

Avaliação de interações medicamentosas de antidepressivos e antipsicóticos em pacientes submetidos à farmacoterapia antirretroviral

Evaluation of drug interactions with antidepressants and antipsychotics in patients submitted to antiretroviral treatment

Aline Alves Morera Sisca¹; Ângela Rodrigues Porto¹; Jaqueline Rocha B. dos Santos²

¹ Graduanda em Farmácia e Bioquímica – Uninove

² Professora Orientadora do Núcleo de Farmacologia – Uninove

Endereço para correspondência

Aline Alves Morera Sisca
R. Dr. Plínio Barreto, 249, apto 132 – Bela Vista
01313-020 – São Paulo – SP [Brasil]
alinesisca@uninove.edu.br

Resumo

A depressão, assim como a psicose decorrente dessa condição, é um fenômeno observado em pacientes HIV positivos que pode interferir na adesão ao tratamento antirretroviral. Uma vez identificado este problema, surge nova preocupação na administração de outro fármaco, quer antidepressivo, quer antipsicótico, ao esquema terapêutico desses pacientes. Estudos atuais mostram que determinados antirretrovirais, principalmente os desenvolvidos recentemente, têm sua metabolização pelos mesmos conjuntos de enzimas que participam da hidroxilação, desmetilação ou glicuronidação de fármacos antidepressivos e/ou antipsicóticos, podendo resultar em interações medicamentosas. Serão abordados todos os fármacos antidepressivos e antipsicóticos usados na terapêutica desses pacientes, com base na literatura existente, tendo como objetivo qualificar qual deles apresenta o menor perfil de interações.

Descritores: Antidepressivos; Antipsicóticos; Antirretrovirais; Citocromo P450; Interações medicamentosas.

Abstract

Depression is a known phenomenon in HIV positive patients and may interfere in adherence to antiretroviral treatment such as the psychosis due to this condition. Once identified the problem, a new concern about the administration of a new drug to the therapeutic plan from these patients appears, being an antidepressant or an antipsychotic. Recent researches denote that some antiretrovirals, specially the most recently developed, have their metabolism by the same enzymatic groups, which are present in hydroxylation, demethylation or glucuronidation reactions of antidepressants and or antipsychotics drugs, and that may result in drug interaction. In this work, founded on the recent literature, all the antidepressants and antipsychotics drugs dispensed to these patients will be approached, qualifying which one has the smallest drug interactions profile.

Key words: Antidepressants; Antipsychotics; Antiretrovirals; Cytochrome P450; Drug interaction.

Introdução

A adesão ao tratamento é tão ou mais importante na síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). O uso incorreto dos antirretrovirais está relacionado diretamente à falência terapêutica e a reações adversas, facilitando a emergência de cepas do vírus da imunodeficiência humana (HIV) resistentes aos medicamentos existentes. Como o número e as combinações disponíveis são limitados, o uso inadequado e irregular desses antirretrovirais pode criar situações nas quais serão necessárias combinações com mais de quatro fármacos, o que pode comprometer a adesão e ocasionar crescentes interações medicamentosas. Os estudos disponíveis sobre o tema mostram que a taxa de adesão aos antirretrovirais varia entre 40% e 80%. Paterson e colaboradores, citados por Chaisson¹, evidenciaram que, para manter a carga viral indetectável por tempo mais longo e obter aumentos significativos na contagem de linfócitos CD4+, a adesão aos medicamentos deve ser superior a 90%². Somada a esse fator está a farmacoterapia associada a outras patologias apresentadas pelos pacientes, especialmente distúrbios emocionais como depressão e psicose.

A depressão é uma doença que apresenta um conjunto de sintomas característicos que possibilitam diferenciá-la de quadros de tristeza – uma pessoa deprimida não consegue alegrar-se e torna-se incapaz de tomar decisões, enquanto uma triste e abatida é capaz de preservar o interesse pela vida^{3, 4, 5}. A depressão pode ser causada por diversos fatores psicossociais, tais como a perda de uma pessoa querida, do emprego ou o fim de uma relação amorosa. No entanto, até um terço dos casos está associado à condição de saúde como câncer, dores crônicas, epilepsia, doença de Parkinson e derrame cerebral⁶. Além disso, diversos medicamentos de uso contínuo também podem provocar quadros depressivos. Já estados psicóticos são decorrentes de alterações no curso de pacientes soropositivos para o vírus HIV, ou ocasionados por toxicidade diante da utilização de antirretrovirais, ou associados ao estágio final da doença, em que o paciente apresenta delírios e alucinações.

