Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 37

EXPOSIÇÃO INTRAUTERINA AO HIV E À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL: EFEITOS IMUNOLÓGICOS E REPERCUSSÕES NO NEURODESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS NÃO INFECTADAS







MONIZE LAUREN IGNACIO RAMOS[1]
ISABEL MONTAGNER PINTO RICARDO[1]
MARIA FERNANDA DE ABREU GONZALEZ[1]
GIOVANA MEIRELES AUN BARBOSA[1]
LUIZA CALABUIG D'AVILA[1]
MARIANA DOMINGUES DE OLIVEIRA[1]
IGOR OLIVEIRA DE FARIA[1]
KAREN FERREIRA GOMES[1]
FLAVIA FRUGOLI RAMOS[1]
MARCELO NEUBAUER DE PAULA[2]

1. Discente - Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
2. Docente - Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Palavras-chave: *HIV; Terapia Antirretroviral; Neurodesenvolvimento.*

DOI 10.59290/3000254162

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A expansão das estratégias de prevenção da transmissão vertical e do uso da TARV modificou significativamente o cenário da infecção pelo HIV na infância, ampliando o número de crianças ENI. Embora não adquiram a infecção, essas crianças podem estar expostas, ainda durante a gestação, ao HIV materno, aos antirretrovirais e a alterações imunológicas e inflamatórias do ambiente intrauterino, o que tem despertado interesse quanto às possíveis repercussões dessa exposição sobre o desenvolvimento infantil (MCHENRY *et al.*, 2019; WILLIAMS *et al.*, 2021).

O neurodesenvolvimento é um importante desfecho na avaliação de crianças ENI, especialmente quanto à linguagem, cognição, motricidade e comportamento. Estudos apontam diferenças principalmente na linguagem expressiva e no desenvolvimento motor, embora os achados variem entre as populações. Alterações estruturais e microestruturais observadas em estudos de neuroimagem também sugerem possíveis repercussões da exposição desde fases precoces do desenvolvimento (WEDDERBURN *et al.*, 2022; YADAV *et al.*, 2020; WEDDERBURN *et al.*, 2024).

Esses desfechos podem estar relacionados à interação entre exposição viral, resposta imunológica materno-fetal e exposição à TARV. Alterações em marcadores de ativação imunológica e inflamatória, como IL-6, proteína C-reativa, CCL-2, sCD14 e sCD163, foram descritas nessa população e, em alguns estudos, associadas a diferenças nos desfechos neurodesenvolvimentais (WILLIAMS *et al.*, 2021). Além disso, o esquema e o período de exposição à TARV, o controle da viremia materna, as condições nutricionais e os fatores socioeconômicos e ambientais podem contribuir para a heterogeneidade dos resultados (LE ROUX *et al.*, 2019; CHAUDHURY *et al.*, 2018; YAO *et al.*, 2023; WEDDERBURN *et al.*, 2022).

O objetivo deste estudo foi analisar as repercussões da exposição intrauterina ao HIV e à TARV sobre o neurodesenvolvimento de crianças ENI, com ênfase nos mecanismos imunológicos e neuroinflamatórios, nas repercussões clínicas e neurocomportamentais e na influência de fatores farmacológicos, maternos, ambientais e socioeconômicos, além das perspectivas de acompanhamento e intervenção.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores "HIV", "*Antiretroviral Therapy*" e "*Neurodevelopment*", combinados por meio de operadores booleanos. Foram consideradas publicações dos últimos 10 anos, disponíveis gratuitamente e relacionadas ao neurodesenvolvimento de crianças expostas ao HIV e à terapia antirretroviral, mas não infectadas pelo vírus (ENI). A busca identificou inicialmente 73 artigos, que foram submetidos à triagem por meio da leitura dos títulos e resumos, a fim de identificar os estudos pertinentes à temática.

