

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EM DOENTES INFECTADOS Com o Vírus da Imunodeficiência Humana

IRENEIA LINO, ANTÓNIO SOUSA, JOSÉ CORREIA
Serviço de Medicina 2. Hospital do Espírito Santo. Évora

RESUMO

O espectro da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) está em mudança. Com o aparecimento das novas terapêuticas houve um grande impacto na mortalidade/morbilidade desta doença e por isso é necessário ser tratada como infeção/patologia crónica. A associação do Acidente Vascular Cerebral (AVC) com a infeção pelo VIH foi inicialmente atribuída a outras patologias oportunistas e tumores. A doença vascular associada a infeção pelo VIH tem sido alvo de investigação e discussão. Novas evidências mostram que pode haver um aumento do risco para doença vascular nos doentes a fazer terapêutica anti-retroviral altamente eficaz (TARAE). Os autores fizeram uma revisão bibliográfica sobre a associação entre a infeção pelo VIH e os AVC. Nesta revisão é efectuada uma análise do risco para o AVC nos doentes com infeção VIH considerando também a alteração do espectro da infeção pela introdução da TARAE.

SUMMARY

STROKE IN HIV-INFECTED PATIENTS

The spectrum of human immunodeficiency virus infection (HIV) is changing. New drug treatments have reduced morbidity and mortality of this disease, therefore it is necessary to start treating the HIV infection as a chronic disease. The association of the stroke with the HIV infection was initially thought to be a result of other opportunistic infections and tumors. However, the vascular disease associated with HIV infection has been a subject of research and debate. New evidence shows that the vascular diseases could be a threat for the patients doing highly active antiretroviral therapy (HAART). In this paper, we review the association between the HIV infection and stroke. Furthermore, we have done an analysis of the risk for the stroke on patients with HIV infection considering the changes of the infection spectrum by the introduction of HAART.

INTRODUÇÃO

Em 10 a 20% dos doentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) os sintomas neurológicos são a primeira manifestação e 30 a 40% dos doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) desenvolvem alterações neurológicas. Estudos baseados em autópsias encontraram um envolvimento neurológico em 75 a 90% dos doentes com SIDA¹⁻⁴.

O espectro da infecção pelo VIH nos países desenvolvidos alterou-se e é preciso por isso aprender a tratar o VIH como doença crónica. O aparecimento das novas terapêuticas teve um grande impacto na mortalidade e morbidade desta doença aumentando assim a sobrevida dos doentes⁵. A introdução da terapêutica anti-retroviral altamente eficaz (TARAE) modificou os objectivos da terapêutica da infecção pelo VIH que inicialmente eram simplesmente manter o doente vivo e que agora tenta fazer um balanço entre benefício e a toxicidade, tenta maximizar a adesão à terapêutica e preocupa-se com as consequências a longo termo da infecção pelo VIH e a sua terapêutica⁶.

Inicialmente os acidentes vasculares cerebrais (AVC) eram raros em doentes infectados pelo VIH e estavam muitas vezes associados a doenças oportunistas e tumores. Estudos baseados em autópsias de cérebros infectados pelo VIH apresentam entre seis a 34% enfartes cerebrais frequentemente assintomáticos².

Embora seja claro que a TARAE melhora a sobrevivência dos doentes com a infecção pelo VIH há uma sobreposição entre os doentes com infecção pelo VIH e aqueles com aumento do risco cardiovascular. A maior parte dos estudos já publicados são retrospectivos e não permitem uma análise a longo termo do risco vascular causado pelas complicações metabólicas relacionadas com a TARAE, embora haja uma preocupação crescente com a possibilidade de poder haver essa associação⁶.

O AVC E A INFECÇÃO PELO VIH

Pinto fez a revisão de seis séries clínicas, entre 1979 e 1987, sendo que metade deles eram prospectivos mas nenhum era controlado. Nestes estudos entraram doentes com SIDA, poucos deles assintomáticos e o que se verificou foi uma maior incidência dos AVCs isquémicos em relação aos hemorrágicos. Nesse estudo não foi clara a associação entre a doença cerebrovascular e o VIH².

Alguns estudos no entanto, sugerem a associação entre o VIH e os AVCs. Engstrom et al, em 1989, publicaram um artigo sobre um estudo retrospectivo que abran-

geu 1600 doentes com SIDA durante um período de cinco anos. Nesse estudo 12 doentes tiveram AVC isquémico e foi calculado o risco anual destes doentes para o AVC em 0.75%, risco esse que se mostrou superior ao esperado para a população geral com idade inferior a 45 anos⁷.