Método

Foi feita a seleção criteriosa de artigos, os mais recentes publicados entre 1997 e 2007, consultados nas bases de dados *Medline* e *Lilacs*, relacionando as seguintes palavras-chave: fármacos antidepressivos, antirretrovirais, antipsicóticos, tratamento da depressão em HIV positivos, citocromo P450 (CYP450), psicose decorrente da AIDS, farmacoterapia antirretroviral, interações medicamentosas. Artigos anteriores a 1997 foram incluídos, pois serviram de base para a elaboração do projeto e, conseqüentemente, deste artigo.

Tratamento farmacológico de transtornos psiquiátricos em pacientes HIV positivos

A depressão, quando relacionada a não adesão ao tratamento antirretroviral, à baixa de linfócitos T CD4+⁷ e, com isso, à maior probabilidade do aparecimento de doenças oportunistas, torna necessário incluir, no esquema terapêutico dos pacientes, pelo menos um fármaco com ação antidepressiva que possa reverter ou atenuar esse quadro.

A progressão do HIV em deprimidos é nitidamente mais rápida do que em um grupo que faz uso regular de fármacos antidepressivos, embora esse fato ainda não esteja totalmente relacionado com a passagem para o estado de AIDS e gere controvérsias entre pesquisadores, principalmente em razão da dificuldade de relacionar os eventos associados à depressão e à terapia antirretroviral. A avaliação da origem da depressão que pode ser decorrente da descoberta da nova condição, exclusão social ou problemas afetivos, todos relacionados com o HIV, ou ter sido anteriormente diagnosticada, é relevante, uma vez que a terapia antirretroviral exibe alta citotoxicidade. O esquema terapêutico adotado para esses pacientes é composto basicamente de um ou dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR), um da protease (IP), ou um não nucleosídico da transcriptase reversa (INNTR)⁸ que se apresenta muito eficiente

na manutenção da carga viral indetectável, mas pode levar a quadros de depressão.

O fármaco de escolha para o tratamento da depressão deve exibir o menor perfil de interações medicamentosas, uma vez que esse fármaco, em vez de ser benéfico ao paciente, pode interferir na metabolização e na distribuição dos antirretrovirais⁹, sendo necessário aumentar suas doses, o que poderá provocar o aumento da citotoxicidade, de reações adversas, ou até mesmo piora no quadro depressivo.

Entre os fármacos antidepressivos, estudados em pacientes HIV positivos desde o início da década de 90, estão os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRSs). Inibidores não seletivos e seletivos da monoaminoxidase (IMAOs) não apresentaram relevância quando estudados. A eficácia dessas duas classes de antidepressivos é considerada semelhante, porém, com ADTs, o índice de abandono ao tratamento foi superior aos ISRSs¹⁰. Entre estes, a sertralina apresentou mais efeitos colaterais que a paroxetina, sendo esse, de acordo com Van der Lee e colaboradores¹¹, o fármaco de escolha indicado por diversos pesquisadores. Entretanto, Van der Lee et al.¹¹ demonstram que, quando administrada com fosamprenavir-ritonavir, ocorre diminuição em 55% dos níveis plasmáticos de paroxetina, tendendo ao aumento das doses desse fármaco.

O estudo das interações com antipsicóticos (AP) pode apresentar dois lados: a facilidade para a obtenção de dados e referências em razão de a psicose e a esquizofrenia – relacionadas aos estágios avançados da doença – terem sido anteriormente relatadas, e fármacos antipsicóticos, administrados, sendo observado que os antipsicóticos atípicos apresentavam menor perfil de efeitos colaterais¹², o que é, por sua vez, verificado tanto em pacientes HIV positivos quanto em saudáveis. No entanto, novos estudos mostram que determinados APs têm suas concentrações plasmáticas diminuídas quando administrados com ritonavir, que é um inibidor do CYP3A4, mas, ao mesmo tempo, um indutor

do CYP2D6, principal metabolizador dos fármacos olanzapina e risperidona¹³, o que representa o outro lado, a dificuldade de comprovar novas interações. Além dessas comorbidades, tais pacientes enfrentam problemas como resistência das células à insulina, desenvolvendo diabetes tipo II causada tanto por ADTs quanto por antirretrovirais.

