

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**REVISÃO SOBRE ABUSO DE ÁLCOOL ENTRE PVHIV E ESTRATÉGIAS DE
REDUÇÃO DE DANOS NA ATENÇÃO FARMACÊUTICA**

Geovana Stefani Garcia

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a): Prof. Dra. Tania
Marcourakis

São Paulo
2023

SUMÁRIO

Pág.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	6
3. MÉTODO.....	7
4. USO DE ÁLCOOL ENTRE PVHIV.....	11
5. IMPACTO DO CONSUMO DE ÁLCOOL NA EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO.....	13
6. INTERAÇÕES DO ÁLCOOL COM O ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL INICIAL.....	15
7. INTERAÇÕES DA TARV COM MEDICAMENTOS PARA CONTROLE DO ALCOOLISMO.....	18
8. ESTRATÉGIAS DE REDUÇÃO DE DANOS DO ABUSO DE ÁLCOOL ENTRE PVHIV 22	
9. CONCLUSÃO.....	29
10. REFERÊNCIAS.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH Álcool desidrogenase

AIDS Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ALDH Aldeído desidrogenase

ALT Alanina aminotransferase

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ART *Antiretroviral treatment*

AST Aspartato aminotransferase

ATV Atazanavir

AUD Transtorno por abuso de álcool

AUDIT-C *Alcohol Use Disorders Identification Test*

BPE Beber pesado episódico

CDC *U.S. Centers of Disease Control and Prevention*

CISA Centro de Informações sobre Saúde e Álcool

DGA *Dietary Guidelines for Americans*

DMO Densidade mineral óssea

DTG Dolutegravir

EFV Efavirenz

EtG Etilglicuronídeo

EtS Etilsulfato

FAEE Etil ésteres de ácidos graxos

GABA Ácido γ -aminobutírico

GALT Tecido linfóide associado ao estômago

GGT ou gama GT Gama-glutamilttransferase

HCV Vírus da hepatite C

HIV Vírus da imunodeficiência humana

HMDB *Human Metabolome Database*

IL-2 Interleucina-2

IST Infecção Sexualmente Transmitidas

NIAAA *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*

OMS Organização Mundial da Saúde

PEth Fosfatidiletanol

PVHIV Pessoa vivendo com HIV

RENAME Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RTV Ritonavir

SMPDB *Small Molecules Pathway Database*

SNC Sistema nervoso central

TARV Terapia antirretroviral

TDF Tenofovir

UNAIDS Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

XR *Extended release*

3TC Lamivudina

RESUMO

GARCIA, G.S. **Revisão sobre abuso de álcool entre PVHIV e estratégias de redução de danos na atenção farmacêutica.** 2023. no. 36. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: Pessoa vivendo com HIV, abuso de álcool, tratamento antirretroviral, redução de danos

O álcool é considerado a droga mais consumida de modo abusivo no mundo. No contexto do HIV, o estigma quanto ao diagnóstico favorece o abuso de substâncias. O esquema inicial de tratamento antirretroviral (TARV) preferencial é tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) + dolutegravir (DTG), podendo ser substituído pelo esquema alternativo TDF + 3TC + efavirenz (EFV). A abstinência nem sempre é considerada uma opção ao consumidor, sendo uma estratégia mais viável e a curto prazo a redução de danos do consumo agudo ou crônico. Redução de danos é definido como estratégias que visam minimizar os riscos à saúde e à vida associadas ao consumo de álcool. O objetivo do presente projeto foi elaborar estratégias de redução de danos para atuação na atenção farmacêutica por meio da revisão da relação entre abuso de álcool e HIV e interações farmacológicas entre TARV, álcool e medicamentos para tratamento do etilismo. A revisão da literatura foi feita nas bases de dados Pubmed e Scielo por meio dos termos “*HIV and alcohol*” e “*Alcohol harm reduction*”. O efeito do álcool na adesão à terapia antirretroviral está relacionado à cognição e à tomada de decisão, como a amnésia anterógrada que pode afetar a administração do medicamento no horário adequado e reduzir a supressão viral. A associação entre álcool e TARV levou à inibição da CYP3A4 pelo EFV e favoreceu os efeitos tóxicos do etanol. O tenofovir apresenta risco para osteoporose e, em caso de associação com álcool, há risco aumentado de disfunção do metabolismo ósseo. Os fármacos indicados para o tratamento do alcoolismo são: dissulfiram, acamprosato e naltrexona. Danos hepático e renal são descritos tanto nos fármacos para abuso de álcool quanto na TARV, podendo agravar o acometimento desses órgãos em caso de associação terapêutica. Motivar as pessoas que vivem com HIV que fazem uso de risco de álcool é um desafio, por isso intervenções comportamentais aliadas ao tratamento medicamentoso são estratégias de redução de danos utilizadas para melhorar a adesão ao tratamento. Outros adjuvantes no tratamento do abuso de álcool são os marcadores biológicos, como os associados às vias metabólicas de fase II do etanol. Algumas estratégias de redução de danos são avaliação da adesão à TARV, contagem de células CD4+, carga viral e valores de AST e ALT e de ureia e creatinina para função hepática e renal. O consumo de álcool durante o tratamento do HIV ainda é pouco estudado, apesar do tratamento contínuo. O mesmo ocorre no manejo do abuso de álcool, pois, apesar do consumo difuso desta substância no Brasil, o tratamento com os fármacos dissulfiram, acamprosato ou naltrexona não estão previstos na Rename e nem os registros dos três estão ativos junto à Anvisa. É importante incentivar a atuação do profissional

farmacêutico na TARV e no transtorno por abuso de álcool, pois possui atuação no cuidado terapêutico e na inovação em descoberta de fármacos e desenvolvimento de medicamentos. Portanto, o farmacêutico pode aplicar estratégias de redução de danos, como orientação para redução do consumo e planejamento do consumo após a administração da TARV.

ABSTRACT

GARCIA, G.S. **Review of PLWHIV alcohol abuse and harm-reduction strategies as pharmaceutical care.** 2023. no 36. Biochemistry-Pharmacy 's Course Conclusion Work – School of Pharmaceutical Sciences – University of São Paulo, São Paulo, 2023.

Key-words: People living with HIV, alcohol abuse, antiretroviral treatment, harm-reduction

Alcohol is considered the most abused drug in the world. In the context of HIV, stigma regarding the diagnosis leads to substance abuse. The preferred initial antiretroviral treatment (ART) regimen is tenofovir (TDF) + lamivudine (3TC) + dolutegravir (DTG), which can be replaced by the alternative regimen TDF + 3TC + efavirenz (EFV). Abstinence is not always considered an option for the consumer, with a more viable and short-term strategy being to reduce the harm caused by acute or chronic consumption. Harm reduction is defined as strategies that aim to minimize the risks to health and life associated with alcohol consumption. This project aimed to develop harm reduction strategies for pharmaceutical care by reviewing the relationship between alcohol abuse and HIV and the pharmacological interactions between HAART, alcohol, and medications for the treatment of alcoholism. The literature review was carried out in the Pubmed and Scielo databases using the terms “HIV and alcohol” and “Alcohol harm reduction”. The effect of alcohol on HAART adherence is related to cognition and decision-making, such as anterograde amnesia which can affect timely administration of the medication and reduce viral suppression. The association between alcohol and ART led to the inhibition of CYP3A4 by EFV and favored the toxic effects of ethanol. Tenofovir presents a risk of osteoporosis and, in case of association with alcohol, there is an increased risk of bone metabolism dysfunction. The drugs indicated for the treatment of alcoholism are disulfiram, acamprosate, and naltrexone. Liver and kidney damage has been described for drugs for alcohol abuse as much as HAART, which may worsen the involvement of these organs in the case of a therapeutic combination. Motivating people living with HIV who use alcohol at risk is a challenge, which is why behavioral interventions combined with drug treatment are harm-reduction strategies used to improve treatment adherence. Other adjuvants in the treatment of alcohol abuse are biological markers, such as those associated with phase II ethanol metabolic pathways. Some harm reduction strategies are assessing adherence to HAART, CD4+ cell count, viral load and AST/ALT values, and urea and creatinine concentration for liver and kidney function. Alcohol consumption during HIV treatment is still poorly studied, despite continuous treatment. The same occurs in the context of managing alcohol abuse, because, despite the widespread consumption of this substance in Brazil and around the world, treatment with the drugs disulfiram, acamprosate, or naltrexone is not included in Renane nor are the records of the three active together. to Anvisa. It is important to encourage the role of pharmaceutical professionals in ART and alcohol use disorder, as they can work both in care, from follow-up to dispensing, and in innovation, whether in drug discovery or drug development. Therefore, the pharmacist can apply

harm reduction approaches, such guidance on reducing consumption, and alcohol planning consumption after ART administration.

1. INTRODUÇÃO

Toda bebida alcoólica é aquela bebida ou produto farmacêutico que contém a partir de 0,5° Gay-Lussac de teor alcoólico, de acordo com a definição da Política Nacional sobre o Alcool (BRASIL, 2007). O álcool presente nessas bebidas é o etanol (Figura 1) e ele é considerado a droga mais consumida de modo abusivo no mundo. Devido às suas características anfífilas e de fácil distribuição do meio extra para o intracelular, atua, em quantidades baixas a moderadas, aliviando a ansiedade e dando sensação de bem-estar ou euforia. Entretanto, o consumo crônico do etanol altera a função de órgãos vitais e causa lesão tecidual devido aos seus efeitos tóxicos e de seus metabólitos oxidativos, como o acetaldeído (Figura 2) (MARTINIS et al., 2018).

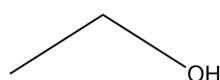


Figura 1. Estrutura química do etanol. Fonte: Acervo pessoal, feito com software ChemDraw, 2023.

