



ARTIGO DE REVISÃO

Influence of the antiretroviral therapy on the growth pattern of children and adolescents living with HIV/AIDS[☆]



Flávia Jacqueline Almeida ^{a,*}, Cristiane Kochi ^b e Marco Aurélio Palazzi Sáfyadi ^a

^a Santa Casa de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

^b Santa Casa de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Ciências Fisiológicas, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 21 de novembro de 2018; aceito em 5 de dezembro de 2018

KEYWORDS

HIV;
Child;
Growth;
Antiretroviral therapy

Abstract

Objective: Weight and height growth impairment is one of the most frequent manifestations in HIV-infected children and may be the first sign of disease, being considered a marker of disease progression and an independent risk factor for death. The aim of this review is to evaluate the influence of antiretroviral therapy on the growth pattern of children and adolescents living with HIV/AIDS.

Source of data: A non-systematic review was carried out in the PubMed database, with the terms "HIV", "Weight and height growth", "ART" and "children". The most relevant publications were selected.

Data Synthesis: Antiretroviral therapy has significantly reduced morbidity and mortality in HIV-infected children and is clearly associated with recovery of weight and height-for-age Z-scores, especially when started early, in the asymptomatic child still without weight–height impairment. Therapeutic strategies involving the GH/IGF-1 axis, especially for children with growth impairment, are still being studied.

Conclusions: HIV-infected children show early weight–height impairment; antiretroviral therapy improves the anthropometric profile of these children.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.12.007>

[☆] Please cite this article as: Almeida FJ, Kochi C, Sáfyadi MP. Influence of the antiretroviral therapy on the growth pattern of children and adolescents living with HIV/AIDS. J Pediatr (Rio J). 2019;95:S95–S101.

* Autor para correspondência.

E-mail: flaviaja@gmail.com (F.J. Almeida).

PALAVRAS-CHAVE

HIV;
Criança;
Crescimento;
Terapia
antirretroviral

Influência da terapia antirretroviral no padrão de crescimento em crianças e adolescentes vivendo com HIV/Aids**Resumo**

Objetivo: O acometimento do desenvolvimento pondero-estatural é uma das manifestações mais frequentes nas crianças infectadas pelo HIV e pode ser o primeiro sinal de doença, é considerado um marcador de progressão para doença e um fator de risco independente para morte. O objetivo desta revisão é avaliar a influência da terapia antirretroviral no padrão de crescimento em crianças e adolescentes vivendo com HIV/Aids.

Fonte dos dados: Foi feita uma revisão não sistemática na base de dados PubMed, com os termos "HIV", "desenvolvimento pondero estatural", "TARV" e "crianças". Foram selecionadas as publicações mais relevantes.

Síntese dos dados: A terapia antirretroviral reduziu substancialmente a morbimortalidade em crianças infectadas pelo HIV e está claramente associada à recuperação do escore-z de peso e de estatura para idade, principalmente quando iniciada precocemente, na criança assintomática e ainda sem comprometimento pondero-estatural. Estratégias terapêuticas que envolvem o eixo GH/IGF-1, principalmente para crianças com comprometimento do crescimento, ainda estão em estudo.

Conclusões: As crianças infectadas pelo HIV apresentam comprometimento pondero-estatural precoce e a terapia antirretroviral melhora o perfil antropométrico dessas crianças.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo (HIV) representa uma doença pediátrica de grande importância no mundo, com uma estimativa atual de 1,8 milhão de crianças e adolescentes menores de 15 anos vivendo com HIV. Apesar do declínio de novas infecções em crianças, os números ainda são alarmantes. Segundo dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (Unaid), 180.000 crianças em 2017 adquiriram a infecção pelo HIV e 110.000 morreram por causas relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids).¹

A transmissão materno-infantil do HIV, também denominada transmissão vertical (TV), é a causa mais comum de aquisição do HIV em crianças, pode ocorrer durante a gestação, parto ou aleitamento. A eliminação da TV do HIV mundialmente, através da implantação de programas em âmbito de saúde pública, é uma das prioridades do Unaid e da Organização Mundial de Saúde (OMS).¹ Apesar de ineqüívocos progressos conquistados ao longo dos últimos anos, infelizmente ainda observamos taxas significativas de TV em países de baixa renda.¹

