

ARTIGO DE REVISÃO

Exposição ao HIV durante a gestação e o desenvolvimento neuropsicomotor infantil: uma revisão de escopo

Exposure to HIV during pregnancy and child neuropsychomotor development: a scoping review

Exposición al VIH durante la gestación y el desarrollo neuropsicomotor infantil: una revisión de alcance

Raphaela Barroso Guedes-Granzotti¹ ORCID 0000-0002-9064-439X

Matheus do Nascimento Alves² ORCID 0000-0001-9758-9373

Lara Suzana de Oliveira Nunes³ ORCID 0000-0002-5508-6775

Nathália Monteiro Santos⁴ ORCID 0000-0003-2746-5361

Vinicius Nunes Araujo³ ORCID 0009-0000-6548-2512

Carla Patrícia Hernandez Alves Ribeiro César³ ORCID 0000-0002-9439-9352

Kelly da Silva² ORCID 0000-0002-9193-7282

¹Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, Sergipe, Brasil.

²Departamento de Fonoaudiologias, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, Sergipe, Brasil.

³Departamento de Fonoaudiologias, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brasil.

⁴Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, Sergipe, Brasil.

Endereço: Avenida Governador Marcelo Déda, 13, Centro, Lagarto, Sergipe, Brasil.

E-mail: raphaelabgg@academico.com.br

Submetido: 15/07/2024

Aceite: 23/04/2025

RESUMO

Justificativa e Objetivos: Visando contribuir para a elucidação dos fatores envolvidos nas alterações do neurodesenvolvimento de crianças, infectadas ou não, filhas de mães soropositivas para o HIV, este trabalho mapeou a literatura existente sobre a influência da exposição ao HIV durante a gestação no desenvolvimento neuropsicomotor infantil. **Método:** Revisão de escopo registrada na plataforma *Open Science Framework*. Foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados Scielo, PubMed, Embase, Lilacs, Web of Science, CINAHL, BDTD e no repositório *Open Gray* com descritores relacionados ao desenvolvimento infantil e ao HIV. Também foi realizada uma análise da qualidade metodológica. **Conclusão:** Os estudos analisados demonstraram que a exposição ao HIV durante a gestação não é determinante para alterações no desenvolvimento neuropsicomotor, e sim a própria infecção pelo HIV em virtude da ação do vírus no sistema nervoso central. Entretanto, crianças expostas ao HIV durante a gestação, mas não infectadas, também podem apresentar alterações do desenvolvimento, associadas principalmente a fatores ambientais.

Descritores: *HIV. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Criança. Desenvolvimento Infantil.*

ABSTRACT

Background and Objectives: Aiming to contribute to the elucidation of factors involved in neurodevelopmental alterations in children, whether infected or not, born to HIV-positive mothers, this study mapped the existing literature on the influence of HIV exposure during pregnancy on child neuropsychomotor development. **Methods:** This study is a scoping review registered on the Open Science Framework platform. An electronic search was conducted in the databases SciELO, PubMed, Embase, LILACS, Web of Science, CINAHL, BDTD, and the Open Gray repository, using descriptors related to child development and HIV. Additionally, a methodological quality assessment was performed. **Conclusion:** The analyzed studies indicate that HIV exposure during pregnancy is not a determinant of neuropsychomotor developmental alterations. Instead, HIV infection itself appears to be the critical factor due to the virus's impact on the central nervous system. Nevertheless, children exposed to HIV in utero but not infected may also experience developmental alterations, primarily influenced by environmental factors.

Keywords: *HIV. Acquired Immunodeficiency Syndrome. Child. Child Development.*

RESUMEN

Justificación y Objetivos: Con el objetivo de contribuir a la elucidación de los factores involucrados en las alteraciones del neurodesarrollo en niños, ya sean infectados o no, nacidos de madres VIH positivas, este estudio realizó un mapeo de la literatura existente sobre la influencia de la exposición al VIH durante la gestación en el desarrollo neuropsicomotor infantil. **Método:** Se trata de una revisión de alcance registrada en la plataforma *Open Science Framework*. Se llevó a cabo una búsqueda electrónica en las bases de datos SciELO, PubMed, Embase, LILACS, Web of Science, CINAHL, BDTD y en el repositorio *Open Gray*, utilizando descriptores relacionados con el desarrollo infantil y el VIH. Además, se realizó un análisis de la calidad metodológica de los estudios incluidos. **Conclusión:** Los estudios analizados indican que la exposición al VIH durante la gestación no es un factor determinante en las alteraciones del desarrollo neuropsicomotor. En cambio, la infección por VIH en sí misma parece ser el elemento clave, debido a la acción del virus en el sistema nervioso central. No obstante, los niños expuestos al VIH en el período prenatal, pero no infectados, también pueden presentar alteraciones en el desarrollo, principalmente asociadas a factores ambientales.

Palabras Clave: *VIH. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Niño. Desarrollo Infantil.*

INTRODUÇÃO

A infância representa uma fase fundamental para o desenvolvimento humano, pois é nesse período que ocorre a maior parte do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Esse processo envolve múltiplos aspectos, incluindo crescimento, maturação neurológica e aquisição de habilidades comportamentais, cognitivas e socioafetivas da criança. Diversos fatores podem influenciar o desenvolvimento neuropsicomotor, sendo classificados como intrínsecos, quando relacionados a aspectos biológicos e genéticos, ou extrínsecos, quando decorrentes do ambiente

em que a criança está inserida. Entre os fatores extrínsecos, destacam-se aspectos sociais e emocionais, o nível de escolaridade materna, a configuração familiar e o aleitamento materno exclusivo, entre outros.⁸ Dessa forma, o desenvolvimento infantil resulta de processos que envolvem vias nervosas complexas, suscetíveis a influências ambientais, sociais e a possíveis condições patológicas.^{1,2}

Estudos descrevem que as alterações do neurodesenvolvimento de crianças infectadas pelo HIV são decorrentes principalmente da ação direta do vírus no sistema nervoso central devido ao seu neurotropismo, mas também a fatores coadjuvantes relacionados a AIDS materna (ex: estágio da doença materna, a presença de infecções oportunistas, o estado nutricional, entre outros), e o uso de álcool e drogas durante a gestação que podem ser responsáveis por prematuridade, baixo peso ao nascer e maior tempo de internação após o nascimento. Bem como a condição socioeconômica, como o ambiente físico e as práticas da maternagem desfavoráveis, como violência, orfandade, falta de acesso à saúde, estado de vulnerabilidade social, grau de escolaridade e pouco conhecimento parental acerca do desenvolvimento infantil.³⁻⁶

Com o acesso generalizado das gestantes à terapia antirretroviral (TARV) é crescente o número de crianças expostas ao HIV durante a gestação, mas não infectadas e, apesar de limitados, os estudos têm indicado também alterações no neurodesenvolvimento dessas crianças.^{7,8} Entretanto, a literatura ainda é obscura quanto a prevalência de alterações no neurodesenvolvimento comparando crianças expostas ao HIV e não infectadas (HEU), expostas ao HIV e infectadas (HEI), e não expostas ao HIV e não infectadas (HUU).

Nesse contexto e visando contribuir para a elucidação de fatores envolvidos nas alterações do neurodesenvolvimento de crianças, infectadas ou não, filhas de mães soropositivas para o HIV, este trabalho visa reunir os estudos da literatura científica sobre o tema, apontar lacunas e conhecer de forma sistematizada os principais achados. Assim, o objetivo do estudo foi mapear a literatura existente a respeito da influência da exposição ao HIV durante a gestação no desenvolvimento neuropsicomotor infantil.

MÉTODOS

O presente estudo tem delineamento de revisão de escopo e seguiu as recomendações do PRISMA-ScR e da *Joanna Briggs Institute Manual for Evidence Synthesis for Scoping*

Reviews. A pesquisa foi registrada na plataforma *Open Science Framework* (OSF) (10.17605/OSF.IO/3X69R).^{9,10}

Para responder à questão da pesquisa e desenvolver os critérios de elegibilidade, foi utilizada a estratégia PCC, onde a População - crianças de zero a seis anos; Conceito - desenvolvimento neuropsicomotor e Contexto - filhas de mães soropositivas para o HIV durante a gestação. Ficando assim a pergunta norteadora: “Crianças de zero a seis anos, filhas de mães soropositivas para o HIV durante a gestação, apresentam atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor?”.

As buscas foram realizadas na PubMed, Embase, Scielo, Lilacs, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), Web of Sciences, CINAHL e Open Grey no dia 17 dezembro de 2022, sem restrições de idioma e usando a seguinte estratégia, adaptada para cada base de dados: ((Infant OR Child OR "Preschool Children") AND (HIV OR AIDS OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "AIDS Virus" OR "HIV Infection") AND ("Child Development" OR "Infant Development" OR "Development, Infant" OR "Developmental Disabilities" OR "Disabilities, Developmental" OR "Developmental Disability" OR "Child Development Disorder" OR "Developmental Delay Disorders" OR "Child Development Deviations" OR "Child Development Deviation"))).

A etapa de seleção foi realizada utilizando a ferramenta *Rayyan* por dois revisores blindados, pela leitura do título e do resumo. Nas discrepâncias entre os revisores, um terceiro revisor foi consultado. Posteriormente, os textos foram lidos na íntegra, adotando-se os critérios de inclusão: estudos observacionais (transversais e coorte), com crianças com idade entre zero e seis anos, que avaliavam algum domínio do desenvolvimento neuropsicomotor e confirmavam a soropositividade materna para o HIV durante a gestação.

Para extração dos resultados dos trabalhos elegíveis, uma planilha de extração de dados foi idealizada pelo terceiro revisor e validada pelos dois revisores. Os resultados foram extraídos individualmente pelos dois revisores e comparados e unificados pelo terceiro revisor. Possíveis discrepâncias foram resolvidas por meio de reuniões de consenso, lideradas pelo terceiro revisor. Os dados extraídos dos estudos selecionados foram os nomes dos autores, ano de publicação, país de realização da pesquisa, características da amostra, os testes ou tipos de avaliação do neurodesenvolvimento utilizados e principais resultados. Os resultados foram apresentados de forma narrativa no texto e por meio de tabelas.

