

A NEUROPATHOGENIA DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

ABELARDO DE Q-C ARAÚJO*, ALEXANDRA PRUFER Q-C ARAÚJO**,
SÉRGIO A. PEREIRA NOVIS***

RESUMO - A disseminação da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o rápido evoluir dos conhecimentos científicos a seu respeito, obrigam os médicos em geral - e os especialistas mais diretamente envolvidos com pacientes infectados - a se atualizarem constantemente. Diversas são as manifestações neurológicas causadas pelo HIV. Variados também são os mecanismos patogênicos atuantes nestas condições, a saber: imunodeficiência, auto-imunidade, efeitos diretos sobre o sistema nervoso, e efeitos tóxicos e metabólicos. As infecções oportunistas decorrem da imunodeficiência causada pela ação do vírus sobre células T CD4+ e células da linhagem monocítico-macrofágica. Polirradiculoneuropatias desmielinizantes e quadros similares à poliomiosite idiopática em geral relacionam-se a mecanismos auto-ímmunes envolvendo provavelmente a aloestimulação inespecífica de células T por proteínas virais. A ação primária do vírus provoca quadros de meningite asséptica, disfunção cognitiva, demência, mielopatia vacuolar e polineuropatias sensitivas, provavelmente através da liberação de produtos neurotóxicos por macrófagos infectados. Drogas anti-retrovirais e outras adjuvantes no tratamento da SIDA podem, por sua vez, ser neurotóxicas. A maior compreensão dos reais mecanismos neuropatogênicos envolvidos na infecção pelo HIV permitirá, no futuro, a utilização de novas, e mais específicas, opções terapêuticas, possibilitando, assim, um controle maior, e mais precoce, das complicações neurológicas desta infecção retroviral.

PALAVRAS-CHAVE: vírus da imunodeficiência humana, neuropatogenia, auto-imunidade, demência, polineuropatia.

Neuropathogenesis of HIV infection

ABSTRACT - The spreading of human immunodeficiency virus (HIV) infection and its increasing scientific knowledge keep the medical staff involved with these patients in permanent need of updating themselves. The different neurologic manifestations caused by HIV are related to a variety of pathogenic mechanisms, as follows: immunodeficiency, autoimmunity, direct effects of the virus on the nervous system, and toxic and metabolic effects. The opportunistic infections are caused by the immunodeficiency due to the action of the virus on CD4+ T cells and on cells of the monocytic-macrophage lineage. Demyelinating polyradiculoneuropathy and polymyositis-like syndromes are related to autoimmune mechanisms involving, probably, the non-specific stimulation of T cells by viral proteins. The primary action of the virus on the nervous system brings out aseptic meningitis, cognitive dysfunction, dementia, vacuolar myelopathy and sensory polyneuropathy probably through liberation of neurotoxic products by the infected macrophages. Antiretroviral drugs and others used to treat patients with AIDS may also have neurotoxic effects. The better understanding of the neuropathogenesis of HIV infection will permit the use of new, and more specific, therapeutical options in the future as well as a more precocious control of its neurologic complications.

KEY WORDS: human immunodeficiency virus, neuropathogenesis, auto-immunity, dementia, polyneuropathy.

Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Clemente Fraga Filho e Serviço de Neuropediatria do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ): *Professor Adjunto de Neurologia; **Professora Assistente de Neuropediatria; ***Professor Titular de Neurologia. Aceite: 2-fevereiro-1996.

Dr. Abelardo de Queiroz-Campos Araújo - Rua Gildásio Amado 55/s 211 - 22631-020 Rio de Janeiro RJ - Brasil.

Os retrovírus constituem uma família de vírus a ácido ribonucleico (ARN), ubíquos, que carregam uma enzima, a transcriptase reversa, cuja capacidade de inverter o fluxo natural da informação genética a permite fazer cópias de ácido desoxirribonucleico (ADN) a partir do molde de ARN⁹.

De acordo com mecanismos patogênicos em comum a família dos retrovírus (*Retroviridae*) é classificada em três subfamílias: *Oncovirinae*, *Lentivirinae* e *Spumavirinae*. Destas, apenas as duas primeiras albergam, ao que se sabe, exemplares patogênicos ao homem, o oncovírus HTLV-I (protovírus T-linfotrófico humano) - causador da leucemia/linfoma de células T do adulto e da paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I, e o lentivírus HIV (vírus da imunodeficiência humana), causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)⁹. Os lentivírus são responsáveis por uma variedade de doenças imunológicas e neurológicas nos seus hospedeiros. Membros deste grupo incluem, além do HIV, os vírus: Visna-Maedi, da anemia infecciosa eqüina, da artrite-encefalite caprina e os vírus da imunodeficiência símia (SIV) e felina (FIV)⁹. Observa-se, portanto, o neurotropismo destes microrganismos.

No início da década de 80, paralelamente às descrições dos primeiros casos de SIDA na literatura, surgiu a noção de que manifestações neurológicas acompanhavam, com frequência, estes enfermos⁵⁸, confirmando assim, na prática, a assertiva anterior. O rápido alastramento da SIDA no mundo e as previsões de que, por volta do ano 2000, existirão mais de 40 milhões de pessoas infectadas, tornam óbvia a necessidade do neurologista geral conhecer as manifestações neurológicas decorrentes da infecção pelo HIV e os seus possíveis mecanismos patogênicos.

Diversas são as manifestações neurológicas do HIV, de forma que praticamente todas as regiões do neuroeixo podem ser afetadas. A grosso modo tais manifestações tanto podem se dever a um efeito do vírus por si sobre o sistema nervoso (manifestações *primárias*), como a uma condição secundariamente decorrente do estado de deficiência imunológica causada pelo HIV (manifestações *secundárias*)¹.

Os enormes avanços conseguidos no campo da ciência básica, com o surgimento de técnicas laboratoriais cada vez mais aprimoradas, bem como a melhoria dos métodos diagnósticos, têm possibilitado, com o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de novas drogas, o aumento significativo da sobrevida destes doentes. Como consequência deste fato, aumenta também a prevalência de manifestações neurológicas na enfermidade. Ao mesmo tempo, conhece-se cada vez mais os intrincados mecanismos biológicos postos em marcha por esta infecção retroviral. Deste modo, inúmeros - e de rápido evoluir - têm sido os avanços para a maior compreensão da neuropatogênese do HIV. Assim, torna-se muitas vezes difícil ao neurologista não especializado manter-se em dia com tais progressos. Desta forma, objetivamos, sem querer obviamente esgotar o assunto, apontar, à luz da literatura atual, as principais teorias, e controvérsias, acerca dos efeitos do HIV sobre o sistema nervoso.