Globalmente, de acordo com o boletim informativo do Unaid de 2017, 36,9 milhões de pessoas vivem com HIV no mundo, 51% mulheres. As infecções em mulheres jovens, de 15 a 24 anos, foram 44% mais frequentes do que em homens na mesma faixa etária, apesar de uma queda de 17% em relação a 2010.¹

No cenário latino-americano, o número de novas infecções em adultos permaneceu estável entre 2010 e 2016. Estimam-se 96.000 novas infecções em 2016, comparadas com cerca de 94.000 novas infecções em 2010. Aproximadamente 90% dessas infecções ocorreram em sete países, com quase metade (49%) no Brasil. Ocorreram cerca de

1.800 infecções em crianças em 2016, a maioria delas na Venezuela, na Guatemala e no Brasil.¹

No Brasil, entre 1980 até meados de 2016 foram notificados 882.810 casos de Aids, o que representa uma prevalência de 0,4% da população geral, 306.444 casos em mulheres. Nesse período, o total de crianças infectadas verticalmente pelo HIV foi de 14.749. Nos últimos dez anos, foram notificados 592 novos casos de infecção pelo HIV em menores de cinco anos. Apesar de um aumento do número absoluto de novos casos anuais entre 2007 (n=33) e 2016 (n=87), houve diminuição da proporção de casos novos em menores de cinco anos, de 0,5% para 0,2%.²

A história natural da infecção pelo HIV na infância é bastante variável. Raramente observam-se manifestações clínicas da infecção ao nascimento, uma vez que a transmissão ocorre predominantemente durante o parto. Estima-se que 15 a 25% das crianças infectadas pelo HIV evoluam para Aids ou morte dentro do primeiro ano de vida (progressor rápido). Metade das crianças apresenta algum sinal ou sintoma entre cinco e 10 anos (progressor normal) e 15 a 25% chegam à adolescência sem sinais ou sintomas clínicos (progressor lento). Uma das manifestações mais frequentes é o acometimento do desenvolvimento pondero-estatural (DPE), que pode ocorrer desde os primeiros meses de vida, com maior incidência nos progressores rápidos.³

A introdução da terapia antirretroviral combinada (TARV) com três medicamentos, na década de 1990, reduziu substancialmente a morbimortalidade de crianças, adolescentes e adultos infectados pelo HIV, fez com que a doença passasse a ser considerada crônica. Os dados globais de 2017 mostram que 80% das gestantes, 59% dos adultos e 52% das crianças e adolescentes vivendo com HIV tiveram acesso à TARV.¹

Levando em consideração as substanciais evidências que demonstram os benefícios da TARV imediata, inclusive principalmente a diminuição da mortalidade em menores de 10 anos, a melhoria do desenvolvimento pondero-estatural e puberal, a melhoria imunológica e a diminuição da inflamação, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e diretrizes de diversos países recomendam o início da TARV para todas as pessoas vivendo com HIV/Aids, independentemente do quadro clínico, imunológico ou virológico.⁴

Apesar da melhoria da expectativa de vida com o tratamento, as crianças ainda podem apresentar comorbidades relacionadas à doença de base ou ao tratamento. Entre essas comorbidades estão as alterações endócrinas, como a insuficiência adrenal, alterações tireoidianas, lipodistrofias, dislipidemias, resistência à insulina e alterações do eixo do hormônio de crescimento (GH).

A falência de crescimento nas crianças vivendo com HIV ocorre por diversos fatores: a própria infecção com ausência de controle virológico e imunológico, as doenças oportunistas e as alterações endócrinas supracitadas.

Na infância, a redução da velocidade de crescimento pode ser o primeiro sinal de doença nas crianças infectadas pelo HIV, é um marcador de progressão para doença e um fator de risco independente para morte. A monitoração do crescimento em crianças vivendo com HIV é de grande importância e pode ser um indicador da resposta à TARV em locais de disponibilidade limitada de marcadores virológicos e imunológicos.⁵ Dessa forma, o DPE dessas crianças deve ser avaliado cuidadosamente em todas as consultas e a ausência de melhoria observada após o início da TARV pode ser considerada como sinal de mau prognóstico.

A seguir, descreveremos o crescimento em crianças infectadas pelo HIV, de acordo com a faixa etária.