Foi realizada a análise da qualidade metodológica por dois revisores e nas discrepâncias um terceiro foi consultado. Foram utilizados os protocolos de pesquisa do *The Joanna Briggs Institute* (10.46658/JBIMES-24-09), sendo o primeiro o *Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* para estudos transversais, composto por oito perguntas e o *Checklist for Cohort Studies* para estudos de Coorte, com onze perguntas. Na pontuação final do *Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, o risco de viés pode ser considerado alto para estudos que obtiveram até 49% das respostas classificadas com “sim” (0 a 3,92), moderado quando o estudo obteve de 50% a 69% (4 a 5,52) e, baixo quando o estudo obteve mais de 70% das respostas “sim” (6,4 a 8 pontos). Na pontuação final do *Checklist for Cohort Studies*, o risco de viés pode ser considerado alto para estudos que obtiveram até 49% (0 a 5,39) das respostas classificadas com “sim”, moderado quando o estudo obteve de 50% a 69% (5,5 a 7,59) e baixo quando o estudo obteve mais de 70% (7,7) das respostas “sim”.¹⁰

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca nas bases de dados, foram encontrados 4.625 artigos, sendo removidos 682 duplicados. Com a exclusão após a leitura do título e resumo, restaram 166 artigos para a leitura na íntegra, destes foram selecionados 73 artigos (Figura 1).

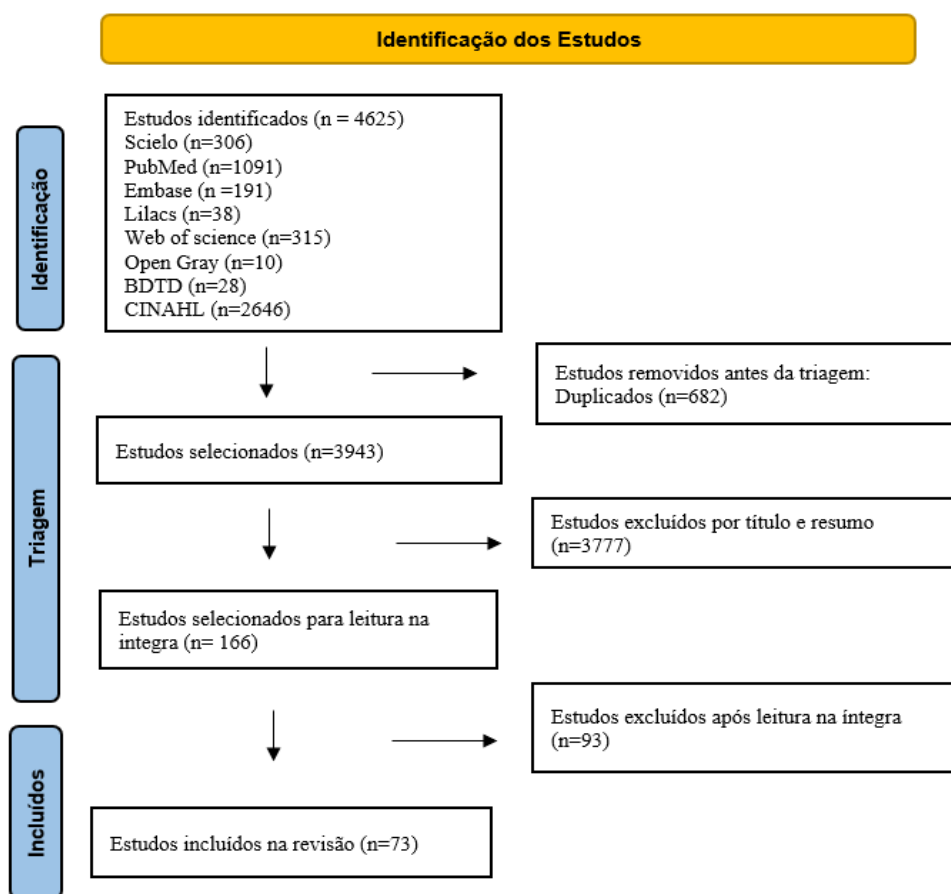


Figura 1. Fluxograma de busca e seleção dos artigos.

O estudo mais antigo era de 1992 e o mais recente de 2021. Os estudos foram realizados em três continentes, América, África e Ásia, em 20 países diferentes: África do Sul,¹²⁻³¹ Botswana,³²⁻³⁵ Brasil,³⁶⁻³⁹ Canadá,⁴⁰⁻⁴² Colômbia,⁴³ China,⁴⁴ Estados Unidos,⁴⁵⁻⁵⁰ Estados Unidos e Porto Rico,⁵¹⁻⁵⁵ Haiti,⁵⁶ Índia,⁵⁷ Irã,^{58,59} Malawi,⁶⁰ Quênia,⁶¹⁻⁶⁴ República Democrática do Congo,⁶⁵ Ruanda,⁶⁵ Tailândia,^{66,67} Tanzânia,^{68,69} Uganda,^{11,70-75} Zaire, atualmente República Democrática do Congo,⁷⁶ Zâmbia,⁷⁶ Zimbábue,⁷⁷⁻⁸⁰. Porto Rico foi contabilizado como um país por ser um território não incorporado dos Estados Unidos, e Zaire foi contabilizado como Congo (Quadro 1).

Quadro 1. Artigos incluídos na revisão.

Autor (ano)	Local	Amostra	Protocolos	Principais Resultados
Aylward et al. (1992) ⁸¹	Estados Unidos	96 HEI = 12 HEU = 39 HUU = 45	BSID	Crianças do grupo HEI apresentaram desempenho significativamente inferior quanto ao DNPM quando comparadas às crianças dos grupos HEU e HUU.
Msellati et al. (1993) ⁶⁷	Ruanda	436 HEI = 50 HEU = 168 HUU = 218	Protocolo próprio	Crianças do grupo HEI apresentaram atraso no desenvolvimento mais frequentemente do que as crianças dos grupos HEU e HUU, sendo que o atraso estava relacionado ao estágio da AIDS.
Chase et al. (1995) ⁴⁵	Estados Unidos	51 HEI = 24 HEU = 27	BSID	As crianças foram avaliadas em dois momentos, sendo que o atraso motor foi significativamente pior no HEI nos dois momentos e o atraso cognitivo foi significativamente pior no HEI no segundo momento. Assim, o atraso precoce e persistente no desenvolvimento motor e a desaceleração do desenvolvimento cognitivo distinguem HEI de HEU.
Boivin et al. (1995) ⁷⁶	Zaire (Congo)	50 HEI = 14 HEU = 20 HUU = 16	ECSP e DDST	As crianças do grupo HEI têm déficits significativos no DNPM quando comparadas às crianças dos grupos HEU e HUU.
Gay et al. (1995) ⁵⁶	Haiti	126 HEI = 28 HEU = 98	BSID	Ao longo dos primeiros 24 meses de vida, a taxa média de desenvolvimento de bebês do grupo HEI é significativamente mais lenta do que a de bebês do grupo HEU, sendo que as diferenças entre os grupos aumentaram ao longo do tempo.
Pollack et al. (1996) ⁴⁹	Estados Unidos	91 HEI = 22 HEU = 42 HUU = 27	BSID	O atraso no DNPM do grupo HEI quando comparado aos outros grupos foi observado pela primeira vez aos 12 meses e estava correlacionado com o aumento da carga viral. Isso sugere que a intervenção precoce com antirretrovirais potentes destinados a reduzir a carga viral do HIV pode mitigar os efeitos do HIV no crescimento e no DNPM.
Drotar et al. (1999) ⁷⁰	Uganda	410 HEI = 61 HEU = 234 HUU = 115	BSID	Os bebês do grupo HEI apresentaram pior desempenho na avaliação motora e cognitiva e maior desaceleração do desenvolvimento quando comparados com os bebês dos grupos HEU e HUU.
Knight et al. (2000) ⁴⁸	Estados Unidos	45 HEI = 20 HEU = 25	BSID	Bebês do grupo HEI tiveram pontuações significativamente mais baixas no BSID na linha de base (desenvolvimento cognitivo) e no acompanhamento (desenvolvimento motor) em comparação aos do grupo HEU. Quando o HIV e os déficits neurológicos foram considerados juntos, crianças HIV+ com déficits neurológicos tiveram pontuações significativamente mais baixas do que crianças HIV+ sem déficits

				neurológicos e do grupo HEU, com e sem diagnósticos neurológicos. Isso sugere que o envolvimento do SNC é uma via crítica pela qual o HIV afeta o neurodesenvolvimento dos bebês.
Chase et al. (2000) ⁵⁵	Estados Unidos e Porto Rico	595 HEI = 114 HEU = 481	BSID	Uma proporção significativa de crianças HEI apresentou atraso ou declínio cognitivo e motor precocemente, que podem ser indicadores importantes para acompanhar a progressão do HIV precocemente.
Smith et al. (2000) ⁵⁴	Estados Unidos e Porto Rico	114 HEI = 114	BSID	A infecção precoce pelo HIV aumenta o risco de prejuízo no desenvolvimento nos primeiros 30 meses de vida.
Holditch-Davis et al. (2001) ⁴⁷	Estados Unidos	81 HEU = 81	BSID-II	A qualidade da parentalidade e a consistência do cuidador principal influenciam os resultados do desenvolvimento de crianças HEU.
Bruck et al. (2001) ³⁹	Brasil	150 HEI = 43 HEU = 40 HUU = 67	DDST e CAT/CLAMS	Hiperatividade, irritabilidade e hipotonia foram os achados no exame neurológico, sem diferenças estatísticas entre os grupos HEI e HEU. No CAT/CLAMS, o quociente de desenvolvimento do grupo HEI foi significativamente menor que os demais grupos. O mesmo ocorreu no DDST, com o grupo HEI apresentando significativamente mais alterações que o grupo HEU.
Gontijo et al. (2001) ³⁶	Brasil	28 HEI = 11 HEU = 3 HUU = 14	DDST e BSID	Crianças HEI apresentam atraso no DNPM quando comparadas com crianças HUU na mesma faixa etária, nível socioeconômico e condições demográficas.
Blanchette et al. (2001) ⁴⁰	Canadá	50 HEI = 25 HEU = 25	BSID	Os bebês do grupo HEI apresentaram pontuações significativamente mais baixas na avaliação motora e cognitiva quando comparados aos bebês do grupo HEU, e alterações na TC estavam associadas aos atrasos.
Llorente et al. (2003) ⁵¹	Estados Unidos e Porto Rico	157 HEI = 157	BSID	Sugere que baixos escores do desenvolvimento cognitivo e psicomotor aos 4 meses são preditores significativos de mortalidade precoce de HEI.
Alimenti et al. (2006) ⁴¹	Canadá	63 HEU = 39 HUU = 24	BSID-II	A exposição de HEU à terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) não está associada a alterações nas medidas de desenvolvimento.
Lindsey et al. (2007) ⁵⁰	Estados Unidos	1204 Pré-TARV HEI = 54 HEU = 221 Pós-TARV HEI = 91 HEU = 838	BSID	Na era pré-TARV, as pontuações médias cognitivas e motoras em crianças HEI <1 ano foram significativamente menores do que aquelas entre crianças HEU e permaneceram menores até os 2 anos. Após TARVs se tornarem disponíveis, o funcionamento cognitivo e motor de crianças HEI <1 ano ainda foi significativamente menor do que aquelas de crianças HEU. No entanto, em um contexto de pontuações decrescentes entre as crianças HEU, houve evidência de melhora limitada nas crianças HEI em relação aos seus pares não infectados. Entre as crianças que tiveram avaliações Bayley II antes e após iniciar a TARV, houve uma tendência a melhorar as pontuações mentais e motoras após o início da terapia.