Por sua vez Quresh et al, num estudo retrospectivo realizado entre 1990 e 1994, que englobou 236 doentes entre os 19 e 44 anos com *status* serológico para o VIH conhecido em 113 doentes sendo positivo para 25 doentes. Após o ajuste para os diversos factores de risco independentes, a infecção pelo VIH estava associada a ocorrência de AVC (OR: 2.3; IC: 95%; $p=0.05$), particularmente isquémico (OR: 3.4; IC: 95%; $p=0.03$). E conclui que o AVC isquémico é mais frequente em doentes infectados pelo VIH (80 vs 56%). Encontrou também uma frequência aumentada de AVCs associados a outras patologias como: meningite, deficiência da proteína S comparados com os seronegativos. De facto, se retirarmos estes doentes a associação entre o AVC e o VIH deixa de ser significativa⁸.

Cole et al, num estudo epidemiológico populacional que envolveu 385 doentes com AVC isquémico e 171 com AVC hemorrágico, encontraram uma forte associação entre a infecção pelo VIH e a ocorrência de ambos⁹.

Por outro lado, Bozzette et al, conduziu um estudo retrospectivo sobre o risco cardiovascular e a doença cerebrovascular entre 36766 doentes que receberam tratamento para a infecção pelo VIH. Este estudo concluiu que o uso de novas terapias para o VIH estava associado a um grande benefício em termos de mortalidade que não era diminuído por qualquer aumento na ocorrência de eventos cardio e cerebrovasculares (ECCV) ou a mortalidade relacionada com esses eventos. E afirma que não se deve recear porque a doença vascular acelerada não compromete a TARAE a curto tempo, necessitando, no entanto, de estudos a longo termo¹⁰.

É de realçar que estes estudos tem limitações importantes que incluem uma baixa incidência de eventos ECCV, curta exposição a TARAE ou foram efectuados em doentes na era pré TARAE e o desenho retrospectivo⁶.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DO AVC ISQUÉMICO NO DOENTE INFECTADO PELO VIH

Cardioembolismo

As manifestações do envolvimento do sistema cardiovascular representam uma complicação frequente da infecção pelo VIH, especialmente na doença mais avançada. As manifestações mais comuns são: pericardite, miocardite, cardiomiopatia, endocardite, alterações da condução e do ritmo cardíaco, envolvimento cardíaco em

neoplasias relacionadas com a SIDA, hipertensão pulmonar e fenómenos tromboembólicos¹¹.

Num estudo prospectivo, Cardoso et al realizaram ecocardiogramas em 98 doentes com infecção pelo VIH que revelaram que 63% dos doentes apresentavam disfunção diastólica, 32% tinham uma diminuição da fracção de ejeção e em 8% pode verificar-se uma insuficiência cardíaca congestiva¹².

Berger et al, num estudo baseado em registos de autópsias revelou que a causa mais frequente nos AVCs isquémicos, em doentes infectados pelo VIH, foi cardioembólica.

As causas mais frequentes de cardioembolismo são a endocardite marântica associada ou não ao abuso das drogas intravenosas, a endocardite infecciosa, a degeneração valvular mixomatosa, a diminuição da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo com ou sem cardiopatia dilatada, a miocardite a VIH e os trombos murais^{4,5}.

Vasculite/Vasculopatia Oportunista

Várias patologias foram implicadas no desenvolvimento de doença vascular associada com os AVCs isquémicos como é o caso de algumas infecções como a tuberculose, a infecção a citomegalovírus, a varicela-zoster, a sífilis, a criptococose, a candidíase e a toxoplasmose. Associam-se menos frequentemente e por vezes de forma mais duvidosa com o herpes simplex, a aspergilose, a coccidioidomicose e a tripanossomiase. Foram implicados igualmente alguns tumores oportunistas como os linfomas. A incidência deste tipo de AVCs é actualmente incerta^{4,5,7}.