Foram incluídos estudos originais e de revisão que abordassem diretamente o neurodesenvolvimento de crianças ENI, contemplando possíveis repercussões nos domínios cognitivo, motor, linguístico e comportamental. Foram excluídos relatos de casos, estudos realizados em modelos animais, artigos voltados exclusivamente para crianças infectadas pelo HIV e estudos que não apresentassem relação direta com a temática proposta.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e a leitura dos títulos e resumos, os estudos potencialmente relevantes foram selecionados

para leitura na íntegra e extração das informações pertinentes. Ao final do processo de seleção, foram incluídos 25 artigos para análise e discussão. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e organizados em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos selecionados evidenciaram diferentes repercussões da exposição intrauterina ao HIV e à terapia antirretroviral em crianças ENI, com achados que variaram conforme a população estudada, a idade de avaliação e as características maternas e ambientais. Os resultados foram organizados em quatro categorias: Mecanismos imunológicos e neuroinflamatórios; Repercussões estruturais e clínicas no neurodesenvolvimento; Fatores farmacológicos, maternos, socioambientais; e Estratégias de acompanhamento e intervenção.

Mecanismos imunológicos e neuroinflamatórios

A expansão da TARV transformou o cenário da infecção pelo HIV, reduzindo drasticamente a transmissão vertical. Entretanto, crianças ENI podem apresentar alterações no desenvolvimento, apesar da ausência de infecção. A exposição intrauterina ao HIV e aos antirretrovirais pode estar associada a alterações imunológicas e no neurodesenvolvimento. Assim, a ausência de infecção não exclui possíveis repercussões biológicas da exposição gestacional (McHENRY *et al*., 2019; WILLIAMS *et al*., 2021).

A infecção materna pode estar associada a alterações na resposta imunológica, caracterizadas por modificações em marcadores inflamatórios e relacionados à ativação de monócitos/macrófagos, incluindo interleucina-6 (IL-6), proteína C-reativa (PCR), CCL-2 e sCD163. Esses marcadores estão envolvidos em diferentes aspectos da resposta imunológica e inflamatória, sugerindo que a exposição ao HIV durante a gestação ocorre em um contexto de alterações imunológicas maternas. Essas alterações podem estar relacionadas ao ambiente intrauterino e aos mecanismos envolvidos no desenvolvimento fetal, incluindo aqueles relacionados à maturação do sistema nervoso central (WILLIAMS *et al.*, 2021).

O grau de controle da infecção materna também parece influenciar esse processo. A maior viremia materna durante a gestação foi associada a alterações em marcadores inflamatórios e a menores escores nos domínios motor e de linguagem expressiva em crianças ENI, sugerindo que a atividade viral materna pode estar relacionada aos desfechos neurodesenvolvimentais observados nessa população (LE ROUX *et al*., 2019). Dessa forma, o controle da replicação viral durante a gestação constitui um importante fator a ser considerado na avaliação dos possíveis desfechos associados à exposição intrauterina ao HIV.

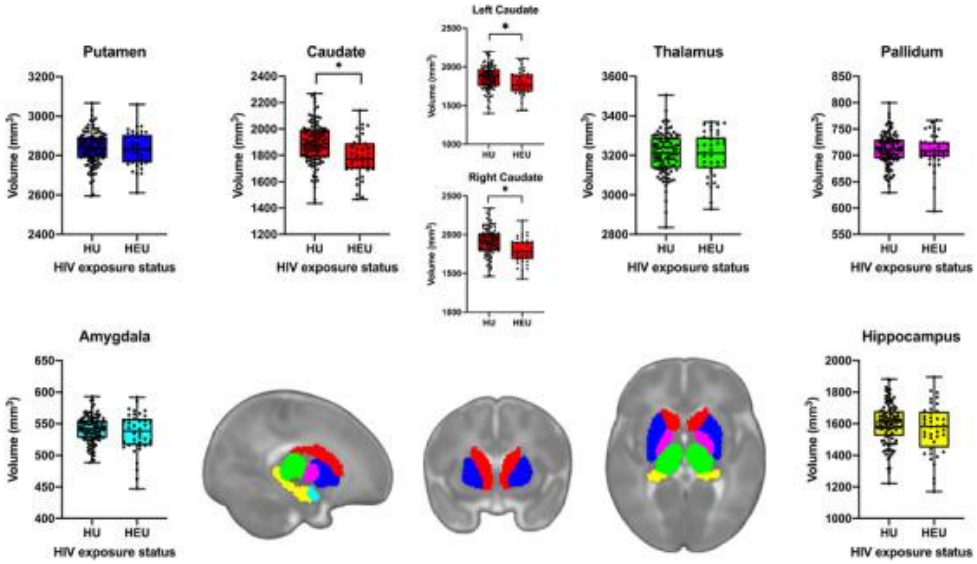
Além da exposição ao vírus, a TARV constitui outro componente relevante. Alguns antirretrovirais podem atravessar a placenta e, em modelos experimentais, foram associados a alterações mitocondriais e ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), mecanismos relacionados ao estresse celular e a possíveis alterações em células do sistema nervoso em desenvolvimento (COELHO *et al.,* 2017; MCHENRY *et al.,* 2019). Também foram descritos mecanismos relacionados ao estresse do retículo endoplasmático em células neurais, potencialmente associados à neuroinflamação (SCHNOLL *et al*., 2021). Assim, as possíveis repercussões da exposição intrauterina podem estar relacionadas às alterações