Baillieu et al. (2008) ¹²	África do Sul	40 HEI = 40	BSID-II	Oitenta e cinco por cento apresentaram atraso do desenvolvimento motor e 82,5% apresentaram atraso de linguagem. Em HEI o atraso cognitivo pode ocorrer devido à progressão da doença e danos estruturais no cérebro, enquanto o atraso de linguagem pode ser atribuído ao comprometimento neurológico, atraso cognitivo ou privação ambiental.
Gómez et al. (2009) ⁴³ 90	Colômbia	43 HEU = 23 HUU = 20	DDST-II e BSID-II	A exposição intrauterina ao HIV e a antirretrovirais em crianças HEU não causa alterações no DNPM.
Van Rie et al. (2009) ⁶⁵	África do Sul	160 HEI = 35 HEU = 35 HUU = 90	BSID-II	Na linha de base, as crianças HEI tiveram as pontuações médias de desenvolvimento mais baixas, as crianças HUU as mais altas, e as crianças HEU tiveram pontuações médias intermediárias. Após 1 ano de tratamento, as crianças HEI atingiram pontuações médias motoras e cognitivas semelhantes às crianças HEU, embora menores em comparação com as crianças HUU.
Hokjindee et al. (2010) ⁶⁶	Tailândia	143 HEU = 53 HEI = 2 SS = 88	DDST-II	O risco para atraso no desenvolvimento esteve presente em 15,4% da amostra total, sendo a deficiência nutricional mais comum do que o atraso no DNPM nas crianças filhas de mães HIV+.
Potterton et al. (2010) ¹³	África do Sul	122 HEI no PED = 60 HEI sem PED = 62	BSID-II	O desenvolvimento cognitivo e motor foi severamente afetado no início do estudo, com 52% das crianças apresentando atraso cognitivo severo e 72% apresentando atraso motor severo. As crianças no Programa de Estimulação Domiciliar (PED) mostraram melhora significativamente maior no desenvolvimento cognitivo e motor ao longo do tempo do que as crianças no outro grupo.
Ramos et al. (2011) ³⁸	Brasil	12 HEU = 12	DDST-II	Cerca de 50% das crianças avaliadas apresentaram risco de atraso no DNPM, o que pode estar relacionado não apenas a fatores biológicos, como a exposição ao HIV e à TARV durante a gestação, mas também à presença de fatores ambientais adversos que comprometem o DNPM.
Kandawasvika et al. (2011) ⁸⁰	Zimbábue	598 HEI = 65 HEU = 188 HUU = 287 SS = 58	BINS	O alto risco para atraso no DNPM foi duas vezes maior no grupo HEI do que nos bebês não infectados.
Lowick et al. (2012) ²⁴	África do Sul	60 HEI = 30 HUU = 30	GMDS-ER	Houve uma probabilidade 7,88 vezes maior de atraso grave no grupo infectado pelo HIV. O início precoce da TARV em bebês infectados pelo HIV pode melhorar o funcionamento cognitivo nesse grupo; no entanto, estratégias de intervenção que otimizem o desenvolvimento cognitivo precoce para todas as crianças na área precisam ser consideradas urgentemente.

Sirois et al. (2013) ⁵³	Estados Unidos e Porto Rico	423 HEU = 374 HUU = 49	BSITD-III	Os resultados demonstram a segurança do uso da TARV durante a gestação e no período pré-natal. As pontuações médias do Bayley-III para os bebês expostos e não expostos ao HIV foram semelhantes e dentro das expectativas de idade.
McDonald et al. (2013) ⁶⁹	Tanzânia	311 HEI = 31 HEU = 280	BSID-II	A situação do HIV infantil, a idade gestacional no nascimento, o nanismo e o emagrecimento foram correlatos significativos e independentes do desenvolvimento cognitivo e psicomotor entre bebês nascidos de mulheres infectadas pelo HIV.
Manji et al. (2014) ⁶⁸	Tanzânia	206 HEU = 206	BSITD-III	O fornecimento diário de multivitamínicos para bebês expostos ao HIV não melhora substancialmente os resultados do DNPM aos 15 meses.
Whitehead et al. (2014) ²⁵	África do Sul	55 HEU = 29 HEI = 26	BSITD-III	Os resultados do estudo sugerem que bebês HEI são atrasados quando comparados a bebês HEU. A TARV pode ajudar a prevenir mais atrasos; no entanto, não reverte o dano neurológico já presente.
Brahmbhatt et al. (2014) ⁷¹	Uganda	329 HEI = 116 HEU = 105 HUU = 108	MSEL e ELC	Crianças HEI eram mais propensas a déficits no DNPM, e o uso prolongado de TARV potencialmente mitigou alguns dos déficits neurodesenvolvimentais.
Ngoma et al. (2014) ⁷⁹	Zâmbia	200 HEU = 97 HUU = 103	FSDQ e CAT/CLAMS	O estudo não observou diferença no DNPM entre os grupos e não observou efeito adverso entre crianças HEU expostas à TARV no útero e durante 1 ano de amamentação.
Dara et al. (2015) ⁶⁰	Malawi	33 HEI = 33	BSITD-III	A hipótese de neuropatologia mais leve em indivíduos infectados pela variante Tat ⁺ CS do HIV não foi confirmada na coorte de HEI.
Benki-Nugent et al. (2015) ⁶⁴	Quênia	99 HEI = 99	DDST	A progressão da doença do HIV, o baixo crescimento e a resposta insatisfatória à TARV foram associados à idade mais avançada para alcançar os marcos do desenvolvimento em HEI.
Bass et al. (2016) ⁷²	Uganda	339 HEI = 118 HEU = 221	MSEL	Não foi observada diferença entre o DNPM entre as crianças HEI e HEU. Os resultados indicam que o ambiente domiciliar inicial da criança está associado ao desenvolvimento cognitivo geral. Ambientes complexos no contexto da pobreza e do HIV podem impactar a cognição e o neurodesenvolvimento.
Boivin et al. (2017) ⁷³	Uganda	221 HEU = 221	MSEL	Embora o programa de Treinamento de Intervenção Mediacional para Sensibilização de Cuidadores tenha demonstrado uma melhoria na qualidade do cuidado, não produziu melhores resultados na cognição das crianças quando comparados com o treinamento em saúde e nutrição.
Chaudhury et al. (2017) ³²	Botswana	670 HEU = 313 HUU = 357	BSITD-III e DMC	As crianças HEU tiveram um desempenho igualmente bom nas avaliações do neurodesenvolvimento aos 24 meses em comparação com o grupo HUU.
Silva et al. (2017) ³⁷	Brasil	80 HEU = 40	BSITD-III	Os lactentes expostos ao HIV e à terapia antirretroviral apresentaram desenvolvimento cognitivo e motor adequado nos primeiros 18 meses. No entanto,

		HUU = 40		as pontuações mais baixas encontradas, principalmente no 8º e 18º mês para desenvolvimento cognitivo, podem indicar problemas futuros, destacando a necessidade de acompanhamento sistemático dessa população.
Smith et al. (2017) ⁴²	Canadá	64 HEU = 64	Wechsler-III e Vineland-2 e VMI	Os resultados sugerem que crianças expostas no útero e no início da vida ao HIV e à TARV podem apresentar alterações tardias no DNPM.
Rajan et al. (2017) ⁵⁷	Índia	50 HEU = 41 HEI = 9	DASII	O desenvolvimento das crianças HEU foi afetado negativamente pela menor condição socioeconômica e pela presença de emagrecimento. Além disso, o desenvolvimento de crianças HEI também foi influenciado negativamente pela presença de nanismo e infecções oportunistas, estágio avançado da doença e menor duração da TARV. Concluímos que, com o melhor cuidado, o grupo HEU pode ter um desenvolvimento normal, enquanto uma proporção considerável de crianças HEI pode continuar a ter desenvolvimento atrasado.
Shariat et al. (2017) ⁵⁹	Irã	75 HEI = 28 HUU = 47	WHO Milestone Chart e ASQ	Alguns distúrbios DNPM em crianças HEI foram mais frequentes do que em HUU, mas podem ser estabilizados com o uso da TARV e orientações familiares.
Benki-Nugent et al. (2017) ⁶³	Quênia	155 HEI = 63 HUU = 92	DDST	Bebês infectados pelo HIV com supressão viral em TARV tiveram melhor recuperação de marcos de desenvolvimento do que aqueles sem supressão, no entanto, os déficits persistiram em comparação com bebês não infectados.
Dalili et al. (2018) ⁸⁷	Irã	39 HEU = 39	WHO Milestone Chart e ASQ	A prevalência de distúrbios do DNPM, incluindo atraso nos domínios da linguagem, motor e social, foi comum entre crianças HEU. Como vários fatores ambientais podem estar envolvidos com a etiologia dos distúrbios do neurodesenvolvimento, o controle e a prevenção pós-natal são necessários.
Laughton et al. (2018) ²⁶	África do Sul	109 HEI = 36 HEU = 34 HUU = 39	GMDS	Os resultados do neurodesenvolvimento em cinco anos em crianças infectadas pelo HIV em TARV precoce por tempo limitado foram semelhantes aos controles não infectados, exceto na percepção visual, onde a pontuação foi menor.
Rodriguez et al. (2018a) ²⁸	África do Sul	69 HEU = 69	BSITD-III	Esse estudo destaca que, não coabitar com o parceiro masculino, não revelar a condição do HIV e depressão pós-natal previram atraso cognitivo; o envolvimento masculino pré-natal diminuído previu atraso no desenvolvimento motor.
Rodriguez et al. (2018)	África do Sul	72 HEU = 67 HEI = 5	BSITD-III	A exposição precoce à violência por parceiro íntimo pós-natal foi associada a atraso cognitivo e de comunicação receptiva nos bebês.
Le Roux et al. (2018) ²⁹	África do Sul	521 HEU = 215 HUU = 306	BSITD-III	As crianças HEU jovens podem apresentar risco aumentado de atraso cognitivo e motor, apesar da TARV materna universal e do aleitamento materno. Os bebês prematuros podem ser mais vulneráveis.

