

JENIFER BACCARO MATOS

Centro Universitário Lusíada (UNI LUS).

CAROLINA PACHECO DE SILVA QUEIROZ

Centro Universitário Lusíada (UNI LUS).

CARLO EDUARDO G. ANDRADE

Centro Universitário Lusíada (UNI LUS).

RODRIGO GANEM SUGINO

Centro Universitário Lusíada (UNI LUS).

MARIA CÉLIA CIACCIA

*Professora titular da disciplina de
Pediatria do Curso de Medicina do Centro
Universitário Lusíada (UNI LUS).*

VERA ESTEVES VAGNOZZI RULLO

*Professora titular da disciplina de
Pediatria do Curso de Medicina do Centro
Universitário Lusíada (UNI LUS).*

*Recebido em agosto de 2017.
Aprovado em novembro de 2017.*

AValiação DO DESENVOLVIMENTO COGNITIVO EM CRIANÇAS DE 2 A 19 ANOS PORTADORAS DE HIV POR TRANSMISSÃO VERTICAL

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre a presença de infecção perinatal por HIV em crianças de 2 a 19 anos e prejuízo no desenvolvimento cognitivo. **Métodos:** Uma revisão da literatura usando as bases de dados PubMed e Scielo, com os termos de busca "HIV", "cognitive" e "child". **Resultados:** Foram selecionados 19 artigos que preenchem todos os critérios de inclusão. Os estudos utilizaram testes padronizados e questionários para avaliar o desfecho cognitivo em crianças portadoras de HIV. **Delas, 79% confirmaram a associação entre prejuízo cognitivo e crianças infectadas pelo vírus. Conclusão:** Os achados dessa revisão apontam para a relação entre a infecção pelo HIV no período perinatal e o consequente prejuízo no desenvolvimento cognitivo de forma global.

Palavras-Chave: Vírus HIV, Cognitivo, Criança.

EVALUATION OF COGNITIVE DEVELOPMENT IN CHILDREN OF 2 TO 19 YEARS OF HIV CARRIERS BY VERTICAL TRANSMISSION

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between the presence of perinatal HIV infection in children aged 2 to 19 years and impairment in cognitive development. **Method:** A review of the literature using the PubMed and Scielo databases, with the search terms "HIV", "cognitive" and "child". **Results:** Articles that met all the inclusion criteria were selected. The studies used standardized tests and questionnaires to assess the cognitive outcome in children with HIV. **Of these, 79% confirmed the association between cognitive impairment and children infected with the virus. Conclusion:** The findings of this review point to the relationship between HIV infection in the perinatal period and the consequent impairment in cognitive development globally.

Keywords: HIV Virus, Cognitive, Child.

INTRODUÇÃO

Globalmente, estima-se que 3,4 milhões de crianças vivem com HIV¹. O efeito do vírus sobre a mortalidade é bem conhecido, porém, pouco se sabe em relação ao desfecho cognitivo das crianças que adquiriram HIV no período perinatal (PHIV). A transmissão vertical do HIV é a principal forma de infecção na criança, e ocorre em menos de 10% durante a gestação, de 10% a 20% durante o parto e de 10% a 20% pela amamentação². Aproximadamente de 15% a 30% das crianças nascidas de mães portadoras de HIV, as quais não realizaram profilaxia, irão adquirir HIV durante a gestação ou parto, e 5% a 20% durante a amamentação.³⁻⁵ Esse tipo de infecção está associada a risco aumentado de baixo peso ao nascer⁶⁻⁸ e crianças pequenas para idade gestacional^{7,9,10}, os quais se associam fortemente ao aumento da mortalidade^{11,12,13}.

O vírus HIV penetra no sistema nervoso central de dias a semanas após a primoinfecção, causando morte celular dos neurônios¹⁴⁻¹⁸. Isso leva a um processo inflamatório exacerbado no local, que se manifesta, na infância, sob forma de encefalopatia progressiva, a qual afeta de 8% a 50% das crianças diagnosticadas com HIV nos Estados Unidos e Europa¹⁹⁻²². Apesar dos efeitos colaterais que a terapia anti-retroviral (TARV) pode causar, como prematuridade^{23,24}, torna-se cada vez mais importante o estímulo ao uso dessas drogas, incluindo as que atravessam a barreira hematoencefálica. Antes da introdução da TARV, em 1995, 50% das crianças com HIV morriam antes dos 2 anos de idade²⁵ e, notou-se que com o uso rotineiro dessas medicações nos Estados Unidos e Europa, a incidência de encefalopatia progressiva caiu de mais de 30% para 2%²⁶⁻²⁸, além disso, o estímulo à prevenção da transmissão vertical por meio do uso de profilaxia anti-retroviral e tratamento para as mães reduziu muito as taxas de transmissão. Com a detecção e o tratamento precoces, o HIV torna-se uma doença crônica ao invés de fatal.

Entretanto, a avaliação do desenvolvimento cognitivo em crianças portadoras de HIV é uma tarefa difícil, pois é necessário levar em consideração também os fatores ambientais que podem interferir, como saúde materna, abuso de substâncias ilícitas durante a gestação, pobreza, pouca estimulação da criança, desnutrição, crianças que possuem múltiplos cuidadores, ou que vivem em orfanatos.

Sabe-se que crianças que adquiriram HIV no período perinatal possuem maior risco de ter um menor desempenho acadêmico mais baixo do que o esperado, baseado na sua cognição global^{32, 55}. A conquista acadêmica é um padrão pelo qual o sucesso individual é avaliado nos jovens de hoje e espera-se que eles consigam completar o ensino médio, saibam gerenciar seus cuidados médicos com relação a doença, e contribuam para a sociedade em geral. A identificação de alterações no desenvolvimento cognitivo é crucial para guiar possíveis intervenções e prevenir consequências negativas disso no futuro, como dificuldade para conseguir um emprego, danos à saúde mental e manejo das atividades diárias da vida adulta. Além disso, a presença do HIV é associada à um estigma social que pode gerar medo, vergonha e dúvidas durante períodos críticos da formação de identidade desses pacientes.^{29, 30, 31, 32}

Diante desse contexto, torna-se de extrema importância ter o conhecimento da relação entre o prejuízo no desenvolvimento cognitivo e as crianças portadoras de HIV, uma vez que é essencial a compreensão de como esses pacientes estão em relação ao seu potencial cognitivo e identificar fatores de proteção ou déficits que podem mediar a cognição, para entender melhor como apoiar e preparar esses jovens para atingir seus potenciais na fase adulta⁵⁵. O objetivo desse estudo é, portanto, avaliar o desfecho no desenvolvimento cognitivo das crianças portadoras de HIV adquirido de forma vertical, e, havendo prejuízo nesse quesito, qual domínio cognitivo foi o mais afetado.

