

Influência da infecção pelo HIV no crescimento e desenvolvimento da criança

Influence of HIV infection on child's growth and development

Rejane Maria Holderbaum¹

Karen Cherubini²

Elaine Bauer Veeck²

Resumo

O presente estudo teve por objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a influência da infecção pelo HIV no crescimento e desenvolvimento da criança. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em crianças pode determinar uma grande variedade de alterações orgânicas decorrentes do comprometimento do sistema imunológico, além de alterações na produção de hormônios e secreções endócrinas diretamente relacionadas ao crescimento. Uma consequência desses eventos é a falha no desenvolvimento dos componentes musculares e esqueléticos, evidenciada pela diminuição da estatura, do peso e do perímetro cefálico das crianças afetadas. Embora um grande número de trabalhos venha sendo realizado, ainda há muito que se pesquisar sobre o tema.

Palavras-chave: crianças, HIV, desenvolvimento esquelético, crescimento, Aids.

Introdução

Em 1981, surgiram os primeiros casos de Aids, embora se saiba hoje que a infecção já havia se disseminado silenciosamente muitos anos antes de sua identificação como entidade distinta. Em 1983, foram descritos os primeiros casos em crianças, diagnosticados pela presença do HIV no sangue e confirmados por cultura e outros métodos laboratoriais.

Embora essa doença tenha manifestações similares em adultos e crianças, existem algumas peculiaridades no grupo infantil, especialmente em relação aos fatores de risco, aos meios de transmissão, ao padrão de soroconversão e à história natural da doença. Tem sido observada uma falha do crescimento ósseo, proporcional à severidade da doença e que, provavelmente, resulta da resistência ao hormônio do crescimento e do aumento da secreção de cortisol (Zeitler et al., 1999). Ainda, a diminuição de certas proteínas do metabolismo determina um desenvolvimento falho dos componentes musculares e esqueléticos, além de anormalidades endócrinas, como hipotireoidismo e hipogonadismo,

que estão associadas à presença do vírus em crianças. Verifica-se, assim, significativa diminuição de peso e retardo de desenvolvimento em crianças contaminadas por via vertical.

Por outro lado, estudos têm demonstrado que a terapia anti-retroviral exerce efeito positivo sobre as taxas de crescimento e de peso dessas crianças. Portanto, é importante a identificação precoce da infecção pelo HIV nesses pacientes a fim de serem minimizados os efeitos dessas alterações e lhes ser oferecido um tratamento adequado.

Revisão da literatura

A Aids é causada pelo HIV, um vírus que pode ser encontrado na maioria dos fluidos corporais e cujas vias de transmissão mais frequentes são contato sexual, exposição parenteral ao sangue contaminado e transmissão da mãe para o feto. A infecção também tem sido transmitida por inseminação artificial, amamentação em mães infectadas e transplantes de órgãos (Neville et al., 1998).

¹ Aluna do Programa de Pós-Graduação – Doutorado em Estomatologia – Faculdade de Odontologia – PUCRS.

² Professoras do Programa de Pós-Graduação em Estomatologia – Faculdade de Odontologia – PUCRS – Doutoradas em Estomatologia – PUCRS.

O sistema imunológico é o principal local de replicação do HIV. Diferentemente do que ocorre com outros vírus, a infecção pelo HIV raramente conduz a uma resposta imunológica que possa eliminá-lo. Esse vírus combina as características de um agente infeccioso persistente com a capacidade de produzir imunodeficiência no hospedeiro humano, uma combinação letal para o paciente, pois termina por afetar o organismo como um todo, resultando em uma doença multissistêmica (Janeway Jr. e Travers, 1997). O HIV atinge diretamente os linfócitos TCD4, deprimindo seu número e invertendo a proporção linfócitos CD4:CD8. Macrófagos e monócitos podem ingeri-lo, e alguns monócitos também expressam o receptor CD4, ao qual o vírus se liga.

Também ocorre ativação policlinal dos linfócitos B, resultando em hipergamaglobulinemia, produção de auto-anticorpos e, às vezes, doença auto-imune, como a púrpura trombocitopênica. O efeito principal dessa depleção dos linfócitos TCD4 é o aumento da depressão da imunidade mediada por células com o que a resposta aos antígenos declina e, assim, a hipersensibilidade celular é prejudicada ou perdida (Cawson et al., 1995).

Nas crianças, a principal via de transmissão é a vertical. A progressão da doença em bebês e crianças é mais rápida e severa em virtude da imaturidade do sistema imunológico, menos resistente que o dos adultos. Um dos trabalhos pioneiros em relação à Aids pediátrica foi realizado por Oleske et al. (1983), os quais estudaram e descreveram oito casos de crianças de Newark (NJ/USA) nascidas em famílias com reconhecido risco para a doença. Esse grupo de crianças apresentava uma inexplicada síndrome de imunodeficiência e infecções semelhantes às encontradas em adultos infectados. Manifestações como febre recorrente, deficiência do crescimento, hipergamaglobulinemia e depressão das células mediadoras da imunidade foram identificadas nesses pacientes.