Crescimento pré-natal e no lactente

Geralmente, o peso e o comprimento do recém-nascido (RN) são adequados, visto que a transmissão da infecção ocorre no momento do parto, em 70-80% dos casos. Os RNs infectados com peso de nascimento abaixo de 2.400 g apresentam, de maneira geral, manifestações clínicas mais precoces e com maior gravidade.⁶⁻⁹ Os lactentes infectados apresentam redução da velocidade de ganho pondero-estatural, já presente ao redor dos três meses e que se acentua com o tempo.^{8,9} Os lactentes com doença mais grave costumam a ter a redução no ganho pondero-estatural antes de a disfunção imune ficar evidente. Os lactentes expostos não infectados, nascidos de mães HIV, também apresentam crescimento mais lento quando comparados com crianças não expostas. Algumas justificativas para isso seriam múltiplos cuidadores e exposição intraútero aos antirretrovirais.^{10,11} Estudo feito em Zimbábue, na África, observou, ainda, maiores taxas de incidência de microcefalia em crianças infectadas pelo HIV em comparação a crianças não infectadas.⁷

Crescimento na infância

O comprometimento do crescimento em crianças vivendo com HIV é multifatorial e inclui: ingesta calórica inadequada, gasto energético e catabolismo aumentados,

enteropatia do HIV, infestações gastrointestinais, infecções oportunistas recorrentes, inflamação crônica persistente e endocrinopatias (alterações do eixo do GH, hipotireoidismo e insuficiência adrenal).

O GH é hormônio hipofisário, secretado em pulsos e principalmente à noite. Age em receptores hepáticos, estimula a produção do fator de crescimento insulina-like (IGF-1). A IGF-1 é transportada na corrente sanguínea por proteínas carreadoras, a principal proteína carreadora é a IGFBP-3. Tanto o GH quanto a IGF-1 agem na cartilagem de crescimento, promovem o crescimento linear dos ossos. Além dos efeitos no crescimento, o GH também tem ações no metabolismo, como o estímulo da síntese proteica, lipólise e gliconeogênese.¹²

Em pacientes infectados pelo HIV, ocorre resistência hepática ao GH (secundária à desnutrição e ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias), com redução da concentração sérica de IGF-1 e IGFBP-3. No entanto, pacientes assintomáticos e sem perda de peso apresentam concentrações normais de GH e IGF-1.¹³

A produção de GH em pacientes infectados pelo HIV parece comprometida, aproximadamente 30% desses pacientes apresentam deficiência de GH. Os relatos de lipodistrofia causada pela TARV motivaram um maior detalhamento dos estudos que investigam o comportamento do eixo GH-IGF-1 nesses pacientes. A hipótese mais plausível é que a distribuição visceral de gordura e as alterações lipídicas encontradas seriam secundárias à deficiência de GH.¹⁴

As crianças infectadas geralmente têm maior frequência de desnutrição e de baixa estatura em relação às não infectadas. Além disso, a desnutrição grave sem edema é mais frequente em crianças infectadas com HIV, com necessidade de maior oferta calórica nas sintomáticas, especialmente as que apresentam quadros mais graves.¹⁵ A desnutrição tem etiologia multifatorial, como inapetência, lesões infecciosas do trato digestório, síndrome de má absorção e aumento do gasto energético basal.¹⁶

A média do escore-z de peso para idade em crianças infectadas menores de cinco anos antes do início da TARV é de -1,2 a -2,2 e da estatura para idade de -2,3 a -2,9.^{17,18}

Crescimento na adolescência

O crescimento dos adolescentes antes do início da TARV é mais comprometido em países de baixa e média renda, provavelmente devido ao atraso do diagnóstico e do início do tratamento.¹⁶ Em países de renda elevada, apesar do comprometimento estatural, os estudos encontraram índices de massa corporal normais nos adolescentes infectados.¹⁹

Os adolescentes infectados podem ter início puberal mais tardio, a magnitude do atraso está diretamente relacionada à gravidade das manifestações clínicas da infecção.¹⁹

Influência da terapia antirretroviral no padrão de crescimento em crianças e adolescentes vivendo com HIV/Aids

Com a introdução da TARV, houve substancial redução da morbimortalidade em crianças infectadas pelo HIV, com

grande redução do número de hospitalizações²⁰ e menor frequência de infecções oportunistas.²¹