imunológicas maternas, à atividade viral e à exposição aos antirretrovirais (WILLIAMS *et al*., 2021; MCHENRY *et al.,* 2019).

Repercussões estruturais e clínicas no neurodesenvolvimento

Alterações estruturais e microestruturais cerebrais têm sido identificadas precocemente em crianças ENI. Em avaliações realizadas nas primeiras semanas de vida, exames de ressonância magnética demonstraram menores volumes do núcleo caudado bilateralmente e redução do volume total de substância cinzenta, sugerindo possíveis alterações estruturais cerebrais desde os primeiros períodos da vida (WEDDERBURN *et al*., 2022) (**Figura 37.1**). O núcleo caudado integra os gânglios da base e está relacionado à modulação motora e a circuitos cognitivos, de modo que sua redução volumétrica pode representar uma alteração neurobiológica observável desde os primeiros períodos de vida.

Figura 37.1 Comparação dos volumes das estruturas subcorticais entre expostas ao HIV e não infectadas e crianças não expostas ao HIV



Nota: Observa-se menor volume bilateral do núcleo caudado no grupo HEU (*HIV-Exposed Uninfected* – expostas ao HIV e não infectadas) em comparação ao grupo HU (*HIV-Unexposed* – não expostas ao HIV), indicado pelo asterisco (*) e com diferença estatisticamente significativa (p <0,05). As demais estruturas avaliadas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. **Fonte:** Adaptado de WEDDERBURN *et al.*, 2022.

Além das alterações na substância cinzenta, estudos utilizando *Diffusion Tensor Imaging* (DTI: Imagem por Tensor de Difusão) identificaram alterações na microestrutura da substância branca em crianças ENI, com redução da anisotropia fracionada (FA) e alterações da difusividade média (MD) em diferentes regiões cerebrais, quando comparadas às crianças não expostas ao HIV. Esses achados se associam ao desempenho neuropsicológico, indicando possível relação entre alterações microestruturais cerebrais e desenvolvimento neurocognitivo (YADAV *et al.*, 2020). Mais recentemente, alterações estruturais em regiões frontais foram associadas a diferenças posteriores no desenvolvimento da linguagem, sugerindo uma possível relação entre organização cerebral e desfechos neurodesenvolvimentais (WEDDERBURN *et al.*, 2024).

Os achados indicam que as alterações no neurodesenvolvimento de crianças ENI podem envolver diferentes domínios e variar conforme a população estudada, a idade da avaliação e as características da exposição. Na África do Sul,

aos 24 meses, apresentaram menores escores de linguagem receptiva e expressiva e maior frequência de atrasos nesses domínios quando comparadas a crianças não expostas ao HIV, sugerindo possíveis repercussões associadas à exposição intrauterina no neurodesenvolvimento (WEDDERBURN *et al.*, 2019) (**Tabela 37.1**). Já na Cidade do Cabo, entre 12 e 24 meses, foram identificados atrasos principalmente nos domínios de motricidade grossa e fina, além de atrasos em comunicação, resolução de problemas e desenvolvimento pessoal-social. O início da TARV materna não esteve associado aos desfechos, enquanto fatores maternos e socioeconômicos estiveram relacionados a alguns deles (MADLALA *et al.*, 2020).