1. IMUNODEFICIÊNCIA INDUZIDA PELO HIV

A proteção contra infecções e doenças geralmente decorre da combinação de uma vigorosa resposta humoral e um posterior mecanismo de controle específico, mediado por células T citotóxicas. No caso do HIV a resposta imune inicial parece ser protetora. A despeito disso, mesmo diante deste pano de fundo - de adequada, e intensa, resposta imunológica - sobrevém, cedo ou tarde, na imensa maioria dos casos, a inexorável progressão para a doença. Assim, surge a questão: como e por quê o vírus foge ao controle do sistema imunológico, frequentemente após anos de infecção assintomática? Teoricamente poderiam existir duas possibilidades. Primeiramente, o vírus poderia, de alguma forma, se ocultar do sistema imune, através de atenuação dos seus índices de replicação ou da sua citopatogenicidade ou, ainda, da variação fenotípica. Por outro lado, o vírus indiretamente poderia induzir a uma disfunção imunológica de tal maneira que o sistema imune perderia o controle sobre a replicação viral, o que levaria, em última análise, à completa destruição do próprio sistema imune¹¹.

A imunopatogenia da infecção pelo HIV continua a ser uma das fontes mais relevantes de estudo e discussão entre os especialistas na matéria. Sabe-se, desde 1984, que este vírus tem tropismo particular por linfócitos T de fenotipo auxiliar/indutor (CD4 +) e por macrófagos. O antígeno CD4 é um componente essencial

do receptor celular para o HIV¹³ e se liga a este através da glicoproteína gp120, do envelope viral. A ligação gp120-CD4 resulta numa alteração conformacional da proteína transmembrana (gp41) viral que, ancorando o vírus à membrana celular, possibilita sua fusão e penetração na célula⁶². Sendo os linfócitos T CD4+ e os macrófagos importantes participantes na resposta imunológica celular pode-se especular que a sua simples e maciça destruição pelo vírus leve à grave imunodeficiência nos pacientes com SIDA. Embora atraente, esta hipótese, isoladamente, não consegue explicar diversos achados clínicos e experimentais. Na realidade, um somatório de evidências mais recentes sugere que haja uma participação autoimunitária relevante na SIDA (Tabela 1).

1.1. Citopatogenicidade. O real mecanismo pelo qual o HIV destrói as células CD4+ ainda não está completamente esclarecido. Sabe-se que a infecção *in vitro* de qualquer célula que expresse este receptor leva, inevitavelmente, ou a uma infecção crônica produtiva, ou à formação de células gigantes multinucleadas (sincícios), seguida de morte celular. Mais de 500 células podem contribuir para a formação sincicial, sendo esta composta tanto por células infectadas quanto por células não infectadas. O mecanismo final de morte celular nestes casos parece envolver a parada dos processos celulares normais em consequência de interferência no processamento do ARN heteronuclear celular devido ao acúmulo de ADN viral não integrado no citoplasma celular⁶³. A simples interação da proteína gp 120 do envelope viral com o receptor CD4 pode induzir, por si só, a fusão e morte celular⁶⁰. Uma vez que existem células que expressam proteínas virais de superfície mas não liberam vírions e não exibem qualquer sinal de degeneração é possível que a liberação de partículas virais resulte em alterações na permeabilidade da membrana celular com subsequente morte da célula²⁸.

Apesar da indução de formação sincicial poder ser um mecanismo que explicaria a depleção de células CD4+, este fenômeno é raro *in vivo*. Além disso, a morte celular pode ocorrer sem que haja formação sincicial⁶¹. Desta forma outros mecanismos devem estar envolvidos, tais como: perturbações da membrana celular e depressão da síntese de fosfolípidos²⁴, altos níveis de ARN aberrante heterodisperso²⁶, níveis aberrantemente elevados de ARN viral e de síntese proteica celular⁶⁰, e elevados níveis de produção e liberação de vírions pela célula infectada²⁸. Uma vez que as células CD4+ podem processar e exibir a proteína gp120 na sua superfície, estas células também podem ser alvo de clones celulares específicos anti-gp120²⁴. Mais recentemente descreveu-se que o fenômeno de apoptose (morte celular programada) - mecanismo só observado em condições normais em tímócitos imaturos - pode estar envolvido na depleção de células T CD4+ nestes indivíduos³⁸.

Tabela 1. Imunodeficiência pelo HIV.

Mecanismo geral	Mecanismos inespecíficos	Mecanismos específicos	
Citopatogenicidade	formação sincicial	surgimento de variantes virais mais citopatogênicas	
	alterações da membrana celular		
	RNA aberrante heterodisperso		
	altos níveis de ARN viral		
	liberação maciça de vírions		
	ataque de clones T citotóxicos anti-GP120		
	apoptose		
	infecção produtiva crônica de macrófagos-monócitos		
	Autoimunidade	aloestimulação de células T inespecíficas por mimetismo de proteínas do envelope do HIV com moléculas do complexo maior de histocompatibilidade	

Fatores intrínsecos ao vírus parecem contribuir, de alguma forma, na imunopatogenia da SIDA. Aparentemente há uma mudança no comportamento do HIV à medida que a doença evolui. Vírus isolados de portadores assintomáticos replicam-se lentamente, por vezes apenas em culturas celulares específicas, e apresentam baixa atividade de transcriptase reversa. Por outro lado, isolados estabelecidos de pacientes com SIDA são capazes de contínua replicação em linhagens linfocíticas ou monocíticas CD4+. Estas diferenças podem ser encontradas longitudinalmente num mesmo paciente. Desta forma, variantes virais com maiores citopatogenicidade e capacidade replicativa são mais frequentes com a progressão da enfermidade⁶.

Uma questão que tem despertado grande interesse dos pesquisadores é o número de linfócitos circulantes infectados em relação ao grau de imunodepressão observado nestes pacientes. Há fortes evidências recentes que sugerem que o número de células infectadas é, na realidade, maior do que o suspeitado anteriormente. Estudo feito por Schnittman et al⁵² quantificou, por reação em cadeia de polimerase (PCR), o número de células CD4+ infectadas pelo HIV. Nos portadores assintomáticos o ADN proviral era encontrado em apenas 1/10000 células CD4+ enquanto que nos pacientes com SIDA em 1/100 células havia evidências da presença do vírus. A simples presença do ADN proviral integrado no genoma dos linfócitos, por si só, não é letal às células. Este estudo, embora não refira a proporção de células onde esteja havendo replicação viral ativa, sugere haver um progressivo aumento da carga viral com o evoluir da doença. Aparentemente, paralelamente à infecção linfocitária, a invasão de células da série monocítico-macrofágica contribui de forma importante para o estado final de imunodepressão. Ao contrário dos linfócitos, no entanto, estas células parecem ser mais resistentes à citólise induzida pelo vírus, originando um estado de infecção produtiva crônica¹⁷.