MÉTODO

Realizou-se uma busca nas bases de dados do PUBMed e Scielo, com os seguintes termos: “HIV”, “cognitive” e “children”, onde foram encontrados artigos relevantes para o tema, de diversas regiões do mundo, publicados apenas em inglês, num período de 15 anos (2002 a 2017). A busca identificou um total de 374 artigos.

Dos 374 estudos, selecionou-se 53 para leitura dos resumos. Os critérios de inclusão utilizados foram: apresentar dados relacionados a crianças portadoras de HIV, crianças expostas, mas não infectadas com o vírus e as não expostas (alguns artigos selecionados se referem, ainda, sobre crianças infectadas com HIV e sintomáticas, e crianças infectadas, porém assintomáticas); faixa etária de 2 a 19 anos; não terem como desenho a revisão sistemática ou metanálise, utilizar ferramentas padronizadas para avaliar a função cognitiva das crianças; avaliação do prejuízo cognitivo como sendo o principal desfecho do estudo; artigos publicados no idioma inglês. Após a aplicação desses critérios, selecionou-se 19 artigos para leitura na íntegra.

Foram selecionados 19 artigos no total, os quais foram avaliados em conjunto e então foi atribuída uma nota média de 5 pontos, de acordo com as classificações de Newcastle-Ottawa Assessment Scale³³ (para estudos coorte e caso-control) e Oxford Centre for Evidence-based Medicine³⁴ (tabela de nível de evidência científica, no caso, para estudos transversais). Nenhum estudo obteve nota menor que 5, portanto, não houve exclusão.

Tabela 1. Avaliação dos estudos escolhidos.

Estudo	Avaliação de acordo com a Newcastle-Ottawa Assesment Scale	Avaliação de acordo com a Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Manisha Ghate et al. ³⁷	-	Grau de recomendação B Nível de evidência 2C
Nicholas Blanchette et al. ³⁸	9 pontos	Grau de recomendação B Nível de evidência 2C
Sarah Lowick et al. ³⁹	-	Grau de recomendação B Nível de evidência 2C
Renee Smith et al. ⁴⁰	6 pontos	Grau de recomendação A Nível de evidência 1B
Patricia A. Sirois et al. ⁴¹	-	Grau de recomendação B Nível de evidência 2C
G. Q. Kandawasvika et al. ⁴²	-	Grau de recomendação B Nível de evidência 2C
Danstan Bagenda et al. ⁴³	6 pontos	Grau de recomendação B Nível de evidência 2B
Elizabeth Brackis-Cott et al. ⁴⁴	5 pontos	Grau de recomendação B Nível de evidência 2C
Sophie Cohen et al. ⁴⁵	7 pontos	Grau de recomendação B Nível de evidência 3B
Kyaw Linn et al. ⁴⁶	-	Grau de recomendação B Nível de evidência 2C
Sanneke Koekkoek et al. ⁴⁷	-	Grau de recomendação B Nível de evidência 2C
Kenechukwu K. Iloh et al. ⁴⁸	-	Grau de recomendação B Nível de evidência 2C
Oranee Sanmaneechai et al. ⁴⁹	-	Grau de recomendação B Nível de evidência 2C
Thanyawee Puthanakit et al. ⁵⁰	6 pontos	Grau de recomendação B Nível de evidência 2B
Ravidran et al. ⁵¹	7 pontos	Grau de recomendação B Nível de evidência 3B
Loretta Thomaidis et al. ⁵²	6 pontos	Grau de recomendação B Nível de evidência 3B
Theodore D. Ruel et al. ⁵³	5 pontos	Grau de recomendação B Nível de evidência 2C
Renee Smith et al. ⁵⁴	-	Grau de recomendação B Nível de evidência 2C
Patricia A. Garvie et al. ⁵⁵	6 pontos	Grau de recomendação B Nível de evidência 2B

De acordo com os artigos selecionados, crianças foram consideradas como infectadas com HIV por transmissão vertical quando a mãe apresentava infecção documentada pelo HIV e a criança também apresentava testes sorológicos positivos após 18 meses de vida, e carga viral detectável após confirmação por outro teste 4 meses depois. Crianças expostas, porém, não infectadas são aquelas nascidas de mães com infecção pelo HIV documentada, porém sorológica negativa e carga viral indetectável após segundo teste de confirmação. Crianças não expostas são aquelas nascidas de mães não infectadas pelo HIV.

Já, com relação às crianças infectadas pelo vírus, de acordo com a classificação do CDC (Center for Disease Control and Prevention) dos Estados Unidos^{35, 36}, temos: crianças classificadas como PHIV/C (HIV adquirido no período perinatal, classe C), as quais apresentam sinais e/ou sintomas graves como:

- Infeções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): sepse, pneumonia, meningite, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos,
- Candidíase esofágica ou pulmonar,
- Cocci diodromicos de ssemínada,
- Criptococose extra-pulmonar,
- Criptosporídase ou isosporídase com diarreia (> 1 mês),

- f) CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida,
- g) Encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses), em razão de: déficit de desenvolvimento neuropsicomotor, evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identifi cada por medidas de perímetro cefálico ou atrofia cortical mantida em tomografias computadorizadas ou ressonâncias magnéticas sucessivas de crânio, e déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos e ataxia,
- h) Infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior do que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças > 1 mês de vida),
- i) Hipotonia severa,
- j) Mycobacterium tuberculosis disseminado ou extrapulmonar,
- k) Mycobacterium, outras espécies ou não identificadas, disseminadas,
- l) Mycobacterium avium ou M. kansasii disseminados,
- m) Pneumonia por Pneumocystis jirovecii,
- n) Salmonelose disseminada recorrente,
- o) Toxoplasmose cerebral com início após o 1º mês de vida,
- p) Síndrome da caquexia,
- q) Leucoencefalopatia multifocal progressiva,
- r) Sarcoma de Kaposi,
- s) Linfoma primário do cérebro ou outros linfomas.