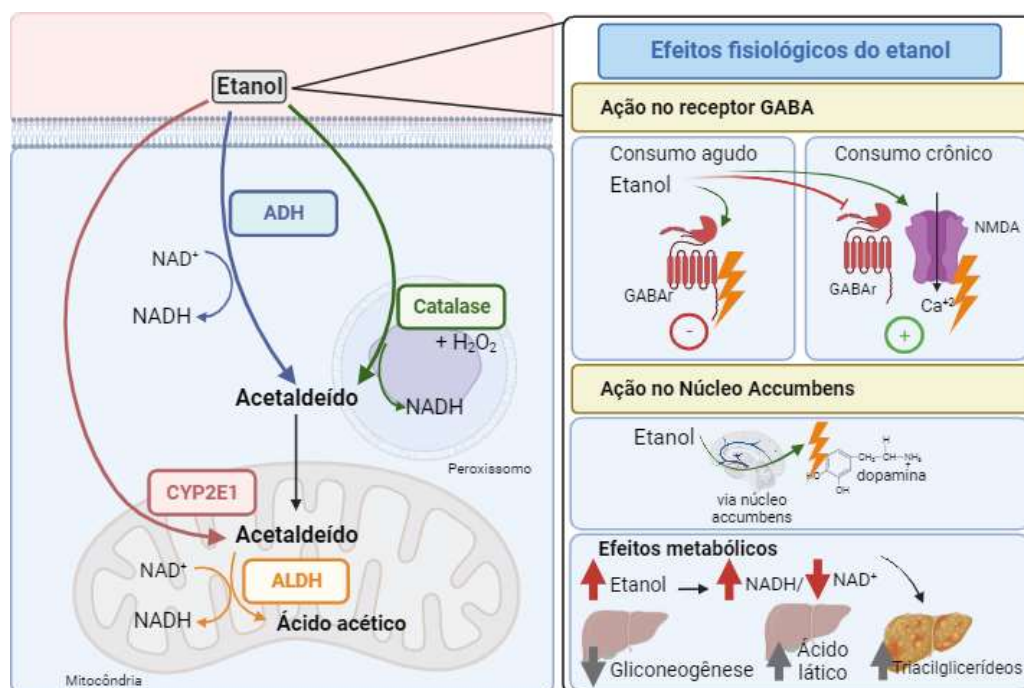


Figura 2. Vias do metabolismo oxidativo do etanol que o converte em acetaldeído pelas enzimas álcool desidrogenase (ADH), CYP2E1 ou catalase. A ativação dessa via leva à alteração da relação

NADH/NAD⁺, que está relacionada a distúrbios metabólicos. Agudamente, os efeitos do etanol em doses elevadas levam à depressão do sistema nervoso central (SNC). No entanto, o consumo crônico e abusivo leva às alterações funcionais no receptor GABA_A e no receptor glutamatérgico NMDA, levando à dependência e tolerância e uma hiperexcitabilidade neuronal, respectivamente. Fonte: Acervo pessoal, baseado em MARTINIS et al., 2018 e feito com a plataforma BioRender, 2023.

Comparado a outras drogas, a quantidade de etanol geralmente ingerida é alta, prática agravada pelo não consenso sobre uma dose segura. O *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) e o *Dietary Guidelines for Americans 2020-2025* (DGA) classificam o consumo, em ordem decrescente, como abusivo, ≥ 15 doses para homens e ≥ 8 doses para mulheres por semana; beber pesado episódico (BPE), ≥ 5 doses para homens e ≥ 4 doses para mulheres em 2h ou em uma mesma ocasião; e moderado, consumo de > 2 doses para homens e > 1 dose para mulheres por dia (ESTADOS UNIDOS, 2020; NIAAA, 2023).

A dose padrão estabelecida para o álcool é de 14 g, assim, considerando a densidade do etanol de 0,789 g/mL e um teor alcoólico de 40% para as bebidas destiladas, de 10% a 15% para o vinho e de 4% a 5% para a cerveja, pode ser consumido 350 mL de cerveja, 150 mL de vinho e 45 mL de uma bebida destilada (Figura 3) (CISA, 2020). Em levantamento realizado entre os anos de 2006 e 2018, o Ministério da Saúde apontou que 17,9% da população adulta no Brasil faz uso abusivo de bebida alcoólica. Desses, o uso abusivo entre os homens é mais frequente na faixa etária de 25 a 34 anos correspondendo a 34,2%, e entre as mulheres nas idades de 18 a 24 anos, com 18% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Portanto, a detecção e quantificação do consumo de etanol é importante não somente no âmbito forense, mas também na pesquisa e na prática clínica.



Figura 3. Dose padrão de álcool definida pela NIAAA e as respectivas quantidades de bebidas alcoólicas de acordo com seu teor alcoólico. Fonte: Arquivo pessoal, feito com a plataforma BioRender, 2023.

Em mais de 40 anos de epidemia, foi observado o crescimento no número de infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) por meio do seu tropismo pelos linfócitos T CD4⁺ (auxiliares) como mecanismo de infecção. Como esse tipo celular do sistema imune sofre renovação em poucos dias, a replicação viral aumenta expressivamente em pouco tempo, podendo atingir, de médio a curto prazo e sem tratamento, a contagem de células TCD4⁺ <200 células/mm³ e o risco cada vez maior de doenças oportunistas, fase da infecção conhecida como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Devido à principal via de infecção pelo subtipo HIV-1 do vírus ser sexual e parte dos diagnósticos ocorrerem entre homens cis homossexuais, mulheres prostituídas e mulheres trans, há muito estigma sobre o quadro clínico, podendo o abuso de substâncias ser uma realidade entre as pessoas que vivem com o HIV (PVHIV) (BRUNTON, CHABNER & KNOLLMANN, 2012).

Em estudo observacional longitudinal realizado com 7.686 PVHIV em tratamento em diferentes regiões dos Estados Unidos durante os anos de 2017 a 2019, 32% dos

participantes relataram o uso excessivo de álcool (Crane et al., 2021). Motivado pelo estigma e o preconceito enfrentado a partir do diagnóstico da infecção, a exposição ao álcool impacta na adesão ao tratamento e no potencial de falha virológica (UNAIDS, 2022; UNDERWOOD et al., 2022). O álcool estimula a inflamação sistêmica, principalmente ao sensibilizar as mucosas estomacais e intestinais aumentando a permeabilidade do trato e podendo ocasionar disbiose. Associada ao HIV, essa ativação generalizada do sistema imune inato leva à exaustão celular e ao aumento de marcadores de inflamação que podem resultar em diminuição da atividade de células T (UNDERWOOD et al., 2022).

A partir do momento do diagnóstico, o esquema inicial de tratamento antirretroviral (TARV) (Figura 4) preferencial é tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) + dolutegravir (DTG), podendo ser substituído pelo esquema alternativo em caso de intolerância ou contraindicação de DTG, TDF + 3TC + efavirenz (EFV), geralmente na forma de comprimidos de associação de dose fixa (BRASIL, 2018). Em caso de abuso de álcool por parte do paciente, seja previamente à infecção ou em decorrência do diagnóstico, o início do tratamento deve considerar possíveis interações e toxicidade e o risco da má adesão à terapia (KORTHUIS et al., 2017).

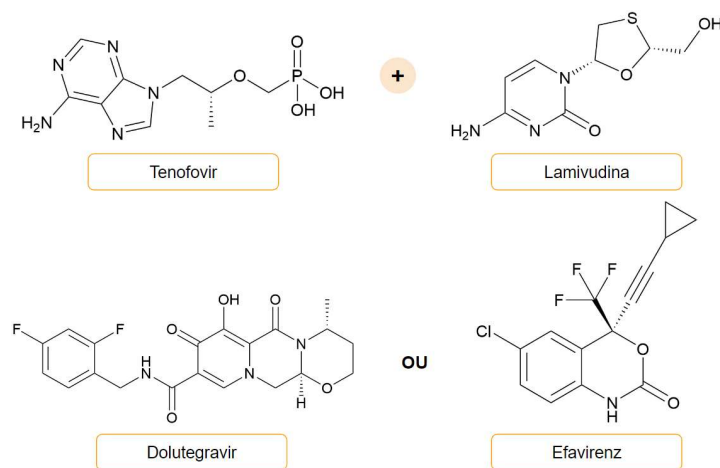


Figura 4. Estruturas químicas dos fármacos antirretrovirais presentes no esquema inicial da terapia em adultos. Fonte: Acervo pessoal, feito com software ChemDraw, 2023.

O uso de álcool altera a percepção de risco, o que pode aumentar a exposição à infecção pelo HIV e impactar na adesão ao tratamento, como erros na posologia, descontinuação da terapia e interações medicamentosas. O transtorno de uso de álcool (em inglês, “*alcohol use abuse*” ou AUD) é conhecida como alcoolismo e pode ser definida como doença crônica e multifatorial com padrão de uso problemático de álcool com dois ou mais sintomas durante 12 meses: 1) o álcool é consumido em quantidade e período acima do pretendido; 2) dificuldade em reduzir ou controlar o consumo de álcool; 3) alta demanda de tempo para obtenção de álcool, uso e recuperação dos efeitos; 4) desejo intenso de consumir álcool; 5) uso recorrente de álcool que afeta atividades do dia a dia; 6) permanência do consumo de álcool apesar dos problemas sociais causados pelo seu uso; 7) redução da realização de atividades devido ao uso; 8) permanência do uso apesar dos riscos à integridade física; 9) permanência do uso apesar de quadros físicos e psicológicos causados ou agravados pelo álcool; 10) apresentação de tolerância ao álcool, seja por aumento do consumo ou diminuição do efeito em mesma dose; e 11) sintomas de abstinência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 20?).

A abstinência nem sempre é considerada uma opção ao consumidor, sendo uma estratégia mais viável e a curto prazo a redução de danos do consumo agudo ou crônico (BRASIL, 2004; NIEL, 2008). Segundo a Política Nacional sobre o Álcool (BRASIL, 2007), o conceito de redução de danos é definido como estratégias que visam minimizar os riscos à saúde e à vida associadas ao consumo de álcool. Assim, este projeto visa revisar estudos epidemiológicos e experimentais sobre consumo de álcool entre PVHIV, as interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas deste com a TARV e o impacto do uso de medicamentos para tratamento do etilismo na terapia, de forma a pensar em estratégias de atenção farmacêutica para redução de danos do uso e abuso de álcool.

2. OBJETIVO

Revisão da relação entre consumo de álcool e HIV a fim de pensar em estratégias para redução de danos do abuso de álcool em associação à TARV inicial como abordagem de atuação em atenção farmacêutica.

