

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E SEUS EFEITOS NEUROCOGNITIVOS COM REPERCUSSÃO IMUNOLÓGICA

ANTIRETROVIRAL THERAPY AND ITS NEUROCOGNITIVE EFFECTS WITH IMMUNOLOGIC IMPACT

JEFFERSON NEMOTO¹, CLEYTON EDUARDO MENDES DE TOLEDO^{2*}

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutico, Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá. Docente no Curso de Graduação em Farmácia na Faculdade Ingá.

*Rua Dr. Saulo Porto Virmond, 151, Apto 1402, Jd. Novo Horizonte, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87015-580
cemtoledo@gmail.com

Recebido em 29/07/2015; Aceito para publicação em 13/08/2015

RESUMO

A infecção pelo HIV/Aids requer introdução da terapia antirretroviral resultando no aumento da sobrevivência das pessoas infectadas. As manifestações neurológicas quando presente, sejam neurocognitivas ou psiquiátricas, necessitam de intervenção farmacológica. A introdução da farmacoterapia está diretamente relacionada a um melhor prognóstico do indivíduo através de respostas imunológicas como aumento na contagem das células CD4 e uma melhor adesão ao tratamento antirretroviral. Estudos atuais demonstram que certos antirretrovirais e antidepressivos são metabolizados pelas mesmas isoenzimas do sistema do citocromo P450, o que torna possível interações medicamentosas. Esta revisão tem como objetivo discutir a utilização de antirretrovirais e antidepressivos utilizados para o tratamento da HIV/Aids e depressão respectivamente, o perfil de interação medicamentosa, alterações neurocognitivas e consequente repercussão imunológica. Durante a evolução da infecção HIV/Aids, ansiedade, depressão e alterações neurológicas, são alterações psicológicas e neurológicas mais comuns, sendo assim a utilização de antidepressivos na gestão dos sintomas psíquicos contribui para a melhoria do status imune e aderência à TARV, neste último a boa adesão à farmacoterapia culmina na redução da incidência de doenças neurológicas oportunistas. Contudo a farmacovigilância se faz necessária para evitar interações entre fármacos e também possíveis erros diagnósticos já que alguns sintomas provocados por determinados antirretrovirais podem ser confundidos com sintomas depressivos. A terapia antirretroviral criteriosamente aplicada, concomitantemente ao uso racional da farmacoterapia fortalece o sistema imunológico, reduz a morbimortalidade, além de aumentar o tempo e a qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Aids; Antirretrovirais; Depressão; Efeitos neurocognitivos; HIV.

ABSTRACT

The HIV/AIDS requires introduction of antiretroviral therapy resulting in increased survival of those infected. The neurological manifestations when present, are neurocognitive or psychiatric, require pharmacological intervention. The introduction of pharmacotherapy is directly related to a better prognosis of the individual through immune responses such as increase in CD4 cell count and better adherence to antiretroviral treatment. Recent studies show that some antiretroviral and antidepressants are metabolized by the same P450 isoenzyme system, which makes it possible drug interactions. This review aims to discuss the use of antiretroviral drugs and antidepressants used to treat HIV/AIDS and depression respectively, the drug interaction profile, neurocognitive changes and consequent immune repercussions. During the course of HIV infection/AIDS, anxiety, depression and neurological disorders are more common psychological and neurological disorders, so the use of antidepressants in the management of psychiatric symptoms helps to improve the immune status and adherence to ART, the latter the good adherence to pharmacotherapy culminates in reducing the incidence of opportunistic neurological diseases. However pharmacovigilance is needed to avoid interactions between drugs and also possible misdiagnosis whereas some symptoms caused by certain antiretroviral drugs may be mistaken for depressive symptoms. Antiretroviral therapy judiciously applied concurrently to the rational use of pharmacotherapy strengthens the immune system, reduces morbidity and mortality, and increase the time and the quality of life of patients.

KEYWORDS: AIDS; Antiretrovirals; Depression; HIV; Neurocognitive effects.

1. INTRODUÇÃO

A introdução da terapia antirretroviral (TARV), principalmente pela terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), diminuiu a incidência da maioria das doenças neurológicas oportunistas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). Tal abordagem mudou o curso das alterações neurocognitivas de grande prevalência e que consistem em uma verdadeira “epidemia oculta” associada à síndrome (HAND, *HIV-associated neurocognitive disorders*). Essas complicações neurológicas e os deficits cognitivos acarretam graves consequências pessoais e socio-econômicas, apesar da utilização da HAART que reduz consideravelmente a incidência de doença nos pacientes infectados¹.

A classificação das alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND, *HIV-associated neurocognitive disorders*) é recente e depende basicamente de duas variáveis: avaliação neuropsicológica e avaliação do impacto da doença nas atividades da vida diária. O início oportuno da TARV constitui a melhor estratégia preventiva, com a finalidade de evitar o baixo nadir (menor medida/contagem) de linfócitos T CD₄⁺ (LT CD₄⁺), considerado o principal fator associado às HAND². Pelo fato do HIV neurotrópico, o sistema nervoso central (SNC) é o segundo local mais comum de manifestações clínicas. Isto pode ser explicado pela baixa penetração no SNC de drogas antirretrovirais devido à barreira hematoencefálica. O vírus pode infectar e replicar-se em micróglia e células da glia e está presente principalmente no líquido cefalorraquidiano³. As desordens neurocognitivas devido ao HIV, podem se apresentar como uma infecção major ou leve, geralmente é mais prevalente em indivíduos com episódios anteriores de imunossupressão grave, cargas virais altas no fluido cerebrospinal, e indicadores de doença avançada por HIV, tais como anemia e hipoalbuminemia. Indivíduos com avançada NCD pode apresentar características neuromotoras proeminentes tais como incoordenação grave, ataxia e desaceleração motora, podendo haver perda de controle emocional, incluindo agressividade, afetividade inadequada ou apatia⁴.