As crianças classificadas como PHIV/non-C são aquelas que adquiriram HIV no período perinatal, mas não apresentam os sinais/sintomas descritos.

RESULTADOS

A busca pela relação entre a presença do HIV em crianças e o desenvolvimento neurocognitivo gerou 374 artigos, dos quais 19 foram utilizados para confeccionar esta revisão. Os resultados da busca foram mostrados no fluxograma abaixo, e os artigos selecionados foram colocados na tabela 2 (estudos transversais), tabela 3 (estudo de coorte) e tabela 4 (estudos de caso-controle) que contém nome do autor e ano de publicação, local, desenho do estudo, características da população, metodologia, resultados, discussão e conclusão.

Dos 19 estudos selecionados, 4 deles (21%) dizem que não há alterações significativas no desempenho cognitivo de crianças infectadas pelo HIV, em comparação às não-infectadas, em detrimento de 15 estudos (79%), que confirmam a associação. 13 estudos comparam crianças infectadas pelo HIV e crianças não infectadas e também não expostas ao vírus. 4 estudos comparam crianças PHIV/C, PHIV/non-C e crianças não expostas e não infectadas. 1 estudo compara crianças com HIV e que possuem perímetro cefálico abaixo da média, com crianças não infectadas. 1 estudo compara crianças com presença no HIV somado a alterações de exames de neuroimagem, com o grupo que possui HIV, mas não tem alterações nesses exames, e o grupo de crianças saudáveis.

A maioria dos estudos também mostra que o prejuízo cognitivo não é devido apenas a presença do HIV, mas também à associação de fatores como convívio familiar, crianças que estão em orfanatos, uso de substâncias ilícitas pelas mães, pobreza, más condições socioeconômicas, fatores ambientais, desnutrição e tratamento com terapia antiretroviral.



Fluxograma

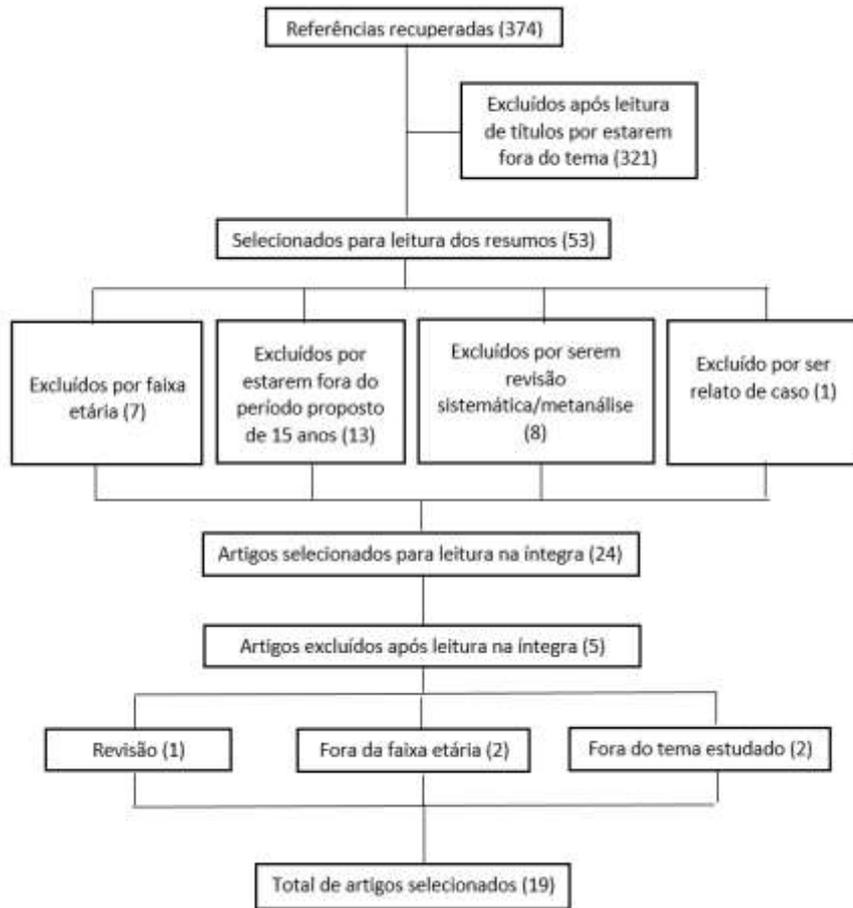


Tabela 2. Descrição das características dos trabalhos selecionados de estudos transversais.