Springer et al. (2018) ³⁰	África do Sul	96 HEU = 58 HUU = 38	BSITD-III	Não houve diferença no DNPM aos 12 meses entre crianças HEU e HUU. Entretanto, pequenas diferenças nos exames neurológicos e na vocalização indicam necessidade de avaliação em idade posterior.
Chaudhury et al. (2018) ³³	Botswana	598 HEU = 598	BSITD-III DMC	O neurodesenvolvimento de crianças HEU aos 24 meses não difere conforme a exposição em útero à TARV. A TARV materna com amamentação não parece ter um efeito adverso no neurodesenvolvimento.
Kacanek et al. (2018) ³⁴	Botswana	197 HEU = 197	BSITD-III	Os resultados do neurodesenvolvimento em crianças HEU de 24 meses de mãe com CD4 $\geq$ 200 foram semelhantes entre HEU randomizadas que receberam TARV a base de NRTI duplo em relação ao TARV a base de NRTI triplo. Este estudo mostrou a baixa toxicidade do TARV no acompanhamento de curto prazo.
Wu et al. (2018) ⁴⁴	China	500 HEU = 250 HUU = 250	BSITD-III	Crianças expostas ao HIV, mas não infectadas, apresentaram escores significativamente mais baixos na avaliação Bayley III do que crianças HUU.
Gómez et al. (2018) ⁶²	Quênia	74 HEI = 74	MDAT	Verificou a influência da TARV iniciada antes das primeiras 48 horas do nascimento no neurodesenvolvimento aos 6 meses. As crianças tiveram ganhos significativos no desenvolvimento neurológico durante 6 meses de TARV. As crianças com melhor crescimento e recuperação imunológica tiveram maior melhora. O início imediato da TARV pode melhorar o neurodesenvolvimento, além da imunidade e do crescimento.
Ruiseñor-Escudero et al. (2018) ⁷⁴	Uganda	308 HEI = 87 HEU = 221	MSEL e COAT e ECVT	O neurodesenvolvimento em crianças pequenas de 2 a 5 anos infectadas pelo HIV com os subtipos A e D foram semelhantes, com algumas diferenças potenciais nos resultados de produção de linguagem e memória que favoreceram o subtipo A.
Familiar et al. (2018) ⁷⁵	Uganda	215 HEU = 75 HUU = 140	MSEL	A exposição ao HIV está associada a menores escores no desenvolvimento cognitivo infantil.
Mebrahtu et al. (2018) ⁸³	Zimbábue	397 HEU = 381 HEI = 16	MSEL	Os resultados mostram associação entre humor materno e os níveis de estresse e o funcionamento cognitivo infantil, de forma específica, linguagem expressiva e recepção visual em crianças HEU.
Cassidy et al. (2019) ³⁵	Botswana	493 HEU = 493	BSITD-III	Crianças HEU expostas em útero a TARV a base de Efavirenz podem ter maior risco de déficits do neurodesenvolvimento e socioemocionais do que crianças expostas à TARV convencional.
Alcaide et al. (2019) ³¹	África do Sul	80 HEU = 80	BSITD-III	Os resultados mostraram risco de atraso no desenvolvimento cognitivo associado ao uso da TARV durante a gravidez e à violência pelo parceiro íntimo.

Le Roux et al. (2019) ¹⁴	África do Sul	214 HEU = 214	BSITD-III	A viremia materna cumulativa do HIV durante a gravidez pode ter efeitos adversos para o desenvolvimento infantil em crianças HEU.
Wedderburn et al. (2019) ¹⁵	África do Sul	Com 6 meses (n = 260) HEU = 61 HUU = 199 Com 24 meses (n = 732) HEU = 168 HUU = 564	BSITD-III	Crianças HEU expostas ao HIV e a antirretrovirais maternos apresentaram maior probabilidade de atraso no desenvolvimento da linguagem receptiva e expressiva a partir dos 24 meses em comparação com as crianças HUU.
Pamplona et al. (2019) ⁸⁴	Brasil	118 HEU = 60 HUU = 58	DDST-II	A infecção materna pelo HIV-1 afetou negativamente o desenvolvimento neuropsicomotor em crianças, embora outros fatores possam ter influenciado. Uma criança detectada com HIV teve os piores resultados.
Jantarabenjakul et al. (2019) ⁸⁵	Tailândia	150 HEI = 50 (HEI = 27 com ART imediata ao diagnóstico e HEI = 23 ART tardia) HEU = 100	MSEL	Crianças HEI em idade pré-escolar que iniciaram a TARV nos primeiros 3 meses de vida tiveram uma taxa de deficiência global do desenvolvimento semelhante ao grupo HEU.
Cox et al. (2020) ¹⁶	África do Sul	60 HEU = 30 HUU = 30	BSITD-III	A exposição ao HIV e à TARV no útero parece ter pouco efeito sobre o desenvolvimento da criança.
Cornelia de Beer et al. (2020) ¹⁷	África do Sul	81 HEU = 41 HUU = 40	Vineland-3	Os resultados do desenvolvimento das crianças HEU durante a primeira infância não diferem significativamente do grupo HUU.
Gruver et al. (2020) ¹⁸	África do Sul	922 HEU = 257 HUU = 627 HEI = 38	K-ABC	O grupo de crianças HEU não difere do grupo de HUU em suas características cognitivas e linguísticas nas idades de 4 a 6 anos, mas crianças HEI tiveram pontuações significativamente mais baixas.
Springer et al. (2020) ¹⁹	África do Sul	59 HEU = 32 HUU = 27	BSID	A exposição ao HIV não conferiu risco adicional para o neurodesenvolvimento. O atraso no crescimento foi associado ao aumento de problemas comportamentais, independentemente da exposição ao HIV.
Strehlau et al. (2020) ²⁰	África do Sul	49 HEU = 49	BSITD-III	Nenhum atraso no desenvolvimento foi encontrado em crianças HEU expostas à TARV aos 12 meses.

White et al. (2020) ²¹	África do Sul	54 HUU = 22 HEU = 32	GMCD	Os principais resultados mostraram que não houve diferença significativa na proporção de bebês HUU em comparação com HEU que alcançaram marcos neurodesenvolvimentais aos 1-3 meses. Aos 3-5 meses, a maioria dos bebês alcançou os marcos esperados. Porém os bebês HUU apresentaram dificuldades em marcos de linguagem receptiva, movimentos grandes e atividades de brincar aos 1-3 meses, enquanto bebês HEU tiveram desafios com marcos de movimentos finos aos 3-5 meses.
Jao et al. (2020) ⁵²	Estados Unidos e Porto Rico	678 HEU = 678	BSITD-III	As crianças HEU filhas de mães que adquiriram HIV perinatalmente não apresentaram aumento geral de risco de déficits no desenvolvimento cognitivo no primeiro ano de vida em comparação com HEU filhas de mães que não adquiriram HIV perinatalmente. As diferenças (modestas, mas significativas) ocorreram no desenvolvimento de linguagem e motor.
Mebrahtu et al. (2020) ⁷⁸	Zimbábue	514 SS = 514	MSEL	Existe uma forte relação entre alterações do DNPM e crianças cujas mães apresentam distúrbios como depressão e ansiedade.
Ntozini et al. (2020) ⁷⁷	Zimbábue	1380 HEU = 205 HUU = 1175	MDAT	As habilidades motoras e linguísticas aos dois anos foram menores entre as HEU em comparação com HUU.
Sevenoaks et al. (2021) ²²	África do Sul	267 HEU = 77 HUU = 190	BSITD-III	A infecção materna pelo HIV está associada à desregulação imunológica, com resultados indicando níveis suprimidos de marcadores inflamatórios séricos em mães vivendo com HIV e crianças HEU até dois anos. Os resultados mostram ainda que um sistema imunológico alterado em bebês HEU está associado a um pior desenvolvimento motor em crianças de dois anos.
Matseke et al. (2021) ²³	África do Sul	160 SS = 160	BSITD-III	Foram detectados altos níveis de atraso no desenvolvimento cognitivo, comunicativo, motor fino e motor grosso nas crianças nascidas de mães HIV+.
Mchenry et al. (2021) ⁶¹	Quênia	172 HEI = 24 HEU = 74 HUU = 74	BSITD-III	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos (HEI, HEU e HUU) nas habilidades avaliadas (cognição, linguagem expressiva, motor fino e grosso), exceto nos escores da habilidade de linguagem receptiva, que foram significativamente maiores em crianças HIV+ do que nas demais.
Sirajee (2021) ¹¹	Uganda	170 HEU = 170	MDAT	O crescimento atrasado em crianças HEU foi associado com menor alcance dos marcos do desenvolvimento aos 18 meses.

Legenda: HEI = crianças HIV positivo e filhas de mãe soropositivas para o HIV na gestação // HEU = crianças HIV negativas e filhas de mães soropositivas para o HIV na gestação // HUU = crianças HIV negativas e filhas de mães HIV negativas // SS = crianças sem sorologia, filhas de mãe soropositivas para o HIV // BSID = Bayley Scales of Infant Development // BSID-II = Bayley Scales of Infant Development, Second Edition // BSITD-III = Bayley Scales of Infant and Toddler Development, third edition // BINS = Bayley Infant Neurodevelopmental Screener // ECSP = Early Childhood Screening Profiles // DDST = Denver Developmental Screening Test // DDST- II = Denver II Development Screening Test //CAT/CLAMS = Clinical Linguistic and Auditory

Milestone Scale // MSEL = Mullen Scales of Early Learning // ECSP = Early Childhood Screening Profiles // PLS-3 = Preschool Language Scale, Version 3 // VABS = Vineland Adaptive Behavior Scale // CAT/CLAMS = Capute Scales Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale // GMDS-ER = Griffiths Mental Development Scales-Extended Revised Version // ELC = Early Learning Composite // FSDQ = Capute Full-Scale Developmental Quotient // DMC = Development Milestones Checklist // DASII = Development Assessment scale for Indian Infants // Vineland-3 = Vineland Adaptive Behavior Scales, Third Edition // Wechsler-III = Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 3rd edition // Vineland-2 = Vineland Adaptive Behavior Scales 2nd edition // VMI = Developmental Test of Visuomotor Integration // WHO = World Health Organization Milestones Chart // ASQ = Age and Stage Questionnaire // GMCD = Guide for Monitoring Child Development // MDAT = Malawi Developmental Assessment Tool // COAT = Color Object Association Test // ECVT = Early Childhood Vigilance Test // K-ABC = Kaufman Assessment Battery for Children // GMDS = Griffiths Mental Development Scales // K-ABC = Kaufman Assessment Battery for Children // FSDQ = Capute Full-Scale Developmental Quotient // DASII = Development Assessment scale for Indian Infants // DMC = Development Milestones Checklist.