A depressão é o diagnóstico psiquiátrico mais frequente em pacientes infectados ou que apresentam a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). As manifestações neurológicas acometem 40% a 70% dos pacientes portadores do HIV no curso da sua infecção^{5,6,7}. Estudos de necropsia demonstram que a frequência pode chegar a mais de 90%⁸. Cerca de 46% dos pacientes internados com SIDA podem apresentar doença neurológica, seja como motivo principal da admissão hospitalar ou como intercorrências durante a internação⁹. O diagnóstico de depressão em pacientes

infectados pode ser dificultado pelo fato de que alguns dos indicadores de depressão (anorexia, fadiga, fraqueza e perda de peso) podem ser mimetizados por sintomas físicos, principalmente em fases avançadas da doença¹⁰. É válido ressaltar que, ao fazer um diagnóstico de depressão, o profissional deverá se certificar de que os sintomas supracitados não são decorrentes de uma alteração orgânica ou medicamentosa, pois sabe-se que alguns antirretrovirais (ARV) podem afetar o humor, causar náuseas, diarreia, cefaleia ou alterações neurológicas associadas ao desenvolvimento de sintomas depressivos, especialmente Evafirenz e Zidovudina (AZT)¹¹. De acordo com American Psychiatry Association DSM-V estabelece os seguintes critérios de diagnóstico para depressão:

A. Graves explosões temperamentais recorrentes manifestado verbalmente e/ou comportamental sendo grosseiramente desproporcional em intensidade ou duração para a situação ou provocação.

B. As explosões temperamentais são incompatíveis com o nível de desenvolvimento.

C. As explosões temperamentais ocorrem, em média, três ou mais vezes por semana.

D. O comportamento entre as explosões temperamentais é persistentemente irritado ou com raiva na maior parte do dia, quase todos os dias, e é observável por outras pessoas.

E. Critérios A e D estão presentes há 12 ou mais meses. Durante todo este tempo, o indivíduo não teve um período de duração de três ou mais meses consecutivos sem apresentar todos os sintomas dos critérios A e D.

F. Critérios A e D estão presentes em pelo menos dois dos três episódios de explosões temperamentais, e é particularmente grave em pelo menos um destes.

Assim, este trabalho objetivou realizar uma revisão bibliográfica sobre a terapia antirretroviral, seus efeitos neurocognitivos, além discutir a farmacoterapia da depressão em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se busca e análise da literatura dos últimos 22 anos através de livros e artigos científicos encontrados nas bases de dados SciELO, LILACS, PUBMED, MEDLINE e EBSCO. As palavras-chave utilizadas serão: antirretroviral, AIDS, HIV, interações medicamentosas, efeitos colaterais de retrovirais e depressão.

3. DESENVOLVIMENTO

A SIDA é uma doença subsequente à infecção pelo HIV, sendo caracterizada pela imunossupressão profunda associada a infecções oportunistas e tumores

malignos, perda de peso e degeneração do sistema nervoso central (SNC). Esse vírus ácido ribonucleico (RNA) infecta os LT CD₄⁺, macrófagos e células dendríticas, e causa uma disfunção maciça no sistema imunológico¹². O quadro clínico caracteriza-se essencialmente por uma depleção de linfócitos T CD₄⁺, que resulta em imunodeficiência celular¹³. Quando os HIVs penetram pela mucosa, são endocitados por células dendríticas e/ou macrófagos, e careados para a região paracortical do linfonodo drenante, onde estão presentes os linfócitos T, como ocorre durante uma resposta imune normal. A entrada dos HIVs nas células dendríticas ocorre por uma via dependente de CD4, presente em pequenas quantidades nestas células, e por meio de lectinas tipo C: langerina em células de Langerhans (CD 207) e DC - DIGN (CD 209) em células dendríticas da derme e mucosas. Essas lectinas não são receptores do HIV, pois não causam infecção produtiva e permitem que os vírus se mantenham infecciosos por longos períodos de tempo nessas células. Quando as células dendríticas migram para os linfonodos interagem com linfócitos T, transmitindo os vírus, interação que tem sido denominada sinapse virológica¹⁴.

Patogenia da infecção pelo HIV e AIDS

O processo de entrada do vírus HIV começa com interações de alta afinidade da glicoproteína gp120 do vírus com a superfície dos receptores CD4 das células do hospedeiro como linfócitos T e macrófagos. Esta interação ocasiona mudanças conformacionais na gp120 que promove a participação de co-receptores, principalmente CCR5 ou CXCR4. Para a entrada do HIV na célula é necessária a ligação com estes co-receptores quimiocínicos para ativar mudanças conformacionais na membrana e posterior fusão. Estes primeiros eventos ativam a glicoproteína trimérica gp41 que media a fusão das membranas viral e celular. A fusão leva à injeção do capsídio do HIV à célula e posterior liberação do seu material genético e de enzimas necessárias para a replicação. Ocorre, então, a transcrição reversa do RNA genômico viral (formação do DNA a partir do RNA pela ação da enzima transcriptase reversa do HIV), que culmina na formação de uma dupla hélice de DNA viral. O DNA é transportado para dentro do núcleo celular, onde sofre clivagens específicas e é integrado ao DNA da célula do hospedeiro pela ação da enzima integrase. A ativação da célula hospedeira resulta na transcrição do DNA em RNA mensageiro, que é traduzido em proteínas virais. A enzima protease do HIV é necessária neste passo para clivar a poliproteína viral precursora em proteínas individuais maduras. O RNA e as proteínas virais agrupam-se na superfície celular como um novo vírion e são liberados para infectar outra célula^{15,16,12}. A

patogenia da doença causada pelo HIV começa com a infecção aguda, parcialmente controlada pelo sistema imunológico adquirido e avança para uma infecção crônica progressiva dos tecidos linfóides periféricos. A afecção aguda primária é caracterizada pela infecção das células T CD₄⁺ de memória que expressam o co-receptor 5 (CCR5) nos tecidos linfóides da mucosa e a morte de várias células infectadas. A transcrição da fase aguda da infecção para a crônica é caracterizada pela disseminação do vírus, viremia e o desenvolvimento de respostas imunológicas pelo hospedeiro. Na fase crônica, os linfonodos e o baço são os locais de replicação contínua do HIV e destruição celular. Nesta fase da doença, o sistema imunológico continua sendo capaz de lidar com a maioria das infecções pelos microrganismos oportunistas, com pouca ou nenhuma manifestação clínica, denominada como período de latência clínica. Apesar de a maior parte das células T não estar infectada, a destruição das células T CD₄⁺ nos tecidos linfóides progride continuamente no período latente e o número de células T CD₄⁺ no sangue se reduz de forma linear, o que estabelece a instalação da SIDA¹⁷.