AUTOR / ANO/LOCAL	TIPO DE ESTUDO/ POPULAÇÃO	MÉTODO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Ghate et al. (2014) ³⁷ Pune, Índia	Transversal 6 a 12 anos (n=100)	Teste ICIT: percepção da forma, formação de conceitos, memória, campo visual, conceitos quantitativos, visão espacial, coordenação motora/visual, e quociente de inteligência (Q.I.)	Não houve diferença no desenvolvimento cognitivo entre crianças infectadas pelo HIV X não infectadas.	Grupos semelhantes em idade, gênero, educação e peso. Sem diferença entre os grupos e os resultados permaneceram os mesmos e independem da contagem de células TCD4.
Lowick et al. (2012) ³⁹ Soweto, África do Sul	Transversal 5 a 6 anos (n=60)	Teste Griffiths Mental Development Scales-Extended Revised Version (GMDS-ER), avalia critérios: locomotor, pessoal-social, fala – audição, coordenação visual/motora, desempenho e raciocínio prático.	Metade das crianças com HIV demonstra atraso no desenvolvimento cognitivo (abaixo do escore Z-2 em todos os domínios)	Crianças infectadas pelo HIV tiveram um pior desempenho nos testes sendo que 90% delas tiveram um atraso significativo. Áreas mais afetadas: discurso e audição.
Kandawavika et al. (2015) ⁴² Harare, Zimbábue	Transversal 6 a 8 anos (n=306)	Escala MSCA, que avalia 5 domínios: verbal, quantitativo, memória, percepção e motor. Os itens verbal, percepção e quantitativo foram avaliados conjuntamente criando-se a escala GCI.	Crianças HIV - perímetro cefálico menor e baixa pontuação na percepção. 16% com prejuízo cognitivo, sem diferenças na função cognitiva geral entre os 3 grupos.	Conclui-se que não há diferença significativa do desenvolvimento cognitivo geral entre crianças infectadas pelo HIV e as não infectadas, exceto no quesito percepção.
Brackis-Cott et al. (2009) ⁴⁴ Nova Iorque, Estados Unidos	Transversal 9 a 16 anos (n=340)	Usou-se o teste Peabody Picture Vocabulary Test (avalia habilidades linguísticas), demografia, características relacionadas a escola, status de saúde da criança, análise de dados.	Habilidades linguísticas, o score dos pacientes HIV positivos foi um pouco menor do que os pacientes soroconvertidos. Reconhecimento de palavras, os grupos foram semelhantes.	O score menor em habilidades linguísticas sugere uma menor habilidade verbal, incluindo menor vocabulário e falta de habilidades básicas necessárias para ler. Em geral, o desempenho dos pacientes HIV foi bem abaixo do esperado.
Linn et al. (2015) ⁴⁶ Yongon, Myanmar	Transversal 6 a 16 anos (n=59)	Testes cognitivos que abordavam questões visuais, funções executivas, de alerta, aprendizado e memória, integração visual-motora, destreza motora fina e velocidade	Crianças infectadas tiveram pior desempenho em todos os testes, com diferença em função executiva, raciocínio visuo-espacial destreza motora e integração visuo-motora.	Déficit em 6 dos 13 domínios analisados. Associação do HIV e déficit neurocognitivo. Ambos os grupos - desenvolvimentos em múltiplos domínios, e os infectados apresentam ganhos significativos em mais domínios que os controles, mostrando diferentes trajetórias no desenvolvimento cognitivo.
Koekkoek et al. (2007) ⁴⁷ Amsterdã, Holanda	Transversal 6 a 17 anos (n=22)	Avaliação pelo programa Amsterdam Neuropsychological Tasks (ANT)	Grupo HIV+ apresentou performances piores em testes neuro psicológicos	Os déficits podem coexistir com a infecção pelo HIV, em particular da função executiva e lentidão no processamento de informações.
Iloh et al. (2017) ⁴⁸ Enugu, Nigéria	Transversal 6 a 15 anos (n=200)	Teste Raven's Progressive Matrices (RPM) adaptado para a população da Nigéria	O funcionamento neurocognitivo do grupo HIV+ foi afetado pelo estado imunológico e status socioeconômico	O funcionamento neurocognitivo do grupo HIV+ é significativamente inferior que o grupo não-infectado.
Sanmaneechai et al. (2005) ⁴⁹ Tailândia	Transversal 3 a 5 anos (n=65)	Avaliação Intelectual Thai, o qual é usado para identificar desenvolvimento anormal em crianças de 2 a 15 anos na Tailândia.	A função cognitiva foi significativamente menor em crianças com HIV do que no controle.	O nível intelectual foi menor no HIV+. Menor capacidade cognitiva foi associada à criação pelo cuidador e condição socioeconômica.
Smith et al. (2012) ⁵⁴ Áreas urbanas dos Estados Unidos, incluindo Puerto Rico	Transversal 7 a 16 anos (n=558)	Teste Wechsler Intelligence Scale for Children fourth edition - WISC-IV, que mede: compreensão verbal, raciocínio perceptual, memória e velocidade de processamento. Usou-se também o Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ)	Desempenho cognitivo e função adaptativa estiveram abaixo da média nos 3 grupos. O escore FSIQ foi menor no grupo de HIV sintomático, e não houve diferença nos domínios entre crianças infectadas com HIV, porém sem sintomas, e as não infectadas. Não se notou diferença entre os grupos no quesito função adaptativa.	Portadoras de HIV e sintomáticas - maior risco de atraso cognitivo em relação a crianças expostas, mas não infectadas, e crianças não infectadas, porém não apresentam risco de prejuízo adaptativo. Encefalopatia durante o desenvolvimento aumentou consideravelmente o risco de deficiência no funcionamento cognitivo geral, bem como na velocidade de processamento, percepção, raciocínio e domínios adaptativos específicos.

Tabela 3. Descrição das características dos trabalhos selecionados de estudos de coortes.