Tabela 37.1 Probabilidade de atraso no desenvolvimento por domínios do desenvolvimento aos 24 meses, de acordo com a exposição ao HIV, avaliada pela Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil e do Bebê – Terceira Edição (BSID-III)

Domínio	ENI - atraso	Não expostas - atraso	OR não ajustado (IC95%)	p	OR ajustado (IC95%)	p
Cognitivo	18/167 (11%)	52/562 (9%)	1,18 (0,67–2,09)	0,56	1,01 (0,55–1,85)	0,97
Linguagem receptiva	23/165 (14%)	40/556 (7%)	2,09 (1,21–3,61)	0,0081	1,96 (1,09–3,52)	0,025
Linguagem expressiva	18/158 (11%)	31/542 (6%)	2,12 (1,15–3,90)	0,016	2,14 (1,11–4,15)	0,024
Motricidade fina	6/166 (4%)	12/562 (2%)	1,72 (0,64–4,65)	0,29	1,53 (0,53–4,42)	0,44
Motricidade grossa	6/159 (4%)	19/535 (4%)	1,07 (0,42–2,71)	0,90	1,23 (0,44–3,43)	0,69

Fonte: Adaptado de WEDDERBURN *et al.,* 2019.

No Quênia, embora não tenha sido identificado comprometimento global do neurodesenvolvimento, foram observados maiores escores de linguagem entre crianças ENI, enquanto a exposição intrauterina ao efavirenz associou-se a menores escores de motricidade grossa quando comparada à exposição ao dolutegravir (BULTERYS *et al.,* 2023). Nos Estados Unidos, crianças ENI de 12 meses, filhas de mães que adquiriram o HIV por via perinatal, apresentaram menores escores nos domínios de linguagem e motor em comparação àquelas cujas mães adquiriram o HIV posteriormente (JAO *et al.*, 2020).

Em períodos mais avançados, também podem ser observadas alterações neurocomportamentais, como dificuldades de atenção, aprendizagem e regulação emocional (WILLIAMS *et al.,* 2021; SALVI *et al*., 2025). Na França, crianças expostas ao HIV e aos antirretrovirais durante a gestação apresentaram maior incidência de distúrbios do neurodesenvolvimento ao longo do acompanhamento, que se estendeu até 11 anos, em comparação à população geral, mesmo após ajuste para fatores sociodemográficos e idade gestacional (COLLIER *et al*., 2025).

Em contraste, outros estudos não identificaram diferenças significativas em determinados domínios. Assim, os achados não configuram um padrão único de comprometimento do neurodesenvolvimento, possivelmente em razão da influência multifatorial sobre os desfechos observados em crianças ENI.

Fatores farmacológicos, maternos e socioambientais associados ao neurodesenvolvimento

Os desfechos neurodesenvolvimentais das crianças expostas ao HIV e não infectadas são influenciados por múltiplos fatores farmacológicos, maternos e socioambientais. Nesse sentido, a exposição intrauterina à terapia antirretroviral constitui um dos aspectos relevantes, embora seus possíveis efeitos possam variar conforme o esquema utilizado, o período de exposição e a interação com outras condições presentes durante a gestação e a infância.

Em estudo que avaliou diferentes esquemas de TARV, foram observadas associações heterogêneas conforme o período e o regime terapêutico. Não houve associação significativa entre a exposição ao atazanavir e maior risco de alterações quando as mães já utilizavam antirretrovirais no momento da concepção. Entretanto, entre as crianças cujas mães iniciaram a TARV durante a gestação, o atazanavir esteve associado a maior risco de alterações em pelo menos um domínio do desenvolvimento, principalmente quando iniciado no primeiro trimestre (**Tabela 37.2**). Além disso, o esquema contendo tenofovir, emtricitabina e atazanavir foi associado a maior risco quando comparado a esquemas contendo zidovudina e lamivudina associados a outros antirretrovirais, sugerindo que o tipo de esquema e o período de exposição podem influenciar os resultados (YAO *et al.,* 2023).