1.2. Autoimunidade. Embora o HIV seja capaz de induzir imunossupressão antígeno-específica, ele também ativa o sistema imune de forma inespecífica. Esta concomitância de imunossupressão e hiperatividade imune se assemelha à doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEH) do camundongo, também conhecida como doença alo gênica. Nestes, de forma similar à doença pelo HIV no homem, encontram-se manifestações cutâneas, diarreia, linfadenopatias, hepatoesplenomegalia, ativação inespecífica de linfócitos T e B, elevação do número de células CD8+, declínio inexorável de células CD4+, desenvolvimento de linfomas B de alta malignidade, infecções oportunistas, restrição isotópica e bandas oligoclonais¹⁴. É sabido de longa data que determinados microorganismos podem induzir DEH por mimetizarem hetero ou aloepitopos tais como as moléculas classe I e II do complexo maior de histocompatibilidade (CMH). Se o sistema imune fosse capaz de "enxergar" o envelope do HIV como um aloepitopo então a doença poderia ser induzida por aloestimulação de células T não-específicas. Esta teoria, embora ainda não comprovada, encontra diversas evidências a seu favor¹⁴.

Recentemente descobriu-se que a carga viral do HIV nos linfonodos, mesmo em indivíduos assintomáticos é imensa de modo que bilhões de partículas virais são produzidas e vários milhões de linfócitos CD4+ são destruídos diariamente neste sítio. Apesar disso, o indivíduo pode permanecer assintomático por vários anos porque a capacidade de reposição destas células também é imensa. Por sua vez, a capacidade do HIV em infectar células foliculares dendríticas, células apresentadoras de antígenos por excelência, poderia ser a razão para os fenômenos de autoimunidade nestes indivíduos. Isto poderia se dever, por exemplo, à apresentação defeituosa de autoproteínas como se fossem proteínas virais. Ao mesmo tempo tem sido descrita a associação de determinados alelos de HLA (v.g., HLA-B8) com progressão mais rápida da doença¹².

Assim, vários aspectos da infecção pelo HIV são difíceis de conciliar com a noção de que o vírus, por si, seja o único, e direto, causador da SIDA. Fatores inerentes ao hospedeiro, parecem desempenhar papel fundamental na imunopatogênese da enfermidade².

2. MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

As manifestações neurológicas encontradas em pacientes infectados pelo HIV são proteiformes. Variadas também têm sido as teorias que procuram explicá-las. Do ponto de vista etiopatogênico estas manifestações podem ser subdivididas naquelas resultantes da perturbação provocada pelo vírus no sistema imunológico (imunodeficiência ou autoimunidade) e nas consequentes à possível ação primária do vírus (Tabela 2).

2.1. Manifestações secundárias à imunodeficiência. A grave imunodeficiência observada nos pacientes com SIDA leva, com frequência, ao desenvolvimento de infecções oportunistas, principalmente do sistema nervoso central (SNC)⁴⁶. Geralmente surgem como reativação de infecções latentes onde o contato com o agente se deu previamente. Os organismos oportunistas permanecerão latentes, não produzindo doença, enquanto a imunidade celular do indivíduo for suficiente para conter a sua maior expressão, manifestando-se patologicamente, em geral, quando as contagens absolutas de linfócitos CD4+ caem a níveis inferiores a 200 células/mm³ sendo

Tabela 2. Classificação das manifestações neurológicas do HIV quanto à patogenia.

	SNC	SNP
IMUNOSSUPRESSÃO	<i>Cryptococcus neoformans</i> (meningite) <i>Toxoplasma gondii</i> (meningoencefalite, Abscesso) <i>Epstein-Barr vírus</i> (linfoma primário e metastático) <i>Cytomegalovirus</i> (encefalite) <i>Papovavirus</i> (leucoencefalopatia multifocal progressiva) <i>Herpes simplex vírus</i> (encefalite) <i>Varicela-zoster vírus</i> (encefalite) <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (meningoencefalite, tuberculoma) <i>Listeria monocytogenes</i> (meningoencefalite) <i>Nocardia asteroides</i> (abscesso) <i>Histoplasma capsulatum</i> (meningite, abscesso) <i>Coccidioidis immitis</i> (meningite)	<i>Varicela-Zoster vírus</i> (Herpes zoster) <i>Cytomegalovirus</i> (polirradiculopatia, mononeurite múltipla) <i>Epstein-Barr vírus</i> (linfoma metastático, neuropatia periférica ou craniana)
AUTOIMUNIDADE	Entidade Esclerose Múltipla Símile	PIDC Síndrome de Guillain-Barré Polimiosite Neuropatia craniana Mononeurite múltipla Neuropatia braquial
EFEITO PRIMÁRIO	Complexo SIDA-Demência Encefalopatia da infância Meningite asséptica	Polineuropatia sensitiva distal Neuropatia autômica
COMPLICAÇÕES TÓXICO METABÓLICAS	Encefalopatia metabólica AIT, AVE	Neuropatia da ddl, ddC, d4T Miopatia da AZT

SNC, sistema nervoso central; SNP, sistema nervoso periférico; PIDC, polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica; AIT, ataques isquêmicos transitórios; AVE, acidente vascular encefálico; ddl, 2'-3'-dideoxinosina; ddC, 2'-3'-dideoxicitidina; d4T, 2'-3'-didehidodideoxitimidina; AZT, 3'-azido, 3'-deoxitimidina.

que, em determinadas situações⁵⁵ como no caso do citomegalovírus (CMV), estes valores geralmente estão abaixo de 50/mm³. A infecção por estes organismos tende à cronicização, mesmo após o tratamento, o que implica em terapia de manutenção enquanto perdurar o déficit imunológico celular.

Embora a sua prevalência não possa ser estimada com precisão com base em dados puramente clínicos, acredita-se que o CMV seja o agente oportunista mais frequente em pacientes com SIDA. Na Europa e EUA cerca de 20% da população em geral está infectada por volta dos 20 anos de idade. Este número pode chegar a 60% aos 40 anos. Estima-se que em países menos desenvolvidos estes índices se aproximem de 100%. A infecção pode ser adquirida *in utero*, no canal de parto, pelo aleitamento materno, por via sanguínea ou por via sexual. Acredita-se que em homossexuais masculinos a principal porta de entrada seja a mucosa ano-retal, por exposição a semen infectado²¹. A infecção primária pelo CMV pode ser assintomática ou resultar numa síndrome mononucleose-símile. Durante este estágio o CMV pode infectar células CD4+, CD8+ e monócitos, induzindo a uma imunossupressão que pode persistir por vários meses. Nesta fase surgem anticorpos específicos da classe IgM, que persistem por seis a nove meses. O CMV torna-se então latente podendo ser reativado quando da imunodepressão. Neste momento, ao lado de anticorpos IgG, podem ressurgir os anticorpos IgM²¹. A infecção do sistema nervoso pelo CMV geralmente se associa à infecção de outros órgãos, particularmente das supra-renais²³. A concomitância, portanto, de sinais neurológicos sugestivos de citomegalovirose (encefalite, radiculomielite, polirradiculite, polineuropatia) e alterações laboratoriais de insuficiência adrenal favorece o diagnóstico. No que tange ao processo patogênico pelo qual o CMV lesa o sistema nervoso, estudos recentes sugerem que este possa ser mediado por citocinas (IL-6 e TNF- α) liberadas por macrófagos/micróglia infectados⁴⁸.