Abuso de Drogas Intravenosas:

Alguns casos foram associados directamente ao abuso de drogas intravenosas. Mas estes casos são raros. A cocaína foi implicada mas o mecanismo patológico é desconhecido. Foi sugerido por alguns autores que a vasoconstrição poderia ser o mecanismo implicado. Foi sugerido também que poderia estar envolvido um mecanismo relacionado com a agregação plaquetária ou com uma vasculite. A heroína foi da mesma forma implicada com um mecanismo também desconhecido, mas neste caso verificou-se que ocorre após um período de abstinência quando a droga é reintroduzida e por isso foi posta a hipótese de poder se tratar de um mecanismo imunológico⁵.

Estados Pró-Trombóticos

Várias anormalidades como a deficiência da proteína S, aumento dos anticorpos anti-fosfolipídicos e anticardiolipina têm sido documentadas em doentes com VIH. Brem e Miller, num estudo prospectivo durante três anos, mos-

taram que dos 27 doentes com VIH, 70% apresentavam elevação dos anticorpos anticardiolipina e 53% tinham deficiência da proteína S¹³.

Mochan et al, encontrou um aumento da ocorrência da deficiência da proteína S em doentes infectados com VIH que tinham tido AVC isquémico em comparação com doentes VIH negativos com AVC isquémico. Mas curiosamente quando incluem no estudo doentes VIH positivos sem AVC e comparam com o grupo com VIH e AVC encontram uma relação desta deficiência com a infecção pelo vírus mas não com a ocorrência de AVC¹⁴.

A suspeição de poder haver um estado pró-trombótico não reconhecido envolvido na etiologia dos AVCs surgiu por se ter verificado um número elevado de AVCs criptogénicos mas, ainda não há provas que suportem essa hipótese.

Passalaris et al, descrevem um aumento em alguns marcadores plasmáticos como o factor de von Willebrand, o activador do plasminogénio tecidual, a $\beta 2$ microglobulina e a trombomodulina solúvel. O mesmo estudo sugere que o grau de hipercoagulabilidade pode ser proporcional à carga viral¹⁵.

Vasculopatia Relacionada com o VIH

Evidência acumulada apoia a ideia de que há envolvimento dos pequenos vasos no SNC em doentes infectados pelo VIH e sem outros factores de risco.

Connor et al., encontraram alterações nos pequenos vasos que atribuíram à acção directa do VIH nas células endoteliais. A infecção das células endoteliais, com consequente quebra da barreira hemato-encefálica, pode ser o mecanismo pelo qual o VIH entra no SNC. As alterações vasculares encontradas são semelhantes às encontradas em doentes idosos e com diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidémia, embora estes doentes fossem mais jovens e sem outros factores de risco, para além da infecção pelo VIH³.

Neste estudo não foram encontradas alterações significativas em vasos de médio e grande calibre e não foi possível demonstrar uma correlação clara entre as alterações patológicas e as alterações clínicas³. Outros estudos puseram a hipótese de poder haver uma alteração na vasoreactividade com vasospasmos temporários como mecanismo possível para a ocorrência de enfartes lacunares¹⁶.

Brilla et al, examinaram 31 doentes infectados pelo VIH usando doppler transcraniano e avaliaram a capacidade de reserva cerebrovascular (CRC) e a velocidade de fluxo sanguíneo (VFS). Verificaram que havia uma diminuição significativa da CRC e da VFS nos doentes infectados com o VIH em relação ao grupo controlo. Por esse motivo

sugeriram haver uma vasculopatia cerebral associada a infecção pelo VIH¹⁶.

Todos estes trabalhos foram efectuados na fase anterior à introdução dos inibidores da protease (IP) ou não continham informação sobre a TARAE efectuada.

Aterosclerose Acelerada Associada a TARAE

As manifestações clínicas de aterosclerose na era pré TARAE eram raras, em parte porque a esperança de vida destes doentes era reduzida. O uso da TARAE resultou na redução da morbidade e da mortalidade, tendo-se verificado um aumento crescente de casos descritos de eventos vasculares em doentes tratados com TARAE, que fazem suspeitar um aumento do risco para a arteriosclerose.

Jericó et al estudaram a ocorrência de aterosclerose carotídea em doentes infectados pelo VIH sob TARAE comparados com doentes infectados pelo VIH mas naives e concluiu que a aterosclerose carotídea está relacionada com os factores de risco cardiovasculares convencionais mas que a TARAE aparentemente também tem um papel fundamental nesta patologia e nas anomalias metabólicas aterogénicas induzidas por estas drogas¹⁷.

Estará este risco associado ao efeito dos TARAE? Poderá ter o VIH um efeito pró-arteriosclerótico?