Tabela 37.2 Risco de alterações neurodesenvolvimentais associado à exposição intrauterina ao atazanavir.

Momento de início da TARV	N	OR não ajustado (IC95%)	OR ajustado (IC95%)
Na concepção	228	0,59 (0,29–1,20)	0,66 (0,28–1,56)
Durante a gestação	458	2,01 (0,95–4,26)	1,70 (0,82–3,54)
1º trimestre	128	5,37 (2,04–14,13)	5,81 (2,41–14,02)
2º ou 3º trimestre	330	1,64 (0,66–4,07)	1,42 (0,57–3,51)

Fonte: Adaptado de YAO *et al.*, 2023.

De forma semelhante, em uma coorte nacional francesa, crianças expostas intrauterinamente ao HIV e aos antirretrovirais apresentaram maior incidência de transtornos do neurodesenvolvimento em comparação à população geral, mesmo após o controle de diferenças sociodemográficas e da idade gestacional. Entre as crianças expostas à combinação de tenofovir e emtricitabina, o uso materno de darunavir potencializado por ritonavir, em associação a esses antirretrovirais, esteve relacionado a maior incidência do desfecho combinado de transtornos do neurodesenvolvimento e consultas especializadas relacionadas a possíveis alterações, quando comparado ao uso de tenofovir e emtricitabina associado a outros inibidores de protease. Entretanto, como todas as crianças foram concomitantemente expostas ao HIV materno e aos antirretrovirais, não foi possível determinar a contribuição isolada de cada exposição, limitando o estabelecimento de uma relação causal direta (COLLIER *et al*., 2025).

Por outro lado, a influência específica da TARV deve ser considerada diante de outros fatores maternos e socioambientais. Em análises ajustadas para carga viral, CD4, idade, escolaridade e renda, crianças expostas à TARV combinada apresentaram, aos 24 meses, resultados

semelhantes nos diferentes domínios do neurodesenvolvimento quando comparadas àquelas expostas à monoterapia com zidovudina (CHAUDHURY *et al*., 2018). Além disso, maior viremia materna acumulada durante a gestação foi associada a menores escores de desenvolvimento motor e linguagem expressiva, mas não cognitivo, reforçando a importância do controle da infecção materna (LE ROUX *et al*., 2019).

A interpretação dos efeitos dos diferentes esquemas de TARV permanece complexa, pois prematuridade, condições de saúde materna e características relacionadas ao nascimento também podem interferir nos resultados. A heterogeneidade das populações estudadas dificulta atribuir os achados exclusivamente à exposição farmacológica (WEDDERBURN *et al*., 2022).

Além da infecção materna e da exposição aos antirretrovirais, condições socioeconômicas, escolaridade materna, segurança alimentar e qualidade do cuidado também podem influenciar o desenvolvimento. Maior qualidade do cuidado parental esteve positivamente associada ao desenvolvimento cognitivo e de linguagem durante o primeiro ano de vida, destacando a importância das interações e do ambiente familiar (FAMILIAR *et al*., 2018). A saúde mental materna também deve ser considerada, pois sintomas depressivos foram incluídos entre as características avaliadas na investigação dos possíveis fatores relacionados ao desenvolvimento infantil, juntamente a aspectos familiares e socioeconômicos (CHAUDHURY *et al*., 2018).

As condições nutricionais maternas e infantis também podem interferir em períodos críticos do desenvolvimento. A insegurança alimentar materna esteve associada à menor ingestão de nutrientes no pós-parto e ao maior risco de baixa estatura ao nascer entre crianças ENI, sugerindo maior vulnerabilidade diante de condições nutricionais desfavoráveis (WHITE *et al.,* 2020). Revisão e meta-análise também apontaram o potencial de intervenções nutricionais, incluindo suplementação materna com multivitaminas no período perinatal, como estratégias que podem favorecer melhores trajetórias de desenvolvimento (WHITE; CONNOR, 2020).

Estratégias de acompanhamento e intervenção

Diante desses múltiplos fatores, o acompanhamento das crianças ENI deve ser longitudinal, permitindo identificar precocemente alterações cognitivas, linguísticas, motoras ou comportamentais e direcionar as intervenções necessárias (COLLIER *et al*., 2025; WILLIAMS; AGRAWAL, 2025).