Outra infecção oportunista, a neurotoxoplasmose, constitui a causa mais frequente de processo expansivo intracraniano em adultos com SIDA^{44,46a}. A ausência de anticorpos da classe IgM, a alta frequência de lesões multicêntricas e a evidência de infecção dos plexos coróides fazem supor que seja devida à reativação de infecção previamente adquirida. Em vez de reativação de organismos latentes no próprio encefalo haveria disseminação por via hematogênica dos parasitas para o SNC a partir de órgãos extra-neurais^{18,33}. À patologia observa-se uma arterite em lesões isquêmicas salpicadas. Especula-se que os taquizoítas migrem da circulação sanguínea para as arteríolas intracranianas alojando-se nas suas paredes. Este envolvimento vascular primário poderia explicar a eficácia de drogas, como a clindamicina, que não ultrapassam a barreira hematoencefálica²⁵.

Cryptococcus neoformans é o principal agente fúngico do SNC encontrado em pacientes com SIDA, sendo também a causa mais frequente de meningite e a terceira infecção oportunista mais comum nestes indivíduos, após a citomegalovirose e a toxoplasmose⁷. Trata-se de fungo amplamente disseminado pelo meio ambiente sendo encontrado principalmente nas excretas de pombos. A infecção se transmite por inalação e a disseminação ao SNC se dá por via hematogênica, onde se acumulam nos espaços perivasculares do parênquima cerebral e das meninges. Este acúmulo nos espaços de Virchow-Robin pode, ocasionalmente, ser visualizado na ressonância magnética de crânio como pequenas áreas de baixa intensidade nas seqüências ponderadas em T1 e confundidas com múltiplos infartos⁶⁸. Devido à grave imunodepressão celular, em alguns casos a meningite pode se acompanhar apenas de leve reação inflamatória local razão pela qual podem faltar sinais clássicos tais como cefaléia, rigidez nuchal e fotofobia. Assim, o paciente com meningite criptocócica pode exibir apenas uma sintomatologia sutil e inespecífica caracterizada apenas por febre, mal-estar, náuseas e vômitos⁴⁵.

A infecção oportunista do SNC pelo vírus JC (papovavírus) ocasiona a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Estima-se que a LMP se desenvolva em 4% dos doentes com SIDA sendo que, em 29% dos casos, pode ser a forma de abertura da doença³. O vírus provavelmente existe sob forma latente na maioria da população desde a infância. Por volta dos cinco anos de idade 10% das crianças normais exibem anticorpos anti-JC. Esta proporção sobe para 80-90% na idade adulta. Este fato, aliado à baixa prevalência de LMP em crianças com SIDA, ao achado de ADN do vírus JC em linfócitos periféricos e à ausência de anticorpos IgM anti-JC nos casos de LMP faz supor que a doença resulte de reativação do vírus ante a imunossupressão⁶³. Na infecção produtiva, em presença de imunossupressão, o vírus pode ser detectado no núcleo dos oligodendrócitos e no citoplasma dos astrócitos. Acometendo a substância branca do SNC promove múltiplos focos de desmielinização com astrócitos gigantes de aspecto bizarro e oligodendrócitos com inclusões eosinofílicas intranucleares²¹. Discute-se ainda se a LMP resulta de reativação do vírus JC no compartimento neural ou da disseminação hematogênica a partir de outros órgãos.

A reativação do vírus de Epstein-Barr (EBV) pode ser a causa principal do linfoma primário do SNC. Este tumor é encontrado em 2-7% dos casos de SIDA necropsiados²². Em adultos com SIDA é a segunda causa mais frequente de lesões expansivas intracranianas (após a neurotoxoplasmose). Já, em crianças, onde a

neurotoxoplasmose é incomum, é a causa mais encontrada¹⁶. Em geral acomete indivíduos com níveis de linfócitos CD4+ inferiores a 100/mm³⁴⁹. Segundo alguns, a presença de ADN do EBV, detectada por PCR no líquido céfalo-raquidiano (LCR) destes pacientes, teria valor diagnóstico⁸.

2.2. Manifestações autoimunes. Da mesma forma que podem-se encontrar alterações sistêmicas indicativas de hiperatividade imunológica em pacientes infectados pelo HIV o mesmo pode ocorrer ao nível do sistema nervoso. Estas manifestações surgem num contexto de níveis normais de linfócitos CD4+ circulantes ou, ainda, no momento da soroconversão. Acometem mais comumente o sistema nervoso periférico embora, raramente, síndromes indistinguíveis de quadros típicos de esclerose múltipla tenham sido descritos. A relação direta do HIV com tais processos não está bem estabelecida podendo se tratar de simples associação fortuita entre duas condições distintas⁴. Mais frequentemente as síndromes neurológicas autoimunes associadas à infecção pelo HIV localizam-se no sistema nervoso periférico. Dentre estas destacam-se as polirradiculoneuropatias inflamatórias-desmielinizantes, agudas ou crônicas, que têm etiopatogenia pouco esclarecida. No processo inflamatório predominam macrófagos e linfócitos T supressores CD8+, não havendo evidências de participação viral direta²⁷.

Quadros similares à poliomiosite idiopática clássica também têm sido descritos. As biópsias musculares destes indivíduos geralmente revelam menos infiltrado inflamatório intersticial do que as biópsias de pacientes HIV negativos. Além disso, pode-se observar inclusões nemalínicas e alterações mitocondriais. As especulações favorecem um mecanismo imunomediado³⁷.

A associação de outras manifestações de natureza autoimune com a infecção pelo HIV, como os raros casos de miastenia gravis, são muito provavelmente fortuitas²⁷.