AUTOR / ANO/LOCAL	TIPO DE ESTUDO/ POPULAÇÃO	MÉTODO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Smith et al. (2005) ⁴⁰ Estados Unidos (Massachusetts, Nova Iorque, Texas, Porto Rico e Illinois)	Coorte 3 a 7 anos (n=539)	Teste MSCA, que contém 18 subtestes, os quais avaliam 5 domínios das habilidades cognitivas: verbal, desempenho perceptual, desempenho quantitativo, memória e motor.	Crianças com HIV sintomáticas teve pior desempenho sem diferença quanto ao grupo exposto, porém não infectado e o grupo não infectado. Houve pior desempenho quanto à memória principalmente.	Crianças HIV sintomáticas tem prejuízo nas habilidades cognitivas. Crianças expostas, mas não infectadas tem desempenho semelhante às não infectadas. As áreas cognitivas mais são: verbal, percepção, habilidades quantitativas e memória.
Sirois et al. (2016) ⁴¹ Estados Unidos	Coorte 9 a 19 anos incompletos (n=258)	Avaliou-se, por meio do Adolescent Master Protocol (AMP), que inclui os testes WIAT-II-A e ABAS-II. Avaliou-se os domínios: memória retrospectiva, memória prospectiva e execução, por diversos subtestes diferentes.	O desempenho na leitura era mais baixo nas crianças com HIV sintomáticas e nas que foram expostas não infectadas. Os resultados dos testes de matemática estavam no limite inferior nas crianças com HIV sintomáticas	Taxas de prejuízo em leitura e matemática foram maiores e independentes do status do HIV com presença de risco para o baixo desenvolvimento acadêmico nos 3 grupos. Perfil dos cuidadores foram associadas aos desfechos
Bagenda et al. (2006) ⁴³ Kampala, Uganda	Coorte 6 a 12 anos (n=28)	K-ABC (avalia inteligência e marcos do desenvolvimento) e WRAT-3 (avalia habilidades básicas necessárias para ler, escrever e matemática).	Crianças infectadas não apresentaram alterações neurológicas	Não houve diferenças neurológicas entre as crianças infectadas pelo HIV e as não infectadas
Puthanakit et al. (2010) ⁵⁰ Tailândia	Coorte prospectiva 6 a 12 anos (n=121)	Testes Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ) e WISC-III. Avaliou-se os domínios: QI verbal (compreensão, informação, similaridades, aritmética e vocabulário) e desempenho do QI (completar figuras, codificação, arranjo de fotos, design de blocos e montagem de objetos)	A função cognitiva foi menor nas crianças com HIV. Abaixo da média nos 3 grupos nos escores do QI verbal. 20% das infectadas estavam em período escolar abaixo do esperado	Crianças infectadas possuem menor função cognitiva e 79% delas possuem QI abaixo da média normal. Não houve melhora da função cognitiva após recebimento de terapia anti-retroviral.
Ruel et al. (2011) ⁵³ Kampala, Uganda	Coorte observacional 6 a 12 anos (n=199)	Test of Variables of Attention (TOVA) (mede performances visual e auditiva), The Kaufman Assessment Battery of Children second edition (KABC-2) (mede memória, processamento visuo-espacial, resolução de problemas, raciocínio executivo e aprendizado) e Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency second edition (BOT-2) (função motora e coordenação).	Crianças infectadas tiveram desempenho semelhante em 9 / 11 medidas do TOVA, com resultados piores em atenção e testes visuais. No teste KABC-2, tiveram pior desempenho em 14/15 medidas, nos domínios de processamento sequencial e simultâneo, planejamento/raciocínio e performance global. No teste BOT-2, tiveram pior desempenho na destreza manual e velocidade/agilidade, além do desempenho motor	Foram encontrados déficits cognitivos significativos em crianças com HIV virgens de tratamento com terapia anti-retroviral, em relação as crianças não infectadas.
Garvie et al. (2014) ⁵⁵ Estados Unidos, incluindo Puerto Rico	Coorte 7 a 16 anos (n=462)	Testes: Wechsler Intelligence Scale for Children fourth edition (WISC-IV), que mede a habilidade intelectual geral. Tal teste fornece a escala Full Scale IQ (FSIQ) e 4 índices cognitivos: compreensão verbal, raciocínio perceptual, memória e velocidade de processamento. Utilizou-se também do teste WIAT II-A e mais 3 subtestes para avaliar desempenho acadêmico: leitura de palavras, ortografia e operações numéricas. 2 testes adicionais foram feitos: WRMT-R21, com os subtestes Word Attack (capacidade de leitura) e Word Identification (decodificação de leitura).	Não houve diferença entre os grupos no teste WIAT II-A (leitura de palavras e ortografia), porém houve diferença significativa na parte de operações numéricas. Crianças com HIV tiveram escores mais baixos no teste WRMT-R do que crianças saudáveis. Não houve diferença no teste FSIQ, mas houve em relação a compreensão verbal e raciocínio perceptual. Não houve diferença com relação ao desempenho acadêmico em ambos os grupos.	Ambos os grupos apresentaram índices cognitivos na faixa média-baixa em todos os domínios. Não apresentam diferenças com relação a habilidades cognitivas, sem comprometimento significativo das habilidades acadêmicas. Porém todos permaneceram abaixo da média geral nos domínios acadêmicos, provavelmente devido fatores de risco demográficos e genéticos. Crianças portadoras de HIV eram equivalentes às saudáveis com relação a ortografia e leitura de palavras, mas tiveram pior desempenho em relação a habilidades numéricas e decodificação de leitura em relação aos saudáveis.

Tabela 4. Descrição das características dos trabalhos selecionados de estudos de caso-control e.

AUTOR / ANO/LOCAL	TIPO DE ESTUDO/ POPULAÇÃO	MÉTODO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Blanchette et al. (2002) ³⁸ Toronto, Canadá	Caso-control e 6,3 a 14,9 anos (n=25)	WISC-R, WISC Vocabulary, comprehension and similarities subtests, Word Fluency, Test of reception of grammar, Expressive one word, Picture Vocabulary Test, WRAT-R/WRAT-III, WISC Digit Span and Information subtests, WISC Arithmetic and Digit Span subtests, WISC Picture Arrangement, Block-design, Picture Completion and Object Assembly, WISC Coding subtest e VMI-R, Finger Tapping.	Não houve diferença significativa no desenvolvimento cognitivo entre os grupos comparados, exceto com relação aos testes motores	Sem diferenças entre as crianças acometidas pelo HIV por transmissão vertical e o grupo controle em relação às medidas acadêmicas e ambos apresentam bom desenvolvimento neurocognitivo.
Cohen et al. (2015) ⁴⁵ Amsterdã, Holanda	Caso-control e 8 a 18 anos (n=72)	Um teste neuropsicológico que usava os seguintes aspectos: vocabulário, matemática, design de blocos e padrão de pinturas. Avaliou-se a dosagem de linfócitos TCD4 e as características demográficas.	Crianças infectadas- pior desempenho cognitivo, especialmente em inteligência, velocidade de processamento de informações, atenção e memória.	A performance cognitiva de crianças infectadas pelo HIV é inferior à das não-infectadas.
Ravidran et al. (2014) ⁵¹ Chennai, Índia	Caso controle 8 a 12 anos (n=40)	Teste Malin's Intelligence Scale for Indian Children, além de exames neuropsicológicos, que avaliaram os domínios: atenção (Digit span-MISIC), linguagem (MISIC), memória visual (Benton Visual Retention Test), aprendizado verbal e memória (Rey Auditory Verbal Learning Test), função visual/perceptual (Picture completion-MISIC), função visuo-espacial (Block Design-MISIC), função visuo-motora (Object assembly-MISIC), desempenho motor fino e função executiva (Trail making test-Part B)	Crianças infectadas pelo HIV possuem prejuízos cognitivos substanciais com relação aos domínios: atenção, linguagem, aprendizado verbal e memória, função visuo-motora, desempenho motor fino e função executiva	As crianças HIV possuem quociente de inteligência semelhante à das crianças não infectadas, porém apresentam fraco desempenho em diversos quesitos neuropsicológicos comparação com o grupo controle
Thomaidis et al. (2010) ⁵² Atenas, Grécia	Caso controle 3 a 18 anos (n=60)	Testes Wechsler Intelligence Scale III (WISC III), para crianças maiores que 7 anos, e Griffiths Mental Abilities Scales para crianças de até 7 anos. Ambos avaliaram os níveis de QI geral, prático e verbal	Crianças com alterações em neuroimagem e infectadas tem baixos resultados nos subtestes do QI (geral e prático e verbal), mostrando de moderado a severo retardo mental. As portadoras de HIV sem alterações de neuroimagem possuem desenvolvimento cognitivo semelhante às crianças saudáveis	Apenas 40% dos pacientes sem alterações de imagem possuem um QI geral normal. Sem diferença entre os domínios verbal e prático do QI em pacientes com HIV sem alterações de imagem. Elevadas taxas de prejuízo moderado a severo da função cognitiva. Pacientes com HIV e com alterações e imagem não possuíram o escore QI dentro do normal, com severos danos cognitivos.