Interações de fármacos antidepressivos com antirretrovirais

No esquema terapêutico de pacientes HIV positivos estão incluídos diversos fármacos antidepressivos como os ADTs (nortriptilina, imipramina, amitriptilina, clomipramina) e os ISRSs (fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina), e alguns ditos “atípicos” (nefazadona e trazadona, por exemplo). Lantz e colaboradores¹⁴ e Neumeier¹⁵ descrevem o comportamento farmacocinético de cada um desses fármacos. A investigação prospectiva de reações adversas a fármacos, por meio da farmacovigilância, pode possibilitar e identificar interações medicamentosas pela observação de efeitos adversos que, por sua vez, só surgem com a administração concomitante de dois ou mais fármacos metabolizados pela mesma enzima. A fenotipagem de enzimas metabolizadoras polimórficas¹⁶ e o uso da genética para identificar possíveis metabolizadores ultrarrápidos e pobres podem também esclarecer a razão de certos indivíduos apresentarem reações, principalmente com ADTs, que, em outros, não são identificadas.

A Tabela 1 relaciona as classes de antidepressivos usados em pacientes HIV positivos e suas respectivas enzimas metabolizadoras, os principais antirretrovirais em que a interação é previsível, e reações adversas acentuadas por ela, porém com ressalvas, pois essas reações podem ser, algumas vezes, semelhantes às que os antidepressivos e antirretrovirais provocam quando administrados isoladamente, necessitando, assim, de investigação mais detalhada para confirmação da interação.

Tabela 1: Interações de antidepressivos com antirretrovirais pela inibição ou indução de suas enzimas metabolizadoras

Antidepressivo	Metabolização	Interação	Mecanismo de interação do antirretroviral	Efeitos colaterais relatados*
ADTs	CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19	IP (Ritonavir, Nelfinavir), INNTR (Delavirdina)	Inibição de CYP3A4 e CYP2C19 (Delavirdina) e indução de CYP2D6	Efeitos anticolinérgicos aumentados, cefaléia e náusea
ISRSs	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 (Citalopram)	IP (Ritonavir, Nelfinavir, Fosamprenavir-R), INNTR	Inibição de CYP3A4 e indução de CYP2D6	Náuseas, problemas gastrointestinais, agitação.
"Atípicos"	CYP3A3/4, CYP2D6	IP (Ritonavir, Nelfinavir)	Inibição de CYP3A4	Sedação

* Efeitos colaterais relatados tanto na administração de fármacos antidepressivos quanto na de antirretrovirais, porém possivelmente intensificados em razão da provável interação

Interações de fármacos antipsicóticos com antirretrovirais

Dos os fármacos disponíveis para o tratamento da psicose em pacientes HIV positivos, os APs atípicos são os mais importantes quando abordamos o tema interação medicamentosa. O surgimento dos efeitos extrapiramidais (EEP) causados pelo HIV, quando atinge os gânglios basais, ou pelo próprio antirretroviral, impede que APs convencionais sejam usados, pois esses efeitos seriam extremamente potencializados. A Tabela 2 relaciona os principais APs atípicos e suas respectivas enzimas metabolizadoras, o antirretroviral que inibe ou induz o metabolismo do fármaco e os principais efeitos relatados.

Discussão

Os resultados obtidos já publicados podem gerar controvérsias, uma vez que alguns autores interpretam determinadas reações adversas como sendo não decorrentes de interação medicamentosa, e sim causadas pelo próprio fármaco antidepressivo, antipsicótico e antirretroviral isoladamente, ou seja, a observação de efeitos colaterais, que podem estar relacionados tanto com a interação de diferentes classes de antirretrovirais quanto com a de antidepressivos e antipsicóticos com antirretrovirais, dificulta a caracterização da interação e, por isso, essa observação é muitas vezes negligenciada.