2.3. Manifestações (possivelmente) primárias do HIV. A relação primária do HIV com algumas síndromes neurológicas tem sido proposta por diversos autores. Não se deve, no entanto, confundir efeito primário com efeito direto - causado por ação lesional direta do vírus sobre o tecido alvo. Entenda-se efeito primário como aquele dependente exclusivamente da ação do vírus e não de infecções oportunistas ou de mecanismos de autoimunidade. Assim, as manifestações atribuíveis à ação primária da infecção pelo HIV são a meningite asséptica, os distúrbios cognitivos, a demência e a encefalopatia infantil, a mielopatia vacuolar e, finalmente, as polineuropatias sensitivas distais.

Pacientes em qualquer fase de doença podem desenvolver quadro agudo, reversível ou recorrente, de meningite ou meningoencefalite assépticas, isoladas ou acompanhadas de neuropatias cranianas. Embora estes quadros possam ocorrer durante a fase de soroconversão, são mais frequentes em etapas mais tardias de doença. O HIV pode ser isolado do LCR destes pacientes. Apesar de sugestivo de ação direta do vírus, o isolamento do HIV não representa uma prova definitiva deste fato uma vez que ele também pode ser isolado a partir do LCR de indivíduos assintomáticos^{34,39}.

A grande discussão acerca da neuropatogenia do HIV reside atualmente nos possíveis mecanismos envolvidos na síndrome clínica conhecida como complexo demencial da SIDA⁴⁰, ou, mais recentemente, designada complexo cognitivo/motor associado ao HIV (CCMHIV)⁷¹. Diversas evidências favorecem a teoria de que o CCMHIV seja devido a uma ação primária do vírus sobre o SNC. A principal delas repousa no fato do CCMHIV constituir uma entidade autóctone, bastante distinta de outras complicações neurológicas encontradas em pacientes imunossuprimidos por outras causas que não o HIV.

Sabe-se que o HIV pode penetrar no SNC em fases bastante precoces da infecção⁵⁰, embora o mecanismo pelo qual o vírus chegue a este sítio ainda não esteja completamente elucidado. A teoria clássica diz que o HIV seria transportado para o sistema nervoso no interior de monócitos periféricos, em analogia com o mecanismo do "cavalo de Tróia", descrito para outro lentivirus neurotrópico, o vírus Visna⁴². Outras possibilidades seriam a infecção direta do endotélio vascular cerebral pelo HIV⁷⁰ ou a difusão de partículas virais, livres ou associadas a linfócitos T, por uma barreira hematoencefálica rompida¹⁷. Especula-se que, à medida que a doença evolui, com o aumento progressivo da carga viral, haja contínua reexposição ao agente⁷². Esta exposição precoce e persistente, sem que haja, concomitantemente, qualquer evidência de sintomatologia neurológica, levanta a questão do porquê o vírus permanecer aparentemente inocente durante períodos prolongados de tempo (anos, em geral) e, só posteriormente, causar doença.

O termo complexo cognitivo/motor associado ao HIV (CCMHIV) parece, a nosso ver, mais apropriado - em vez de complexo demencial - uma vez que congrega não só os indivíduos francamente demenciados como também aqueles com déficits cognitivos menores. Além disso engloba as diversas alterações motoras que

frequentemente se associam ao quadro cognitivo, inclusive a síndrome clínica característica da mielopatia vacuolar. Segundo esta terminologia os pacientes com CCMHIV podem ser subdivididos em dois grupos básicos, a saber: pacientes com apresentações predominantemente cognitivas (demência associada ao HIV) ou mielopáticas (mielopatia associada ao HIV)⁷¹.

A frequência e gravidade do CCMHIV é diretamente proporcional ao grau de imunodeficiência do indivíduo de forma que pacientes mais gravemente afetados geralmente encontram-se em estágio terminal de SIDA, frequentemente com níveis de linfócitos CD4+ inferiores a 50/mm³. Desta forma, aparentemente, a imunodepressão parece exercer um efeito permissivo sobre o CCMHIV⁷¹. Apesar disso, o estado imunológico não parece ser o único fator envolvido dada à grande variabilidade de apresentações clínicas. Desta forma pode-se tanto encontrar pacientes com diminutos níveis de células CD4+ e sem qualquer evidência de CCMHIV, quanto o inverso⁴¹. Diversos marcadores têm sido descritos no LCR em associação com o CCMHIV. Dentre eles destacam-se os elevados níveis da proteína p24 viral, b-2-microglobulina (proteína ligada ao CMH de classe I), neopterin (metabólito liberado por macrófagos ativados) e ácido quinolínico (metabólito exitotóxico do triptofano). A elevação destas substâncias sinaliza um aparente paradoxo de hiperatividade imune dentro de um contexto de grave imunodepressão⁷².

A neuropatologia do CCMHIV pode ser dividida em três categorias básicas que, por sua vez, podem se sobrepor: (a) gliose central com palidez da substância branca, (b) encefalite de células multinucleadas e (c) mielopatia vacuolar. Destas a mais comum é a primeira. Observa-se que a palidez mielínica é difusa, de predomínio periventricular e acompanhada pelo aumento do número de astrócitos reativos e da população microglial. A encefalite de células multinucleadas por sua vez é mais frequente nos casos mais graves. A população celular multinucleada deriva da fusão de macrófagos infectados e de micróglia. Há infiltrado reativo parenquimatoso de predomínio perivascular composto principalmente por macrófagos, micróglia e linfócitos CD8+. Finalmente, a mielopatia vacuolar caracteriza-se, conforme a própria designação sugere, por vacuolização medular com abundante edema intramielínico. Este aspecto assemelha-se em muito à degeneração combinada subaguda da medula por deficiência de vitamina B₁₂⁵. A mielopatia vacuolar é descrita em 40% dos casos necropsiados de SIDA⁴³. Não há evidências de que seja devida a um efeito citopático direto sobre as células funcionalmente ativas da medula. Especula-se que a lesão mielínica se deva à ação de citocinas (principalmente do fator de necrose tumoral alfa - TNF- α) liberadas por macrófagos, infectados ou não⁶⁵.