Alterações psicológicas mais comumente observadas em indivíduos infectados pelo HIV

Devido à enorme gama de sintomas físicos e doenças oportunistas apresentados pelos portadores do HIV, bem como à possibilidade de a infecção pelo vírus evoluir para a SIDA, muitos estudos voltaram sua atenção à adesão aos medicamentos antirretrovirais e ao acompanhamento médico. Contudo, além das alterações fisiológicas provocadas pela infecção, pessoas diagnosticadas com HIV possuem risco elevado de desenvolver transtornos do humor ou de adaptação, apresentar sintomas de ansiedade e estresse, baixa autoestima, reações de medo, culpa, raiva e frustração, além de preocupações excessivas com sua saúde, entre outras alterações psicológicas¹⁸.

Tanto a infecção pelo HIV quanto a evolução para SIDA não possuem intrinsecamente nenhum componente que justifique alterações psicológicas nas pessoas afetadas, salvo casos nos quais a doença prejudicou estruturas neurológicas. De forma empírica, observa-se que os afetados, em maior ou menor grau, sofreram alterações emocionais (tabela 1). Desde o momento da afirmação de sua soropositividade ou inclusive antes, quando apenas existe a suspeita da infecção pelo HIV, é muito provável que apareçam alterações emocionais. Todo este processo de afecções emocionais e comportamentais alteradas estende-se desde a realização do teste de anticorpos até o conhecimento dos resultados do mesmo, além de todo o processo de convivência com o vírus¹⁹.

Tabela 1. Alterações emocionais decorrentes da infecção pelo HIV

Alteração	Situação
Choque	Pelo diagnóstico e possibilidade de morte Por perda de esperança de boas notícias
Medo e Ansiedade	Prognóstico incerto e curso da doença Deterioro e incapacidade Efeitos da medicação e tratamento Isolamento e rejeição Infetar outros e reinfectar-se Por perda das capacidades cognitivas, físicas, sociais e de trabalho
Depressão	Pelo deterioro "inevitável" Pela inexistência de cura Pelo vírus controlando o futuro de sua vida Pelos limites impostos pela doença e rejeição dos demais Por auto-culpabilização e recriminação por haver-se exposto ao HIV
Raiva e Frustração	Por incapacidade de superar o vírus Por novas e involuntárias restrições de saúde ou estilos de vida Pela incerteza do futuro ("fora de suas mãos")
Culpa	Por um estilo de vida passado levar à exposição ao vírus Pela possibilidade de ter infectado outros involuntariamente
Problemas obsessivos	Implacável busca por novas evidências diagnósticas Cuidados sobre a saúde e dietas alimentares Preocupação com doenças e morte, e evitação de novas infecções

De acordo com Remor (1999), durante a evolução da infecção por HIV e SIDA, as respostas de ansiedade e depressão são as alterações emocionais mais comuns. A ansiedade é descrita como o resultado de uma ativação no organismo que se produz para fazer frente a uma ameaça, seja ela externa ou uma antecipação cognitiva de uma possível ameaça futura. Nela se produz um aumento na tensão muscular, incremento do ritmo cardíaco e da taxa respiratória. No que se refere à resposta de depressão no indivíduo soropositivo, transparecem atitudes que refletem possibilidades negativas e ausência de gratificações, o que produz um estado de ânimo disfórico, abatido uma profunda sensação de tristeza e apatia.

Na síndrome depressiva, o indivíduo se sente incapaz, coibido, infeliz e reage de forma pessimista; tem sentimentos de menos valia, desânimo, falta de força para reagir, perda da espontaneidade e fadiga. A pessoa se torna mais lenta, preocupa-se demais com problemas pessoais; alguns se tornam queixosos, outros desconfiados. Na depressão mais profunda, a pessoa sofre intensa dor mental, sente angústia, desespero, desgosto, raiva, medo agitação e desesperança e começa a achar que não deveria ter nascido, tendo às vezes pensamentos suicidas²⁰.

Alterações neurocognitivas associadas ao HIV e SIDA

O HIV entra no Sistema Nervoso, invade suas células e produz lesões em todo tecido neural, derivando certos comprometimentos cognitivos. No cérebro, o vírus infecta células gliais que em última instância secretam neurotoxinas que levam ao dano e morte neuronal. A extensão deste dano é ligada ao nível do déficit neurológico clínico. Exames de necropsia de pacientes HIV positivos mostraram a presença de vírus em estruturas corticais e subcorticais, como lobos frontais, substância branca subcortical e núcleos da base. Mecanismos que levam ao dano cognitivo ainda não são totalmente conhecidos, mas neurotoxinas liberadas pela micróglia e macrófagos periventriculares causam liberação de citocinas e quimiocinas, que levam à modificação da arquitetura sináptica do córtex. A apoptose ou morte celular programada é o mecanismo mais comum que leva à perda celular²¹.

A classificação das HAND é recente e depende basicamente de duas variáveis: avaliação neuropsicológica e avaliação do impacto da doença nas atividades da vida diária (Tabela 2).

Tabela 2. Classificação das HAND.

Alteração neurocognitiva assintomática (ANI, <i>asymptomatic neurocognitive impairment</i>)	Alteração de ≥ 2 domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, sem comprometimento funcional nas atividades da vida diária.
Desordem neurocognitiva leve/moderada (MND, <i>mild neurocognitive disorder</i>)	Alteração de ≥ 2 domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, sem comprometimento funcional leve a moderado, nas atividades da vida diária.
Demência associada ao HIV (HAD, <i>HIV-associated dementia</i>)	Alterações graves de ≥ 2 domínios cognitivos, com comprometimento severo nas atividades da vida diária.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da infecção pelo HIV em adultos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Ao longo dos anos, surgem de forma lenta e progressiva manifestações clínicas discretas, como baixa capacidade de concentração, lentificação mental,

apatia, baixa atividade psicomotora e modificações da memória verbal e não verbal, além da possibilidade de mudanças na personalidade. Posteriormente, com o agravamento do processo, alterações mais significativas aparecem, como perdas expressivas de memória e afasia. Laboratorialmente, a contagem de células T CD4⁺ passou a ser um marcador da intensidade da imunodeficiência do paciente, além de bom sinalizador do tempo de duração da doença. O risco de manifestações neuropsicológicas aumentam na medida em que a contagem de células T CD4⁺ diminui, particularmente quando está abaixo de 200 células/mm, sendo, portanto, um fator indicativo de possíveis distúrbios cognitivos²². Dependendo do estágio da doença HIV, cerca de um terço a mais da metade dos indivíduos infectado pelo HIV desenvolvem uma desordem neurocognitiva, pelo menos leve, mas alguns desses distúrbios pode não satisfazer todos os critérios para leve NCD. Estima-se que 25% dos indivíduos com HIV terá sinais e sintomas que satisfazem os critérios para leve NCD, e em menos de 5% teria critérios para a maior NCD serem cumpridos⁴.