- a) Avaliar, por meio de revisão de literatura, como o uso de álcool está relacionado ao potencial de infecção e à resposta ao diagnóstico devido ao estigma;
- b) Avaliar os riscos do abuso de álcool na falha virológica e na interação com a terapia antirretroviral de primeira escolha;
- c) Avaliar associação farmacológica entre a TARV e medicamentos para tratamento do etilismo aprovados no Brasil (acamprosato, dissulfiram e naltrexona);
- d) Explorar estratégias para redução de danos do abuso de álcool entre PVHIV na atenção farmacêutica.

3. MÉTODO

O presente projeto é baseado em revisão de literatura especializada na análise da relação entre abuso de álcool e HIV. Foram utilizadas as bases de dados Pubmed e Scielo por meio das palavras-chave “HIV and alcohol”, selecionando preferencialmente revisões sistemáticas, meta análises, estudos clínicos e estudos randomizados controlados gratuitos e escritos na língua inglesa para levantamento de dados sobre abuso de álcool entre pessoas vivendo com HIV publicados a partir do ano de 2010.

A seleção de trabalhos e diretrizes sobre redução de danos do uso de álcool foi mais flexível em relação ao ano de publicação, devido ao menor número de publicações, e ao idioma do artigo, sendo aceitas publicações a partir do ano 2000 em inglês e português. A pesquisa em bases de dados ocorreu por meio do termo “Alcohol harm reduction” e em portais de diretrizes brasileiras, como Ministério da Saúde, Secretarias da Saúde, *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) e Centro de Informações sobre Álcool e Droga (CISA) e Organização Mundial da Saúde (OMS) por meio do termo “Redução de danos do uso de álcool”.

Para o levantamento de artigos sobre a relação entre álcool e HIV, os critérios de inclusão foram estudos focados no uso de álcool entre pessoas vivendo com HIV (PVHIV) e avaliação do impacto do álcool na terapia antirretroviral (TARV) inicial. Já os critérios de exclusão tiveram como racional a localidade dos estudos, pois estudos regionais apresentam aspectos populacionais, sociais e outras variáveis que podem afetar a coleta de dados e aplicação dos objetivos do presente trabalho, como perfil de transmissão do HIV e de PVHIV na região e padrão de consumo de álcool. Além disso, foram excluídos artigos com foco em PVHIV sem o uso de álcool; foco em prevenção ao HIV; que utilizam medicamentos diferentes dos selecionados, seja a TARV inicial ou os antialcoólicos dissulfiram, naltrexona e acamprosato selecionados a partir de aprovações da Anvisa; e artigos que avaliam a saúde além do HIV, como gravidez, COVID-19, violência sexual, suicídio, ansiedade e depressão, outras infecções

sexualmente transmissíveis (ISTs), situação de cárcere e situação de rua, salvas exceções (Figura 5).

A seleção de artigos sobre redução de danos no contexto de abuso de álcool teve como critérios de inclusão estudos em português e inglês sobre o impacto dos fármacos antialcoólicos na TARV, avaliação de intervenções que minimizem os riscos associados ao abuso de álcool e que propõem redução do uso por meio de estratégias farmacológicas e comportamentais seja ou não no contexto da infecção pelo HIV. Como critérios de exclusão definiu-se população-alvo do estudo que utiliza outras drogas de abuso e variáveis além do HIV, como gravidez, COVID-19, violência sexual, suicídio, ansiedade e depressão, situação de rua salvas as exceções (Figura 6).

Os estudos foram coletados durante os meses de abril e maio e a leitura e coleta de dados seguiu nos meses de maio a agosto. Após a seleção, de acordo com o método de pesquisa e os critérios de inclusão e exclusão supracitados, todos os 40 artigos que abordam o uso de álcool entre PVHIV e os 27 artigos que abordam estratégias de redução de danos e/ou redução do consumo de álcool foram lidos e avaliados segundo a qualidade de sua metodologia e robustez dos resultados seguindo os critérios previamente estabelecidos e o nível de confiança dos estudos, como presença de grupo controle nos estudos clínicos, abrangência da seleção de participantes, qualidade da análise de dados e profundidade da discussão dos resultados.

Para as análises de interação dos antirretrovirais de primeira escolha com álcool e medicamentos aprovados pela Anvisa para tratamento do etilismo foi realizada pesquisa nas bases de dados supracitadas, harmonizações, protocolos e diretrizes terapêuticas das Secretarias da Saúde brasileiras, do Ministério da Saúde do Brasil, do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) e do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos. Além disso, foram utilizadas as bases de dados sobre mecanismos farmacológicos e interações medicamentosas de princípios ativos *Small Molecules Pathway Database* (SMPDB), elaborada pelo *Human Metabolome Database* (HMDB) e *DrugBank*, *HIV Drug*

Interactions, base de saúde baseada em evidências promovida pela *University of Liverpool*, *Micromedex* e *Drugs.com*.

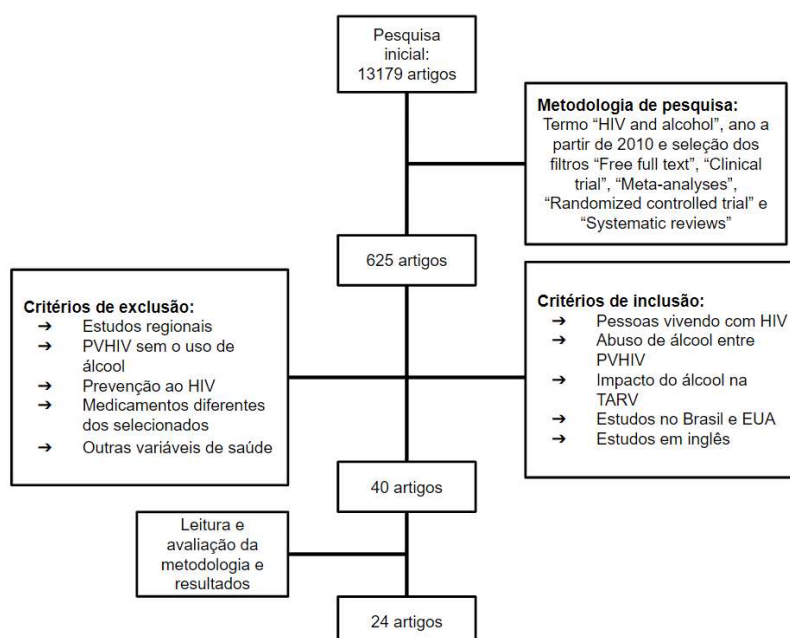


Figura 5. Fluxograma de seleção de artigos em base de dados utilizando critérios de inclusão e exclusão para a revisão de literatura sobre HIV e álcool. Fonte: Acervo pessoal.

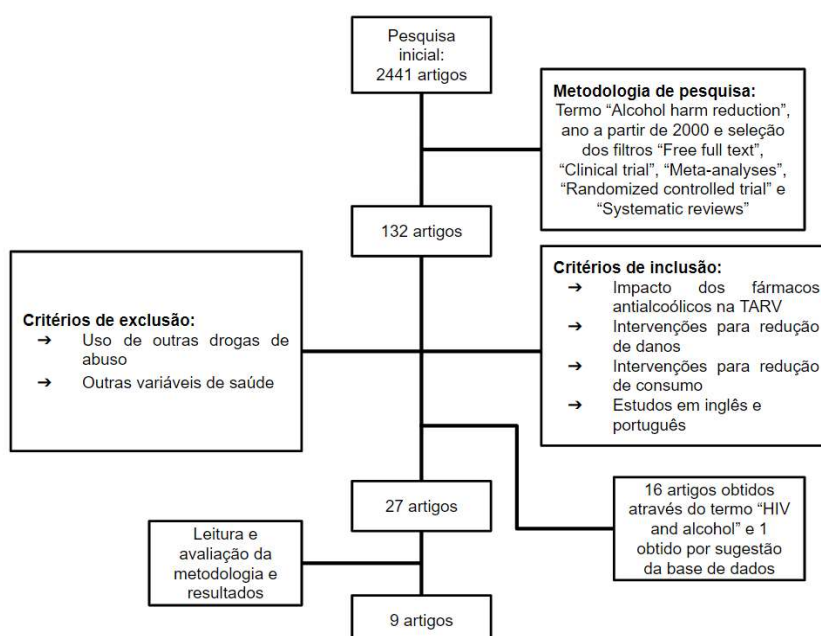


Figura 6. Fluxograma de seleção de artigos em base de dados utilizando critérios de inclusão e exclusão para a revisão de literatura sobre redução de danos para o abuso de álcool. Fonte: Acervo pessoal.

4. USO DE ÁLCOOL ENTRE PVHIV

Possível explicação para os números elevados de PVHIV que consomem álcool é o estímulo da liberação de dopamina, o que contribui para o efeito compensatório desejado para o enfrentamento da soroconversão (DUKO, AYALEW & AYANO, 2019) e pode influenciar comportamentos sexuais de exposição à infecção sexualmente transmissível (IST) (SCOTT-SHELDON et al., 2013). Comparada ao contexto de HIV, o transtorno por abuso de álcool (AUD) também é uma epidemia e quando combinadas podem levar a piores parâmetros de saúde e aumento da mortalidade (FARHADIAN et al., 2020). Discriminação baseada na identidade e sexualidade do indivíduo leva ao aumento de problemas com álcool, portanto, esse consumo pode ser ainda maior entre PVHIV, enquanto que intervenções comportamentais podem diminuir essa relação (GUY et al., 2022).

A porcentagem de AUD entre PVHIV é de 29,8% e essa prevalência é ainda maior quando comparada à população soronegativa (DUKO, AYALEW & AYANO, 2019; Lyu et al., 2022). Ao realizar triagem para detectar o abuso de álcool, RICHARDS et al. (2021b) verificou-se que a vivência de violência doméstica, níveis de escolaridade menores e o desemprego estão associados ao maior consumo e em levantamento feito por RICHARDS et al. (2021a), dos 194 participantes vivendo com HIV, a maioria era negra, com formação até o ensino médio, não possuía carga viral suprimida e apresentava AUD na visita inicial. Traçando um paralelo, homens negros homossexuais são mais afetados pelo HIV, perfil encontrado tanto nos Estados Unidos quanto no Brasil, com maior risco para a transmissão e menor adesão à TARV (CANIDATE et al., 2021), portanto, como já citado que PVHIV apresentam maior incidência de abuso de álcool, pode-se supor que homens negros cisgênero homossexuais vivendo com HIV são os mais afetados pelo abuso de álcool.