Apesar das evidências apontarem para um efeito primário do HIV sobre o SNC no CCMHIV, diversas questões permanecem obscuras. A despeito do vírus ter sido identificado no SNC, sua presença, as células que o albergam e as suas distribuições não são suficientes para explicar o grau de acometimento clínico de muitos pacientes. A simples presença do genoma viral integrado na célula não significa, necessariamente, efeito deletério. Para que isto ocorra deve haver infecção produtiva, ou seja, produção de proteínas virais pela célula parasitada. Isto pode ser constatado indiretamente através de métodos imuno-histoquímicos para a visualização de proteínas virais, ou por meio da detecção, por hibridização *in situ*, de ARNm. Não há evidências de infecção produtiva na maioria dos tecidos cerebrais de indivíduos com sintomatologia moderada e, nos casos mais acometidos clinicamente, a distribuição desta é bastante restrita. Mesmo assim, quando presente, a infecção produtiva é encontrada em células macrofágicas ou microgliais e não em células neuroectodérmicas funcionalmente importantes como os neurônios, os oligodendrócitos ou os astrócitos. Todos estes fatos levam a crer que mecanismos indiretos, postos em marcha pela infecção de células não-neuroectodérmicas sejam os causadores finais da lesão neurológica³⁶. A infecção de astrócitos pelo HIV, recentemente descrita em cérebros de crianças com SIDA e encefalopatia progressiva, revelava apenas a presença de genes reguladores precoces, não havendo evidências de produtividade viral. Assim, a única consequência deste fato seria que estas células poderiam constituir um reservatório para vírus em estado latente⁶⁴. Portanto, células de origem neuroectodérmica, incluindo neurônios, não parecem albergar infecção produtiva pelo HIV *in vivo*. Até o momento isto só foi constatado em macrófagos e células microgliais, ou seja, em células derivadas da medula óssea. Por outro lado, tem-se descrito perda neuronal e alterações na densidade e complexidade da arborização dendrítica de neurônios do córtex frontal³⁵. Observou-se também a existência de determinadas cepas de HIV-1 com maior capacidade replicativa em macrófagos. Estas cepas, mais prevalentes em estágios avançados da infecção, ganhariam este tropismo graças a determinadas mutações no gene *env*, codificador das proteínas do envelope viral³². Poderiam assim, em teoria, ter maior potencial patogênico por induzirem maior produção de citocinas⁷². Aparentemente o HIV-1, em analogia ao SIV, requer um tropismo por macrófagos para ocasionar invasão tecidual. Este tropismo seria necessário, mas não suficiente, para a invasão do tecido nervoso. Na realidade somente alguns subtipos de vírus macrofagotrópicos invadiriam o SNC e causariam lesão¹⁷.

O dano cerebral no CCMHIV poderia, portanto, ser devido à liberação de produtos neurotóxicos pelo próprio vírus ou pelas células infectadas. A proteína do envelope viral gp120 e os produtos dos genes reguladores *tat* e *nef* têm sido implicados como neurotoxinas em potencial. Estudos *in vitro* demonstraram que a gp120 é capaz de destruir culturas neuronais, mesmo em baixas concentrações. Aparentemente isto se daria por facilitação à entrada de cálcio no meio intracelular, fenômeno este mediado por receptor de glutamato sensível ao N-metil-D-aspartato (NMDA). O bloqueio da neurotoxicidade induzida em cultura celular pela gp120 pode ser conseguido com a adição de antagonistas de canais de cálcio, como a nimodipina e a nifedipina e por antagonistas de NMDA como a dizocilpina (MK-801)^{15,31}. Sabe-se também que a gp120 é capaz de se ligar a outras moléculas que não a CD4. Isto foi observado, por exemplo, em relação ao galactocerebrosídeo e à glicoproteína associada à mielina (MAG). Estas interações podem, em teoria, afetar tanto a função oligodendrocítica quanto neuronal³⁷. A proteína *tat* também revelou-se neurotóxica em cultura, aumentando a permeabilidade da membrana celular³¹. A proteína *nef*, por sua vez, de forma similar ao veneno do escorpião, aumentaria a condutância ao potássio⁶⁹. Desta forma, a ação direta isolada, ou em conjunto, de proteínas e produtos virais poderia ser tóxica às células funcionalmente ativas do SNC.

Outra explicação para o dano neuronal poderia ser a liberação de produtos celulares, como o ácido quinolínic e o TNF- α , sabidamente neurotóxicos. Estes, e outros fatores liberados pelas células infectadas - principalmente por macrófagos -, poderiam promover dano tecidual por mecanismos diversos como desmielinização, alteração da permeabilidade endotelial ou perturbação funcional da interação astrocítico-neuronal⁴⁷. Sabe-se também que a IL-1 e o TNF- α estimulam a proliferação astrocítica e a própria replicação do HIV³⁷. Tem-se descrito também aumento da atividade da enzima óxido nítrico sintetase em cérebros de pacientes com SIDA. O óxido nítrico é sintetizado por células endoteliais, neurônios e macrófagos e pode ser responsável por neurotoxicidade mediada por NMDA-glutamato através da geração de radicais livres^{20,59}.

Aproximadamente 30% dos pacientes infectados pelo HIV desenvolvem uma polineuropatia periférica simétrica, sintomática, tardia e de predomínio sensitivo¹⁰. À histopatologia nota-se, principalmente, perda de fibras amielínicas e degeneração do fascículo grácil, esta última secundária à perda axonal dos neurônios sensitivos primários. Infiltração de macrófagos no nervo, no gânglio da raiz dorsal e no fascículo grácil completam o quadro. Estes macrófagos expressam moléculas de classe II do CMH, IL-2, IL-6 e TNF- α , conforme demonstrado por técnicas imuno-histoquímicas⁶⁶. Como a maioria dos autores não foi capaz de encontrar partículas virais nestes nervos, acredita-se que a liberação de citocinas por estes macrófagos possa, ao interagir com fatores de crescimento de nervo, ocasionar as lesões observadas¹⁹.

Conforme pode ser aduzido do exposto anteriormente, nota-se que as manifestações neurológicas ditas primárias do HIV apresentam diversas características em comum que fazem supor um mesmo mecanismo patogênico. Em todas elas observa-se uma importante participação de células da linhagem monocítico-macrofágica. Segundo Epstein e Gendelman¹⁷ as interações celulares entre macrófagos infectados e células gliais desempenhariam papel fundamental na geração e contínua produção de neurotoxinas.

Recentemente Tyor et al.⁶⁶ propuseram uma hipótese unificadora que tentaria explicar a patogenia das alterações causadas pelo vírus no sistema nervoso. Esta hipótese tem como base o fato de se encontrar infecção produtiva do sistema nervoso pelo HIV apenas em macrófagos/micróglia. O aumento da atividade macrofágica em fases tardias da infecção seria devida à diminuição do número de linfócitos T CD4+ denominados de Th-2 (*T-helper 2*), envolvidos na produção de determinadas citocinas (principalmente IL-4 e IL-10) com sabida atividade inibidora sobre os macrófagos. Desta forma a síndrome demencial, a miopatia vacuolar e a neuropatia sensitiva seriam devidas, direta ou indiretamente, ao aumento do número de macrófagos no sistema nervoso os quais, por sua vez, liberariam, e/ou induziriam à liberação de fatores neurotóxicos.