O principal objetivo da TARV é suprimir a reprodução viral e recuperar/preservar o sistema imune.¹⁵ Além disso, há uma diminuição das citocinas pró-inflamatórias, o que também contribui para preservar o sistema imune, reduzir as infecções oportunistas e, conseqüentemente, melhorar o estado nutricional.²²

Inúmeras publicações mostraram que a TARV está claramente associada à recuperação do crescimento das crianças vivendo com HIV, geralmente com melhoria mais rápida do peso do que da estatura, tanto nos países desenvolvidos como naqueles subdesenvolvidos.²³

No passado, o uso de ARV em monoterapia ou terapia dupla já estava associado à melhoria temporária da velocidade de crescimento e do ganho de peso. No entanto, desde a década de 90, a TARV com três drogas propiciou a supressão viral e um aumento mais duradouro do peso e da estatura, embora não suficiente para alcançar a média da população geral.²⁴

Dados de países desenvolvidos mostram melhoria do escore-z de peso e de altura para idade, variou de 0,2 a 0,68 e 0,2 a 0,43, respectivamente, após dois a quatro anos de TARV.²⁵⁻²⁷

Nos países em desenvolvimento, a recuperação pondero-estatural é mais notável do que nos países desenvolvidos, com aumentos do escore-z de 0,4 a 1,0 na altura e 0,4 a 1,5 no peso, após dois anos de TARV.^{26,28-30} Uma coorte asiática de adolescentes apresentou melhoria no escore-z de estatura para idade de -2,3 para -1,6 após cinco anos de TARV.²⁹ Resultados semelhantes foram observados em coortes africanas.^{26,31,32}

A recuperação dos parâmetros antropométricos depende da idade de início do tratamento, do estado nutricional e da adesão ao tratamento.²⁴⁻²⁶ Muito se discute se há interferência do estado imune, do estágio clínico, do sexo, do tipo de esquema ARV e do uso de profilaxia contra infecções oportunistas.³³

Estudo brasileiro,³⁴ feito na cidade de Belo Horizonte, avaliou 196 crianças vivendo com HIV, mostrou um aumento do escore-z de peso para a idade de -1,62 para -1,14 e de altura para idade de -1,88 para -1,66, após 24 semanas de TARV.

Os benefícios da TARV na recuperação/manutenção do DPE são mais evidentes com o tratamento precoce, em crianças mais jovens, conforme observado em diversas publicações.^{31,35-41} O estudo CHER⁴² (*Children with HIV Early Antiretroviral Therapy*) comparou o início precoce (n = 252) versus tardio (n = 125) da TARV em lactentes e concluiu que o tratamento precoce diminuiu a mortalidade desse grupo em 76%. Além disso, a falência do crescimento foi mais frequente no grupo de tratamento tardio. Estudo³⁶ feito na África do Sul avaliou o efeito da idade de início da TARV no crescimento e concluiu que o início da TARV antes dos seis meses de vida está associado a melhor recuperação do escore-z de peso, altura e IMC. Apesar da melhoria, o escore-z de altura não atingiu valores da população normal.

O estado nutricional no início da TARV é de fundamental importância. Em países de recursos limitados, mais de 50% das crianças já apresentam atraso pondero-estatural no

início da TARV.³³ Recente estudo de Camarões,⁴³ que avaliou crianças infectadas pelo HIV menores de cinco anos e sem uso de TARV, mostrou que 63,6% apresentavam escore-z de altura para idade < -2, 37,8% apresentavam escore-z de peso < -2 e 18,4% escore-z do índice de massa corporal (IMC) < -2.

A estatura prévia ao tratamento é importante fator preditivo. Os pacientes com comprometimento importante de estatura não conseguem alcançar recuperação total após início da TARV.^{19,29,31,44}

Crianças com desnutrição grave que iniciam o uso de TARV apresentam maior morbidade, com maior taxa de hospitalização, maior risco de perda de seguimento e de morte. Também pode ocorrer, nos três primeiros meses, uma deterioração do estado nutricional. Nesse período, deve-se monitorar o DPE rigorosamente.⁴¹ Dados de países africanos mostram que esse é o grupo de crianças que apresenta maior recuperação pondero-estatural após o início do tratamento, porém sem alcançar a normalidade.^{38,39,45,46}