O consumo de álcool é definido pelo número de doses e seu impacto na saúde (AZAR et al., 2010), sendo o consumo abusivo de álcool, seja agudo ou crônico, associado a efeitos deletérios como lesão tecidual, acidentes de carro, exposição à

prática sexual de risco, etc (CHANDER et al., 2015). De acordo com o teste *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT-C), a pontuação que indica uso abusivo de álcool é a obtenção de >3 para sexo feminino e >4 para sexo masculino (ELLIOTT et al., 2019), enquanto o consumo em número de doses deve ultrapassar 3 doses por sessão a cada 7 doses semanais (pessoas do sexo feminino) e 4 doses por sessão a cada 14 doses semanais (pessoas do sexo masculino) (MCCANCE-KATZ et al., 2012).

A associação frequente entre álcool e TARV pode ser explicada pela complexidade dos esquemas, efeitos adversos associados e preconceito e marginalização vividos pela população diagnosticada com a infecção (GRODENSKY et al., 2012). Além disso, fenômeno interessante visto no consumo de álcool pela população em geral é que muitas vezes se inicia devido a questões sociais, como pressão social e comportamento socialmente aceito, enquanto a limitação do consumo também decorre de motivos sociais, como responsabilidade social e evitar desaprovação (ELLIOTT et al., 2014; ELLIOTT et al., 2018).

5. IMPACTO DO CONSUMO DE ÁLCOOL NA EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO

A associação entre HIV e AUD apresenta sinergismo negativo que pode levar ao aumento da mortalidade e morbidade, pois o álcool afeta a cognição, o julgamento e a qualidade de vida e, assim, pode diminuir a adesão à TARV (AZAR et al., 2010). Como o consumo de álcool afeta o comportamento e o funcionamento cognitivo, a adesão à TARV é de 2 a 4 vezes menor quando há consumo de álcool que em dias em que não há consumo (CANIDATE et al., 2021; WOOLF-KING et al., 2022). O álcool interfere na motivação com o tratamento e em habilidades que permitam engajamento, como planejamento, memória, além de estar associado às complicações de quadros de saúde mental, como depressão (ELLIOTT et al., 2019; GRODENSKY et al., 2012).

A toxicocinética do álcool inicia-se com a absorção pelo trato gastrointestinal por difusão passiva (MCCANCE-KATZ et al., 2012), o que pode variar com o tempo de esvaziamento gástrico. Devido ao volume de tecido adiposo e massa corporal menor, o que indica lipoatrofia, as PVHIV apresentam pouca redistribuição de álcool no tecido gorduroso (SHUPER, JOHARCHI & REHM, 2018). Assim, os efeitos cognitivos da intoxicação pelo álcool, conhecidos como ressaca, podem persistir no dia seguinte e interferir na memória das próximas doses (WOOLF-KING et al., 2022).

Igualmente à variação da concentração sanguínea do álcool entre o sexo dos indivíduos, seja pela menor quantidade de água por unidade de peso em pessoas do sexo feminino ou pela menor ativação da enzima ADH gástrica em pessoas do sexo feminino (MARTINIS et al., 2018), as PVHIV também podem apresentar alterações na concentração plasmática do álcool. A infecção pelo HIV gera depleção de células T no tecido linfóide associado ao estômago (GALT), o que pode levar à inflamação, dano e depleção da mucosa intestinal por oportunismo da microbiota e, além disso, pode levar à diminuição do metabolismo de primeira passagem do álcool no TGI pela ADH gástrica, aumentando sua biodisponibilidade (MCCANCE-KATZ et al., 2012).

Agravado à influência na adesão à TARV, o consumo de álcool está associado às doenças cardiovasculares (KELSO, SHEPS & COOK, 2015) e risco aumentado de

fibrose hepática entre as PVHIV, este último especialmente entre co-infectados pelo HCV (vírus da hepatite C) (LYU et al., 2022). Além disso, o álcool está associado à trombocitopenia reversível, leucopenia, diminuição da mitogênese dos linfócitos T, desregulação das citocinas, como a interleucina-2 (IL-2), e exaustão do sistema imune pelo dano e inflamação dos tecidos (UNDERWOOD et al., 2022; MARTINIS et al., 2018), o que é especialmente importante para PVHIV.

O mecanismo envolvido no efeito do álcool na adesão à TARV está relacionado à cognição e à tomada de decisão, como a amnésia anterógrada que pode afetar a administração do medicamento no horário adequado, podendo reduzir a supressão viral. Assim, durante o seguimento do paciente pode-se avaliar como o esquema prescrito é afetado pelo álcool e como o tipo de liberação do medicamento e posologia podem ser ajustados em caso de uso de álcool (VAGENAS et al., 2015). Entretanto, deve-se avaliar de maneiras diferentes pacientes que nunca utilizaram a TARV e aqueles que já utilizaram o tratamento, pois estes últimos podem apresentar resistência ao tratamento devido à fatores farmacogenéticos ou à não adesão. Além disso, deve-se avaliar também o padrão de consumo de álcool, pois o uso diário de álcool mostrou afetar o alcance da supressão viral, enquanto o uso poucas vezes na semana não (VAGENAS et al., 2015).

É bem documentado que médicos podem reter ou adiar a utilização da TARV para pacientes que usam drogas de abuso, principalmente se o paciente usa drogas ilícitas, enquanto no caso do álcool varia conforme a interpretação do médico e os fatores culturais (VAGENAS et al., 2015). Por outro lado, a diminuição do consumo de álcool está associada à melhora dos parâmetros do HIV, como aumento da contagem de CD4+, diminuição da carga viral, adesão à TARV e redução da transmissão do HIV (AZAR et al., 2010; VAGENAS et al., 2015). Portanto, é importante avaliar os motivos para a não adesão à TARV, tanto não intencional, devido à falha de memória da próxima dose e o efeito do álcool na cognição, quanto intencional, como associação entre álcool e TARV devido aos efeitos da interação (WOOLF-KING et al., 2022).

6. INTERAÇÕES DO ÁLCOOL COM O ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL INICIAL

A avaliação da associação entre etanol e outros fármacos, principalmente aqueles de uso crônico, é crucial para a segurança e eficácia da terapia, como é o caso da terapia antirretroviral. Avaliar a associação entre a TARV e o álcool é necessário para prescrição e acompanhamento da terapia que trará melhores respostas contra o vírus e que permita a adesão do paciente. Como critério de escolha da TARV para PVHIV que abusam de álcool, a hepatotoxicidade e toxicidade metabólica devem ser consideradas para escolha do esquema terapêutico de menor acometimento hepático possível (LYU et al., 2022).

De acordo com a plataforma *HIV Drugs* (UNIVERSITY OF LIVERPOOL, 2023), não há interação entre a TARV inicial e álcool. Entretanto, esquemas contendo EFV e ritonavir (RTV) foram associados a maiores taxas de intoxicação e embriaguez devido à inibição da CYP3A4 pelo RTV e EFV e aos efeitos neurofisiológicos semelhantes ao etanol causados pelo EFV (MCCANCE-KATZ et al., 2012; FARMANGUINHOS, 2021a). Assim, uma vez que o efavirenz pode ser prescrito como esquema inicial da TARV, é crucial a avaliação de suas interações toxicocinéticas com o álcool.

Em estudo realizado por MCCANCE-KATZ et al. (2012), foi detectada diminuição de 10 a 15% nas concentrações de álcool no sangue de participantes que aderiram à TARV, mas não houve alteração na percepção de intoxicação por álcool devido às interações farmacodinâmicas com a TARV. Além disso, a cinética de biotransformação do álcool é de ordem zero e há indução da enzima CYP2E1 como mecanismo associado à tolerância, podendo ambos agravar os efeitos toxicológicos (MARTINIS et al., 2018).

Por meio de consulta no bulário eletrônico disponível no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (BRASIL, 2023a), foram obtidas e avaliadas as bulas dos medicamentos que compõem a terapia antirretroviral inicial em adultos, a saber fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg + lamivudina 300 mg e dolutegravir sódico 50 mg ou efavirenz 600 mg, administrados uma vez ao dia (BRASIL, 2018).

O tenofovir difosfato e a lamivudina inibem a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 pela competição com os nucleosídeos e, após a incorporação no DNA, interrupção da polimerização do DNA. Em presença de alimentos, o $C_{\max}$ do tenofovir pode ser retardado em 1 hora, semelhante ao etanol em que o retardo do esvaziamento gástrico reduz a sua absorção. Os efeitos adversos do uso do tenofovir estão relacionados ao desenvolvimento de insuficiência renal devido à excreção na urina e ao risco de hepatotoxicidade em pacientes que apresentem fatores de risco para o quadro, como é o caso de PVHIV que consomem álcool (FARMANGUINHOS, 2021b).

O tenofovir e a lamivudina estão associados à acidose láctica, que também pode ser provocada pelo metabolismo oxidativo do álcool. Já o tenofovir também está associado à redução da Densidade Mineral Óssea (DMO) (FARMANGUINHOS, 2021b). Semelhante ao álcool, que em doses acima do consumo moderado, também é responsável por afetar o remodelamento dos ossos e até as concentrações de hormônios associados ao metabolismo ósseo (GADDINI et al., 2016).

O efavirenz é um inibidor seletivo não nucleosídeo da transcriptase reversa HIV, que pode ser administrado com ou sem alimentos, mas estudos *in vitro* sugerem que o efavirenz inibiu as isoenzimas CYP2C9, 2C19 e 3A4. Tontura, insônia, sonolência, dificuldade de concentração, toxicidade hepática e padrão anormal de sonhos são alguns efeitos adversos relacionados ao efavirenz e muitos podem ser associados também ao etanol (FARMANGUINHOS, 2021a).