Visando a um tratamento adequado e a um melhor prognóstico, muitas pesquisas sobre as infecções que podem afetar crianças portadoras da infecção pelo HIV têm sido desenvolvidas. Entre essas, o trabalho de Abrams (2000) identifica as infecções oportunistas e as manifestações sistêmicas mais frequentes em crianças infectadas pelo vírus, assim como suas principais características clínicas, patogenia, diagnóstico e tratamento. Nesse relato, dedica-se especial atenção à pneumonia por *Pneumocystis carinii*, à citomegalovirose, à micobacteriose por *Mycobacterium avium*, à candidíase, à toxoplasmose e ao herpes zoster.

De acordo com Saavedra et al. (1995), a deficiência de crescimento tem sido identificada como uma das principais manifestações sistêmicas da infecção pelo HIV em crianças. Em 25% dos casos, essa alteração está associada a uma significativa diminuição no tempo de vida das crianças com sinais clínicos da infecção. Acredita-se que este seja um distúrbio multifatorial já que fatores maternos, como o uso de drogas e uma pobre nutrição pré-natal, podem afetar o desenvolvimento nessa fase. Entre os fatores pós-natais que afetam a categoria nutricional, e que também podem interferir no crescimento e desenvolvimento, encontram-se carência psicossocial, infecções crônicas ou recorrentes, anormalidades gastrointestinais e distúrbios neurológicos.

A presença dessas condições pode exacerbar as manifestações clínicas da infecção pelo HIV. No entanto, o mecanismo pelo qual a infecção resulta em falha no crescimento não é completamente conhecido, mas, provavelmente, inclui nutrição inadequada, diminuição da absorção dos nutrientes e das necessidades metabólicas e distúrbios endócrinos. Ainda, parece que as manifestações neurológicas do HIV podem ocasionar diminuição do apetite, distúrbios da deglutição e outros problemas físicos que dificultam a alimentação.

Alguns autores, como Layton

e Davis-McFarland (2000), comentam que o desenvolvimento das crianças infectadas pelo HIV é extremamente variável. Em algumas, distúrbios mentais e motores já podem ser observados a partir do terceiro mês de vida, ao passo que outras só começam a manifestá-los entre o sexto e o décimo oitavo mês. Crianças infectadas por via vertical têm apresentado também desenvolvimento deficiente na área cognitiva, da linguagem e da motricidade. Essas alterações estão, geralmente, associadas a infecção do sistema nervoso central, que é considerada um marcador da infecção pediátrica pelo HIV. Da mesma forma, Mintz (1999) relata que a infecção pelo HIV causa doença neurológica progressiva, afetando o crescimento do cérebro, a função motora e o desenvolvimento neurológico da criança.

A deficiência de crescimento que frequentemente acompanha doenças crônicas é causada por uma combinação de fatores relacionados tanto à própria doença como a distúrbios endócrinos sistêmicos. A diminuição da síntese de proteínas nos tecidos muscular e ósseo resulta, em parte, da ação direta de glicocorticóides, que são secretados em excesso nessas condições, determinando uma falha no crescimento que também é observada em crianças infectadas pelo HIV. Verifica-se nessas crianças, assim como ocorre naquelas portadoras de outros distúrbios crônicos, uma falha do crescimento proporcional à severidade da doença (Zeitler et al., 1999).

Em 1995, The European Collaborative Study realizou um estudo longitudinal avaliando peso e altura nos quatro primeiros anos de vida de 123 crianças infectadas pelo HIV e de 654 não infectadas. Foi verificado que, nos três primeiros meses de vida, existe uma diferença de 8% no peso e de 1,3% na altura entre crianças infectadas e não infectadas. Após o primeiro ano, a diferença estabiliza-se, e as crianças infectadas passam a apresentar-se 6% menos pesadas e 2% menores que as não infectadas. Os autores concluíram que, em-

bora pequena, existe diferença no ritmo de crescimento e no ganho de peso entre crianças infectadas e não infectadas. A presença de diarreia afetou o ganho de peso, mas outros sintomas da infecção pelo HIV também estavam associados, sugerindo que a diminuição de peso e da altura é multifatorial.

Disfunções gastrointestinais podem afetar diretamente o crescimento somático, o que se manifesta por alterações de peso, altura e perímetro cefálico. Diarreia aguda ou crônica, doenças infecciosas, processos inflamatórios e defeitos anatômicos podem estar presentes em crianças infectadas pelo HIV. Inflamação gastrointestinal e diarreia persistente, em que não seja verificada a presença de infecção entérica, podem ser causadas pela replicação do vírus na mucosa intestinal. Em crianças infectadas pelo HIV por via vertical, foi observada a presença de má absorção gastrointestinal e deficiência de micronutrientes. Essas ocorrências contribuem para uma falha no crescimento e para progressiva diminuição de peso em crianças (Abuzaitoun e Hanson, 2000).