A introdução da TARV reduz a incidência da maioria das doenças neurológicas oportunistas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). Entretanto, as alterações neurocognitivas associadas ao HIV (*HAND*, *HIV-associated neurocognitive disorders*) atualmente constituem uma verdadeira “epidemia oculta”¹.

Transtornos psiquiátricos em indivíduos vivendo com HIV e SIDA

As psicopatologias ou transtornos psiquiátricos são mais frequentes em pessoas que convivem com HIV/SIDA do que na população em geral, pois estão sujeitos a fatores de risco como o efeito direto do vírus, manifestações oportunistas que acometem o SNC, a cronicidade e gravidade da doença. Os efeitos anatômicos causados pelo tratamento (lipodistrofia), limitações sociais e afetivas, podem acarretar resistência por parte do indivíduo à adesão à TARV, assim como aumento do risco de transmissão da doença^{23,8,24}. Uma das alterações do esteriótipo descritas nestes pacientes e que condiz com o comportamento de isolamento social é denominada lipodistrofia. Esta caracteriza-se pela concentração excessiva de gordura na região do abdome/ventre (gordura central), entre os ombros, em volta do pescoço ou no tórax (especialmente em mulheres) ou perda de gordura subcutânea, mais aparente nos braços, pernas, nádegas e rosto, o que resulta em enfraquecimento da face, atrofiamento das nádegas e veias aparentes nas pernas e braços de pessoas soropositivas que estão utilizando a Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia²⁵.

Entre as variáveis relacionadas com a vulnerabilidade ao HIV/Aids, destacaram-se como fatores independentemente associados à não adesão: estresse psicológico; expectativa de auto-eficácia em relação ao tratamento; utilização de drogas ilícitas e lícitas; depressão; disfunção neurocognitiva; possível fonte de infecção pelo HIV; e não-adaptação da terapia na rotina de vida diária. Para pacientes em início de terapia antirretroviral, as variáveis foram: instabilidade de variáveis de risco; aumento da depressão pós-terapia antirretroviral; falta de apoio familiar ou social; e uso de bebida alcoólica. Entende-se por instabilidade de variáveis de risco a dos pacientes que mantiveram relativamente alto o uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas e até mesmo incrementaram seu consumo, após o início da TARV^{26,27}.

Estudos mostram que indivíduos com depressão, ansiedade generalizada e pânico apresentam quase três vezes mais chance de não aderirem ao tratamento do que aqueles que apresentaram outros transtornos psiquiátricos^{28,52}. Os transtornos psiquiátricos mais comumente observados em indivíduos infectados pelo HIV, é a depressão e sua alta prevalência, merece investigação sistemática de sintomas depressivos nessa população. Essa investigação é fundamental já que a depressão é uma doença com alto índice de melhora quando tratada, inclusive em indivíduos infectados pelo HIV^{29,30}. O tratamento é baseado nos mesmos princípios da abordagem da depressão para a população em geral ou outros subgrupos com doenças crônicas. Necessita de uma intervenção multimodal, com combinação de farmacoterapia, psicoterapia e trabalhos psicossociais. A utilização de antidepressivos é altamente eficaz, tanto na gestão dos sintomas psíquicos como por contribuir para a melhoria do status imune e aderência à TARV. É capaz de reduzir comportamentos de risco com consequente melhora na qualidade de vida e de sobrevivência⁸.

A depressão é o diagnóstico mais frequente na interconsulta psiquiátrica de pacientes infectados ou que apresentam AIDS. O diagnóstico de depressão em pacientes infectados pode ser dificultado pelo fato de que alguns indicadores de depressão (anorexia, fadiga, fraqueza e perda de peso), são de pouca valia como critério diagnóstico em certas fases da doença (especialmente na fase avançada), já que os sintomas físicos debilitantes da patologia podem mimetizar tais indicadores. Portanto a avaliação dos sintomas da depressão deve ser criteriosa e atenta ao estágio da doença³¹.

Enquanto sintoma, a depressão pode surgir nos mais variados quadros clínicos, entre os quais: transtorno de estresse pós-traumático, demência, esquizofrenia, alcoolismo, doenças clínicas, etc. Pode ainda ocorrer como resposta a situações estressantes, ou a

circunstâncias sociais e econômicas adversas. Enquanto síndrome, a depressão inclui não apenas alterações do humor (tristeza, irritabilidade, falta da capacidade de sentir prazer, apatia), mas também uma gama de outros aspectos, incluindo alterações cognitivas, psicomotoras e vegetativas (sono, apetite). Finalmente, enquanto doença, a depressão tem sido classificada de várias formas, na dependência do período histórico, da preferência dos autores e do ponto de vista adotado. Entre os quadros mencionados na literatura atual encontram-se: transtorno depressivo maior, melancolia, distímia, depressão integrante do transtorno bipolar tipos I e II, depressão como parte da ciclotímia³².

Sabe-se ainda que alguns antirretrovirais (ARV) podem afetar o humor, causar náuseas, diarreia, cefaleia ou alterações neurológicas e podem estar associados ao desenvolvimento de sintomas depressivos, especialmente com o uso do Efavirenz e AZT, sendo assim confundidos com sintomas de depressão (Tabela 3).

Tabela 3. Efeitos dos antirretrovirais que podem ser confundidos com sintomas de depressão

Atirretroviral	Efeito colateral que pode ser confundido com sintoma de depressão
Abacavir	Perda de peso*
Amprenavir	
Didanosina	
Estavudina	
Fosamprenavir	
Indinavir	
Nevirapina	
Tenovofir	
Saquinavir	
Efavirenz	Perda de peso* Fadiga Insônia ou sonolência Dificuldade de concentração Alteração de humor Alteração no sono
Delavirdina	Perda de peso* Fadiga
Lamivudina	
Ritonavir	
Zidovudina	
Zidovudina/lamivudina	
Atazanavir	Perda de peso* Fadiga
Darunavir	
Lopinavir/ritonavir	
Enfuvirtida	
Raltegravir	

*A perda de peso pode ocorrer devido aos efeitos colaterais: vômito, diarreia e falta de apetite. **Fonte:** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, 2013.