Tabela 2: Interações de antipsicóticos com antirretrovirais pela inibição ou indução de suas enzimas metabolizadoras

Antipsicótico	Metabolização	Interação	Mecanismo de interação do antirretroviral	Efeitos colaterais relatados*
Clozapina	CYP3A4	IP (Ritonavir), INNTR (Efavirenz, Nevirapina)	Inibição de CYP3A4	Hipotensão
Olanzapina	CYP1A2, CYP2D6	IP (Ritonavir)	Indução de CYP2D6	EEP
Quetiapina	CYP3A4	IP (Ritonavir), INNTR (Efavirenz)	Inibição de CYP3A4	Sedação e hipotensão
Risperidona	CYP2D6	IP (Ritonavir, Nelfinavir)	Indução de CYP2D6	EEP
Ziprasidona	CYP3A4	IP (Ritonavir, Indinavir)	Inibição de CYP3A4	Hipotensão, sedação

* Efeitos colaterais relatados na administração tanto de fármacos antipsicóticos quanto de antirretrovirais, porém possivelmente intensificados em razão da provável interação

Outro fator é a deficiência na notificação de reações adversas a fármacos (RAF). O papel da farmacovigilância no Brasil é muitas vezes dificultado, uma vez que faz parte da assistência farmacêutica. Esse conceito de humanização das ciências da saúde e da preocupação com o paciente não é levado em conta na maioria dos casos, embora possa ser uma das soluções para a identificação precoce de interações, haja vista que as interações são as principais causas de abandono de tratamento e até mesmo do óbito. São muitos os relatos de RAFs ligadas a uma possível interação; contudo, essas informações são úteis somente quando conhecidos, por exemplo, casos de óbitos dela decorrentes.

Pesquisas mais conclusivas com determinação de redução ou aumento de concentrações plasmáticas de determinados fármacos que tiveram suas enzimas metabolizadoras induzidas ou inibidas por outros e de fármacos que possuem afinidades por proteínas plasmáticas e taxas de depuração só são possíveis com altos incentivos financeiros ou quando há interesse em apontar esses dados visando ao lucro futuro, por exemplo, a associação de fosamprenavir-ritonavir que produz interação medicamentosa benéfica. O ritonavir, por inibir a enzima CYP3A4, aumenta as concentrações plasmáticas de fosamprenavir¹¹.

No caso do enfuvirtide, fármaco inibidor de fusão e o mais recente na terapêutica, ainda não há estudos relatando suas possíveis interações, mas sabe-se que suas concentrações não são alteradas quando é administrado com ritonavir ou ritonavir e saquinavir. Podemos, assim, levantar a hipótese de que o enfuvirtide é metabolizado por outros grupos de enzimas, não tendo a CYP3A4 como principal metabolizadora, por essa ser alvo dos IPs¹⁷.

A maioria dos autores relata essa atividade inibidora enzimática do ritonavir, porém Penzak¹⁸ descreve a indução da enzima CYP2D6 por esse fármaco, chamando a atenção para a possibilidade de um mesmo fármaco interferir na metabolização de diferentes outros. Mitchell¹⁹ monitorou diversos medicamentos psicotrôpi-

cos, entre os quais a fluoxetina e a paroxetina, que são potentes inibidoras de CYP2D6. O fato de a paroxetina ter tido uma queda de 55% em suas concentrações plasmáticas, quando administrada com fosamprenavir-ritonavir, pode estar ligado a essa enzima, embora o ritonavir seja um fraco indutor dessa substância, provocando também diminuição de olanzapina e risperidona no plasma, em razão de indução da CYP2D6. Entretanto, todos os antipsicóticos atípicos análogos da clozapina podem ser usados com segurança em pacientes HIV positivos, já que, teoricamente e a partir do já estudado, não comprometem, de modo significativo, o tratamento desses pacientes. Ainda assim, enfrentamos dificuldades em afirmar com precisão, uma vez que somente por meio de dados bibliográficos, não podemos descrever quais são os efeitos danosos dessas interações.

Não é recomendada a administração de ADTs em esquemas terapêuticos usando delavirdina²⁰, já que este é inibidor da enzima CYP3A4, podendo aumentar, dessa forma, a concentração plasmática desses fármacos.