2.4. Manifestações tóxicas e metabólicas. O paciente infectado pelo HIV está particularmente predisposto ao desenvolvimento de manifestações tóxicas e metabólicas consequentes a complicações da sua doença ou de drogas utilizadas no seu tratamento. Deficiências vitamínicas (principalmente de piridoxina e de vitamina B₁₂) e o uso de drogas neurotóxicas como a dapsona, a vincristina, a isoniazida e a maioria dos fármacos antiretrovirais (AZT, ddI, ddC, d4T) podem ocasionar manifestações neurológicas, principalmente ao nível do sistema nervoso periférico. Pacientes com história de neuropatias prévias podem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento destas complicações. A AZT tem sido frequentemente implicada como causadora de miopatia reversível. Acredita-se que a droga ocasione uma miopatia mitocondrial ao inibir a ADN polimerase mitocondrial. Parece haver uma relação direta entre o desenvolvimento desta miopatia e a dose acumulada da droga. Doses acumuladas superiores a 250 g em períodos de 200 dias seriam mais comumente associadas a esta complicação³⁹. ddC, ddI e d4T

(stavudine) podem causar uma neuropatia periférica indistinguível da polineuropatia distal simétrica de predomínio sensitivo observada em fases avançadas da infecção pelo HIV. Sabe-se que esta complicação é dose-dependente e reversível com a retirada da droga mas os mecanismos da neurotoxicidade são desconhecidos⁴⁶.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversas são as conseqüências da infecção pelo HIV sobre o sistema nervoso. Como pode ser visto no decorrer desta revisão, a infecção pelo vírus leva mais a um estado de desregulação imunológica do que, propriamente, e isoladamente, à imunodepressão. O HIV ocasiona, não somente, a simples morte celular, mas também uma desregulação das respostas imunes que, em determinadas circunstâncias, podem estar hiperativas. A maior compreensão dos mecanismos patogênicos envolvidos nestas manifestações possibilitará a utilização de drogas, se não capazes de eliminar o vírus da circulação, pelo menos minorar ou, até mesmo, evitar algumas destas complicações. Depositam-se grandes esperanças na utilização de fármacos que possam interferir nestes mecanismos. Dentre estas destacam-se, pela sua utilidade teórica, os bloqueadores de canais de cálcio, os antagonistas do NMDA, as drogas anti-citocinas, os fatores de crescimento neural e a terapia anti-radicaes livres.

REFERÊNCIAS

1. Araújo AQC, Costa AL. Manifestações nervosas do vírus da imunodeficiência humana. *Neurobiol (Recife)* 1991;54:81-94.
2. Atlan H, Gersten MJ, Salk PL, Salk J. Mechanisms of autoimmunity and AIDS: prospects for therapeutic intervention. *Res Immunol* 1994;145:165-183.
3. Berger JR, Concha M. Progressive multifocal leukoencephalopathy: the evolution of a disease once considered rare. *J Neurovirol* 1995;1:5-18.
4. Berger JR, Sheremata WA, Resnik L. Multiple sclerosis-like leukoencephalopathy revealing human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1989;39:324-327.
5. Budka H. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection. *Brain Pathol* 1991;1:163-175.
6. Cheng-Mayer C, Seto D, Tateno M, Levy JA. Biologic features of HIV-1 that correlate with virulence in the host. *Science* 1988;240:80-82.
7. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:794-799.
8. Cinque P, Brytting M, Vago L, Castagna A, Parravicini C, Zanchetta N. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 1993;342:398-401.
9. Coffin JM. Retroviridae and their replication. In Fields BN, Knipe DN (eds). *Virology*. Ed2. New York: Raven Press, 1990:1437-1500.
10. Cornblath DR, McArthur JC. Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Neurology* 1988;38:794-796.
11. Dalgleish AG. The immunology of retrovirus disease. In Rudge P (ed). *Neurological aspects of human retroviruses*. London: Baillière Tindall, 1992:23-40.
12. Dalgleish AG. The immune response to HIV: potential for immunotherapy? *Immunol Today* 1995;16:356-358.
13. Dalgleish AG, Beverley PCL, Clapham PR. The CD4 antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984;312:763-767.
14. Dalgleish AG, Wilson S, Gompels M, Ludlam C, Gazzard B, Coates AM, Habeshaw J. T-cell receptor variable gene products and early HIV-1 infection. *Lancet* 1992, 339: 824-828.
15. Dreyer EB, Kaiser PK, Offermann JT, Lipton SA. HIV-1 coat protein neurotoxicity prevented by calcium channel antagonists. *Science* 1990;248:364-367.
16. Epstein LG, DiCarlo FJ, Joshi VV. Primary lymphoma of the central nervous system in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatrics* 1988;82:355-363.
17. Epstein LG, Gendelman HE. Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: pathogenetic mechanisms. *Ann Neurol* 1993;33:429-436.
18. Falangola MF, Petit CK. Choroid plexus infection in cerebral toxoplasmosis in AIDS patients. *Neurology* 1993;43:2035-2040.
19. Griffin JW, Wesselingh S, Oaklander AL, Kunel RW, Griffin DE. MRNA fingerprinting of cytokines and growth factors: a new means of characterizing nerve biopsies [abstract]. *Neurology* 1993;43(Suppl. 2):A232.
20. Guilian D, Vaca K, Noonan CA. Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1. *Science* 1990;250:1593-1596.
21. Guilloff RJ, Fuller GN. Other neurological diseases in HIV-1 infection: clinical aspects. In: Rudge P(ed). *Neurological aspects of human retroviruses*. London: Baillière Tindall, 1992:175-209.
22. Guilloff RJ, Tan SV. Central nervous system opportunistic infections in HIV disease: clinical aspects. In Rudge P (ed). *Neurological aspects of human retroviruses*. London: Baillière Tindall, 1992:103-154.
23. Holland NR, Power C, Mathews VP, Glass JD, Forman M, McArthur JC. Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Neurology* 1994;44:507-514.
24. Hollander H, Levy JA. Neurologic abnormalities and recovery of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid. *Ann Intern Med* 1987;106:692-695.
25. Huang TE, Chou SM. Occlusive hypertrophic arteritis as the cause of discrete necrosis in CNS toxoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Human Pathol* 1988;19:1210-1214.
26. Koga Y, Lindstrom E, Fenyo EM, Wigzell H, Mak TW. High levels of heterodisperse RNAs accumulate in T cells infected with human immunodeficiency virus and in normal thymocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:4521-4525.
27. Lange DJ. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve* 1994;17:16-30.
28. Leonard R, Zagury D, Desportes I, Bernard J, Zagury JF, Gallo RC. Cytopathic effect of HIV in T4 cells is linked to the last stage of virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3570-3574.
29. Levy JA, Shimabukuro J, Hollander H. Isolation of AIDS associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. *Lancet* 1985;2:586-588.
30. Lifson JD, Feinberg MB, Reyes GR. Induction of CD4 dependent cell fusion by the HTLV-III envelope glycoprotein. *Nature* 1986;323:725-728.