Alguns estudos mostraram melhores resultados de ganho pondero-estatural nas crianças infectadas pelo HIV com maior grau de imunossupressão e/ou com estágio clínico mais avançado.^{35,37,39} Entretanto, outros autores não encontraram essa associação.^{16,26,28,31,32,40} Alguns trabalhos sugerem estagnação do ganho estatural após um a dois anos de TARV, mesmo com supressão virológica documentada.¹⁸

Poucos estudos avaliaram se existe diferença na recuperação nutricional com relação ao sexo e os resultados são controversos.^{30,31,38,47}

O tipo de TARV inicial não parece ter impacto na reconstituição do crescimento. Esquemas com inibidor de protease (IP) são associados com melhor resposta virológica e menor aquisição de mutações de resistência, mas seu efeito no crescimento ainda é incerto.⁴⁸ Dados de coortes americanas⁴⁹ e europeias⁵⁰ mostraram, inicialmente, melhores resultados de recuperação pondero-estatural com uso de IP, mas esse efeito não foi observado em coortes asiáticas e africanas.⁴⁸ Estudo recente também mostrou recuperação semelhante de peso, estatura e IMC em crianças em uso de IP ou inibidor da transcriptase reversa não análogo nucleosídeo (ITRNN) com supressão viral.²⁷ O mesmo foi observado no estudo de Schomaker et al.²⁶ Esses estudos reforçam a importância da supressão viral.

O uso profilático de sulfametoxazol-trimetoprim para pneumocistose, junto com a TARV, mostrou-se benéfico na recuperação do peso, em crianças com valores de CD4 abaixo de 10%.⁵¹ A suplementação nutricional também se associa com melhoria do DPE.¹⁶

No início da epidemia, na década de 1980, a Aids deixou muitas crianças infectadas órfãs, com grande impacto afetivo social, o que foi associado a deficiência persistente do crescimento.²⁹

Metanálise que comparou crianças de locais menos desenvolvidos com crianças de locais desenvolvidos mostrou que as crianças dos locais subdesenvolvidos apresentaram maior comprometimento pondero-estatural no início da TARV em relação àquelas que vivem em locais mais desenvolvidos. Os resultados dessa metanálise corroboram os dados supracitados. Após o início da TARV, ambos os grupos tiveram rápida melhoria do peso (geralmente ao redor dos seis meses após início da TARV) e da estatura (melhoria mais

lenta e tardia). Apesar de as crianças em locais subdesenvolvidos apresentarem maior ganho pondero-estatural após a TARV, elas mantinham peso e estatura cerca de um desvio-padrão menor do que as crianças do grupo de locais desenvolvidos, 12 a 24 meses após início do tratamento. Quando a TARV foi introduzida em crianças mais jovens, principalmente antes dos três anos, houve melhor recuperação estatural nos dois grupos. Quanto à influência do esquema ARV na reconstituição do crescimento, os dados ainda são inconclusivos, não há diferença evidente entre esquema com IP *versus* ITRNN. O uso de suplementos nutricionais também esteve associado à melhoria dos parâmetros antropométricos.²⁵

Uma revisão sistemática²³ recente avaliou o efeito da TARV no crescimento de crianças e adolescentes vivendo com HIV. Dos 44 estudos incluídos na revisão, os autores encontraram 33 que demonstraram impacto no DPE, 10 no peso e um na estatura. Apesar desse impacto, as crianças infectadas não conseguiram atingir valores normais de estatura.

Avaliação do crescimento em crianças infectadas pelo HIV

A OMS recomenda que o peso seja avaliado em todas as consultas e a estatura, a cada três meses, durante toda a infância. O perímetro cefálico também deve ser avaliado a cada três meses durante os dois primeiros anos de vida. Além disso, deve-se calcular o IMC. Esses dados devem ser colocados na curva de crescimento da OMS para identificação de alguma alteração do crescimento, antes que a desnutrição grave ocorra.⁵²

Outro bom indicador do estado nutricional geral é a circunferência do braço. Crianças infectadas pelo HIV desnutridas perdem mais músculo do que crianças desnutridas não infectadas.⁵¹

O estado nutricional faz parte do estadiamento clínico da infecção pelo HIV da OMS.⁵³ Para adultos e adolescentes ≥ 15 anos temos:

- Estágio 2: perda de peso moderada inexplicada ($< 10\%$ do peso corporal).
- Estágio 3: perda de peso grave inexplicada ($> 10\%$ do peso corporal).
- Estágio 4: síndrome da emaciação ou caquexia.