DISCUSSÃO

Os estudos mostram que há prejuízo no desenvolvimento cognitivo de crianças infectadas pelo HIV em relação às crianças não infectadas (79%). Há grande heterogeneidade na literatura em termos de idade das crianças que participaram dos estudos, sendo que a maioria delas está entre 6 e 12 anos^{56, 57, 58} e 7 e 16 anos⁵⁹. Tal fato pode ser devido aos tipos de testes usados para avaliar os desfechos nas crianças com HIV em diferentes contextos culturais.

Outros estudos de revisão da literatura também demonstram que ocorre um prejuízo no desenvolvimento cognitivo de crianças infectadas pelo HIV em diversos domínios da cognição. Malae et al.³², além de revelarem que há prejuízo no desenvolvimento cognitivo, discutem sobre a importância da identificação precoce de atrasos na fala, do início imediato da terapia medicamentosa, e da monitorização da fala desde a infância até a adolescência, quando a manutenção da supressão da carga viral torna-se mais

deficiente devido aos desafios da não-aderência ao tratamento que a idade oferece. Abubakar et al.⁶⁰ mostraram que as crianças portadoras de HIV possuem déficit em todos os domínios cognitivos e o desenvolvimento motor é o domínio que apresenta maior severidade, precocidade de aparecimento, e persistência em todas as faixas etárias. Entretanto, a função motora foi aquela melhor avaliada, em detrimento dos domínios de linguagem, o que diminuiu a acurácia do estudo. Le Doaré et al.⁶¹ mostraram que crianças que adquiriram HIV durante o período perinatal tendem a desenvolver baixo desempenho em escores de desenvolvimento do que crianças não expostas. Houve diferença nos escores de acordo com o regime de terapia anti-retroviral e tempo de uso das medicações. Crianças maiores tratadas com terapia anti-retroviral de primeira linha demonstraram desempenho cognitivo semelhante à média global, com poucas diferenças em relação a linguagem, memória e comportamento. Crianças expostas, porém, não infectadas tratadas com terapia anti-retroviral tiveram um atraso sutil na fala e discurso. No geral, as crianças infectadas pelo HIV e as apenas expostas, mas não infectadas tiveram um grande prejuízo cognitivo comparado as crianças não expostas. Laughton et al.⁶² encontraram nas crianças portadoras de HIV um pior desempenho em relação ao grupo controle nos testes cognitivos gerais, velocidade de processamento e tarefas visuo-espaciais, e possuem também elevado risco para alterações mentais e psicológicas. As crianças que possuem o diagnóstico de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida) fixado apresentam maior risco de desfechos sombrios. Hochhauser et al.⁶³ afirmaram que há correlação significativa entre contagem de células TCD4 e o quociente de inteligência (Q.I.), sendo que maiores níveis de imunocompetência predizem maiores escores de Q.I. Não houve essa correlação em grupos com baixo risco de interferência dos fatores socioambientais, diferente das crianças de alto risco. Sherr et al.⁶⁴, em sua revisão, mostraram que 81% dos estudos selecionados reportaram prejuízo no desenvolvimento neurocognitivo de crianças portadoras de HIV, sem diferença significativa em relação ao gênero. Phillips et al.⁶⁵ mostraram que há forte associação entre infecção por HIV em crianças e adolescentes e prejuízo cognitivo em domínios de memória, função executiva e velocidade de processamento, sendo os 2 primeiros os mais afetados. Van Wyhe et al.⁶⁶ demonstraram que todos os estudos incluídos detectaram prejuízo cognitivo em crianças infectadas pelo HIV, incluindo aquelas que eram virgens de tratamento com terapia anti-retroviral e as crianças que estavam em tratamento regular, clinicamente estáveis.

As principais limitações observadas nesse estudo, e também referidas pelos autores em geral, foram: desenho transversal, amostra pequena, dificuldade de generalização dos achados, vieses com relação a interpretação dos resultados dos testes aplicados, dificuldade de encontrar uma amostra homogênea, grandes diferenças regionais e demográficas entre os participantes, diferente composição étnica e de gênero entre os grupos, barreiras de idiomas com necessidade de tradução dos testes em alguns estudos, nível socioeconômico dos pais, ausência de correlação com possíveis desordens psicológicas, perda de seguimento da amostra por um período de tempo, e dificuldade de avaliar a efetividade da terapia anti-retroviral principalmente nos primeiros 6 meses de tratamento. Com essas limitações torna-se difícil uma comparação entre os estudos, apontando para necessidade de novas buscas visando uma padronização na metodologia dos testes para avaliação cognitiva. Sendo assim, corrobora-se a necessidade de cada vez mais desenvolver estudos sobre a relação entre presença de infecção pelo HIV e o desenvolvimento cognitivo, incluindo também as possíveis interferências que o meio familiar e as condições socioeconômicas possam acontecer em relação ao desenvolvimento cognitivo das crianças, uma vez que tal prejuízo determina um mau prognóstico em relação a vida adulta.

CONCLUSÃO

Os achados dessa revisão demonstram a relação entre a infecção pelo HIV de crianças no período perinatal e o consequente prejuízo no desenvolvimento cognitivo de forma global, afetando a maioria dos domínios cognitivos.