O dolutegravir sódico inibe a integrase do HIV por ligação ao seu sítio ativo e bloqueio da integração do DNA do retrovírus com o DNA da célula. Apesar de sofrer biotransformação e eliminação hepática e renal, não é necessário ajuste de dose para pacientes que apresentam disfunção. Entretanto, deve ser evitada a associação com indutores ou inibidores de UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp e BCRP, como o próprio efavirenz. Dentre os efeitos adversos associados ao dolutegravir estão insônia, tontura, sonhos anormais, dor abdominal e vômito que também podem ser associados ao álcool (LAFEPE, 2023).

A associação entre álcool e TARV, apesar de não haver interações farmacocinéticas bem estabelecidas, apresenta interações farmacodinâmicas, ou toxicodinâmicas, mais evidentes. Um dos estudos avaliados verificou que a inibição da CYP3A4 pelo EFV e RTV favoreceu os efeitos tóxicos do etanol, apesar de ser melhor descrita a biotransformação do álcool pela CYP2E1 (MCCANCE-KATZ et al., 2012) e o acometimento hepático e os efeitos de intoxicação por etanol se assemelham aos efeitos adversos da TARV, principalmente o efavirenz. O tenofovir apresenta risco para osteoporose e, em caso de associação com álcool, é importante recomendar pelo menos o consumo moderado para minimização dos riscos. Além disso, o tenofovir não pode ser administrado com alimentos, por isso deve ser orientada o consumo de álcool em horários diferentes, de preferência junto às refeições, a fim de evitar a maior absorção da droga.

7. INTERAÇÕES DA TARV COM MEDICAMENTOS PARA CONTROLE DO ALCOOLISMO

De acordo com o Centro de Informações de Saúde e Álcool (CISA), os fármacos indicados para o tratamento do alcoolismo são dissulfiram, acamprosato e naltrexona (Figura 7) (CISA, 2022b). Entretanto, apesar da Anvisa classificar os fármacos como classe terapêutica dos antialcoólicos, os três não possuem registro ativo no Brasil (BRASIL, 2023b) e também não estão listados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) (BRASIL, 2022). Há dificuldade de acesso a esses medicamentos e também à informação sobre interação com a TARV. De acordo com a plataforma *HIV Drugs*, não há interação entre a TARV inicial e nenhum dos três fármacos para tratamento do alcoolismo (UNIVERSITY OF LIVERPOOL, 2023).

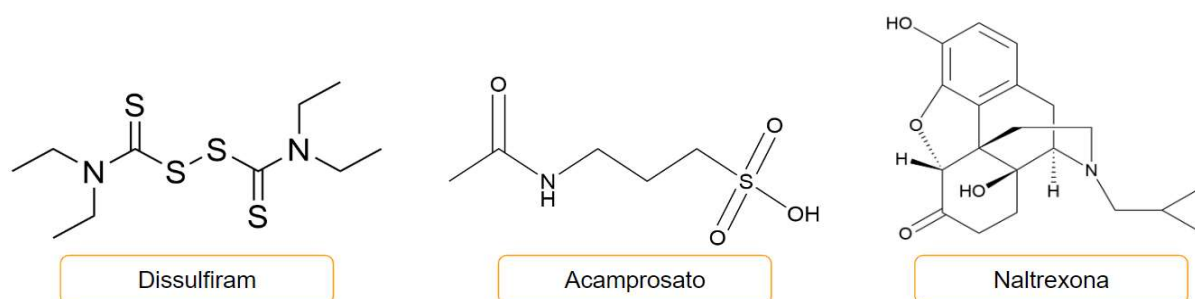


Figura 7. Estruturas químicas dos fármacos para tratamento do abuso de álcool. Fonte: Acervo pessoal, feito com software ChemDraw, 2023.

A avaliação de interações entre a TARV e medicamentos para alcoolismo pode ser feita inicialmente pela comparação dos efeitos adversos, como da naltrexona que apresenta sintomas gastrointestinais, como náusea, dor abdominal, diarreia e vômito (COOK et al., 2019) e o dissulfiram que apresenta fadiga, sintomas gastrointestinais, efeitos no SNC e sintomas genitourinários (MCCANCE-KATZ et al., 2014).

Em estudo realizado por MCCANCE-KATZ et al. (2014), foi avaliada a administração de dissulfiram 62,5 mg e 250 mg concomitante à administração de EFV 600 mg, RTV 200 mg ou atazanavir (ATV) 400 mg por meio dos biomarcadores da função hepática alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST),

fosfatase alcalina, bilirrubina e proteínas totais. Os metabólitos intermediários formados pelo dissulfiram, o dissulfiram carbamato e DETC-MeSO, catalisados pela CYP3A4, apresentam efeito farmacológico (Figura 8). Foi verificado que, em monoterapia, o dissulfiram 250 mg reduziu 44% da atividade da enzima aldeído desidrogenase (ALDH), enquanto a associação com RTV 200 mg reduziu 36%; com ATV 400 mg a redução foi de 16%; e em associação com EFV 600 mg a redução foi de 52% (MCCANCE-KATZ et al., 2014).

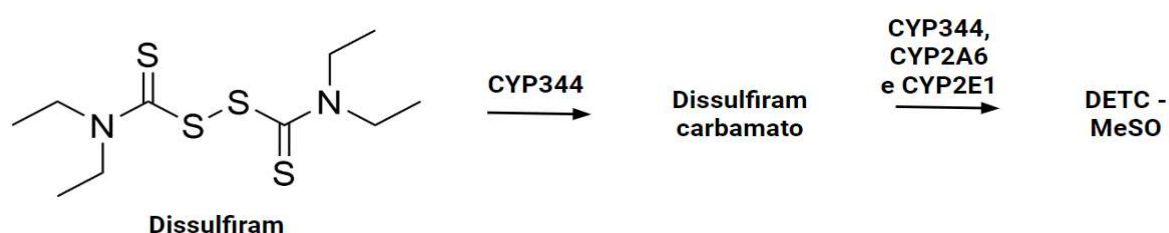


Figura 8. Estrutura química do dissulfiram e a via de formação de seus metabólitos ativos. Fonte: Acervo pessoal, feito com a plataforma BioRender, 2023.

Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram atividade inibitória e indutora da CYP3A4, respectivamente, pelo EFV, o que ainda permitiu diminuir a atividade da ALDH pelo dissulfiram, mas é um ponto de atenção para essa associação medicamentosa. Enquanto isso, ao ser administrado ATV, foi observado aumento de bilirrubina total tanto em monoterapia quanto em associação ao dissulfiram (MCCANCE-KATZ et al., 2014). Portanto, dissulfiram é seguro para administração concomitante à TARV, exceto quando há uso de ATV. Contudo, não foram observados efeitos adversos relacionados à interação medicamentosa entre a TARV e a naltrexona (GONZALES et al., 2020).

A naltrexona é um antagonista competitivo do receptor opioide, mas não está associada ao desenvolvimento de tolerância ou dependência, permitindo a redução do consumo de etanol e até transtornos alimentares. Para o tratamento do alcoolismo, a dose recomendada é de 50 mg por dia. A naltrexona sofre metabolismo de primeira passagem e excreção no fígado e está associada ao dano hepático, inclusive risco aumentado em associação com dissulfiram (DURAMED, 2013).

O dissulfiram inibe a aldeído-desidrogenase, causando acúmulo de acetaldeído quando há ingestão de álcool. Não é recomendado para pacientes com nefrites agudas e crônicas, cirrose ou insuficiência hepática, inclusive a associação com medicamentos hepatotóxicos deve ser evitada. A dose e a posologia recomendadas são, inicialmente, 500 mg em dose única, seguida por dose de manutenção de 250 mg por dia (SANOFI, 2019).

O acamprosato apresenta estrutura análoga ao neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) e ao aminoácido neuromodulador taurina para a redução do uso de álcool e manutenção da abstinência de álcool. A posologia recomendada é de 2 comprimidos de 333 mg três vezes ao dia. Em apresentação de liberação retardada, a administração junto aos alimentos reduziu a biodisponibilidade do acamprosato e a eliminação ocorre principalmente pelos rins de forma inalterada. Dessa forma, não é recomendada sua utilização por pacientes com doença renal grave. A administração junto com a naltrexona resultou em aumento dos parâmetros C_{max} e $AUC_{0-t=0}$, mas com o dissulfiram não (MERCK, 2003).

No que tange a associação entre TARV e os medicamentos para tratamento do alcoolismo algumas interações farmacocinéticas são conhecidas, como o impacto na atividade da CYP3A4 causado pelo efavirenz, o que pode alterar o efeito farmacológico do dissulfiram e a formação de seus metabólitos. Além disso, os danos hepático e renal são descritos aos fármacos para abuso de álcool e à TARV, podendo agravar o acometimento desses órgãos em caso de associação terapêutica (Figura 9).

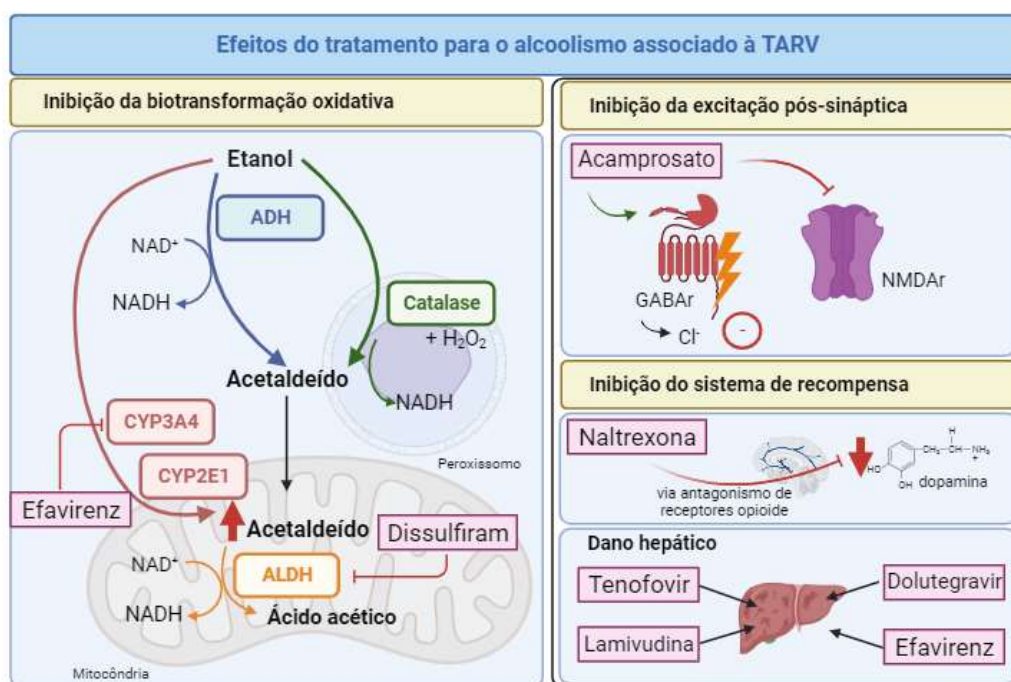


Figura 9. Representação dos alvos terapêuticos dos fármacos para tratamento do abuso de álcool e interações com os fármacos da TARV. Fonte: Acervo pessoal, feito com a plataforma BioRender, 2023.