Foi observado que as pesquisas apresentavam diversas configurações de grupos de estudo com o objetivo de analisar o desenvolvimento neuropsicomotor. No total foram avaliadas 18.043 crianças, divididas em grupos conforme a condição sorológica da criança avaliada e da mãe, sendo: HEI - crianças HIV positivas e filhas de mãe soropositivas para o HIV na gestação ($n = 2.119$); HEU - crianças HIV negativas e filhas de mães soropositivas para o HIV na gestação ($n = 9.624$), grupo controle HUU - crianças HIV negativas e filhas de mães HIV negativas ($n = 5.481$); e SS - crianças sem sorologia para o HIV, filhas de mãe soropositivas para o HIV ($n = 820$). O maior grupo foi o de crianças HIV negativas e filhas de mães soropositivas.

Os estudos que compararam HEI, HEU e HUU foram 12. Os que avaliaram somente HEI foram sete; os que avaliaram somente HEU foram 15; os que compararam HEI com HEU foram 12; os que compararam HEI com HUU foram seis; os que compararam HEU com HUU foram 18. E os estudos que comparam os três grupos foram 12, sendo um estudo com somente SS, um comparando HEU, HEI, HUU e SS; e um estudo comparando HEU, HEI e SS.

Para avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor, a maioria dos estudos (60,3%, $n = 44$) utilizou o *Bayley Scales of Infant Development* em diferentes edições, seguido pelo *Denver Developmental Screening Test* (12,3%, $n = 9$) e pelo *Mullen Scales of Early Learning* (10,9%, $n = 8$). Entretanto, diversos outros protocolos foram utilizados, sendo eles: *Early Childhood Screening Profiles* (ECSP); *Preschool Language Scale, Version 3* (PLS-3); *Vineland Adaptive Behavior Scale* (VABS); *Capute Scales Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale* (CAT/CLAMS); *Griffiths Mental Development Scales-Extended Revised Version* (GMDS-ER); *Early Learning Composite* (ELC); *Capute Full-Scale Developmental Quotient* (FSDQ); *Development Milestones Checklist* (DMC); *Development Assessment scale for Indian Infants* (DASII); *Vineland Adaptive Behavior Scales, Third Edition* (Vineland-3); *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 3rd edition* (Wechsler-III); *Vineland Adaptive Behavior Scales 2nd edition* (Vineland-2); *Developmental Test of Visuomotor Integration* (VMI); *World Health Organization* (WHO) *Milestones Chart*; *Age and Stage Questionnaire* (ASQ); *Guide for Monitoring Child Development* (GMCD); *Malawi Developmental Assessment Tool* (MDAT); *Color Object Association Test* (COAT); *Early Childhood Vigilance Test* (ECVT); *Kaufman Assessment Battery for Children* (K-ABC); *Griffiths Mental Development Scales* (GMDS).

Dos 73 estudos incluídos nessa revisão de escopo, 51 (69,9%) avaliaram crianças infectadas com HIV e filhas de mães HIV positivas e em todos eles as crianças apresentavam atrasos significativos no DNPM, tanto em comparação às crianças HEU quanto HUU. Quando foram analisados os estudos que avaliaram o DNPM de crianças HIV negativas, mas filhas de mães HIV positivas, os achados foram controversos. Alguns estudos observaram alterações no DNPM das crianças HEU quando comparadas às HUU, enquanto outros não observaram diferenças entre o desenvolvimento de crianças HEU e HUU.

Na avaliação da qualidade metodológica o risco de viés foi considerado baixo em 69,9% e médio em 30,1% (Quadro 2).

Quadro 2. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos.

AUTOR(ANO)	TIPO	AQM	
Baillieu et al. (2008)	CACSS	5,75	Médio
Van Rie et al. (2008)	CACSS	6,5	Baixo
Potterton et al. (2010)	CSS	8,5	Baixo
Hilburn et al. (2011)	CACSS	4,5	Médio
Lowick et al. (2012)	CACSS	8,75	Baixo
Whitehead et al. (2014)	CCS	8,75	Baixo
Boyede et al. (2016)	CACSS	6,5	Baixo
Strehlau et al. (2016)	CCS	6,75	Médio
Knox et al. (2018)	CCS	7	Médio
Laughton et al. (2018)	CCS	10,25	Baixo
Rodriguez et al. (2018)	CACSS	7,5	Baixo
Rodriguez et al. (2018)	CACSS	8	Baixo
Roux et al. (2018)	CCS	9	Baixo
Springer et al. (2018)	CCS	8	Baixo
Alcaide et al. (2019)	CACSS	7,25	Baixo
Roux et al. (2019)	CCS	8,25	Baixo
Wedderburn et al. (2019)	CCS	9,5	Baixo
Cox et al. (2020)	CACSS	5,5	Médio
Beer et al. (2020)	CACSS	6,5	Baixo
Gruver et al. (2020)	CACSS	8	Baixo
Rodriguez et al. (2020)	CACSS	7	Baixo
Springer et al. (2020)	CCS	9,25	Baixo
Strehlau et al. (2020)	CCS	8	Baixo
White et al. (2020)	CCS	8,75	Baixo
Sevenoaks et al. (2021)	CCS	10	Baixo
Matseke et al. (2021)	CCS	7,5	Médio
Chaudhury et al. (2017)	CCS	10,25	Baixo
Chaudhury et al. (2018)	CCS	8	Baixo
Kacanek et al. (2018)	CCS	9	Baixo
Cassidy et al. (2019)	CCS	7	Médio

Bruck et al. (2001)	CCS	7	Médio
Gontijo et al. (2001)	CACSS	6	Médio
Ramos et al. (2011)	CACSS	5	Médio
Silva et al. (2017)	CACSS	6,5	Baixo
Pamplona et al. (2019)	CCS	8	Baixo
BlanHEUtte et al. (2001)	CACSS	5,25	Médio
Alimenti et al. (2006)	CACSS	7,5	Baixo
Smith et al. (2017)	CCS	8,75	Baixo
Gómez et al. (2009)	CCS	8,5	Baixo
Wu et al. (2018)	CCS	7,75	Baixo
Aylward et al. (1992)	CCS	10	Baixo
Chase et al. (1995)	CCS	10	Baixo
Pollack et al. (1996)	CCS	8	Baixo
Knight et al. (2000)	CCS	9,5	Baixo
Holditch-Davis et al. (2001)	CCS	10,5	Baixo
Lindsey et al. (2007)	CCS	7	Médio
Williams et al. (2010)	CCS	7	Médio
Chase et al. (2000)	CCS	10,5	Baixo
Smith et al. (2000)	CCS	8	Baixo
Llorente et al. (2003)	CCS	10	Baixo
Sirois et al. (2013)	CCS	7,5	Médio
Jao et al. (2020)	CCS	7,5	Médio
Gay et al. (1995)	CCS	9	Baixo
Rajan et al. (2017)	CCS	8,25	Baixo
Shariat et al. (2017)	CCS	6,75	Médio
Dalili et al. (2018)	CCS	7,25	Médio
Dara et al. (2015)	CCS	10,5	Baixo
Nugent et al. (2015)	CCS	8	Baixo
Nugent et al. (2017)	CCS	10,25	Baixo
Gómez et al. (2018)	CCS	9	Baixo
Mchenry et al. (2021)	CACSS	6,25	Médio
Van Rie et al. (2009)	CCS	7,25	Médio
Msellati et al. (1993)	CCS	7,25	Médio
Hokjindee et al. (2010)	CCS	8,25	Baixo
Jantarabenjakul et al. (2019)	CCS	8,75	Baixo
McGrath et al. (2006)	CCS	8	Baixo
McDonald et al. (2013)	CCS	8	Baixo
Manji et al. (2014)	CCS	9	Baixo
Drotar et al. (1999)	CCS	9	Baixo
Brahmbhatt et al. (2014)	CCS	8,25	Baixo
Bass et al. (2016)	CCS	7,5	Médio
Boivin et al. (2017)	CCS	8	Baixo

Legenda: AQM = Avaliação da qualidade metodológica // Tipo = tipo de protocolo utilizado // CCS = *checklist for cohort studies* // CACSS = *checklist for analytical cross-sectional studies*.

O presente estudo buscou compreender como o HIV influencia no desenvolvimento neuropsicomotor tanto nas crianças expostas no período intrauterino e infectadas pelo vírus, como em crianças que foram somente expostas ao vírus durante o período intrauterino, mas não foram infectadas. Para isso, os artigos selecionados nesta revisão trazem estudos que avaliam o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas e não infectadas (HEU), expostas e infectadas (HEI), e de crianças não expostas e não infectadas (HUU).