Para crianças e adolescentes < 15 anos temos:

- Estágio 3: desnutrição moderada (para crianças menores de cinco anos é definida com escore-z de IMC < -2 ou circunferência do braço entre 115 mm e 125 mm) inexplicada que não responde adequadamente à terapia-padrão.
- Estágio 4: emaciação ou caquexia, desnutrição grave (para crianças menores de cinco anos é definida com escore-z de IMC < -3 ou circunferência do braço < 115 mm ou presença de edema) inexplicada que não responde adequadamente à terapia padrão.

Se for identificada alguma alteração do crescimento, deve-se fazer uma avaliação da rotina alimentar da criança,

pesquisa de infecções oportunistas e da adesão e resposta à TARV.

Tratamento com GH

O uso do GH em pacientes infectados pelo HIV foi liberado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para tratamento de adultos com caquexia secundária ao HIV. Estudos que usaram altas doses de GH por período curto (12 semanas) mostraram aumento do peso corporal, com aumento da massa magra e redução da gordura total, porém com aumento da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada.⁵⁴

Diversas estratégias terapêuticas que envolveram o eixo GH/IGF-1 foram testadas para tentar controlar o acúmulo de gordura nos casos de lipodistrofia associada à infecção pelo HIV. A tesamorelina, um análogo do GHRH, mostrou-se o mais efetivo, necessita, porém, de administração contínua para exercer seu efeito positivo no controle da gordura visceral. A despeito dos resultados positivos em curto prazo é importante enfatizar que ainda permanece incerto o benefício desse tratamento em longo prazo.¹⁴

Ainda são escassos os estudos em crianças e adolescentes com relação à secreção de GH e a presença da deficiência de GH. Também não há liberação pelas agências regulatórias para crianças infectadas com redução do escore-z de estatura.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (Unaid). Global report. Unaid report on the global Aids epidemic. 2018.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Boletim epidemiológico HIV-1 Aids 2017. Ano V - 1ª a 53ª semanas epidemiológicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
3. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. European Collaborative Study. *Lancet*. 1991;337:253-60.
4. World Health Organization (WHO). Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. 2015 [acesso 18 September 2018]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186275/9789241509565_eng.pdf?sequence=1.
5. Chantry CJ, Byrd RS, Englund JA, Baker CJ, McKinney RE Jr. Pediatric Aids Clinical Trials Group Protocol 152 Study Team. Growth, survival and viral load in symptomatic childhood human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:1033-9.
6. Galli L, de Martino M, Tovo PA. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection Italian Register for HIV Infection in Children. *Aids*. 1995;9:455-61.
7. Evans C, Chasekwa B, Ntozini R, Humphrey JH, Prendergast AJ. Head circumferences of children born to HIV-infected and HIV-uninfected mothers in Zimbabwe during the preantiretroviral therapy era. *Aids*. 2016;30:2323-8.