As estratégias de intervenção devem incluir o controle da infecção materna, a identificação precoce de alterações no desenvolvimento e o fortalecimento de fatores modificáveis, como nutrição e qualidade do cuidado familiar. A heterogeneidade dos achados relacionados à exposição aos antirretrovirais reforça a importância do acompanhamento ao longo da infância. Nesse contexto, o suporte nutricional, a orientação dos cuidadores e o encaminhamento para avaliação especializada, quando necessário, podem contribuir para melhores desfechos neurodesenvolvimentais (WHITE; CONNOR, 2020; FAMILIAR *et al.,* 2018; MCHENRY *et al.,* 2019).

CONCLUSÃO

A exposição intrauterina ao HIV e à terapia antirretroviral, mesmo na ausência de infecção da criança, pode estar associada a repercussões no neurodesenvolvimento, envolvendo alterações imunológicas, neuroinflamatórias, estrutu-

rais e funcionais. Os estudos analisados identificaram diferenças principalmente nos domínios de linguagem e motricidade, além de alterações estruturais e microestruturais cerebrais desde os primeiros períodos da vida. Entretanto, a heterogeneidade dos resultados entre as populações, os períodos de avaliação e os diferentes esquemas de TARV não permite estabelecer um padrão único de comprometimento neurodesenvolvimental.

A influência específica da exposição aos antirretrovirais permanece incerta, considerando a variação dos esquemas terapêuticos, o período de exposição e a presença de fatores maternos, nutricionais, socioeconômicos e ambientais. Esses aspectos reforçam o caráter multifatorial dos desfechos observados e dificultam a atribuição dos efeitos exclusivamente à exposição ao HIV ou aos antirretrovirais.

Diante disso, a ausência de transmissão vertical não deve ser considerada como ausência de possíveis repercussões da exposição intrauterina. O acompanhamento longitudinal das crianças ENI, desde os primeiros meses de vida, é fundamental para a identificação precoce de alterações cognitivas, linguísticas, motoras e comportamentais. Estratégias voltadas ao controle da infecção materna, à promoção de condições nutricionais adequadas e ao fortalecimento do ambiente de cuidado podem contribuir para melhores trajetórias de desenvolvimento. Novos estudos longitudinais são necessários para esclarecer a influência dos diferentes esquemas antirretrovirais e dos fatores maternos e ambientais sobre esses desfechos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOIVIN, M.J. *et al.* Neurodevelopmental effects of ante-partum and post-partum antiretroviral exposure in HIV-exposed and uninfected children versus HIV-unexposed and uninfected children in Uganda and Malawi: a prospective cohort study. The Lancet HIV, v. 6, e518, 2019. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30083-9.

BULTERYS, M.A. *et al.* Neurodevelopment of children who are HIV-exposed and uninfected in Kenya. Journal of the International AIDS Society, v. 26, e26149, 2023. doi: 10.1002/jia2.26149.

CHAUDHURY, S. *et al.* In-utero exposure to antiretrovirals and neurodevelopment among HIV-exposed-uninfected children in Botswana. AIDS, v. 32, p. 1173, 2018. doi: 10.1097/QAD.0000000000001790.

CHAUDHURY, S. *et al.* Neurodevelopment of HIV-exposed and HIV-unexposed uninfected children at 24 months. Pediatrics, v. 140, e20170988, 2017. doi: 10.1542/peds.2017-0988.

COELHO, A.V.C. *et al.* Antiretroviral treatment in HIV-1-positive mothers: neurological implications in virus-free children. International Journal of Molecular Sciences, v. 18, p. 423, 2017. doi: 10.3390/ijms18020423.

COLLIER, M. *et al.* Risk of neurodevelopmental disorders in children exposed to HIV and antiretrovirals in utero: a national cohort study in France. Clinical Infectious Diseases, v. 81, p. 92, 2025. doi: 10.1093/cid/ciae610.