Dentre os grupos abordados nesta pesquisa, o mais vulnerável às alterações do DNPM foi o das crianças expostas e infectadas pelo HIV e que não usavam antirretroviral. Diversos estudos demonstraram déficits no neurodesenvolvimento na população de crianças HEI. Os estudos que associaram o desenvolvimento infantil ao uso da TARV observaram que quanto mais cedo o bebê iniciar o uso da TARV, menores serão os prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor (principalmente quando a carga viral se torna indetectável), e que mesmo nos casos de início tardio a TARV é benéfica e ajuda a prevenir mais atrasos, sem, contudo, reverter os danos neurológicos já presentes.^{25,49,63}

Além disso, os estudos demonstram que as alterações do desenvolvimento podem ser identificadas logo nos primeiros meses de vida e que estão diretamente relacionadas com a progressão da AIDS, sendo inclusive um dos parâmetros para acompanhar a evolução e gravidade da doença e classificar a infecção pelo HIV segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).^{55,67}

O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor pode ocorrer devido à progressão da doença e aos danos estruturais no cérebro decorrentes da ação direta do vírus no sistema nervoso central, além da exposição a fatores ambientais de risco.¹² Estudos confirmaram déficits neurológicos e a ação lesiva do vírus no SNC em crianças infectadas relacionadas às alterações no desenvolvimento, demonstrando o neurotropismo do vírus.^{81,82}

Para compreender o desenvolvimento neuropsicomotor e os mecanismos que podem alterar a sua evolução, é necessário analisar também os fatores que podem influenciar esse processo para além do HIV em si. Os pesquisadores destacaram os efeitos do ambiente doméstico onde a criança está inserida em um contexto de pobreza e do HIV, condição socioeconômica, escolaridade materna, estado nutricional da criança, humor materno e os níveis de estresse das mães com HIV, depressão materna, separação dos pais, morte materna e a baixa renda no desenvolvimento cognitivo geral dos bebês infectados.^{56,72,83,84}

Autores destacaram a importância de estratégias para diminuir a transmissão vertical, promover o crescimento infantil, prevenir o parto prematuro e a necessidade de acompanhamento do desenvolvimento dessas crianças.^{36,48,69} A principal forma de diminuir ou até cessar a influência do HIV no desenvolvimento neuropsicomotor em crianças infectadas atualmente é a terapia antirretroviral (TARV). Segundo a literatura, ao avaliar e comparar as crianças expostas e infectadas com início precoce da TARV, com os grupos de expostas e não infectadas e crianças não expostas, por um longo período, mostrou que HEI tiveram resultados semelhantes quando comparada com HUU, mostrando inclusive uma restauração do neurodesenvolvimento e a supressão viral, ressaltando assim a importância da intervenção precoce com TARV. Outros fatores foram citados nesse sentido, como a importância do apoio nutricional e social, além da melhora no desenvolvimento motor e cognitivo relacionado com a intervenção precoce.^{23,63,85,65}

Diversos estudos sugerem que a exposição pré- e pós-parto (até os primeiros 25 meses de vida de crianças expostas ao HIV) à terapia antirretroviral não está associada às alterações nas habilidades do desenvolvimento neuropsicomotor.^{20,26,29,34,41,42,79,86} Um estudo realizado no Quênia⁶² que utilizou a intervenção com TARV tardia por um período de 6 meses obteve ganhos significativos no funcionamento motor grosso e fino, crescimento e sistema imunológico. Contudo, o funcionamento da linguagem e o social não tiveram melhora no geral, mesmo com os ganhos, as pontuações ainda ficaram abaixo das normas africanas, o que corrobora com os resultados de outras pesquisas. Esses estudos ajudam a entender como a intervenção precoce ajuda, mas também quais ganhos a intervenção, mesmo que tardia, pode trazer.^{50,71}

A exposição dos bebês ao excesso de medicamentos é algo que, apesar dos benefícios, ainda requer cautela devido à sua toxicidade. O estudo realizado em Botswana reuniu um total de 493 crianças na faixa de 24 meses para avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças HEU que tiveram exposição em útero a TARV a base de *Efavirenz* (EFV), sendo um componente da terapia antirretroviral composta por 3 drogas. Esse estudo encontrou associação entre a exposição ao EFV e diminuição dos *scores* referentes à linguagem receptiva e habilidade motora grossa e fina.³⁵ Uma pesquisa que avaliou crianças na faixa de 24 meses também encontrou alterações nas habilidades de linguagem receptiva e expressiva de crianças HEU. As habilidades linguísticas quando prejudicadas são um potente fator de risco para as crianças expostas ao HIV, visto que são futuras desvantagens de aprendizagem.^{82,73}

Os resultados de um estudo canadense sugerem que as crianças com exposição precoce à TARV podem ter um desempenho neurocognitivo inferior quando comparadas a seus pares no final da pré-escola.²⁴ Autores referem que, apesar da TARV e do aleitamento materno, as crianças podem ter um risco aumentado de atraso no desenvolvimento cognitivo e motor. No entanto, pesquisadores citam que o uso do antirretroviral durante a gravidez, combinado com a amamentação, supera os possíveis riscos para as crianças expostas ao HIV. Todavia se destaca a importância de programas de prevenção da transmissão vertical. Um estudo realizado no Zimbábue com 540 crianças avaliou um programa de prevenção da transmissão vertical, e os resultados mostraram uma prevalência de 9,4% entre os grupos HEI e HEU de alto risco para comprometimento do neurodesenvolvimento.^{33,42,80}

Outros estudos mostraram que a terapia antirretroviral diminui os efeitos do HIV; porém, quando comparado com as crianças expostas, houve um atraso no neurodesenvolvimento.^{42,45} Um estudo que avaliou o neurodesenvolvimento de crianças, antes do início da TARV e após a supressão viral promovida pelo tratamento identificou uma melhora significativa neste aspecto. No entanto, observou-se uma alta prevalência de atrasos no neurodesenvolvimento, destacando a necessidade de intervenções adicionais para potencializar os resultados alcançados com a TARV. Um exemplo de intervenção que pode auxiliar é o programa de prevenção da transmissão de mãe para filho, utilizado em uma pesquisa realizada em 2010; programa esse que reunia desde a terapia antirretroviral maternal a cursos gratuitos de orientações para as gestantes. Das 143 crianças avaliadas que participaram desse programa somente 2 (1,3%) testaram positivo para HIV. Outro exemplo é o programa de intervenção domiciliar ensinado acerca do cuidado, abordado por autores, que pode trazer melhoras significantes para o desenvolvimento cognitivo e motor.^{21,30,66}

Quando comparados os grupos de HEI com HEU, os pesquisadores relataram durante os primeiros dois anos que o atraso no desenvolvimento das crianças infectadas ocorre de forma mais frequente do que nas crianças expostas; essas crianças chegaram a apresentar resultados semelhantes ao de crianças não infectadas e nem expostas.^{57,67}

Diferente do grupo de crianças expostas e infectadas, no qual o comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor é mais presente, os estudos observam que crianças expostas e não infectadas podem apresentar alterações mais sutis ou não apresentar alterações do desenvolvimento neuropsicomotor. Alguns estudos que compararam crianças HEU com HUU, avaliaram as habilidades do desenvolvimento neuropsicomotor de crianças cuja faixa etária

variou de 12 meses a 6 anos, sendo alguns pareados socioeconomicamente e outros não, e não foram encontradas diferenças significantes entre grupos.^{25,27,28,31,87}

Entretanto, outros pesquisadores cujo foco foram crianças entre um mês e dois anos, expostas ao HIV, encontraram diferenças significativas que demonstram que a exposição ao HIV pode prejudicar habilidades do desenvolvimento neuropsicomotor, sendo associado a esse prejuízo as alterações no sistema imunológico, e ressalta a importância de intervenções precoces para essas crianças.^{15,16,77}

Uma questão muito importante para o grupo de crianças expostas e não infectadas são os fatores biopsicossociais. Pesquisadores demonstraram que fatores como a presença do pai, o uso de antirretroviral, violência pelo parceiro íntimo durante e após a gestação, a qualidade da parentalidade, características maternas, consistência do cuidador, qualidade de cuidados maternos e os transtornos mentais comuns (depressão, ansiedade e sintomas somáticos), quando associados a exposição dessas crianças ao HIV, podem influenciar nas habilidades que fazem parte do desenvolvimento neuropsicomotor.^{17,47,75,78}

Apesar da extensa literatura sobre o tema e da qualidade dos estudos existentes, eles ainda não conseguem elucidar a real influência da exposição ao HIV e aos medicamentos da TARV durante a gestação, assim como dos fatores ambientais, sobre o desenvolvimento neuropsicomotor de crianças não infectadas, necessitando que novos estudos com maior controle das variáveis sejam desenvolvidos. Sendo que, enquanto todos os fatores envolvidos não forem esclarecidos, é importante destacar a necessidade de se acompanhar em longo prazo o desenvolvimento desses bebês que foram expostos ao HIV durante o desenvolvimento intrauterino, principalmente quanto refletimos sobre a velocidade na qual o uso das TARVs vem sendo difundida e a variedade de drogas sendo desenvolvidas.

CONCLUSÃO

Os estudos analisados demonstraram que a exposição ao HIV durante a gestação não é determinante para alterações no desenvolvimento neuropsicomotor, e sim a própria infecção pelo HIV em virtude da ação do vírus no sistema nervoso central. Entretanto, crianças expostas ao HIV durante a gestação, mas que não foram infectadas, também podem apresentar alterações no desenvolvimento neuropsicomotor associado principalmente a fatores ambientais, destacando a importância do acompanhamento longitudinal de todas as crianças filhas de mães soropositivas para o HIV, sendo infectadas ou não.

REFERÊNCIAS

1. Brito LC dos S, Borges JWP, Pacheco HSA, et al. Knowledge of caregivers and factors associated with neuropsychomotor development in children. *Rev Bras Enferm.* 2022;75(3). <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0402>
2. Zago JT de C, Pinto PAF, Leite HR, Santos JN, Moraes RL de S. Associação entre o desenvolvimento neuropsicomotor e fatores de risco biológico e ambientais em crianças na primeira infância. *Rev CEFAC.* 2017;19(3):320-329. <https://doi.org/10.1590/1982-0216201719314416>
3. Dobrova-Krol NA, Van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Juffer F. Effects of Perinatal HIV Infection and Early Institutional Rearing on Physical and Cognitive Development of Children in Ukraine. *Child Dev.* 2010;81(1):237-251. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01392.x>
4. Corrêa F, Rocha, Pádua RF, Sá C dos SC de. Affordances and development of hiv-exposed and unexposed infants. *Temas em Saúde.* 2020;20(4). <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2020/08/20401.pdf>
5. Saccani R, Valentini NC, Pereira KR, Müller AB, Gabbard C. Associations of biological factors and affordances in the home with infant motor development. *Pediatr Int.* 2013;55(2):197-203. <https://doi.org/10.1111/ped.12042>
6. Budiapsari PI, Supadma IN. Determinant Factors of Low Cognitive, Motoric and Language Performance of HIV-Infected Children. *J Profesi Med J Kedokt dan Kesehat.* 2022;16(1). <https://doi.org/10.33533/jpm.v16i1.4132>
7. Oral abstracts of the 21st International AIDS Conference 18-22 July 2016, Durban, South Africa. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:21264. <https://doi.org/10.7448/IAS.19.6.21264>
8. McHenry MS, McAteer CI, Oyungu E, et al. Neurodevelopment in Young Children Born to HIV-Infected Mothers: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;141(2):e20172888. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2888>
9. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
10. JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI; 2020. <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL>
11. Sirajee R, Conroy AL, Namasopo S, et al. Growth Faltering and Developmental Delay in HIV-Exposed Uninfected Ugandan Infants: a Prospective Cohort Study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021;87(1):730-740. https://journals.lww.com/jaids/abstract/2021/05010/growth_faltering_and_developmental_delay_in.14.aspx
12. Baillieu N, Potterton J. The Extent of Delay of Language, Motor, and Cognitive Development in HIV-Positive Infants. *J Neurol Phys Ther.* 2008;32(3):118-121.