Tratamento farmacológico da depressão em indivíduos vivendo com HIV e SIDA

A depressão é uma condição comum experimentado por pessoas que convivem com doenças crônicas causadoras de deficiências, o que interfere na recuperação do doente e é considerado um risco potencial para o aumento da morbimortalidade, incluindo HIV/SIDA³³. Esta doença neuropsiquiátrica condiz com maiores comportamentos de risco sexual, menor adesão a medicação antirretroviral (ARV) e piores resultados clínicos^{34,35,36}.

Todas as classes têm eficácia similar, portanto, a escolha do antidepressivo deve ser baseada nas características da depressão, efeitos colaterais, risco de suicídio, outros distúrbios clínicos, terapia concomitante, tolerabilidade, custo, danos cognitivos, dentre outras variáveis. Afinal, as drogas antidepressivas são utilizadas para muitos outros distúrbios médicos, além da depressão, como anorexia nervosa, bulimia, distúrbio de obesidade compulsivo, náusea com quimioterapia, cataplexia/narcolepsia, etc. Dosagens inadequadas e não adesão são as principais causas da falha de resposta. A escolha da droga deve considerar esses fatores. Praticamente todos os antidepressivos podem ser administrados uma vez por dia. O modo mais eficiente de tratar a depressão tem sido relacionado com uso de tricíclicos ou inibidores seletivos de recaptação da serotonina³⁷.

O fármaco de escolha para o tratamento da depressão deve exibir o menor perfil de interações medicamentosas, uma vez que esse fármaco, pode interferir na biotransformação e na distribuição dos antirretrovirais, o que tornará necessário o aumento de suas doses e poderá provocar o aumento da toxicidade, de reações adversas, ou até mesmo piora no quadro depressivo³⁸.

Estudos demonstram que o efavirenz pode causar sintomas ansiosos, depressivos e, até mesmo, ideação suicida. Observa-se que os sintomas tendem a desaparecer com a continuidade do tratamento e que são mais severos de acordo com o nível plasmático da droga. Em pacientes com história prévia de depressão, recomenda-se um monitoramento cuidadoso do Efavirenz e o acompanhamento do paciente por um psiquiatra³⁹.

Fármacos utilizados para tratamento da depressão em indivíduos com HIV e SIDA

Dentre os fármacos antidepressivos estudados em doentes com HIV, os antidepressivos tricíclicos (ADT) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) foram os mais relevantes. A eficácia destas duas classes de antidepressivos é considerada semelhante, porém, com os ADT, o índice de abandono ao tratamento foi superior quando comparado aos ISRS,

que apresentam menor incidência de efeitos adversos anticolinérgicos e antiadrenérgicos⁴⁰.

O uso de antidepressivos tricíclicos é mais tolerado na fase assintomática do que na fase avançada da infecção. Os indivíduos infectados tendem a ser mais sensíveis aos efeitos colaterais dos tricíclicos do que a população em geral. Recomendam-se cautela em sua administração e uso de drogas que tenham menos efeitos anticolinérgicos, como a nortriptilina. Os tricíclicos podem precipitar ou agravar alterações cognitivas e até quadros de *delirium*¹⁰. Para pacientes com insônia, perda de peso, ansiedade e distúrbios intestinais, dá-se preferência ao uso de antidepressivos tricíclicos (p.ex. amitriptilina, clomipramina, nortriptilina ou imipramina). Dá-se especial atenção aos efeitos colaterais destes antidepressivos. Caso não haja resposta a estes fármacos, passamos a usar inibidores seletivos da recaptação de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram). Pacientes com hipersonia, perda de peso, cronicidade e fase avançada da SIDA, indica-se como primeira escolha os ISRS. Se não houver uma resposta, pode-se potencializar o efeito destes, acrescentando lítio ou neurolépticos. Se persistir ausência de resposta à medicação, o uso de uma próxima droga dependerá de seus efeitos colaterais, perfil do caso e planejamento a longo prazo. Tanto durante a terapia aguda quanto na de manutenção, monitora-se as funções imunológicas e orgânicas do paciente⁴¹.

Já o uso de ISRS está indicado tanto na fase assintomática quanto na fase avançada da SIDA, e são melhor tolerados nas depressões graves, embora existam dúvidas em relação a sua eficácia. Os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) devem ser evitados em decorrência do risco de interação medicamentosa grave. O uso de metilfenidato pode ser uma opção terapêutica em pacientes com depressão e refratários ou intolerantes a outros tratamentos¹¹.

A Figura 1 apresenta um fluxograma sugerido para o tratamento da depressão em indivíduos infectados pelo HIV, adaptado de Barret⁴².

Tratamento antirretroviral em indivíduos vivendo com HIV e SIDA

A terapia antirretroviral compreende em sua totalidade, o fortalecimento do sistema imunológico com o aumento de linfócitos T CD4⁺, principal marcador prognóstico da infecção pelo HIV e responsável por coibir a multiplicação do vírus no organismo. Entretanto o sucesso da TARV é dependente de inúmeros fatores como sexo, idade, co-morbidades, co-infecções e estado virológico. Porém, o fator mais importante para a positividade do tratamento é a aceitação e adesão do paciente a TARV. Desta forma, os pacientes que não apresentaram boa aceitação e adesão ao tratamento, configuraram quadros imunológicos referentes à contagem de linfócitos T CD4⁺, inferior àqueles pacientes que corroboraram com o tratamento^{43,44}.

Um dos principais fatores que influenciam o sucesso da terapia antirretroviral é a adesão ao tratamento. No entanto, existem outros elementos que médicos devem estar cientes para obter a máxima eficácia terapêutica. Uma gama diversificada de antirretrovirais foram aprovados para sua utilização em pacientes infectados pelo HIV, mas cada um deles tem a suas próprias particularidades, indicações e contra-indicações. A seleção de antirretrovirais vai depender de fatores como idade, sexo, co-morbidades, co-infecções, estado