REFERÊNCIAS

1. Report G. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010. WHO Geneva Library Cataloguing-in-Publication Data; 2010
2. Dabis F & Ekpini ER (2002) HIV-1 / AIDS and maternal and child health in Africa. *Lancet* 359, 2097-2104.
3. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA*. 2000; 283(9): 1175-1182
4. Wiktor SZ, Ekpini E, Nduati RW. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa. *AIDS*. 1997; 11: S79-87
5. Newell ML, Dunn DT, Peckham CS, Sempini AE, Pardi G. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. The European Collaborative Study. *AIDS*. 1996; 10(14): 1675-1681
6. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105(8): 836-848
7. Habib NA, Dalveit AK, Bergsjø P, Shao J, Oneko O, Lie RT. Maternal HIV status and pregnancy outcomes in northeastern Tanzania: a registry-based study. *BJOG*. 2008; 115(5): 616-624
8. Rollins NC, Coovadia HM, Bland RM, et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected and uninfected women in rural and urban South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44(3): 321-328
9. Bulterys M, Chao A, Munyemana S, et al. Maternal human immunodeficiency virus 1 infection and intrauterine growth: a prospective cohort study in Butare, Rwanda. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13(2): 94-100
10. Taha TE, Dallabetta GA, Canner JK, et al. The effect of human immunodeficiency virus infection on birthweight, and infant and child mortality in urban Malawi. *Int J Epidemiol*. 1995; 24(5): 1022-1029
11. Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics*. 2011; 127(3): e622-e629
12. Schendel DE, Stockbauer JW, Hoffman HJ, Herman AA, Berg CJ, Schramm WF. Relation between very low birth weight and developmental delay among preschool children without disabilities. *Am J Epidemiol*. 1997; 146(9): 740-749
13. Kariimi M, Fallah R, Dehghanpoor A, Mirzaei M. Developmental status of 5-year-old moderate low birth weight children. *Brain Dev*. 2011; 33(8): 651-655
14. Sharer LR. Pathology of HIV-1 infection of the central nervous system. A review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1992; 51(1): 3-11



15. Persidsky Y, Zheng J, Miller D, Gendelman HE. Mononuclear phagocytes mediate blood-brain barrier compromise and neuronal injury during HIV-1-associated dementia. *J Leukoc Biol*. 2000; 68(3): 413-422
16. Armstrong FD. Neurodevelopment and chronic illness: Mechanisms of disease and treatment. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2006; 12(3): 168-173
17. Kaul M, Lipton SA. Signaling pathways to neuronal damage and apoptosis in human immunodeficiency virus type 1-associated dementia: chemokine receptors, excitotoxicity, and beyond. *J Neurovirol*. 2004; 10(1): 97-101
18. Epstein LG, Gelbard HA. HIV-1-Induced neuronal injury in the developing brain. *J Leukoc Biol*. 1999; 65(4): 453-457
19. Tardieu M. Update on the neurological consequences of HIV-1 infection (2006) [in French]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006; 162(1): 19-21
20. Lobato MN, Caldwell MB, Ng P, Oxtoby MJ; Pediatric Spectrum of Disease Clinical Consortium. Encephalopathy in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr*. 1995; 126(5 pt 1): 710-715
21. Englund JA, Baker CJ, Raskino C, et al. Clinical and laboratory characteristics of a large cohort of symptomatic, human immunodeficiency virus-infected infants and children. AIDS Clinical Trials Group Protocol 152 Study Team. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15(11): 1025-1036
22. Neurologic signs in young children with human immunodeficiency virus infection. The European Collaborative Study. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; 9(6): 402-406
23. Townsend C, Schulte J, Thorne C, et al; Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium, the European Collaborative Study and the National Study of HIV in Pregnancy and Childhood. Antiretroviral therapy and preterm delivery—a pooled analysis of data from the United States and Europe. *BJOG*. 2010; 117(11): 1399-1410
24. Townsend CL, Tookey PA, Newell ML, Cortina-Borja M. Antiretroviral therapy in pregnancy: balancing the risk of preterm delivery with prevention of mother-to-child HIV transmission. *Antivir Ther*. 2010; 15(5): 775-783
25. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*. 2004; 364(9441): 1236-43.
26. Chiriboga CA, Fleishman S, Champion S, Gaye-Robinson L, Abrams EJ. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr*. 2005; 146(3): 402-407
27. McCoi G, Castrejón MM, Castaño E, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. *J Pediatr*. 2002; 141(1): 36-44
28. Nachman SA, Chernoff M, Gona P, et al; PACTG 219C Team. Incidence of noninfectious conditions in perinatally HIV-infected children and adolescents in the HAART era. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009; 163(2): 164-171
29. Remien RH, Mellins CA. Long-term psychological challenges for people living with HIV: let's not forget the individual in our global response to the pandemic. *AIDS* 2007; 21(5): S55-63

30. Petersn I, Bhana A, Myeza N et al. Psychological challenges and protective influences for socio-emotional coping of HIV + adolescents in South Africa: a qualitative investigation. *AIDS Care*, 2010 ; 22: 970-8
31. Mutumba M, Bauermeister JÁ, Mussime V et al. Psychological challenges and strategies for coping with HIV among adolescents in Uganda: a qualitative study. *AIDS Patient Care STDs*, 2015; 29: 86-94
32. Mal ee KM, Smith RA, Mellins CA. Brain and Cognitive Development Among U.S. Youth With Perinatal ly Acquired Human Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2016; 5(1): S1-S5
33. The Ottawa Hospital (<http://www.ohri.ca>). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (2014)
34. Biblioteca Virtual em Saúde (bvsms.saude.gov.br). Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos para o Ministério da Saúde - anexo E: Nível de Evidência Científica por Nível de Estudo. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Diretrizes_portugues.pdf (2007)
35. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (conitec.gov.br). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes - anexo III: Classificação CDC. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_HIV_CriancasAdolescentes_CP24_2017.pdf (2016)
36. AIDS Education and Training Center (<http://aidsetc.org/>). HIV Classification: CDC and WHO Staging Systems. <https://www.aidsetc.org/guide/hiv-classification-cdc-and-who-staging-systems> (2014)
37. Ghate M, Narkhede H, Rahane G, Nirmlakar A, Gai kwad N, Kadam D. Cognitive Function among HIV Infected Children in Pune. *Indian J Pediatr* , 2015; 82(6): 515-518.
38. Blanchette N, Smith ML, King S, Penney AF, Read S. Cognitive Development in School -Age Children With Vertically Transmitted HIV Infection. *Developmental Neuropsychology*, 2002; 21(3), 223-241
39. Lowick S, Sawry S, Meyers T. Neurodevelopmental delay among HIV-infected preschool children receiving antiretroviral therapy and healthy preschool children in Soweto, South Africa. *Psychology, Health & Medicine* 2012; 17(5): 599-610).
40. Smith R, Mal ee K, Leighty R, Brouwers P, Mellins C, Hittelman J et al. Effects of Perinatal HIV Infection and Associated Risk Factors on Cognitive Development Among Young Children. *Pediatrics* 2006; 117: 851
41. Si rois PA, Chernoff MC, Mal ee KM, Garvie PA, Harris LL, Williams PL et al. Associations of Memory and Executive Functioning With Academic and Adaptive Functioning Among Youth With Perinatal HIV Exposure and/or Infection. *Journal of the Pediatric Diseases Society*, 2016; 5(1): S24-S32
42. Kandawasvika GQ, Kuona P, Chandi wana P, Masangani se M, Gumbo FZ, Mapi ngure MP et al. The burden and predictors of cognitive impairment among 6- to 8-year-old children infected and uninfected with HIV from Harare, Zimbabwe: A cross-sectional study. *Child Neuropsychology*, 2015; 21(1): 106-120
43. Bagenda D, Nassali A, Kal yesubula I, Sherman B, Drotar D, Boivin MJ et al. Health, neurological, and cognitive status of HIV-infected, long surviving, and antiretroviral-naïve Ugandan children. *Pediatrics*, 2006; 117(3): 729-40