https://journals.lww.com/jnpt/fulltext/2008/09000/the_extent_of_delay_of_language,_motor,_and.3.aspx

13. Potterton J, Stewart A, Cooper P, Becker P. The effect of a basic home stimulation programme on the development of young children infected with HIV. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(6):547-551. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03534.x>

14. le Roux SM, Donald KA, Kroon M, et al. HIV Viremia During Pregnancy and Neurodevelopment of HIV-Exposed Uninfected Children in the Context of Universal Antiretroviral Therapy and Breastfeeding. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(1):70-75. https://journals.lww.com/pidj/abstract/2019/01000/hiv_viremia_during_pregnancy_and_neurodevelopment.15.aspx

15. Wedderburn CJ, Yeung S, Rehman AM, et al. Neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in South Africa: outcomes from an observational birth cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2019;3(11):803-813. [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(19\)30250-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(19)30250-0/fulltext)

16. Cox C, Potterton J, Rosie S. Developmental status of human immunodeficiency virus-exposed uninfected premature infants compared with premature infants who are human immunodeficiency virus unexposed and uninfected. *South African J Physiother*. 2020;76(1). <https://doi.org/10.4102/sajp.v76i1.1401>

17. Cornelia de Beer C, Krüger E, Van der Linde J, Eccles R, Alet Graham M. Developmental outcomes of HIV-exposed infants in a low-income South African context. *Afr Health Sci*. 2020;20(4):1734-1741. <https://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/202293>

18. Gruver RS, Mall S, Kvalsvig JD, et al. Cognitive and Language Development at Age 4–6 Years in Children HIV-Exposed But Uninfected Compared to Those HIV-Unexposed and to Children Living With HIV. *New Dir Child Adolesc Dev*. 2020;2020(171):39-54. <https://doi.org/10.1002/cad.20351>

19. Springer PE, Slogrove AL, Kidd M, et al. Neurodevelopmental and behavioural outcomes of HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children at 2–3 years of age in Cape Town, South Africa. *AIDS Care*. 2020;32(4):411-419. <https://doi.org/10.1080/09540121.2019.1637506>

20. Strehlau R, van Aswegen T, Burke M, Kuhn L, Potterton J. A description of early neurodevelopment in a cohort of HIV-exposed uninfected children. *AIDS Care*. 2020;32(11):1421-1428. <https://doi.org/10.1080/09540121.2020.1736257>

21. White M, Feucht UD, Duffley E, et al. Does in utero HIV exposure and the early nutritional environment influence infant development and immune outcomes? Findings from a pilot study in Pretoria, South Africa. *Pilot Feasibility Stud*. 2020;6(1):192. <https://doi.org/10.1186/s40814-020-00725-8>

22. Sevenoaks T, Wedderburn CJ, Donald KA, et al. Association of maternal and infant inflammation with neurodevelopment in HIV-exposed uninfected children in a South African birth cohort. *Brain Behav Immun*. 2021;91:65-73. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.08.021>

23. Matseke MG, Ruiter RAC, Rodriguez VJ, Peltzer K, Jones DL, Sifunda S. Male Partner Involvement and Development of HIV-exposed Infants in Rural South Africa. *AIDS Behav.* 2021;25(9):2712-2719. <https://doi.org/10.1007/s10461-021-03326-5>
24. Lowick S, Sawry S, Meyers T. Neurodevelopmental delay among HIV-infected preschool children receiving antiretroviral therapy and healthy preschool children in Soweto, South Africa. *Psychol Health Med.* 2012;17(5):599-610. <https://doi.org/10.1080/13548506.2011.648201>
25. Whitehead N, Potterton J, Coovadia A. The neurodevelopment of HIV-infected infants on HAART compared to HIV-exposed but uninfected infants. *AIDS Care.* 2014;26(4):497-504. <https://doi.org/10.1080/09540121.2013.841828>
26. Laughton B, Cornell M, Kidd M, et al. Five year neurodevelopment outcomes of perinatally HIV-infected children on early limited or deferred continuous antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc.* 2018;21(5). <https://doi.org/10.1002/jia2.25106>
27. Rodriguez VJ, Matseke G, Cook R, et al. Infant Development and Pre- and Post-partum Depression in Rural South African HIV-Infected Women. *AIDS Behav.* 2018;22(6):1766-1774. <https://doi.org/10.1007/s10461-017-1925-0>
28. Rodriguez VJ, Peltzer K, Matseke G, Weiss SM, Shine A, Jones DL. Pre- and postnatal exposure to intimate partner violence among South African HIV-infected mothers and infant developmental functioning at 12 months of age. *Arch Womens Ment Health.* 2018;21(6):707-713. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0857-7>
29. le Roux SM, Donald KA, Brittain K, et al. Neurodevelopment of breastfed HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children in South Africa. *AIDS.* 2018;32(13):1781-1791. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001872>
30. Springer PE, Slogrove AL, Laughton B, et al. Neurodevelopmental outcome of HIV-exposed but uninfected infants in the Mother and Infants Health Study, Cape Town, South Africa. *Trop Med Int Heal.* 2018;23(1):69-78. <https://doi.org/10.1111/tmi.13006>
31. Alcaide ML, Rodriguez VJ, Abbamonte JM, et al. Maternal Factors Associated With Infant Neurodevelopment in HIV-Exposed Uninfected Infants. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(10). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz351>
32. Chaudhury S, Williams PL, Mayondi GK, et al. Neurodevelopment of HIV-Exposed and HIV-Unexposed Uninfected Children at 24 Months. *Pediatrics.* 2017;140(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0988>
33. Chaudhury S, Mayondi GK, Williams PL, et al. In-utero exposure to antiretrovirals and neurodevelopment among HIV-exposed-uninfected children in Botswana. *AIDS.* 2018;32(9):1173-1183. https://journals.lww.com/aidsonline/abstract/2018/06010/in_uteru_exposure_to_antiretroviral_s_and.11.aspx
34. Kacanek D, Williams PL, Mayondi G, et al. Pediatric Neurodevelopmental Functioning After In Utero Exposure to Triple-NRTI vs. Dual-NRTI + PI ART in a Randomized Trial,

Botswana. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2018;79(3):e93-e100. https://journals.lww.com/jaids/abstract/2018/11010/pediatric_neurodevelopmental_functionin_g_after_in.18.aspx

35. Cassidy AR, Williams PL, Leidner J, et al. In Utero Efavirenz Exposure and Neurodevelopmental Outcomes in HIV-exposed Uninfected Children in Botswana. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(8):828-834. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002332>

36. Gontijo APB, Mancini MC, Drumond CF, Teixeira KMD, Goulart LMHF. Desenvolvimento neuromotor em crianças infectadas pelo HIV. *Rev Paul Pediatr*. 2001;19(3):127-132. <https://www.scielo.br/j/rpp/i/2025.v43/>

37. da Silva KM, de Sá C dos SC, Carvalho R. Evaluation of motor and cognitive development among infants exposed to HIV. *Early Hum Dev*. 2017;105:7-10. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.013>

38. Ramos AD, Moraes RL de S. Vigilância do desenvolvimento neuropsicomotor de crianças de um programa DST/AIDS. *Fisioter e Pesqui*. 2011;18(4):371-376. <https://doi.org/10.1590/S1809-29502011000400013>

39. Bruck I, Tahan TT, Cruz CR da, et al. Developmental milestones of vertically HIV infected and seroreverters children: follow up of 83 children. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3B):691-695. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2001000500007>

40. Blanchette N, Lou^Smith M, Fernandes-Penney A, King S, Read S. Cognitive and motor development in children with vertically transmitted HIV infection. *Brain Cogn*. 2001;46(1-2):50-53. [https://doi.org/10.1016/s0278-2626\(01\)80032-4](https://doi.org/10.1016/s0278-2626(01)80032-4)

41. Alimenti A, Forbes JC, Oberlander TF, et al. A Prospective Controlled Study of Neurodevelopment in HIV-Uninfected Children Exposed to Combination Antiretroviral Drugs in Pregnancy. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1139-e1145. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0525>

42. Smith M Lou, Puka K, Sehra R, Read SE, Bitnun A. Longitudinal development of cognitive, visuomotor and adaptive behavior skills in HIV uninfected children, aged 3–5 years of age, exposed pre- and perinatally to anti-retroviral medications. *AIDS Care*. 2017;29(10):1302-1308. <https://doi.org/10.1080/09540121.2017.1325436>

43. Gómez C, Archila ME, Rugeles C, Carrizosa Moog J, Rugeles MT, Cornejo Ochoa JW. Estudio prospectivo comparativo sobre el desarrollo psicomotor de niños, nacidos de madres positivas para el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 no infectados. *Rev Neurol*. 2009;48(06):287. <https://doi.org/10.33588/rn.4806.2008400>

44. Wu J, Li J, Li Y, et al. Neurodevelopmental outcomes in young children born to <scp>HIV</scp>-positive mothers in rural Yunnan, China. *Pediatr Int*. 2018;60(7):618-625. <https://doi.org/10.1111/ped.13584>

45. Chase C. Early Neurodevelopmental Growth in Children With Vertically Transmitted Human Immunodeficiency Virus Infection. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(8):850. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1995.02170210024004>