A administração junto aos alimentos não é indicada no caso do tenofovir e acamprosato, assim, considerando que a TARV é administrada uma vez ao dia, é importante que a administração seja feita em jejum e, em caso de associação com tratamento para uso de álcool, avaliar se o medicamento escolhido pode ser administrado concomitante ou se é preferível indicar horários diferentes. Além disso, vale lembrar que a associação entre acamprosato e naltrexona e naltrexona e dissulfiram não são aconselhadas. Mais ainda, a presença de etanol durante a administração dos fármacos antialcoólicos é expressamente não recomendada, portanto, nesses casos é recomendada a abstinência do consumo de álcool inclusive como forma de preservar a qualidade do tratamento contra o HIV.

8. ESTRATÉGIAS DE REDUÇÃO DE DANOS DO ABUSO DE ÁLCOOL ENTRE PVHIV

Em países com alto consumo de álcool per capita, o consumo de álcool entre PVHIV tende a ser alto também, por isso intervenções de redução do uso focam em maior taxação de produtos, campanhas de *marketing* social e, a curto prazo, intervenções baseadas em evidência que foquem no consumo de álcool no contexto clínico (VAGENAS, P. et al., 2015). Motivar as PVHIV que fazem uso de risco de álcool é um desafio. Por isso, intervenções comportamentais aliadas ao tratamento medicamentoso são estratégias de redução de danos utilizadas para melhorar a adesão ao tratamento (EDELMAN et al., 2020; ELLIOTT et al., 2019; GRODENSKY et al., 2012), podendo ser implementadas intervenções de redução do consumo de álcool desde o cuidado primário tanto do HIV quanto do abuso de álcool (GAUSE et al., 2018).

A supressão viral está estatisticamente relacionada à redução ou abstinência do consumo de álcool (COOK et al., 2019), sendo esta última menos acessível ao paciente que a redução do uso de álcool (RICHARDS et al., 2021b; COOK et al., 2019; ELLIOTT et al., 2014). A triagem do paciente e o oferecimento de tratamento individualizado, baseado em evidências e que conscientize sobre a terapia sem exigir necessariamente a abstinência do consumo de álcool, permite alcançar melhores parâmetros clínicos, como aumentar a adesão à TARV (WOOLF-KING et al., 2022; AZAR et al., 2010). Portanto, conscientizar sobre mudanças no comportamento de abuso pode favorecer a redução no consumo (FARHADIAN et al., 2020; GAUSE et al. 2018).

Anteriormente à escolha da melhor estratégia de redução de danos do consumo de álcool, deve-se avaliar o paciente e identificar os problemas com álcool, como, por meio de avaliação retrospectiva em período de tempo padronizado: qual é a quantidade e a frequência de consumo de álcool; casos de intoxicação por álcool; dinheiro gasto com álcool; e dias em que houve problemas relacionados ao álcool (ELLIOTT et al., 2018). Ferramentas que auxiliam na avaliação do consumo de álcool são testes, como o AUDIT-C, cujas pontuações de 8 a 15 indicam consumo perigoso, de 16 a 19

consumo de risco e ≥ 20 alcoolismo (GONZALES et al., 2020). Entretanto, as diferenças entre essas abordagens é a sensibilidade das informações obtidas, pois o teste AUDIT-C avalia o consumo agudo ou a curto prazo, enquanto que, para avaliar, por exemplo, o risco de fibrose hepática, o consumo diário ou crônico seria a melhor opção (LYU et al., 2022).

Outros adjuvantes no tratamento do abuso de álcool são os marcadores biológicos que, quando somados aos relatos dos pacientes, auxiliam no diagnóstico e no acompanhamento de problemas decorrentes do uso do etanol através de amostras pouco invasivas como sangue, urina e até fios de cabelo (RICHARDS et al., 2021a). Além dos biomarcadores cuja elevação se relaciona aos danos hepáticos, como a gama-glutamilttransferase (gama GT ou GGT), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), pode-se procurar na amostra biológica marcadores associados às vias metabólicas do etanol, seja a oxidativa, como o acetaldeído, ou as de fase II (Quadro 1), como etil glicuronídeo (EtG), etilsulfato (EtS), fosfatidil etanol (PEth) e etil ésteres de ácidos graxos (FAEE), estes detectáveis mesmo quando não há concentração de etanol no sangue (MARTINIS et al., 2018).

Biomarcador	Via metabólica	Amostra biológica	Método de quantificação	Referência
Etanol	Absorção e distribuição	Respiração, sangue e urina	Alcoolemia detectada por cromatografia em fase gasosa com detecção por ionização em chama ou cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas	TRIUS-SOLER et al., 2023; COSTA et al., 2020
Acetaldeído	Oxidação do etanol pela enzima ADH	Sangue e urina	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa	TRIUS-SOLER et al., 2023; CEDERBAUM, 2012

Etilglucoronideo (EtG)	Conjugação do etanol com ácido glicurônico pela enzima UDP-glucuronosiltransferase	Urina, sangue e cabelo	Deteção por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa ou cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa	GONZALES et al., 2020; COLLINS et al., 2021; TRIUS-SOLER et al., 2023; CEDERBAUM, 2012
Etilsulfato (EtS)	Conjugação do etanol com sulfato de etila pela sulfotransferase	Urina, sangue e cabelo	Deteção por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa ou cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa	TRIOUS-SOLER et al., 2023; CEDERBAUM, 2012 .
Fosfatidiletanol (PEth)	Reação de trans fosfatidil via fosfolipase D	Sangue	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa	GONZALES et al., 2020; COLLINS et al., 2021; TRIUS-SOLER et al., 2023; CEDERBAUM, 2012
Etil ésteres de ácidos graxos (FAEE)	Esterificação entre etanol e ácidos graxos livres, triacilgliceróis, lipoproteínas ou fosfolípidos	Sangue e cabelo	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa	TRIOUS-SOLER et al., 2023; CEDERBAUM, 2012

Quadro 1. Biomarcadores formados a partir da biotransformação do álcool via metabolismo de fase II e seus respectivos métodos de detecção. Fonte: Acervo pessoal.

A utilização de PEth como biomarcador baseia-se na correlação do metabólito com o álcool e de sua concentração nas hemácias, o que permite quantificação com tecnologias da rotina de análises clínicas (WANG et al., 2018). Os valores de referência baseiam-se em um limite de detecção >8 ng/ml (COOK et al., 2019; WANG et al., 2018) e um *cut-off* ≥50 ng/ml, mas a sua correlação ainda não é bem definida e não há consenso sobre sua especificidade para detecção do consumo de álcool (WANG et al., 2018).

A redução do consumo de álcool é resultado dos efeitos combinados de intervenções fármaco comportamentais, ou seja, intervenção farmacológica e intervenções comportamentais que visam a redução do consumo e a redução de danos ao paciente, e não a abstinência do álcool, para gerar melhora no estilo de vida e minimização dos riscos (COLLINS et al., 2021). As intervenções comportamentais são focadas nas motivações para o consumo de álcool, relação entre álcool e saúde e mudanças no planejamento do consumo de álcool (GUY et al., 2022). Em estudos que combinaram as intervenções comportamentais e farmacológicas houve diminuição do uso de álcool (WRAY et al., 2016).

Intervenções focadas no indivíduo são especialmente benéficas para grupos marginalizados e podem auxiliar na minimização da discriminação sofrida pelas PVHIV (GUY et al., 2022). Assim, é importante considerar como a intervenção chegará ao paciente, por exemplo via telefone celular, plataforma eletrônica, ação em grupo, durante as consultas, e quão eficaz será na melhora dos parâmetros avaliados (GAUSE et al., 2018; ELLIOTT et al., 2018). Elaborar intervenções para a rotina de consumo de álcool e tratamento melhoram também a adesão à TARV e os parâmetros de contagem de CD4+ e de carga viral (AZAR et al., 2010; FEASTER et al., 2010). No caso de esquecimento de administração dos antirretrovirais em consequência do consumo de álcool, pode-se sugerir a administração da TARV antes do consumo da bebida (WOOLF-KING et al., 2022). Também, se não for possível diminuir o consumo de álcool, incentivar que ele não aumente (ELLIOTT et al., 2014).

Incentivar atividades que causem prazer, identificar gatilhos para recaída, definir objetivos para redução do consumo (GLASNER et al., 2020) e avaliar como o círculo social e quadros como depressão e ansiedade podem influenciar o consumo (CANIDATE et al., 2021; FEASTER et al., 2010; GLASNER et al., 2020) devem ser aliadas às estratégias farmacológicas em caso de AUD. A naltrexona, comprimido ou injetável de liberação prolongada (XR), está associada à diminuição na média do consumo diário e semanal de álcool e ao aumento de dias de abstinência, inclusive

aumento da contagem de células T CD4+ (FARHADIAN et al., 2020). O tipo de liberação da naltrexona pode influenciar no tratamento, pois a naltrexona de liberação prolongada (XR) resultou na redução do consumo de álcool. Entretanto, comparada ao placebo não apresentou diferenças, portanto, o efeito farmacológico não interfere sozinho na redução de consumo (COLLINS et al., 2021).