Há cinco grupos farmacológicos na TARAE. Os nucleósidos inibidores da transcriptase reversa foram os primeiros a serem aprovados no tratamento da infecção por VIH em 1987. Em 1996 surgiram então mais dois grupos, os não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa e os inibidores da protease. Em 2003, o outro grupo começou a ser comercializado, os inibidores da fusão. E em 2007 foi aprovado pela FDA a utilização dos inibidores da integrase.

1. Inibidores da Protease (IP)

Vários estudos mostraram haver uma associação independente entre o uso dos IPs e algumas alterações metabólicas como a hiperglicémia, a resistência periférica a insulina, hiperlipidémia com hipercolesterolémia, hipertrigliceridémia, aumentos da LDL e diminuição da HDL, lipodistrofia e hiperlactatémia^{15,18,19}.

Tsiodras et al, mostraram que a terapêutica com IP aumenta em cinco vezes a incidência de hiperglicémia (IRR: 5.0; CI: 95%) e que a elevação transitória da glicemia foi um achado comum. A terapêutica com antidiabéticos orais revelou-se eficaz¹⁹. Neste estudo, a prevalência de doentes com resistência à insulina foi estimada entre 25 e 62%²⁰. Foi demonstrado que a resistência à insulina pelas células musculares inicia-se cerca de 30 minutos após a toma do IP²¹.

O mesmo autor verificou que a terapêutica com IP au-

menta em 2.8 vezes a incidência de hipercolesterolémia e seis vezes a incidência de hipertrigliceridémia, concluindo que estes resultados são idênticos para os vários IPs. Verificou também que a elevação do colesterol e dos triglicéridos é mantida, sendo que o Ritonavir foi responsável por uma elevação maior dos triglicéridos. No mesmo estudo ficou demonstrado que o peso e a carga viral não são preditivos do aparecimento da dislipidémia. Está descrito que há em concomitância aumento das LDL e uma diminuição dos valores de HDL^{19,22}.

A terapêutica não farmacológica para a dislipidémia deve ser instituída e deve-se dar atenção à prevenção dos possíveis factores de risco concomitantes. Estas medidas podem ser eficazes em até cerca de 11% dos doentes. A terapêutica da hipercolesterolémia nestes doentes é problemática devida às interacções medicamentosas observadas, que se apresentam mais detalhadamente no quadro I²³.

Quadro I – *Interacções entre as estatinas e os IPs. (adaptado de Dubé et al)*²³

Agente	Considerações
Lovastatina, sinvastatina	Extensamente metabolizado pelo CYP3A4; toxicidade quando combinado com IP
Fluvastatina	Metabolizado pelo CYP2C9; interacção com nelfinavir
Atorvastatina	Em parte metabolizado pelo CYP3A4; Pouca experiência em VIH; modestas interacções com ritonavir-saquinavir
Pravastatina	Não há interacções significativas com o CYP450; excreção renal; mínimas interacções

Diversos problemas que podem surgir, mas o principal é a toxicidade muscular por um aumento da concentração das estatinas e diminuição da concentração dos IPs. Os fibratos parecem ser uma alternativa viável principalmente em doentes com hipercolesterolémia associada a hipertrigliceridémia. A segurança e eficácia da terapêutica da dislipidémia permanece sob investigação^{22,23}.

O uso de IP está associado a um aumento de 5.1 vezes o risco de desenvolver lipodistrofia (LD). A LD observada nestes doentes consiste na acumulação de tecido adiposo no abdómen, região dorso-cervical e supra-clavicular, aumento das mamas, lipomas e depleção do tecido adiposo da face e membros^{19, 24}.

Não existem, no entanto, critérios objectivos, largamente aceites, para o diagnóstico da LD associada ao VIH. Por esse motivo a sua prevalência exacta não é conhecida^{25,26}. Alguns estudos sugerem que ocorre LD em 50% ou mais dos doentes tratados com IPs. Mas esta associação não está estabelecida em todos os estudos²⁵.

A LD tem sido também associada à idade, duração da terapêutica, contagens baixas de CD4 e grandes aumen-

tos dos níveis de triglicéridos e colesterol total após o início da terapêutica com IPs.

A obesidade do tronco está associada a um maior risco cardiovascular^{19,24}.

As consequências destas anomalias ainda não são conhecidas. Nos outros doentes a acumulação de gordura visceral, a hiperglicémia e a dislipidémia aumentam o risco para as doenças cardiovasculares, pelo que se pode concluir que doentes infectados pelo VIH devem enfrentar idênticos riscos^{19, 22-24}.