FAMILIAR, I. *et al.* Quality of caregiving is positively associated with neurodevelopment during the first year of life among HIV-exposed uninfected children in Uganda. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, v. 77, p. 235, 2018. doi: 10.1097/QAI.0000000000001599.

JAO, J. *et al.* Neurodevelopment of HIV-exposed uninfected infants born to women with perinatally acquired HIV in the United States. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, v. 84, p. 213, 2020. doi: 10.1097/QAI.0000000000002318.

LE ROUX, S.M. *et al.* Neurodevelopment of breastfed HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children in South Africa. AIDS, v. 32, p. 1781, 2018. doi: 10.1097/QAD.0000000000001872.

LE ROUX, S.M. *et al.* HIV viremia during pregnancy and neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in the context of universal antiretroviral therapy and breastfeeding: a prospective study. Pediatric Infectious Disease Journal, v. 38, p. 70, 2019.

MCHENRY, M.S. *et al.* In utero exposure to HIV and/or antiretroviral therapy: a systematic review of preclinical and clinical evidence of cognitive outcomes. Journal of the International AIDS Society, v. 22, e25275, 2019. doi: 10.1002/jia2.25275.

MADLALA, H.P. *et al.* Neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in Cape Town, South Africa. PLOS ONE, v. 15, e0242244, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0242244.

SALVI, M. *et al.* Understanding HIV-exposed uninfected children: a narrative review. Viruses, v. 17, p. 442, 2025.

SCHNOLL, J.G. *et al.* Evaluating neurodevelopmental consequences of perinatal exposure to antiretroviral drugs: current challenges and new approaches. Journal of Neuroimmune Pharmacology, v. 16, p. 113, 2021. doi: 10.1007/s11481-019-09880-z.

WEDDERBURN, C.J. *et al.* Association of in utero HIV exposure with child brain structure and language development: a South African birth cohort study. BMC Medicine, v. 22, p. 129, 2024. doi: 10.1186/s12916-024-03282-6.

WEDDERBURN, C.J. *et al.* Early neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in the era of antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Child & Adolescent Health, v. 6, p. 393, 2022. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00071-2.

WEDDERBURN, C.J. *et al.* Early structural brain development in infants exposed to HIV and antiretroviral therapy in utero in a South African birth cohort. Journal of the International AIDS Society, v. 25, e25863, 2022. doi: 10.1002/jia2.25863.

WEDDERBURN, C.J. *et al.* Growth and neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children: a conceptual framework. Current HIV/AIDS Reports, v. 16, p. 501, 2019. doi: 10.1007/s11904-019-00459-0.

WEDDERBURN, C.J. *et al.* Neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in South Africa: outcomes from an observational birth cohort study. The Lancet Child & Adolescent Health, v. 3, p. 803, 2019. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30250-0.

WHITE, M. *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 and Feasibility Studies, v. 6, p. 192, 2020. doi: 10.1186/s40814-020-00725-8.

WHITE, M.; CONNOR, K.L. In utero HIV exposure and the early nutritional environment influence infant neurodevelopment: findings from an evidenced review and meta-analysis. Nutrients, v. 12, p. 3375, 2020. doi: 10.3390/nu12113375.

WILLIAMS, M.E. *et al.* Immune dysregulation is associated with neurodevelopment and neurocognitive performance in HIV pediatric populations: a scoping review. Viruses, v. 13, p. 2543, 2021. doi: 10.3390/v13122543.

WILLIAMS, A.; AGRAWAL, D.K. Neurodevelopmental risk in HIV-exposed uninfected children: call for developmental surveillance. Journal of Pediatrics and Perinatal Child Health, v. 9, p. 184, 2025. doi: 10.26502/jppch.74050227.

YADAV, S.K. *et al.* Brain microstructural changes support cognitive deficits in HIV uninfected children born to HIV infected mothers. Brain, Behavior, & Immunity - Health, v. 2, p. 100039, 2020. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100039.

YAO, T.J. *et al.* In utero antiretroviral exposure and risk of neurodevelopmental problems in HIV-exposed uninfected 5-year-old children. AIDS Patient Care and STDs, v. 37, p. 119, 2023. doi: 10.1089/apc.2022.0189.