linguagem, memória, atenção e o sensitivo-motor. Para tanto, são necessários instrumentos, validados e padronizados, de avaliação do neurodesenvolvimento que possam ser utilizados em nosso meio, facilitando o atendimento da criança infectada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. Boletim Epidemiológico - AIDS, 1998.
2. Nozyce ML, Lee SS, Wiznia A et al. A behavioral and cognitive profile of clinically stable HIV-infected children. *Pediatrics* 2006; 117:763-70.
3. Tardieu M, Le Chenadee J, Persoz A et al. HIV-1 related encephalopathy in infants compared with children and adults. French Pediatric HIV infection Study and the SEROCO Group. *Neurology* 2000; 54:1089-95.
4. Albright AV, Soldan SS, Gonzalez-Scarano. Pathogenesis of human immunodeficiency virus-induced neurological disease. *J Neurovirol* 2003; 9:222-227.
5. McCoig C, Castrejón MM, Saavedra-Lozano J. et al. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of proinflammatory mediators in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:114-8.

6. Belman AL, Ultmann MH. Neurological complications in infants and children with acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol* 1985; 18:560-6.
7. Chiriboga CA, Fleishman S, Champion S et al. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr* 2005; 146:402-7.
8. Smith R & Malee K. Effects of perinatal HIV infection and associated risk factors on cognitive development among young children. *Pediatrics* 2006; 117:851-62.
9. Pollack H, Kuchuk A, et al. Neurodevelopment, growth, and viral load in HIV-infected infants. *Brain Behav Immun* 1996; 10:298-312.
10. Tamula MA, Wolters PL, Walsek C et al. Cognitive decline with immunologic and virologic stability in four children with human immunodeficiencyvirus disease. *Pediatrics* 2003; 112:679-84.
11. Chase C, Ware J, Hittelman J et al. Early cognitive and motor development among infants born to women infected with human immunodeficiency virus. Women and Infants transmission Study Group. *Pediatrics* 2000 Aug;106 (2):E 25.
12. Rocha C, Gouvea A. Manifestações neurológicas em crianças e adolescentes infectados e expostos ao HIV-1. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(3-B):828-831.
13. Bruck I, Tahan TT. Developmental milestones of vertically HIV infected and sororeverters children – Follow up of 83 children. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(3-B):691-695.
14. Tozzi V, Balestra P, Salvatori M et al. Factors associated with persistent neurocognitive impairment despite long-term HAART in patients with HIV dementia. In: Conference on retroviruses and opportunistic infections, Denver, CO 2006.
15. Martin SC, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, et al. Cognitive functioning in school-aged children with vertically acquired HIV infection being treated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *Dev Neuropsychol* 2006; 30:633-57.

Endereço para correspondência:**ALBERTINA V. CAPELO**

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Rua Mariz e Barros, 775, Tijuca, Rio de Janeiro - RJ

CEP: 20270-004

E-mail: albertinacapelo@hotmail.com

Recebido em: 16/03/2007

Aprovado em: 29/04/2007