Apesar das alterações metabólicas encontradas estarem bem estabelecidas, o risco clinicamente relevante de aterosclerose prematura continua por estabelecer. Há ainda uma proporção variável de AVCs criptogénicos que são citados nos diversos estudos.

2. Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (INNTR)

Os INNTR, efavirenz (EFV) e nevirapina (NVP), causam aumento nos níveis séricos de colesterol total e de LDL. O EFV parece estar mais associado à dislipidémia do que a NVP. Curiosamente, a NVP está também associada a aumento dos níveis de HDL. Fondas et al, estudou os efeitos da NVP e EFV no perfil lipídico dos doentes infectados pelo VIH. Em ambos os grupos foi registado aumento dos níveis séricos de colesterol total (NVP: 11% e EFV: 17%). O HDL também sofreu um aumento importante (44% vs 20% respectivamente). Estas alterações no HDL levaram a uma redução de 22% na relação colesterol total/HDL e na redução do risco cardiovascular no grupo da NVP. Estes parâmetros não estavam modificados no grupo do EFV. Estes resultados sugerem que a NVP pode ter propriedades anti-aterogénicas²⁶.

3. Nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NITR)

Alguns estudos recentes parecem mostrar o desenvolvimento de dislipidémia associada particularmente ao stavudina (d4T)²⁶.

Alguns estudos sugerem um aumento real do risco de desenvolvimento da LD associado aos NITR e não com os IPs. A redistribuição da gordura tem sido observada em doentes VIH positivos tratados com NITR mas, a adição dos IPs ao regime terapêutico aumenta o risco de LD numa estimativa de treze vezes. Também tem sido sugerido que diferentes fármacos induzem síndromes clínicas diferentes. NRTI + IP associado a lipoatrofia e lipohipertrofia, enquanto NITR apenas está associado a lipoatrofia²⁵.

Outros NITRs, incluindo zidovudina (ZDV) também podem produzir alterações do armazenamento da gordura.

Regimes incluindo três ou mais NITRs podem ter um aumento do risco de lipoatrofia, embora os dados sobre essas combinações são limitados²⁷.

4. Outros factores de risco

O estudo efectuado pelo grupo de estudo D.A.D., uma colaboração internacional de onze cohorts, concluiu que há um aumento do risco da ocorrência de eventos ECCV em doentes com longa duração da TARAE. O mesmo estudo refere que os restantes factores de risco, tradicionalmente associados à ocorrência de ECCV, conhecidos para a população de não infectados pelo o VIH foram confirmados para os infectados pelo VIH nomeadamente, a idade, sexo masculino, tabagismo, ocorrência prévia de ECCV, hipertrigliceridémia, hipercolesterolémia, diabetes mellitus, hipertensão arterial e história familiar de ECCV²⁸.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL NO DOENTE INFECTADO PELO VIH

As hemorragias intracerebrais nos doentes infectados pelo VIH estão associadas a doenças oportunistas do SNC como os linfomas, a toxoplasmose, a tuberculose e as metástases do sarcoma de Kaposi. Outras causas identificadas são a trombocitopenia, a coagulação intravascular disseminada e rotura de aneurismas micóticos⁵.

A mortalidade tende a ser elevada e não é claro que seja mais frequente do que na população geral apesar de alguns autores sugerirem que sim. Com a diminuição das condições que promovem um aumento dos AVCs hemorrágicos espera-se uma diminuição da sua frequência⁵.

CONCLUSÕES

A complexidade das relações entre a infecção pelo VIH, dislipidémia, resistência à insulina, LD, e TARAE sugere que estas alterações não estão ligadas apenas à terapêutica antirretroviral. Parece que características individuais, alterações imunes, resposta/recuperação imunitária, podem também estar associadas às alterações metabólicas verificadas nos doentes infectados pelo VIH²⁵.

Verificou-se também que os diferentes fármacos podem ter um papel diferente na etiopatogenia da aterosclerose nestes doentes.

São necessários mais estudos, prospectivos e randomizados, para comprovar a associação entre a infecção do VIH e a doença aterosclerótica e os efeitos destas alterações na sobrevida destes doentes. É importante também esclarecer o papel da terapêutica antirretroviral na patogénese da doença aterosclerótica.