46. Aylward EH. Cognitive and Motor Development in Infants at Risk for Human Immunodeficiency Virus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1992; 146(2):218. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1992.02160140084026>
47. Holditch-Davis D, Miles MS, Burchinal M, O'Donnell K, McKinney R, Lim W. Parental Caregiving and Developmental Outcomes of Infants of Mothers With HIV. *Nurs Res.* 2001;50(1):5-14. <https://doi.org/10.1097/00006199-200101000-00003>
48. Knight WG. Effects of Pediatric HIV Infection on Mental and Psychomotor Development. *J Pediatr Psychol.* 2000;25(8):583-587. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/25.8.583>
49. Pollack H, Kuchuk A, Cowan L, et al. Neurodevelopment, Growth, and Viral Load in HIV-Infected Infants. *Brain Behav Immun.* 1996;10(3):298-312. <https://doi.org/10.1006/brbi.1996.0026>
50. Lindsey JC, Malee KM, Brouwers P, Hughes MD. Neurodevelopmental Functioning in HIV-Infected Infants and Young Children Before and After the Introduction of Protease Inhibitor-Based Highly Active Antiretroviral Therapy. *Pediatrics.* 2007;119(3):e681-e693. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1145>
51. Llorente A, Brouwers P, Charurat M, et al. Early neurodevelopmental markers predictive of mortality in infants infected with HIV-1. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(2):76-84. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2003.tb00909.x>
52. Jao J, Kacanek D, Yu W, et al. Neurodevelopment of HIV-Exposed Uninfected Infants Born to Women With Perinatally Acquired HIV in the United States. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;84(2):213-219. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002318>
53. Sirois PA, Huo Y, Williams PL, et al. Safety of Perinatal Exposure to Antiretroviral Medications. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(6):648-655. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318284129a>
54. Smith R, Malee K, Charurat M, et al. Timing of perinatal human immunodeficiency virus type 1 infection and rate of neurodevelopment. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(9):862-871. <https://doi.org/10.1097/00006454-200009000-00010>
55. Chase C, Ware J, Hittelman J, et al. Early Cognitive and Motor Development Among Infants Born to Women Infected With Human Immunodeficiency Virus. *Pediatrics.* 2000;106(2):e25-e25. <https://doi.org/10.1542/peds.106.2.e25>
56. Gay CL, Armstrong FD, Cohen D, et al. The effects of HIV on cognitive and motor development in children born to HIV-seropositive women with no reported drug use: birth to 24 months. *Pediatrics.* 1995;96(6):1078-1082. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7491224/>
57. Rajan R, Seth A, Mukherjee SB, Chandra J. Development assessment of HIV exposed children aged 6–18 months: a cohort study from North India. *AIDS Care.* 2017;29(11):1404-1409. <https://doi.org/10.1080/09540121.2017.1300629>
58. Hosein Dalili; Yasamin Mohamadzadeh; Farnoush Davoudi; Zahra Farahani; Mehrnaz Rassolinejad; Mamak Shariat; Amirali Ghahramani. Growth and Development Status in the

First Two Years of Uninfected Children Born From HIV Positive Mothers. *Acta Med Iran.* 2018;56(3):176-180. <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6585>

59. Shariat M, Dalili H, Davoudi F, Farahani Z, Abassian L. Growth and Neurodevelopmental Status in HIV Infected Children. *Iran J Pediatr.* 2017;27(5). <https://doi.org/10.5812/ijp.9406>

60. Dara J, Dow A, Cromwell E, et al. Multivariable analysis to determine if HIV-1 Tat dicysteine motif is associated with neurodevelopmental delay in HIV-infected children in Malawi. *Behav Brain Funct.* 2015;11(1):38. <https://doi.org/10.1186/s12993-015-0083-7>

61. McHenry MS, Oyungu E, Yang Z, Ombitsa AR, Cherop C, Vreeman RC. Neurodevelopmental Outcomes of Young Children Born to HIV-Infected Mothers: A Pilot Study. *Front Pediatr.* 2021;9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.697091>

62. Gómez LA, Crowell CS, Njuguna I, et al. Improved Neurodevelopment After Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus-infected Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(9):916-922. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001942>

63. Benki-Nugent S, Wamalwa D, Langat A, et al. Comparison of developmental milestone attainment in early treated HIV-infected infants versus HIV-unexposed infants: a prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):24. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0776-1>

64. Benki-Nugent S, Eshelman C, Wamalwa D, et al. Correlates of Age at Attainment of Developmental Milestones in HIV-infected Infants Receiving Early Antiretroviral Therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(1):55-61. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000526>

65. Van Rie A, Dow A, Mupuala A, Stewart P. Neurodevelopmental Trajectory of HIV-Infected Children Accessing Care in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52(5):636-642. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181b32646>

66. Hokjindee U, Chongsuvivatwong V, Lim A, Pruphetkaew N. Denver Developmental Screening Test (DDST) survey and degree of malnutrition among children born to HIV infected mothers under the Prevention of Mother to-Child-Transmission (PMTCT) Program. *J Med Assoc Thai.* 2010;93(12):1458-1462. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21344810/>

67. Msellati P, Lepage P, Hitimana DG, Van Goethem C, Van de Perre P, Dabis F. Neurodevelopmental testing of children born to human immunodeficiency virus type 1 seropositive and seronegative mothers: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *Pediatrics.* 1993;92(6):843-848. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8233747/>

68. Manji KP, McDonald CM, Kupka R, et al. Effect of Multivitamin Supplementation on the Neurodevelopment of HIV-Exposed Tanzanian Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Trop Pediatr.* 2014;60(4):279-286. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmu011>

69. McDonald CM, Manji KP, Kupka R, et al. Stunting and Wasting Are Associated with Poorer Psychomotor and Mental Development in HIV-Exposed Tanzanian Infants. *J Nutr.* 2013;143(2):204-214. <https://doi.org/10.3945/jn.112.168682>

70. Drotar D, Olness K, Wiznitzer M, et al. Neurodevelopmental outcomes of Ugandan infants with HIV infection: An application of growth curve analysis. *Heal Psychol.* 1999;18(2):114-121. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.18.2.114>
71. Brahmbhatt H, Boivin M, Ssempijja V, et al. Neurodevelopmental Benefits of Antiretroviral Therapy in Ugandan Children Aged 0–6 Years With HIV. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(3):316-322. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000295>
72. Bass JK, Nakasujja N, Familiar-Lopez I, et al. Association of caregiver quality of care with neurocognitive outcomes in HIV-affected children aged 2–5 years in Uganda. *AIDS Care.* 2016;28(sup1):76-83. <https://doi.org/10.1080/09540121.2016.1146215>
73. Boivin MJ, Nakasujja N, Familiar-Lopez I, et al. Effect of Caregiver Training on the Neurodevelopment of HIV-Exposed Uninfected Children and Caregiver Mental Health: A Ugandan Cluster-Randomized Controlled Trial. *J Dev Behav Pediatr.* 2017;38(9):753-764. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000510>
74. Ruiseñor-Escudero H, Sikorskii A, Familiar-Lopez I, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Preschool Children Living With HIV-1 Subtypes A and D in Uganda. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(12):e298-e303. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002097>
75. Familiar I, Collins SM, Sikorskii A, et al. Quality of Caregiving is Positively Associated With Neurodevelopment During the First Year of Life Among HIV-Exposed Uninfected Children in Uganda. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;77(3):235-242. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001599>
76. Boivin MJ, Green SDR, Davies AG, Giordani B, Mokili JKL, Cutting WAM. A preliminary evaluation of the cognitive and motor effects on pediatric HIV infection in Zairian children. *Heal Psychol.* 1995;14(1):13-21. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.14.1.13>
77. Ntozini R, Chandna J, Evans C, et al. Early child development in children who are HIV-exposed uninfected compared to children who are HIV-unexposed: observational sub-study of a cluster-randomized trial in rural Zimbabwe. *J Int AIDS Soc.* 2020;23(5). <https://doi.org/10.1002/jia2.25456>
78. Mebrahtu H, Sherr L, Simms V, et al. The impact of common mental disorders among caregivers living with HIV on child cognitive development in Zimbabwe. *AIDS Care.* 2020;32(sup2):198-205. <https://doi.org/10.1080/09540121.2020.1739216>
79. Ngoma MS, Hunter JA, Harper JA, et al. Cognitive and language outcomes in HIV-uninfected infants exposed to combined antiretroviral therapy in utero and through extended breast-feeding. *AIDS.* 2014;28(Supplement 3):S323-S330. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000357>
80. Kandawasvika GQ, Ogundipe E, Gumbo FZ, Kurewa EN, Mapingure MP, Stray-Pedersen B. Neurodevelopmental impairment among infants born to mothers infected with human immunodeficiency virus and uninfected mothers from three peri-urban primary care clinics in Harare, Zimbabwe. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(11):1046-1052. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04126.x>

81. Aylward EH, Butz AM, Hutton N, Joyner ML, Vogelhut JW. Cognitive and motor development in infants at risk for human immunodeficiency virus. *Am J Dis Child*. 1992;146(2):218-222. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1992.02160140084026>
82. Knox J, Arpadí SM, Kauchali S, et al. Screening for developmental disabilities in HIV positive and HIV negative children in South Africa: Results from the Asenze Study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0199860. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199860>
83. Mebrahtu H, Simms V, Chingono R, et al. Postpartum maternal mental health is associated with cognitive development of HIV-exposed infants in Zimbabwe: a cross-sectional study. *AIDS Care*. 2018;30(sup2):74-82. <https://doi.org/10.1080/09540121.2018.1468015>
84. Pamplona MC do CA, Chaves EC, Carvalho AC, et al. Influence of exposure and vertical transmission of HIV-1 on the neuropsychomotor development in children. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0263-2018>
85. Jantarabenjakul W, Chonchaiya W, Puthanakit T, et al. Low risk of neurodevelopmental impairment among perinatally acquired HIV-infected preschool children who received early antiretroviral treatment in Thailand. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(4). <https://doi.org/10.1002/jia2.25278>
86. Williams PL, Marino M, Malee K, Brogly S, Hughes MD, Mofenson LM. Neurodevelopment and In Utero Antiretroviral Exposure of HIV-Exposed Uninfected Infants. *Pediatrics*. 2010;125(2):e250-e260. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1112>
87. Hosein Dalili; Yasamin Mohamadzadeh; F. Davoudi ZFMRMSAG. Growth and Development Status in the First Two Years of Uninfected Children Born From HIV Positive Mothers. *Acta Med Iran*. 2018;56(3):176-180. <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6585>

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Raphaela Barroso Guedes-Granzotti contribuiu para a concepção, delineamento do artigo, análise crítica e redação final do artigo. **Matheus do Nascimento Alves** contribuiu para a pesquisa bibliográfica, coleta de dados, redação do artigo. **Lara Suzana de Oliveira Nunes** contribuiu para a pesquisa bibliográfica, coleta de dados, redação do artigo. **Nathália Monteiro Santos** contribuiu para a pesquisa bibliográfica, coleta de dados, redação do artigo. **Vinicius Nunes Araujo** contribuiu para a pesquisa bibliográfica, coleta de dados, redação do artigo. **Carla Patrícia Hernandez Alves Ribeiro César** contribuiu para a concepção, delineamento do artigo, análise crítica e redação final do artigo. **Kelly da Silva** contribuiu para a concepção, delineamento do artigo, análise crítica e redação final do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.