31. Lipton SA. Laboratory basis of novel therapeutic strategies to prevent HIV-related neuronal injury. In: Price RW, Perry SW (eds). HIV, AIDS and the brain. New York: Raven Press, 1994:183-202.
32. Liu Z-Q, Wood C, Levy J, Cheng-Meyer C. The viral envelope gene is involved in macrophage tropism of a HIV-1 strain isolated from brain tissues. *J Virol* 1990;64:6148-6153.
33. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:211-222.
34. Lynn WS, Tweedale A, Cloyd MW. Human immunodeficiency virus (HIV-1) cytotoxicity: perturbation of the cell membrane and depression of phospholipid synthesis. *Virology* 1987;163:43-51.
35. Masliah E, Achim C, Ge N, De Tereza R, Terry R, Wiley C. Spectrum of human immunodeficiency virus-associated neocortical damage. *Ann Neurol* 1992;32:321-329.
36. Merrill J, Chen L. HIV-1, macrophages, glial cells, and cytokines in AIDS nervous system disease. *FASEB* 1991;5:2391-2397.
37. Merrill JE. Cytokines and neurophages. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;64:23-27.
38. Meynard L, Otto SA, Jonker RR, Mijster MJ, Keet RP, Miedema F. Programmed death of T cells in HIV-1 infection. *Science* 1992;257:217-219.
39. Mhiri C, Baudrimont M, Bonne G. Zidovudine myopathy: a distinctive disorder associated with mitochondrial dysfunction. *Ann Neurol* 1991;29:606-614.
40. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986;19:517-524.
41. Navia BA, Price RW. The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1987;44:65-69.
42. Peluso R, Haase A, Stowring L, Edwards M, Ventura P. A Trojan Horse mechanism for the spread of visna virus in monocytes. *Virology* 1985;147:231-236.
43. Peto CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985;312:874-879.
44. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1643-1648.
45. Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Infect Dis* 1993;17:837-842.
46. Price RW, Brew BJ, Roke M. Central and peripheral nervous system complications of HIV-1 infection and AIDS. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). AIDS. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992:237-257.
- 46a. Puccioni Sohler MP, Correa RB, Perez MA, Schechter M, Ramos C Filho, Novis SAP. Complicações neurológicas na SIDA: experiência do HUCFF/UFRJ. *Arq Neuropsiquiatr* 1991;49:159-163.
47. Pulliam L, Hemdler B, Tanf N, McGrath M. Human immunodeficiency virus-infected macrophages produce soluble factors that cause histological and neurochemical alterations in cultured human brains. *J Clin Invest* 1991;87:503-512.
48. Pulliam L, Moore D, West DC. Human cytomegalovirus induces IL-6 and TNF-alpha from macrophages and microglial cells: possible role in neurotoxicity. *J Neurovirol* 1995;1:219-227.
49. Remick SC, Diamond C, Migliozzi JA. Primary central nervous system lymphoma in patients with and without the acquired immune deficiency syndrome. A retrospective analysis and review of the literature. *Medicine* 1990;69:345-360.
50. Resnik L, Berger J, Shapshak P, Tourtelotte W. Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV. *Neurology* 1988;38:9-14.
51. Sabatier J-M, Vives E, Mabrouk K. Evidence for neurotoxic activity of *tat* from human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1991;65:961-967.
52. Schmittman SM, Psallidopoulos MC, Lane HC. The reservoir of HIV-1 in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. *Science* 1989;245:305-308.
53. Shaunak S, Weber JN. The retroviruses: classification and molecular biology. In Rudge P (ed). Neurological aspects of human retroviruses. London: Baillière Tindall, 1992:1-21.
54. Siliciano RF, Lawton T, Knall C. Analysis of host-virus interactions in AIDS with anti-gp120 T cell clones: effect of HIV sequence variation and a mechanism for CD4+ cell depletion. *Cell* 1988;54:561-575.
55. Simpson DM, Tagliati M. Neurologic manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med* 1994;121:769-785.
56. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J AIDS Hum Retrovirology* 1995;9:153-161.
57. Simpson DM, Wolfe DE. Neuromuscular complications of HIV infection and its treatment. *AIDS* 1991;5:917-926.
58. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983;14:403-418.
59. Snyder S. Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters? *Science* 1992;257:494-496.
60. Somasundaran M, Robinson HL. A major mechanism of human immunodeficiency virus-induced cell killing does not involve cell fusion. *J Virol* 1987;61:3114-3119.
61. Somasundaran M, Robinson HL. Unexpectedly high levels of HIV-1 RNA and protein synthesis in a cytocidal infection. *Science* 1988;242:1554-1557.
62. Stein BS, Gowda SD, Lifson JD. pH-independent HIV entry into CD4+ T cells via virus envelope fusion to the plasma membrane. *Cell* 1987;49:659-668.
63. Tornatore C, Berger JR, Houff SA, Curfman B, Meyers K, Winfield D. Detection of JC virus DNA in peripheral lymphocytes from patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1992;31:454-462.
64. Tornatore C, Chandra R, Berger JR, Major EO. HIV-1 infection of subcortical astrocytes in the pediatric central nervous system. *Neurology* 1994;44:481-487.
65. Tyor WR, Glass JD, Baumrind N, McArthur JC, Griffin JW, Becker PS. Cytokine expression of macrophages in HIV-1-associated vacuolar myelopathy. *Neurology* 1993;43:1002-1009.
66. Tyor WR, Wesselingh SL, Griffin JW, McArthur JC, Griffin DE. Unifying hypothesis for the pathogenesis of HIV-associated dementia complex, vacuolar myelopathy and sensory neuropathy. *J AIDS Hum Retrov* 1995;9:379-388.
67. van den Berg LH, Sadiq SA, Lederman S, Latov N. The gp120 glycoprotein of HIV-1 binds to sulfatide and to the myelin-associated glycoprotein. *J Neurosci Res* 1992;33:513-518.
68. Wehn SM, Heinz ER, Burger PC, Boyko OB. Dilated Virchow-Robin spaces in cryptococcal meningitis associated with AIDS: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:756-762.
69. Werner T, Ferroni S, Saermark T. HIV-1 Nef protein exhibits structural and functional similarity to scorpion peptides interacting with K+ channels. *AIDS* 1991;5:1301-1308.
70. Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, Lampert PW, Oldstone MB. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of AIDS patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:7089-7093.
71. Working group of the American Academy of Neurology AIDS task force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 1991;41:278-285.
72. Worley JM, Price RW. Clinical manifestations of HIV-1 infection of the nervous system. In McKendall RR, Stroop WG (eds). Handbook of neurovirology. New York: Marcel Dekker, 1994:56, 705-721.