44. Brackis-Cott E, Kang E, Dolezal C, Abrams EJ, Mellins CA. The impact of perinatal HIV infection on older school-aged children's and adolescents' receptive language and word recognition skills. *AIDS Patient Care STDS*, 2009; 23(6): 415-21
45. Cohen S, Ter Stege JÁ, Geurtsen GJ, Scherpbiel HJ, Kujipers TW, Reiss P et al. Poorer cognitive performance in perinatally HIV-infected children versus healthy socioeconomically matched controls. *Clin Infect Dis*, 2015; 60(7): 1111-9
46. Linkk K, Fay A, Meddles K, Isbell S, Lin PN, Thair C et al. HIV-related Cognitive Impairment of Orphans in Myanmar With Vertically Transmitted HIV Taking Antiretroviral Therapy. *Pediatr Neurol* 2015; 53(6): 485-490. e1.
47. Koekkeok S, de Sonneville LM, Wolfs TF, Licht R, Geelen SP. Neurocognitive function profile in HIV-infected school-age children. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12(4): 290-7.
48. Illoh KK, Emodi IJ, Ibeziako NS, Ikefuna AN, Ubesi ec AC, Illoh ON et al. Neurocognitive Function of School-aged HIV-infected Children in Enugu, Nigeria. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2017; p1-p6 (2017).
49. Sanmaneechai O, Puthanakit T, Louthrenoo O, Srisanathana V. Growth, developmental, and behavioral outcomes of HIV-affected preschool children in Thailand. *J Med Assoc Thai*, 2005; 88(12): 1873-9
50. Puthanakit T, Aurpi bul L, Louthrenoo O, Tapanya P, Nadsasarn R, Insee-ard S et al. Poor cognitive functioning of school-aged children in Thailand with perinatally acquired HIV infection taking antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS*, 2010; 24(3): 141-6
51. Ravi ndran OS, Rani MP, Pri ya G. Cognitive Deficits in HIV Infected Children. *Indian J Psychol Med* 2014; 36(3): 255-8
52. Thomaidis L, Bertou G, Critselis E, Spoulou V, Kafetzis DA, Theodoridou M. Cognitive and psychosocial development of HIV pediatric patients receiving highly active anti-retroviral therapy: a case-control study. *BMC Pediatr*, 2010; 27; 10: 99
53. Ruel TD, Boivin MJ, Boal HE, Bangirana P, Charlebois E, Havlir DV et al. Neurocognitive and motor deficits in HIV-infected Ugandan children with high CD4 cell counts. *Clin Infect Dis* 2012 ; 51(7): 1001-9
54. Smith R, Chernoff M, Williams PL, Mal ee KM, Si rois PA, Kammerer B et al. Impact of HIV severity on cognitive and adaptive functioning during childhood and adolescence. *Pediatr Infect Dis J*, 31(6): 592-8 (2012).
55. Garvie PA, Zel dow B, Mal ee K, Nichol s SL, Smith RA, Wilki ns ML et al. Discordance of cognitive and academic achievement outcomes in youth with perinatal HIV exposure. *Pediatr Infect Dis*, 2014; 33(9): e232-8
56. Puthanakit T, Aurpi bul L, Louthrenoo O, Tapanya P, Nadsasarn R, Insee-ard S, et al. Poor cognitive functioning of school-aged children in Thailand with perinatally acquired HIV infection taking antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS*. 2010; 24(3): 141-6.
57. Bagenda D, Nassali A, Kal yesubula I, Sherman B, Drotar D, Boivin MJ, et al. Health, neurological, and cognitive status of HIV-infected, long-surviving, and antiretroviral-naïve Ugandan children. *Pediatrics*. 2006; 117(3): 729-40.
58. Ruel TD, Boivin MJ, Boal HE, Bangirana P, Charlebois E, Havlir DV, et al. Neurocognitive and motor deficits in HIV-infected Ugandan children with high CD4 cell counts. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(7): 1001-9.

59. Smith R, Chernoff M, Williams PL, Malae KM, Siroids PA, Kammerer B, et al. Impact of HIV severity on cognitive and adaptive functioning during childhood and adolescence. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(6): 592-8.
60. Abubakar A, Baar AV, Van de Vijver FJR, Holding P, Newton CRJC. Paediatric HIV and neurodevelopment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Tropical Medicine and International Health* 2008; 13(7): 880-887.
61. Le Doaré K, Bland R, Newell ML. Neurodevelopment in children born to HIV-infected mothers by infection and treatment status. *Pediatrics*, 2012; 130(5): e1326-44
62. Laughton B, Cornelli M, Boivin M, Van Rie A. Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence. *Journal of the International AIDS Society*, 2013; 16: 18603
63. Hochhauser CJ, Gaur S, Marone R, Lewis M. The impact of environmental risk factors on HIV-associated cognitive decline in children. *AIDS Care*, 2008; 20(6): 692-9
64. Sherr L, Mueller J, Varrall R. A systematic review of cognitive development and child human immunodeficiency virus infection. *Psychology, Health & Medicine*, 2009; 14(4): 387-404
65. Phillips N, Amos T, Kuo C, Hoare J, Ipser J, Thomas KGF et al. HIV-Associated Cognitive Impairment in Perinatally Infected Children: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 138(5): e20160893
66. van Wyhe KS., van de Water T., Boivin MJ., Cotton MF., Thomas KG. Cross-cultural assessment of HIV-associated cognitive impairment using the Kaufman assessment battery for children: a systematic review. *Journal of the International AIDS Society*, 2017; 20(1): 1-11