McKinney e Robertson (1993) realizaram estudo retrospectivo de avaliação do crescimento com 170 crianças em idade inferior a 26 meses, portadoras e não portadoras do HIV. Aos quatro meses de idade, as 62 crianças infectadas apresentavam-se significativamente menores que as 108 não infectadas. O crescimento linear e o ganho de peso diminuíram proporcionalmente com o avanço da idade. A patogênese da diminuição da estatura e do peso em crianças infectadas pelo HIV ainda não foi completamente esclarecida. Esses autores sugerem que uma deficiência seletiva esteja presente na produção do hormônio 17 – desoxiesteroide, o qual, contudo, é marginal visto ser pouco provável que produza anormalidades do crescimento. Nessa mesma pesquisa, não foi levado em consideração que 73% das crianças infectadas realizavam tratamento com zidovudina, medicamento que tem mostrado efeito positivo sobre a taxa de crescimento e peso das

crianças infectadas pelo HIV.

McKinney e Wilfert (1994) avaliaram o grau de crescimento como um indicador prognóstico do tratamento com zidovudina em crianças com infecção sintomática pelo HIV. Os autores concluíram que a medida do crescimento é um marcador indispensável que auxilia a caracterizar o *status* clínico da criança infectada, mas parece ser menos preditiva da taxa de mortalidade que a contagem dos linfócitos CD4 na doença avançada. A taxa de ganho de peso nas crianças após o início da terapia com zidovudina parece atuar como um marcador da eficácia terapêutica. Dessa forma, comentam que a validade da taxa de ganho de peso como fator preditivo da sobrevivência dessas crianças ainda deve ser confirmada.

Moye Jr. et al. (1996) avaliaram a natureza e a magnitude do efeito da infecção pelo HIV adquirida de forma congênita ou perinatal no crescimento somático, o que interfere no peso, no comprimento e no perímetro cefálico, os quais, nas crianças infectadas, apresentam-se menores do que nas não infectadas. Algumas manifestações clínicas relacionadas com o HIV, como diarreia e febre, nos três primeiros meses de vida, e infecções bacterianas, encefalopatia e diarreia, nas idades mais avançadas, prejudicam o crescimento (The European..., 1995).

O crescimento ósseo ocorre através da proliferação e da diferenciação celular, sendo estimulado pelos hormônios do crescimento e da tireóide. Sob esse estímulo, o crescimento ocorre em comprimento e maturação, de acordo com o potencial genético. Se um desses hormônios estiver presente em menor quantidade, resultará num retardo no crescimento e no desenvolvimento esquelético (McGeachie e Tennant, 1997).

A diminuição do crescimento linear é um importante indicador da progressão da doença nas crianças portadoras do HIV; já o crescimento normal depende de uma série de fatores e hormônios, inclusive do hormônio da tireóide. Com base

nessas observações, Hirschfeld et al. (1996) pesquisaram a função da tireóide em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana, tendo verificado que uma disfunção dessa glândula resulta em progressão da doença e em deficiência do crescimento ósseo.

A influência do timo na restauração de células T em crianças infectadas pelo HIV e sob terapia anti-retroviral tem sido investigada. Douek et al. (2000) desenvolveram um trabalho com nove crianças infectadas verticalmente pelo HIV, as quais foram tratadas com uma combinação de drogas anti-retrovirais. Foram avaliadas a carga viral, as contagens de células T CD4 e CD8 e a função do timo. Inicialmente, todos os pacientes apresentaram a função tímica diminuída; após a terapia anti-retroviral, as células TCD4 aumentaram. Os autores verificaram que o HIV tem um efeito adverso sobre a função do timo. Portanto, por meio de uma adequada supressão da replicação viral, a função tímica é restabelecida, auxiliando na restauração das células do paciente.

As manifestações da infecção pelo HIV em crianças são variadas e afetam múltiplos sistemas orgânicos. O grau de severidade da infecção é diferente para cada hospedeiro, dependendo de múltiplos fatores, como replicação do vírus no tecido afetado, presença de infecções oportunistas, grau de imunodeficiência ou desenvolvimento de mecanismos auto-imunes e efeitos adversos dos medicamentos utilizados. Abuzaitoun e Hanson (2000) lembram que esses são aspectos importantes a serem considerados no tratamento das crianças portadoras da infecção pelo HIV.