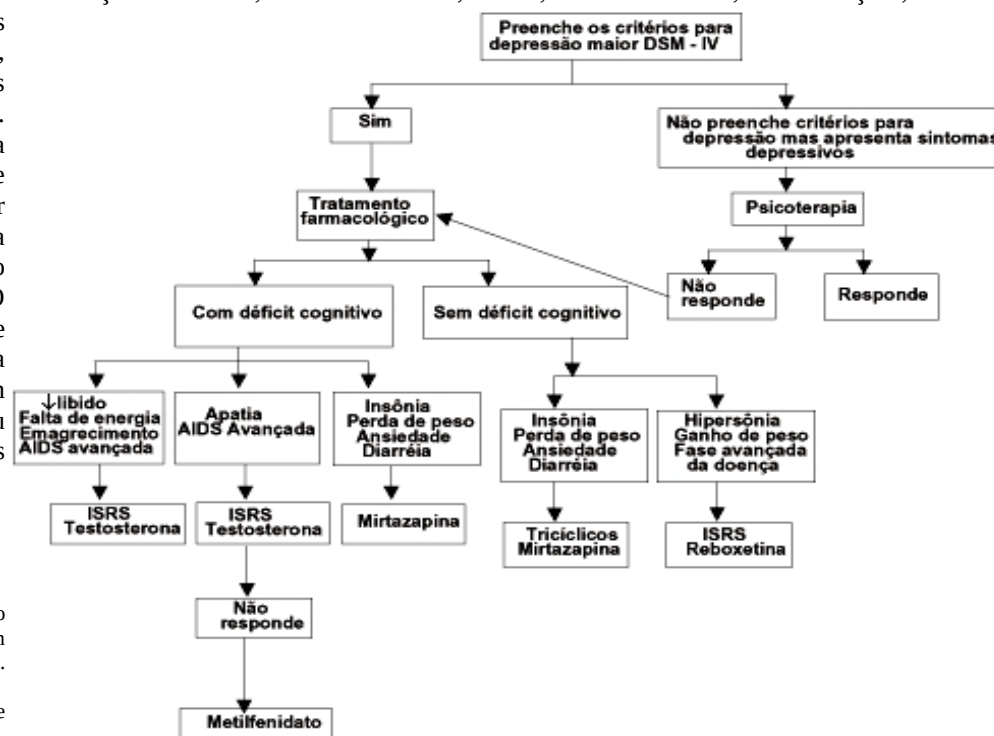


Figura 1. Fluxograma para o tratamento da depressão em pacientes HIV positivo. Adaptado de Barret, 1998.

*ISRS- inibidor seletivo de recaptura de serotonina

virológico e imunológico do paciente. Horários de entrada e possíveis interações com outros medicamentos também são pontos essenciais a serem considerados para um resultado favorável do tratamento^{45,46}.

Os medicamentos antirretrovirais surgiram na década de 1980, para impedir a multiplicação do vírus no organismo. Eles não matam o HIV, vírus causador da SIDA, mas ajudam a evitar o enfraquecimento do sistema imunológico. Por isso, seu uso é fundamental para aumentar o tempo e a qualidade de vida dos pacientes soropositivos. Em 1996 por meio da Lei 9.313, houve a conquista da distribuição gratuita e universal da medicação necessária ao tratamento da doença, a garantia do acesso de todos que vivem com HIV/Aids à terapia combinada de antirretrovirais (ARV), reafirma o entendimento de saúde como direito universal e dever do estado, contribuindo para evidentes impactos positivos como a redução da mortalidade, otimizando a notificação e o controle da Aids^{47,48}.

Tabela 4. Drogas antirretrovirais classe, molécula e abreviatura

Classe	Molécula	Abreviatura
ITRN Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa	Estavudina	d4T
	Zidovudina	AZT
	Didanosina	DDI
	Lamivudina	3TC
	Abacavir	ABC
	Tenovifir	TDF
	Combinação de Lamivudina/Zidovudina	3TC/AZT
ITRNN Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa	Efavirenz	EFZ
	Nevirapina	NVP
	Etravirina	ETV
IP Inibidores de protease	Ritonavir	RTV
	Indinavir	IDV
	Nelfinavir	NFV
	Lopinavir/r (Ritonavir)	LPV/r
	Tipranavir	TPV
	Fosamprenavir	APV/FPV
	Saquinavir	SQV
	Atazanavir	ATV
IF Inibidores de fusão	Darunavir	DRV
	Enfuvirtida	T20
Inibidor de Integrase	Raltegravir	RAL

Tabela 5. Classe de medicamentos antirretrovirais

Classe de medicamentos antirretrovirais
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa – atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se reproduza.
Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa – bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus.
Inibidores de Protease – atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV.
Inibidores de Fusão – impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir.
Inibidores da Integrase – bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (código genético da célula). Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.

Interações de fármacos antidepressivos com antirretrovirais

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. Como já foi referido, estas surgem devido à presença de vias comuns de metabolização de fármacos, nomeadamente as das isoenzimas do sistema do citocromo P450⁴⁹.

A potência de inibição das enzimas da família CYP3A3/4 pelos inibidores de protease varia de droga para droga: ritonavir > indinavir > nelfinavir > amprenavir > saquinavir. Os inibidores de protease são também inibidores dessa família de enzimas, especialmente o ritonavir. A competição pelas vias metabólicas e a inibição da ação da enzima responsável pelo metabolismo dos medicamentos podem resultar em um aumento das concentrações séricas, resultando em um possível aumento da incidência e da intensidade dos efeitos colaterais desses medicamentos¹⁰.

Entre os ADTs a imipramina mostrou-se eficaz no tratamento da depressão em doentes com HIV e sem efeitos negativos no sistema imune em pacientes imunossuprimidos⁵⁰. Este fármaco é um ADT inibidor da monoamina oxidase, estimula a produção de

prolactina por diminuir a dopamina, que por sua vez inibe a secreção de prolactina. No entanto, nos últimos 30 anos, tem havido evidências convincentes que prolactina está envolvida no regulamento imune. Com base nas evidências atuais, temos a hipótese de que níveis crescentes de prolactina com o uso do inibidor da monoamina oxidase (imipramina), em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) / Síndrome da deficiência imune adquirida (SIDA) devem induzir um aumento em seus níveis de CD4⁵¹.

Dentre os ISRSs a fluoxetina e a paroxetina, 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 substância³⁸. A fluoxetina é considerado o mais eficaz dos ISRS no tratamento da depressão major em doentes infectados pelo HIV, com poucos efeitos secundários e sem efeitos negativos no sistema imune dos doentes soropositivos já imunossuprimidos.