BIBLIOGRAFIA

1. GRAY F, GHERARDI R, SCARAVILLI F: The neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a review. *Brain* 1988;111:245-266
2. PINTO NA: AIDS and cerebrovascular disease. *Stroke* 1996;27:538-543
3. CONNOR MD, LAMMIE GA, BELL JE, WARLOW CP, SIMMONDS P, BRETTLE RD: Cerebral infarction in adult AIDS patients: observations from the Edinburgh HIV autopsy cohort. *Stroke* 2000;31:2117-26
4. BERGER JR, HARRIS JO, GREGORIOS J, NOREMBERG M: Cerebrovascular disease in AIDS: a case-control study. *AIDS* 1990;4(3):239-244
5. RABINSTEIN AA: Stroke in HIV-infected patients: a clinical perspective. *Cerebrovascular Diseases* 2003;15:37-44
6. JAMES H STEIN: Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:115-123
7. ENGSTROM JW, LOWENSTEIN DH, BRESEDAEN DE: Cerebral infarctions and transient neurological deficits associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:528-532
8. QURESHI AI, JANSSEN RS, KARON JM et al: Human immunodeficiency virus infection and stroke in young patients. *Arch Neurol* 1997;54:1150-3
9. COLE JW, PINTO AN, HEBEL R et al: Acquired Immunodeficiency syndrome and the risk of stroke. *Stroke* 2004;35:51-56
10. BOZZETTE SA, AKE CF, TAM HK, CHANG SW, LOUIS TA: Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-10
11. PUGLIESE A, GENNERO L, VIDOTTO V, BELTRAMO T, PETRINI S, TORRE D: A review of cardiovascular complications accompanying AIDS. *Cell Biochem Funct* 2004;22:137-141
12. CARDOSO JS, MOURA B, MARTINS L, MOTA-MIRANDA A, ROCHA-GONÇALVES F, LECOUR H: Left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. *Int J Cardiol* 1998;63:37-45
13. BREW BJ, MILLER J: Human immunodeficiency virus type 1-related transient neurological deficits. *Am J Med* 1996;101:257-261
14. MOCHAN A, MODI M, MODI G: Protein S deficiency in HIV associated ischaemic stroke: an epiphenomenon of HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1455-6
15. PASSALARIS JD, SEPKOWITZ KA, GLESBY MJ: Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. *Clinical infectious disease*. 2000;31:787-797
16. BRILLA R, NABAVI DG, SCHULTE-ALTEDORNEBURG G et al: Cerebral vasculopathy in HIV infection revealed by transcranial doppler: a pilot study. *Stroke* 1999;30:811-3
17. JERICÓ C, KNOBEL H, NAHUM C et al: Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients: role of combination antiretroviral therapy. *Stroke* 2006;37:812-7
18. HENRY K, MELROE H, HEUBESCH J et al: Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1328
19. TSIODRAS S, MANTZOROS C, HAMMER S, SAMORE M: Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:2050-6
20. CARR A, SAMARAS K, THORISDOTTIR A, KAUFMANN GR, CHISHOLM DJ, COOPER DA: Diagnosis prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-9
21. GRUNFELD C: HIV protease inhibitors and glucose metabolism. *AIDS*. 2002;16:925-6
22. WANKE CA, FALUTZ JM, SHEVITZ A, PHAIR JP, KOTLER DP: Clinical evaluation and management of metabolic and morphologic abnormalities associated with human immunodeficiency virus. *Clin Inf Dis* 2002;34:248-259
23. DUBÉ MP, SPRECHER D, HENRY WK et al: Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the adult AIDS clinical trial group cardiovascular disease focus group. *Clin Inf Dis* 2000;31:1216-24
24. SAINT-MARC T, PARTISANI M, POIZOT-MARTIN I et al: Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2005;14:37-49
25. TERSHAKOVEC AM, FRANK I, RADER D: HIV-related lipodystrophy and related factors. *Atherosclerosis* 2004;174:1-10
26. UMEH OC, CURRIER JS: Lipids, metabolic syndrome, and risk factors for future cardiovascular disease among HIV-infected patients. *Current HIV/AIDS Reports* 2005;2:132-9
27. WOHL DA: Body shape, lipid, and cardiovascular complications of HIV therapy. *Current HIV/AIDS Reports* 2005;2:74-82
28. The Writing Committee of the D.A.D.: STUDY GROUP: Cardio-and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004;18:1811-7