A naltrexona XR foi associada à diminuição do abuso de álcool sem alteração na concentração de PEth (EDELMAN et al., 2019), o que pode indicar mecanismo de tolerância à naltrexona ou baixa sensibilidade da quantificação de PEth como marcador. Segundo WANG et al. (2018), foi observada diminuição de PEth mesmo durante o consumo excessivo de álcool por participantes com IMC alto, enquanto participantes com IMC baixo apresentavam concentração de PEth elevada mesmo sem consumo de álcool. A possível explicação seria que a diminuição do metabolismo do álcool em IMC maiores ocorre devido à redistribuição no tecido adiposo, portanto, PVHIV, que apresentam redistribuição de gordura corporal com o uso de tenofovir, podem apresentar alterações na concentração de PEth (FARMANGUINHOS, 2021b).

Para além de pensar em intervenções de conscientização do consumo e formas de impactar positivamente as PVHIV, o planejamento de maneiras de avaliar e acompanhar o efeito dessas abordagens aplicadas por meio de parâmetros clínicos também faz parte das estratégias de redução de danos (HASIN et al., 2013). Assim, pode-se avaliar a adesão à TARV por meio de contagem de unidades posológicas; monitoramento do registro de dispensação da farmácia; comparecimento nas consultas; autodeclaração do paciente (GRODENSKY et al., 2012; GAUSE et al., 2018; AZAR et al., 2010); monitoramento de contagem de CD4+; carga viral; concentração de AST/ALT e de ureia e creatinina para função hepática e renal (GONZALES et al., 2020). É fundamental o acompanhamento da função hepática regularmente (Lyu et al., 2022) e os biomarcadores de uso de álcool etilglucoronídeo (EtG) e fosfatidiletanol (PEth) podem ser quantificados pelos limites de detecção: 8 ng PEth/ml de sangue e 8 pg EtG/mg de cabelo (GONZALES et al., 2020; COLLINS et al., 2021).

A adesão à TARV varia de acordo com o conhecimento sobre o tratamento, percepção de eficácia da terapia e com a motivação para o tratamento, como apoio para adesão e qualidade do atendimento (WOOLF-KING et al., 2022), portanto, deve-se treinar profissionais da saúde no manejo de pacientes com problemas de consumo de álcool de forma a acolher o paciente e conscientizar sobre a continuidade da terapia e os riscos do álcool em excesso (ELLIOTT et al., 2018) (Figura 10). Visto isso, o fortalecimento da atuação do farmacêutico tanto na prática da atenção farmacêutica, realizando atividades de conciliação e seguimento farmacoterapêutico, quanto na indústria farmacêutica, incentivando e fomentando a inovação em fármacos e medicamentos, como formas farmacêuticas mais práticas de administrar e novas tecnologias de liberação de fármacos para tratamento do abuso de álcool permite fortalecer a importância deste profissional no contexto da saúde e da sociedade (FARHADIAN et al., 2020).

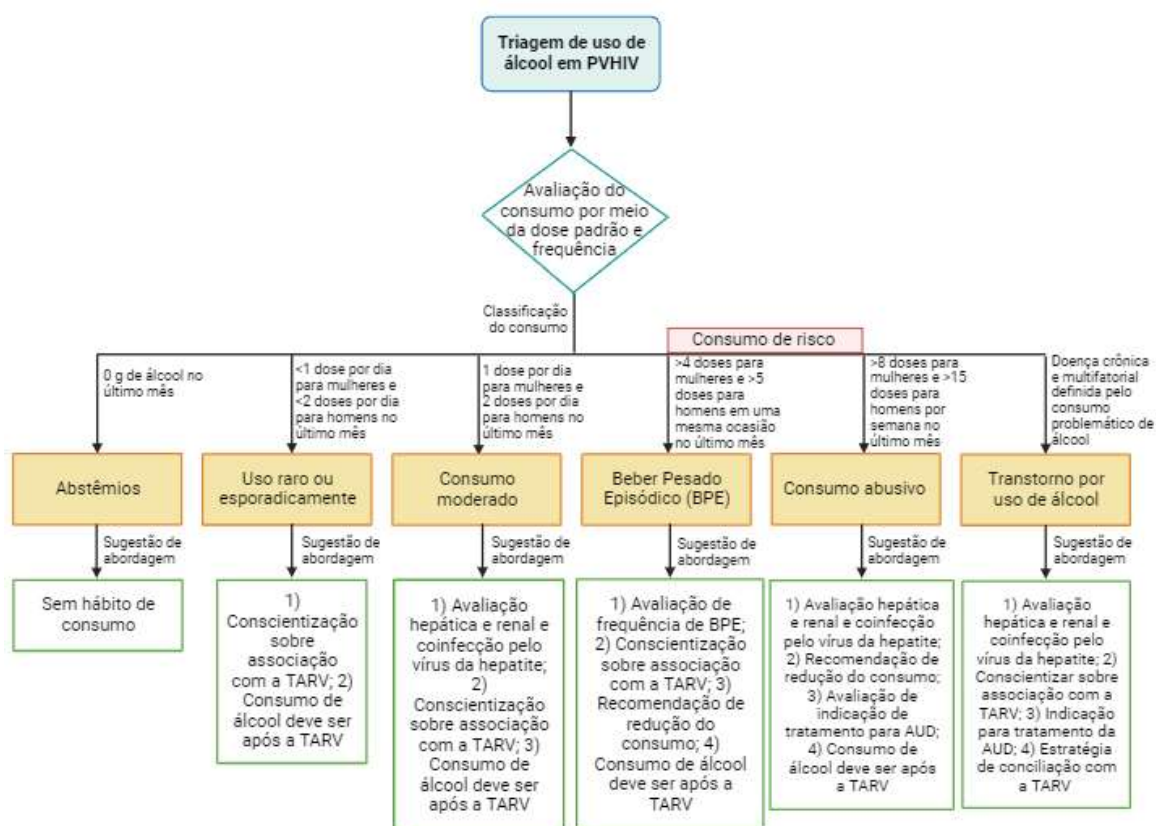


Figura 10. Fluxograma terapêutico para triagem de padrão de consumo de álcool, manejo da PVHIV e elaboração de estratégias de redução de danos e de melhoria da TARV. Fonte: Acervo pessoal, feito com a plataforma BioRender, 2023.

9. CONCLUSÃO

A partir do levantamento e análise crítica dos dados obtidos, baseada nos objetivos propostos, o presente trabalho permite concluir que o consumo de álcool e principalmente seu abuso está associado ao risco aumentado de infecção pelo HIV e ao agravamento dos parâmetros da infecção durante o tratamento com antirretrovirais. As interações entre o álcool e a TARV vão além da piora do quadro pela inflamação e danos teciduais causados pelo álcool, pois podem ocorrer interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre os fármacos da TARV inicial e o etanol, principalmente em esquemas que possuem efavirenz.

Em caso de indicação de tratamento para padrão de consumo abusivo de álcool, a avaliação quanto às interações entre TARV e medicamentos antialcoólicos deve ser minuciosa de modo a evitar que as interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas interfiram na segurança e eficácia dos esquemas terapêuticos. Apesar do foco deste trabalho ser discutir estratégias de redução de danos quando há uso de álcool por PVHIV, no caso de uso de medicamentos para abuso de etanol, a abstinência é recomendada como forma de reduzir os efeitos adversos do tratamento.

O consumo de álcool durante o tratamento do HIV ainda é pouco estudado, apesar do tratamento contínuo e não haver cura para a infecção. Da mesma forma ocorre no contexto do manejo do abuso de álcool, pois, apesar do consumo difuso desta substância no Brasil e no mundo, o tratamento com os fármacos dissulfiram, acamprosato ou naltrexona não estão previstos na RENAME e nem os registros dos três estão ativos junto à Anvisa.

A infecção pelo HIV sempre esteve na vanguarda de muitas mudanças no cenário da saúde e nos avanços científicos e sociais, inclusive com políticas de redução de danos e prevenção da transmissão, haja visto que hoje existem diversas classes terapêuticas e protocolos de tratamento que garantem qualidade e expectativa de vida ao paciente. O mesmo pode ser dito para o profissional farmacêutico, pois está apto

para atuar tanto no cuidado, desde o seguimento até a dispensação, e na inovação, seja na descoberta de fármacos até o desenvolvimento de medicamentos.

A perspectiva deste projeto de elaborar estratégias para a atenção farmacêutica baseadas na redução de danos do abuso de álcool surge como forma de prevenir a falha virológica no contexto do tratamento do HIV, de fortalecer a atuação clínica do farmacêutico e de conscientizar sobre o manejo não violento do abuso de álcool e até de outras drogas de abuso. A promoção do uso racional de medicamentos e a atuação privativa do farmacêutico em toda a cadeia dos medicamentos também envolve a atualização sobre o que impacta o tratamento, como contexto social e uso de drogas.

10. REFERÊNCIAS

Azar, M.M. et al. **A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care utilization.** Drug Alcohol Depend. 2010.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas - Bulário Eletrônico.** 2023. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>>. Acesso em: 01 de outubro de 2023.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas - Medicamentos.** 2023. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: 01 de outubro de 2023.

Brasil. **Decreto Nº 6.117, de 22 de maio de 2007.** Diário Oficial da União. Poder Executivo. 23 de maio de 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Álcool e redução de danos: uma abordagem inovadora para países em transição** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. 1. ed. em português. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

Brunton, L.L. Chabner, B.A. Knollmann, B.C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman.** [Tradução: Langeloh, A. et al.; Revisão técnica: Fonseca, A.L. da]. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

Canidate, S.S. et al. **The Relationship of Alcohol to ART Adherence Among Black MSM in the U.S.: Is it Any Different Among Black MSM in the South?**. AIDS Behav. 2021.

Cederbaum, A.I. **Alcohol metabolism**. Clin Liver Dis. 2012.