Tabela 6. 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	IP (Ritonavir Nelfinavir)	Inibição de CYP3A4 e CYP2C19 (Delavirdina) e	Efeitos anticolinérgicos aumentados cefaléia e náusea
	CYP2D6 CYP2C19	INNTR (Delavirdina)	Indução de CYP2D6	
ISRSs	CYP2D6 CYP3A4 CYP2C9 CYP2C19 (Citalopram)	IP (Ritonavir Nelfinavir Fosamprenavir-R) INNTR	Inibição de CYP3A4 e indução de CYP2D6	Náuseas problemas gastrointestinais agitação

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

Amprenavir, delavirdine, indinavir, lopinavir/r, nelfinavir, efavirenz, saquinavir, e, sobretudo, ritonavir aumentam os níveis de fluoxetina por inibição da CYP2D6. Há casos descritos de síndrome serotoninérgica decorrente da interação entre fluoxetina e os três últimos. A paroxetina tem menos efeitos secundários que a imipramina. Lopinavir/r e ritonavir também aumentam os níveis de paroxetina e esta aumenta a concentração de IP's podendo causar toxicidade.

A sertralina é uma escolha frequente por efeito inibitório mínimo no sistema enzimático que metaboliza os antirretrovirais, com poucas interações medicamentosas⁵⁰.

A terapia antirretroviral modificou o perfil da epidemia, com subsequente redução da morbimortalidade e melhora da qualidade de vida. Vale ressaltar que várias medicações utilizadas para o tratamento psiquiátrico possuem interação com os antirretrovirais,^{23,52} principalmente com os inibidores da protease. Por esta razão, estes medicamentos só devem ser prescritos após avaliação das possíveis interações²³.

4. CONCLUSÕES

Através da análise de 78 artigos científicos, 52 destes selecionados para constituir a amostra utilizada nesta revisão bibliográfica, concluiu-se que a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) mostrou-se eficaz e suma importância para o tratamento de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Observou-se redução das complicações neurológicas, deficits cognitivos e um impacto sócio-econômico positivo, fatores que refletem a melhora clínica do doente.

A depressão é o diagnóstico psiquiátrico mais frequente em pacientes infectados pelo HIV e/ou apresentam Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), e o diagnóstico médico, deve ser criterioso, pois os sintomas desta podem advir de fatores distintos e variados. A intervenção farmacológica para o tratamento desta comorbidade, contribui para uma melhor adesão à terapêutica antirretrovírica e um bom prognóstico a longo prazo.

A interação farmacológica entre antirretrovirais e antidepressivos deve-se principalmente à fase farmacocinética da biotransformação, onde a metabolização é realizada pela mesma isoenzima do sistema do citocromo P450, de maneira a alterar a biodisponibilidade. Como consequência, interfere-se na farmacodinâmica, com maiores descrições de potencialização dos efeitos dos antidepressivos, seja ADT's ou ISRS.

Devido à importância clínica do diagnóstico e tratamento farmacológico apropriado dos pacientes HIV/SIDA e sua adesão a TARV, é imprescindível que os médicos sejam comedidos e criteriosos. Por tratar-se de uma síndrome complexa e com acometimentos em diversos âmbitos tanto físicos quanto emocionais, necessita-se da atuação de uma equipe interdisciplinar. Nesta análise em particular, destaca-se principalmente a necessidade da intervenção direta médico/farmacêutico

a fim de que a terapia medicamentosa adequada seja estipulada de forma específica e individualizada para cada paciente.

REFERÊNCIAS

- [1] Christo, PP. Cognitive alterations associated with HIV-1 infection and Aids. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2010; 56(2): 242-7.
- [2] Silva MMG. Neurologic complications of HIV in the HAART era: where are we? *Infect Dis Braz. J.* 2012; 16(4):373-8.
- [3] Spector SA, Hsia K, Pratt D, Lathey J, McCutchan JA, Alcaraz JE, et al. The HIV Neurobehavioral Research Center Group. Virologic markers of human immunodeficiency virus type 1 in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis.* 1993;168:68-74.
- [4] American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-5. 5th.ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
- [5] Rocha C, Gouvêa A, Machado D, Cunegundes K, Beltrão S, Bonon F, et al. Neurological findings in a group of children and adolescents exposed and infected by HIV - 1. *Arq. Neuro - Psiquiatr. São Paulo.* 2005; 63(3b):828-31.
- [6] Walkup J, Wei W, Sambamoorthi U, Crystal S. Antidepressant Treatment and Adherence to Combination Antiretroviral Therapy among Patients with AIDS and Diagnosed Depression. *Psychiatr Q.* 2008; 79(1):43-53.
- [7] Akincigil A, Wilson I, Walkup JT, Siegel MJ, Huang C, Crystal S. Antidepressant Treatment and Adherence to Antiretroviral Medications among Privately Insured Persons with HIV/AIDS. *AIDS Behav.* 2011; 15(8):1819-28.
- [8] Wolff LC, Alvarado MR, Wolff RM. Prevalencia, factores de riesgo y manejo de La depresión en pacientes con infección por VIH: Revisión de la literatura. *Rev. chil. Infectol., Santiago.* 2010; 2(1):65-74.
- [9] Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimarães MDC, Oliveira RC. Neurological disease in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39:146-5.
- [10] Malbergier A, Schoffel AC. Treatment of depression in HIV-infected individuals. *Rev. Bras. Psiquiatr. São Paulo.* 2001; 23(3):160-7.
- [11] BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília. 2013.
- [12] Souza MVN, Almeida MV. Drugs anti-HIV: Past, Present And Future Perspectives. *Quim. Nova.* 2003; 26(3):366-72.
- [13] Goodman LS, Gilman AG. As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.
- [14] Balestieri FMP. Imunologia, Barueri, SP: Manole, 2006.
- [15] Cunico W, Gomes CRB, Vellasco JWT. HIV - Recentes avanços na Pesquisa de fármacos. *Quím. Nova, São Paulo.* 2008; 31(8):2111-17.
- [16] Kwon DS, Gregorio G, Bitton N, Hendrickson WA, Littman DR. Mediates Internalization of HIV Is Required for Trans-Enhancement of T Cell Infection. *Immunity.* 2002; 16:135-44.
- [17] Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. 6.ed. São Paulo: Elsevier. 2008.
- [18] Flores CA. Cognitive-behavioral therapy and the psychological treatment of patients with HIV/AIDS. *Rev. Bras. Ter. Cogn., Rio de Janeiro.* 2012; 8(1):55-60.
- [19] Remor EA. Abordagem psicológica da AIDS através do enfoque cognitivo – comportamental. *Psicol. Reflexo. Crit., Porto Alegre.* 1999; 12(1):89-106.
- [20] Rubio H. Relações entre qualidade de vida e estrutura de personalidade em pessoas deprimidas. *Psic, São Paulo.* 2002; 3(1).
- [21] Dubé B, Benton T, Cruess DG, Evans DL. Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS. *J Psychiatry Neurosci.* 2005; 30:237-46.
- [22] Kalil RS, Alvarenga RMP, Almeida AJ, Morais -de- Sá CA. Study of cognitive dysfunction in HIV-1 infected patients. *Estudos de psicologia Campinas.* 2009; 26(4):465-73.
- [23] Oliveira MA, Costa FL, Fonseca AC. The pharmacopsychiatry and the adverse reactions in the use of anti-retrovirais: *Rev Eletrônica de Farmácia,* 2006; 3(2):31-33.
- [24] Tsuda LC, Silva MM, Machado AA, Fernandes APM. Body changes: antiretroviral therapy and lipodystrophy syndrome in people living with HIV/AIDS. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2012; 20(5):847-53.
- [25] Soares FMG, Costa IMC. HIV-Associated facial lipoatrophy: from the advent to current knowledge. *An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro,* 2011; 86(5):843-64.
- [26] Bonolo FP, Gomes MFRR, Guimarães CDM. Adherence to Antiretroviral Therapy (HIV/AIDS): Factors Associated and Adherence Strategies. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília.* 2007; 16(4):261-78.
- [27] Santos, ALG, Silva ACCM. Toscano ALCC, Catania AS, Oliveira ACP, Rodrigues CE, et al. Guia de Investigação, Manejo e Prevenção das Comorbidades Associadas ao HIV. Instituto de Infectologia Emílio Ribas. 10090977 - KAL - Algoritmo B & M / 13 ed. 2, fev.2013.
- [28] Camargo LA, Capitão CG, Filipe EMV. Mental health, family support and treatment adherence: associations in the context of HIV / AIDS. *Psico-USF, Bragança Paulista.* 2014; 19(2):221-32.
- [29] Schmitt JHL, Silva RM. Prevalência de depressão em portadores do HIV/Aids. 2009; 38(2).
- [30] Stumpf BP, Rocha FL, Proietti ABFC. Viral infections and depression. *J. Bras. Psiquiatr.* 2006; 55(2):132-41.
- [31] Waidman MAP, Bessa JB, Silva LC. Living with aids and psychological suffering. *Northeastern Nursing Network Journal – Rev. Rene, Rev Rene, Fortaleza,* 2011; 12(1):173-80.
- [32] Del Porto JA. Conceito e diagnóstico. *Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo.* 1999; 21(supl. 1):6-11.
- [33] Reis RK, Haas VJ, Santos CB, Teles SA, Galvão MTG, Gir E. Symptoms of depression and quality of life of people living with HIV/AIDS. *Rev. Latino-Am. Enfermagem, Ribeirão Preto,* 2011; 19(4):874-81.