Considerações finais

A infecção pelo HIV provoca alterações em todo o organismo humano, debilitando-o através da depressão do sistema imunológico e alterando os padrões de desenvolvimento e crescimento da criança. Os estudos já reali-

zados apontam a interferência de vários fatores no desenvolvimento ósseo das crianças portadoras do HIV, como alterações na produção de hormônios e de secreções endócrinas, disfunções gástricas, distúrbios neurológicos, presença de infecções oportunistas e não-adesão ao tratamento. A maioria dos autores concorda sobre a presença de alterações significativas, após o sexto mês de vida, na altura, no peso e no perímetro cefálico das crianças infectadas em relação às não infectadas. Com o avanço da doença e de acordo com a resposta orgânica do indivíduo, essa diferença pode aumentar significativamente. Embora a Aids pediátrica seja uma realidade e muito se tenha pesquisado sobre ela, várias questões ainda não foram completamente respondidas. A comunidade científica conta com a insistência dos pesquisadores em buscar informações que possam não só impedir a transmissão vertical, mas, também, tratar eficientemente as crianças infectadas pelo HIV.

Abstract

The aim of this study was to perform a literature review about the influence of the HIV infection on child's growth and development. The infection by HIV in children can establish an extensive diversity of organic changes, through the immune system implication. The children also suffer changes in hormones and endocrinal secretion that are directly connected to growth. The result of these events

is a failure in the development of muscular and skeletal components, attested through decrease in children's stature, weight and cephalic perimeter. Although a large number of surveys has been accomplished in this area, the real influence of the HIV in the development of infected children still have to be elucidated.

Key words: children, HIV, skeletal development, growth, Aids.

Referências

- ABRAMS, E. J. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children. *Pediatr. Clin. North Am.*, v. 47, n. 1, p. 79-108, Feb. 2000.
- ABUZAITOUN, O.R.; HANSON, I.C. Organ-specific manifestations of HIV disease in children. *Pediatr. Clin. North Am.*, v. 47, n. 1, p. 109-125, Feb. 2000.
- CAWSON, R. A.; BINNIE, W. H.; EVESON, J. W. *Atlas colorido de enfermidades da boca*. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995. 343p.
- DOUEK, D. C. et al. Effect of HIV on thymic function before and after antiretroviral therapy in children. *J. Infect. Dis.*, v. 181, n. 4, p. 1479-1482, Apr. 2000.
- HIRSCHFELD, S. et al. Thyroid abnormalities in children infected with human immunodeficiency virus. *J. Pediatr.*, v. 128, n. 1, p. 70-74, Jan. 1996.
- JANEWAY Jr., C. A.; TRAVERS, P. *Imunobiologia - o sistema imunológico na saúde e na doença*. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. 238p.
- LAYTON, T. L.; DAVIS-McFARLAND, E. Pediatric Human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome: an overview. *Semin Speech Lang*, v. 21, n. 1, p. 7-17, 2000.
- McKINNEY, R. E.; ROBERTSON, W. R. Effect of human immunodeficiency virus infection on the growth of young children. Duke Pediatric AIDS Clinical Trials Unit. *J. Pediatr.*, v. 123, n. 4, p. 579-582, Oct. 1993.
- McKINNEY, R.E.; WILFERT, C. Growth as a prognostic indicator in children with human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 043 Study Group. *J. Pediatr.*, v. 125, n. 5, pt 1, p. 728-733, Nov. 1994.
- McGEACHIE, J.; TENNANT, M. Growth factors and their implications for clinicians: a brief review. *Aust. Dent. J.*, v. 42, n. 6, p. 375-380, Dec.1997.
- MINTZ, M. Clinical features and treatment interventions for human immunodeficiency virus-associated neurologic disease in children. *Semin. Neurol.*, v. 19, n. 2, p. 165-176, 1999.
- MOYE Jr., J. et al. Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus. Women and Infants Transmission Study Group. *J. Pediatr.*, v. 128, n. 1, p. 58-69, Jan. 1996.
- NEVILLE, B.W. et al. *Patologia oral & maxilofacial*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998. 703p.
- OLESKE, J. et al. Immune deficiency syndrome in children. *JAMA*, v. 249, n. 17, p. 2345-2349, May 1983.
- SAAVEDRA, J. M. et al. Longitudinal assessment of growth in children born to mothers with human immunodeficiency virus infection. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, v. 149, n. 5, p. 497-502, May 1995.
- THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Weight, height and human immunodeficiency virus infection in young children of infected mothers. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, v. 14, n. 8, p.685-690, Aug.1995.
- ZEITLER, P.S.; TRAVERS, S.; KAPPY, M.S. Advances in the recognition and treatment of endocrine complications in children with chronic illness. *Adv. Pediatr.*, v. 46, p. 101-149, 1999.

Endereço para correspondência

Rejane Maria Holderbaum
Avenida Ipiranga, nº 6681
Porto Alegre – RS
CEP: 90619-900
Tel.: (051)3320-3562
E-mail: dlim@uol.com.br