Conclusões

Por meio da observação das reações adversas apresentadas, podemos prever qual grupo de enzimas é responsável pela metabolização de determinados fármacos, sendo o inverso plausível, ou seja, a partir do conhecimento da farmacocinética, é possível prever a interação e quais reações adversas podem ser desencadeadas ou exacerbadas. A interação de fármacos antidepressivos e antipsicóticos com antirretrovirais deve-se, principalmente, à fase farmacocinética, por seus alvos de ação serem bem distintos, não interferindo, assim, em sua farmacodinâmica. Já em fármacos que atuam no sistema nervoso central (SNC), esse tipo de interação é frequente.

Os inibidores de protease (IP) participam de todas as reações envolvendo inibição da enzima CYP3A4; com isso, fármacos como ADTs podem ter suas concentrações plasmáticas aumentadas

em razão de serem metabolizados pelos grupos CYP3A4, CYP2D6 e CYP2C19. O ritonavir tem, ao mesmo tempo, propriedade indutora enzimática, ao contrário dos ADTs (olanzapina e risperidona) que têm suas concentrações diminuídas pela indução da enzima CYP2D6. Entre os fármacos que demonstraram menor perfil de efeitos colaterais, de acordo com a literatura, estão a paroxetina (salvo quando administrada com fosamprenavir-ritonavir), venlafaxina, trazodona e nefazodona para o tratamento da depressão, e olanzapina e clozapina, para psicose e/ou esquizofrenia, sendo a olanzapina mais indicada, em decorrência de o poder de indução enzimática do ritonavir ser menor do que o de inibição.

Referências

1. Chaisson RE. Take as directed? Adherence and outcomes of therapy. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. Medscape. [periódico na Internet]. 1999 [acesso em 30 maio 2007]. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/424964>.
2. Lignani Junior L, Greco DB, Carneiro M. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/Aids. Rev Saúde Pública. São Paulo, 2001;6(35).
3. Stahl SM. Psicofarmacologia. Bases neurocientíficas e aplicações clínicas. 2^a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003.
4. Beck AT. Terapia cognitiva da depressão. 1^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.
5. Artaud G. Depressão: a doença mal compreendida. 1^a ed. São Paulo: Paulinas; 1982.
6. Teng CT, Humes EC, Demetrio FN. Depressão e comorbidades clínicas. Rev Psiquiatr Clín. São Paulo. 2005;(32)3:149-59.
7. Burack JH, Barret DC, Stall RD, Chesney MA, Ekstrand ML, Coates TJ. Depressive symptoms and CD4 lymphocyte decline among HIV-infected men. JAMA. 1993;25(270):68-73.
8. Smith PF, Dicenzo R, Morse GD. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Clin Pharmacokinet. 2001;40:893-905.
9. Malbergier A, Schöffel AC. Tratamento de depressão em indivíduos infectados pelo HIV. Rev Bras Psiquiatr. 2001;3(23):160-67.
10. Elliott AJ, Uldall KK, Bengam K, Russo J, Claypoole K, Roy-Byrne PP. Randomized, placebo-controlled trial of paroxetine versus imipramine in depressed HIV-positive outpatients. Am J Psychiatry. 1998;3(155):67-72.
11. Van Der Lee MJ, Blenke AAM, Rongen GA, Verwey CP, Koopmaus PP, Pharo C et al. Interaction study of the combined use of paroxetine and fosamprenavir-ritonavir in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2007;11(51):4098-104.
12. Singh D, Goodkin K. Psychopharmacologic treatment response of HIV-infected patients to antipsychotic medications. J Clin Psychiatry. 2007;4(68):631-2.
13. Meyer JM, Marsh J, Simpson G. Differential sensitivities to risperidone and olanzapine in a HIV patient. Biol Psychiatry, Los Angeles. 1998;8(44):791-4.
14. Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ, Kuo F, Skinner M, Kuan HY et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects. Drug Metab Disp. 2003;31:1142-50.
15. Neumeyer JL, Booth RG. Neuroleptics and anxiolytic agents. In: Foye WO, Williams DA, Lemke TL. Principles of Medicinal Chemistry, 4^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. p. 408-33.
16. Linden R, Souto AA. Fenotipagem de enzimas metabolizadoras polimórficas e monitoramento terapêutico como uma ferramenta na farmacologia clínica dos antidepressivos tricíclicos, uma revisão. Rev Bras Toxicol. 2005;2(18):131-42.
17. Dando TM, Perry C. M. Enfuvirtide. Drugs. 2003;63:2755-66.
18. Penzak SR, Spratlin V, Lawhorn WD, Shirley KL, Spratlin V, Jann MW. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. J Clin Psychopharmacol. 2002;22(4):366-70.
19. Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. Br J Clin Pharmacol. 2000;49:303-12.
20. Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B, Spielman LA, Jacobsberg LB, Frances AJ et al. Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:452-57.