Centro de Informações sobre Saúde e Álcool. **Entenda a diferença entre consumo abusivo de álcool e dependência**. 2022. Disponível em: <https://cisa.org.br/sua-saude/informativos/artigo/item/369-entenda-a-diferenca-entre-consumo-abusivo-de-alcool-e-dependencia?_gl=1*170w3sf*_ga*MTg2NTAzMjUwNy4xNjk1NTY5MjI5*_ga_TSHP4LHTKN*MTY5NTU2OTIyOS4xLjEuMTY5NTU3MDc3Ni4xNS4wLjA>. Acesso em: 27 de agosto de 2023a.

Centro de Informações sobre Saúde e Álcool. **Existem medicamentos para o tratamento do alcoolismo?**. 2022. Disponível em: <<https://cisa.org.br/sua-saude/informativos/artigo/item/363-existem-medicamentos-para-o-tratamento-do-alcoolismo#:~:text=Ela%20atua%20farmacologicamente%20como%20um,ao%20uso%20de%20subst%C3%A2ncias%20alco%C3%B3licas>>. Acesso em: 1 de março de 2023b.

Costa, R.A.R. et al. **Diretrizes para o Exame Toxicológico de Quantificação de Etanol em Sangue (alcoolemia)**. Versão 1. Sociedade Brasileira de Toxicologia. Sociedade Brasileira de Ciências Forenses. Outubro, 2020.

Crane, H.M. et al. **Drug and alcohol use among people living with HIV in care in the United States by geographic region**. AIDS Care. 2021.

Collins, S.E. et al. **Combining behavioral harm-reduction treatment and extended-release naltrexone for people experiencing homelessness and alcohol use disorder in the USA: a randomised clinical trial**. Lancet Psychiatry. 2021.

Cook, R.L. et al. **Reduction in Drinking was Associated With Improved Clinical Outcomes in Women With HIV Infection and Unhealthy Alcohol Use: Results From a Randomized Clinical Trial of Oral Naltrexone Versus Placebo**. Alcohol Clin Exp Res. 2019.

Duko, B. Ayalew, M. Ayano, G. **The prevalence of alcohol use disorders among people living with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis**. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2019.

DURAMED PHARMACEUTICALS, INC. **REVIA® (naltrexone hydrochloride tablets USP) 50 mg**. 2013.

Edelman, E.J. et al. **Efficacy of Extended-Release Naltrexone on HIV-Related and Drinking Outcomes Among HIV-Positive Patients: A Randomized-Controlled Trial.** AIDS Behav. 2019.

Edelman, E.J. et al. **Integrated stepped alcohol treatment for patients with HIV and at-risk alcohol use: a randomized trial.** Addict Sci Clin Pract. 2020.

Elliott, J.C. et al. **Reasons for limiting drinking in an HIV primary care sample.** Alcohol Clin Exp Res. 2014.

Elliott, J.C. et al. **Psychosocial Factors Associated with Problem Drinking Among Substance Users with Poorly Controlled HIV Infection.** Alcohol Alcohol. 2018.

Elliott, J.C. et al. **The roles of heavy drinking and drug use in engagement in HIV care among hospitalized substance using individuals with poorly controlled HIV infection.** Drug Alcohol Depend. 2019.

Estados Unidos. **Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025.** 9ª Edição. Dezembro de 2020.

Farhadian, N. et al. **Effectiveness of naltrexone treatment for alcohol use disorders in HIV: a systematic review.** Subst Abuse Treat Prev Policy. 2020.

Farmanguinhos. **Efavirenz 600mg - Comprimidos revestidos.** 2021a.

Farmanguinhos. **Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina 300 mg + 300 mg - Comprimidos revestidos.** 2021b.

Feaster, D.J. et al. **A randomized controlled trial of Structural Ecosystems Therapy for HIV medication adherence and substance abuse relapse prevention.** Drug Alcohol Depend. 2010.

Gaddini, G.W et al. **Alcohol: A Simple Nutrient with Complex Actions on Bone in the Adult Skeleton.** Alcohol Clin Exp Res. 2016.

Gause, N.K. et al. **Association between change in self-efficacy to resist drinking and drinking behaviors among an HIV-infected sample: Results from a large randomized controlled trial.** J Health Psychol. 2018.

Glasner, S. et al. **Preliminary Efficacy of a Cognitive Behavioral Therapy Text Messaging Intervention Targeting Alcohol Use and Antiretroviral Therapy Adherence: A Randomized Clinical Trial.** PLoS One. 2020.

Gonzales, P. et al. **Safety of oral naltrexone in HIV-positive men who have sex with men and transgender women with alcohol use disorder and initiating antiretroviral therapy.** PLoS One. 2020.

Grodensky C.A. et al. **Systematic review: effect of alcohol intake on adherence to outpatient medication regimens for chronic diseases.** J Stud Alcohol Drugs. 2012.

Guy, A.A. et al. **Discrimination and alcohol problems among heavy drinking HIV-positive men who have sex with men: The buffering effect of a brief Motivational Intervention to reduce alcohol use.** Drug Alcohol Depend. 2022.

Hasin, D.S. et al. **Reducing heavy drinking in HIV primary care: a randomized trial of brief intervention, with and without technological enhancement.** Addiction. 2013.

Kelso, N.E. Sheps, D.S. Cook, R.L. **The association between alcohol use and cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review.** Am J Drug Alcohol Abuse. 2015.

Korthuis, P.T. Lum, P.J. Vergara-Rodriguez, P. Ahamad, K. Wood, E. Kunkel, L.E. Oden, N.L. Lindblad, R. Sorensen, J.L. Arenas, V. Ha, D. Mandler, R.N. McCarty, D. CTN-0055 CHOICES Investigators. **Feasibility and safety of extended-release naltrexone treatment of opioid and alcohol use disorder in HIV clinics: a pilot/feasibility randomized trial.** Addiction. 2017.

LAFEPE. **Dolutegravir sódico 50 mg - Comprimidos revestidos.** 2023.

Lyu, P. et al. **Alcohol Consumption and Risk of Liver Fibrosis in People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Front Immunol. 2022.

Martinis, B.S. et al. **Toxicologia forense.** Editora Blucher, 2018. pg 102-124.

McCance-Katz, E.F. et al. **Untreated HIV infection is associated with higher blood alcohol levels.** J Acquir Immune Defic Syndr. 2012.

McCance-Katz, E.F. et al. **Interaction of disulfiram with antiretroviral medications: efavirenz increases while atazanavir decreases disulfiram effect on enzymes of alcohol metabolism.** Am J Addict. 2014.

Merck S/A. **CAMPRAL® (acamprosate calcium) Delayed-Release Tablets 333 mg.** 2003.

Ministério da Saúde. **Consumo abusivo de álcool aumenta 42,9% entre as mulheres.** 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2019/julho/consumo-abusivo-de-alcool-aumenta-42-9-entre-as-mulheres#:~:text=Dados%20in%C3%A9ditos%20do%20Minist%C3%A9rio%20da,uso%20abusivo%20de%20bebida%20alco%C3%B3lica>>. Acesso em: 27 de agosto de 2023.

Ministério da Saúde. **Definição - Transtornos por uso de álcool no adulto.** Disponível em:

<<https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/transtornos-por-uso-de-alcool-no-adulto/definicao/>>. Acesso em: 06 de outubro de 2023.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. **Drinking Levels Defined**. 2023. Disponível em: <<https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>>. Acesso em: 27 de agosto de 2023.

Niel, M. da Silveira, D.X. **Drogas e Redução de Danos: uma cartilha para profissionais de saúde**. Programa de Orientação e Atendimento a Dependentes (PROAD). Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Ministério da Saúde. São Paulo, 2008.

Richards, V.L. et al. **Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial of Naltrexone Among Women Living With HIV: Correlations Between Reductions in Self-Reported Alcohol Use and Changes in Phosphatidylethanol**. Alcohol Clin Exp Res. 2021a.

Richards, V.L. et al. **Impact of Reduction in Drinking vs. complete Cessation on the Severity and Type of Alcohol-Related Problems in Women Living with HIV**. Subst Use Misuse. 2021b.

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. **ANTIETANOL (dissulfiram) 250 mg**. 2019.

Scott-Sheldon, L.A. et al. **Alcohol use and sexual risk behaviors among individuals infected with HIV: a systematic review and meta-analysis 2012 to early 2013**. Curr HIV/AIDS Rep. 2013.

Shuper, P.A. Joharchi, N. Rehm, J. **Lower Blood Alcohol Concentration Among HIV-Positive Versus HIV-Negative Individuals Following Controlled Alcohol Administration**. Alcohol Clin Exp Res. 2018.

Trius-Soler, M. et al. **Biomarkers of moderate alcohol intake and alcoholic beverages: a systematic literature review**. Genes Nutr. 2023.

UNAIDS. **Fact Sheets 2022 - Estatísticas Globais do HIV**. 2022. Disponível em: <https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2022/07/2022_07_27_Factsheet_PT.pdf>. Acesso em: 21 de janeiro de 2023.

Underwood, M.L. Park, B. Uebelhoer, L.S. Gu, G. Kunkel, L.E. Korthuis, P.T. Cook, R.R. Sekaly, R.P. Ribeiro, S.P. Lancioni, C.L. **Chronic Alcohol Exposure Among People Living with HIV Is Associated with Innate Immune Activation and Alterations in Monocyte Phenotype and Plasma Cytokine Profile**. Front Immunol. 2022.

University of Liverpool. **HIV Drug Interactions**. Disponível em: <<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>>. Acesso em: 01 de outubro de 2023.

Vagenas, P. et al. **The Impact of Alcohol Use and Related Disorders on the HIV Continuum of Care: a Systematic Review : Alcohol and the HIV Continuum of Care**. Curr HIV/AIDS Rep. 2015.

Wang, Y. et al. **Phosphatidylethanol in Comparison to Self-Reported Alcohol Consumption Among HIV-Infected Women in a Randomized Controlled Trial of Naltrexone for Reducing Hazardous Drinking**. Alcohol Clin Exp Res. 2018.

Woolf-King, S.E. et al. **A conceptual model of alcohol use and adherence to antiretroviral therapy: systematic review and theoretical implications for mechanisms of action**. Health Psychol Rev. 2022.



Geovana Stefani Garcia
16/10/2023



Tania Marcourakis
16/10/2023