8. Isanaka S, Duggan C, Fawzi WW. Patterns of postnatal growth in HIV-infected and HIV-exposed children. *Nutr Rev*. 2009;67:343–59.
9. Moye J Jr, Rich KC, Kalish LA, Sheon AR, Diaz C, Cooper ER, et al. Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus. Women and Infants Transmission Study Group. *J Pediatr*. 1996;128:58–69.
10. Paul ME, Chantry CJ, Read JS, Frederick MM, Lu M, Pitt J, et al. Morbidity and mortality during the first two years of life among uninfected children born to human immunodeficiency virus type 1-infected women: the women and infants transmission study. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:46–56.
11. Ransom CE, Huo Y, Patel K, Scott GB, Watts HD, Williams P, et al. Infant growth outcomes after maternal tenofovir disoproxil fumarate use during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64:374–81.
12. Backeljauw PF, Dattani MT, Cohen P, Rosenfeld RG. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In: *Pediatric endocrinology*. 4th ed. Sperling MA: Elsevier; 2014. p. 292–404.
13. Majaliwa ES, Mohn A, Chiarelli F. Growth and puberty in children with HIV infection. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:85–90.
14. Rochira V, Guaraldi G. Growth hormone deficiency and human immunodeficiency virus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31:91–111.
15. Tekleab AM, Tadesse BT, Giref AZ, Shimelis D, Gebre M. Anthropometric Improvement among HIV infected pre-school children following initiation of first line anti-retroviral therapy: implications for follow up. *PLoS ONE*. 2016;11:e0167565.
16. Jesson J, Coulibaly A, Sylla M, N'Diaye C, Dicko F, Masson D, et al. Evaluation of a nutritional support intervention in malnourished HIV-infected children in Bamako, Mali. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;76:149–57.
17. Achan J, Kakuru A, Ikilezi G, Mwangwa F, Plenty A, Charlebois E, et al. Growth recovery among HIV-infected children randomized to lopinavir/ritonavir or NNRTI-based antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:1329–32.
18. Feucht UD, Van Bruwaene L, Becker PJ, Kruger M. Growth in HIV-infected children on long-term antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2016;21:619–29.
19. Williams PL, Jesson J. Growth and pubertal development in HIV-infected adolescents. *Curr Opin HIV Aids*. 2018;13:179–86.
20. Verweel G, van Rossum AM, Hartwig NG, Wolfs TF, Scherpbier HJ, de Groot R. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics*. 2002;109:E25.
21. van Rossum AM, Niesters HG, Geelen SP, Scherpbier HJ, Hartwig NG, Weemaes CM, et al. Clinical and virologic response to combination treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in children with human immunodeficiency virus-1 infection: a multicenter study in the Netherlands. *J Pediatr*. 2000;136:780–8.
22. Cervia JS, Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C, Meyer WA 3rd, Hodge J, et al. Associations of proinflammatory cytokine levels with lipid profiles, growth, and body composition in HIV-infected children initiating or changing antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:1118–22.
23. Goluccia AP, Marsona FA, Valentec MF, Brancoc MM, Pradoc CC, Nogueira RJ. Influence of Aids antiretroviral therapy on the growth Pattern. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95:7–17.
24. Buonora S, Nogueira S, Pone MV, Aloe M, Oliveira RH, Hofer C. Growth parameters in HIV-vertically-infected adolescents on antiretroviral therapy in Rio de Janeiro Brazil. *Ann Trop Paediatr*. 2008;28:59–64.
25. McGrath CJ, Diener L, Richardson BA, Peacock-Chambers E, John-Stewart GC. Growth reconstitution following antiretroviral therapy and nutritional supplementation: systematic review and meta-analysis. *Aids*. 2015;29:2009–23.
26. Schomaker M, Leroy V, Wolfs T, Technau KG, Renner L, Judd A, et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa West Africa and Europe. *Int J Epidemiol*. 2017;46:453–65.
27. Melvin AJ, Warshaw M, Compagnucci A, Saidi Y, Harrison L, Turkova A, et al. Hepatic, renal, hematologic, and inflammatory markers in HIV-Infected children on long-term suppressive antiretroviral therapy. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6:e109–15.
28. Boettiger DC, Aurpibul L, Hudaya DM, Fong SM, Lumbiganon P, Saphonn V, et al. Antiretroviral therapy in severely malnourished HIV infected children in Asia. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:e144–51.
29. Boettiger DC, Sudjaritruk T, Nallusamy R, Lumbiganon P, Rungmaitree S, Hansudewechakul R, et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy in perinatally HIV-infected, treatment-naive adolescents in Asia. *J Adolesc Health*. 2016;58:451–9.
30. Hu R, Mu W, Sun X, Wu H, Pang L, Wang L, et al. Growth of HIV-infected children in the early stage of antiretroviral treatment: a retrospective cohort study in China. *Aids Patient Care STDs*. 2016;30:365–70.
31. Jesson J, Koumakpaï S, Diagne NR, Amorissani-Folquet M, Kouéta F, Aka A, et al. Effect of age at antiretroviral therapy initiation on catch-up growth within the first 24 months among HIV-infected children in the leDEA West African Pediatric Cohort. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:e159–68.
32. Ebissa G, Deyessa N, Biadgilign S. Impact of highly active antiretroviral therapy on nutritional and immunologic status in HIV-infected children in the low-income country of Ethiopia. *Nutrition*. 2016;32:667–73.
33. Jesson J, Leroy V. Challenges of malnutrition care among HIV-infected children on antiretroviral treatment in Africa. *Med Mal Infect*. 2015;45:149–56.
34. Diniz LM, Maia MM, Camargos LS, Amaral LC, Goulart EM, Pinto JA. Impact of HAART on growth and hospitalization rates among HIV-infected children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:131–7.
35. Gsponer T, Weigel R, Davies M-A, Bolton C, Moultrie H, Vaz P, et al. Variability of growth in children starting antiretroviral treatment in southern Africa. *Pediatrics*. 2012;130:e966–77.
36. Shiao S, Arpadi S, Strehlau R, Martens L, Patel F, Coovadia A, et al. Initiation of antiretroviral therapy before 6 months of age is associated with faster growth recovery in South African children perinatally infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 2013;162:1138–45.
37. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *Aids*. 2011;25:345–55.
38. Sutcliffe CG, Van Dijk JH, Munsanje B, Hamangaba F, Sinywimaanzi P, Thuma PE, et al. Weight and height Z-scores improve after initiating ART among HIV-infected children in rural Zambia: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:54.
39. Mwiru RS, Spiegelman D, Duggan C, Seage 3rd GR, Semu H, Chalamilla G, et al. Growth among HIV-infected children receiving antiretroviral therapy in Dar es Salaam, Tanzania. *J Trop Pediatr*. 2014;60:179–88.
40. Feinstein L, Yotebieng M, Moultrie H, Meyers T, Van Rie A. Effect of baseline immune suppression on growth recovery in HIV positive South African children receiving antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:235–42.
41. Musoke PM, Fergusson P. Severe malnutrition and metabolic complications of HIV-infected children in the antiretroviral era: clinical care and management in resource-limited settings. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1716S–20S.

42. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008;359:2233–44.
43. Penda CI, Moukoko EC, Nolla NP, Evindi NO, Ndombo PK. Malnutrition among HIV infected children under 5 years of age at the Laquintinie hospital Douala, Cameroon. *Pan Afr Med J*. 2018;30:91.
44. Cames C, Pascal L, Diack A, Mbodj H, Ouattara B, Diagne NR, et al. Risk factors for growth retardation in HIV-infected Senegalese children on antiretroviral treatment: The ANRS 12279 MAGGEN Pediatric Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:e87–92.
45. Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, Meyers T. Six-month gains in weight, height, and CD4 predict subsequent antiretroviral treatment responses in HIV-infected South African children. *Aids*. 2010;24:139–46.
46. Davies M-A, Keiser O, Technau K, Eley B, Rabie H, Van Cutsem G, et al. Outcomes of the South African National Antiretroviral Treatment Programme for children: the leDEA Southern Africa collaboration. *S Afr Med J*. 2009;99:730–7.
47. Weigel R, Phiri S, Chiputula F, Gumulira J, Brinkhof M, Gsponer T, et al. Growth response to antiretroviral treatment in HIV-infected children: a cohort study from Lilongwe Malawi. *Trop Med Int Health*. 2010;15:934–44.
48. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine *versus* ritonavir-boosted lopinavir for HIV infected children. *N Engl J Med*. 2012;366:2380–9.
49. Miller TL, Mawn BE, Orav EJ, Wilk D, Weinberg GA, Nicchitta J, et al. The effect of protease inhibitor therapy on growth and body composition in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics*. 2001;107:E77.
50. Steiner F, Kind C, Aebi C, Wyler-Lazarevitch CA, Cheseaux JJ, Rudin C, et al. Growth in human immunodeficiency virus type 1-infected children treated with protease inhibitors. *Eur J Pediatr*. 2001;160:611–6.
51. Boettiger DC, Muktiarti D, Kurniati N, Truong KH, Saghayam S, Ly PS, et al. Early height and weight changes in children using cotrimoxazole prophylaxis with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1236–44.
52. World Health Organization (WHO). Guidelines for an Integrated Approach to the Nutritional care of HIV-infected children (6 months-14 years). 2009 [acesso 18 September 2018]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44043/9789241597524_eng_Handbook.pdf;jsessionid=9256A306FA4A1A2C13743F1314FDFD40?sequence=1.
53. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach June. 2013 [acesso 18 September 2018]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85321/9789241505727_eng.pdf?sequence=1.
54. Falutz J. Growth hormone and HIV infection: contribution to disease manifestations and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:517–29.