21. Baker J, Ruiz-Rodrigues R, Whitfield M, Heon V, Benger TG. Bacillary angiomatosis: a treatable cause of acute psychiatric symptoms in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:161-66.
22. Baldessarini RJ, Fármacos e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 9ª ed. New York: McGraw-Hill, 1996. p. 315-34.
23. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir-ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003;63:769-02.
24. Devane CL, Nemeroff CB. Psychotropic drug interactions. *The Economics of Neuroscience*. 2000;2:55-75.
25. Eap CB, Siroud EJ, Baumann P. Therapeutic monitoring of antidepressants in the Era of pharmacogenetics studies. *Ther Drug Monit*. 2004;2(26):152-5.
26. Flexner C. Dual protease inhibitor therapy in HIV infected patients: pharmacologic rationale and clinical benefits. *Annu Rev Pharm Toxicol*. 2000;40:649-74.
27. Kawano DF, Pereira LRL, Ueta JM, Freitas O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? *Rev Bras Cienc Farm*. 2006;(42):4.
28. Levkovitz Y, Shuskan GB, Herschkowitz A, Isaac R, Ad IG, Shvartsman D et al. Antidepressants induce cellular insulin resistance by activation of IRS-1 kinases. *Mol Cell Neurosci*. Elsevier. 2007;36:305-12.
29. Marcolin MA, Cantarelli MG, Garcia Junior M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. *Rev Psiquiatr Clín, São Paulo*. 2004;2(31):70-81.
30. May RJ. Adverse drug reactions and interactions. In: Dipiro JT, Talbert RL, Hayes PE, Yee GC, Matzke CR, Posey LM. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 7ª ed. Norwalk: Appleton & Lange. 1997. p. 101-16.
31. Miyasaka LS, Atallah AN. Risco de interação de drogas: combinações de uso de antidepressivos e outras drogas. *Rev Saúde Pública, São Paulo*. 2003;2(37):212-15.
32. Moreno RA, Moreno DH, Soares MBM. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev Bras Psiquiatr, São Paulo*. 1999;21(1):24-40.
33. Piscitelli SC, Gallicano RD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *New Engl J Med*. 2001; 3(344): 984-96.
34. Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. Fluoxetine treatment for depression in patients with HIV and AIDS: a randomized, placebo controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1999;156:101-7.
35. Rang HP, Dale MM, Ritter M. *Farmacologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p. 598-626.
36. Sauer, J. M. Pousler, G.D., Mattniz, E. L. ET AL. Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride. *Drug Metab Dispos*. 2003;31:98-107.
37. Seth R, Granville-Grossman K, Goldmeier D, Lynch S. Psychiatric illness in patients with HIV infection and AIDS referred to the liaison psychiatrist. *Br J Psychiatry*. 1991;159:347-50.
38. Sucar DD. Interação medicamentosa de venlafaxina com captopril. *Rev Bras Psiquiatr. São Paulo*. 2000;3(22):134-7.
39. Tatro DS. *Textbook of therapeutics, drug and disease management*. 6ª ed. Baltimore: William and Wilkins; 1996. p. 33-44.
40. Tseng AL, Foisly MM. Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs. *Ann Pharmacother*. 1999;4(33):461-73.
41. Von Moltke LL, Greenblau DJ, Grassi JM, Granda BW, Duan SX, Fogelman SM et al. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: high risk associated with ritonavir. *J Clin Pharmacology*. 1998;38:106-11.