- [34] Pence BW, Gaynes BN, Williams K, Modi R, Adams J, Quinlivan EB, et al. Assessing the effect of Measurement-Based Care depression treatment on HIV medication adherence and health outcomes: rationale and design of the SLAM DUNC Study. *Contemp Clin Trials*. 2012; 828-38.
- [35] Pina JAL, Tapia MD, Sanchez-Sosa JJ, Togawa C, Robles OC. Association between stress and depression levels and treatment adherence among HIV-positive individuals in Hermosillo, México. *Rev Panam Salud Publica*. 2008; 23(6).
- [36] BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Manual de Assistência Psiquiátrica em HIV/Aids/Programa Nacional de DST e Aids. - 3. ed. rev. e ampl. - Brasília, 2005.
- [37] Souza FGM. Tratamento da Depressão. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 1999; 21(supl. 1):18-23.
- [38] Sisca AAM, Rodrigues PA, Rocha BSJ. Evaluation of drug interactions with antidepressants and antipsychotics in patients submitted to antiretroviral treatment. *Conscientiae Saúde*. 8(2):345-51.
- [39] Thomas KH, Martin RM, Potokar J, Pirmohamed M, Gunnell D. Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal behaviour in the UK from 1998 to 2011. *BMC Pharmacology & Toxicology* 2014; 15:54.
- [40] Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. Fluoxetine Treatment for Depression in Patients With HIV and AIDS: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 1999; 156:101-107.
- [41] Neto CA, Gauer CJ, Furtado RN. (orgs) *Psiquiatria para estudantes de medicina*, Porto Alegre: EDIPUCRS. 2003; 944p ISBN 85-7430-370-4 CDD 616.89. p. 860.
- [42] Barret JG. *Medical management of HIV infection*. Baltimore: Port City Press. 1998.
- [43] Blatt CR, Citadin CB, Souza FG, Mello RS, Galato D. Assessment of adherence to antiretroviral drugs in a municipality in southern Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2009; 42(2).
- [44] Ferreira BE, Oliveira IM, Paniago AMM. Quality of life of people living with HIV/AIDS and its relationship with CD4 + lymphocytes, viral load and time of diagnosis. *Rev. Bras. epidemiologia*, 2012; 15(1).
- [45] Ceballos ME. Consideraciones en la elección de terapia anti-retroviral de primera línea en adultos. *Rev. chil. Infectol.*, Santiago. 2013; 30(5):522-37.
- [46] Gir E, Vaichulonis CG, Oliveira MD. Adhesion to Anti-retroviral Therapy by Individuals With HIV/ AIDS. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2005; 13(5):634-41.
- [47] Pereira AJ, Nichiata LYI. The civil society against aids: collective demands and public policies. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2011; 16(7):3249-57.
- [48] BRASIL. Lei nº. 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 1996.
- [49] Moreno RA, Moreno DH, Soares MBM. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo. 1999; 21(Supl. 1):24-40.
- [50] Moreira LA, Pereira GCM, Correia TD. Psychotropic Drugs and HIV. *Rev. Serviço de Psiquiatria Hosp. Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE*. 2013; 11(2):43-56.
- [51] Orlander H, Peter S, Jarvis M, Richetts-Hall L. La elevación de niveles de prolactina mediante inducción con el imipramina mejoró estatus inmune de patients con VIH/SIDA. *West Indian Med. J. Mona*. 2009; 58(3)..
- [52] Oliveira LLE, Bezerra BP, Blois ACN, Machado Filho DP, Sardinha ISC. Depression in patients with HIV/AIDS. *Rev. para. Med*; 2009; 23(3).

